

Alapító elnök:
FARSANG CSABA, NAGY JUDIT

Szerkesztőbizottság társelnökei:
DE CHÂTEL RUDOLF, TÚRI SÁNDOR

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

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

Főszerkesztő:
RADÓ JÁNOS

Felelős szerkesztő:
ALFÖLDI SÁNDOR

Társszerkesztők:
PÉCSVÁRADY ZSOLT, REUSZ GYÖRGY

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA

A Magyar Hypertonia Társaság és a Magyar Nephrologiai Társaság lapja

ISSN 1418 477X

A Hypertonia és Nephrologia szerkesztőség címe:

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

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

Mobil: (+36) 30 992-8538

E-mail: sandor.alfoldi@gmail.com

Szerkesztő: Vincze Judit, illusztráció: Ángyán Gergő

Borítóterv: Gál Tibor

Nyomdai előkészítés: VincArtGroup, Creo Kft.

Megjelenik kéthavonta.

A társaságok tagjai számára ingyenes.

A társaságon kívüli megrendelők számára az éves előfizetési díj összege: 9500.- Ft + postaköltség.

Példányonkénti ára: 2250.- Ft + postaköltség.

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

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

A lapot kiadja:

MEDINTEL Egészségügyi Szakkönyvkiadó Kft.

1138 Budapest, Váci út 132/a Tel.: 239-5319 Fax: 340-1788

Felelős kiadó: Gál Tibor

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

Tartalom / Content

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2009; 13 (6):249-296.

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK / REVIEW ARTICLES

- Az új hypertonia kezelési irányelvek legfontosabb üzenetei
Main messages of new Hungarian Hypertension Guidelines
Farsang Csaba, Kiss István 251
- Ásványvízfogyasztás Magyarországon – kinek miért és miért ne javasoljuk ?
Consumption of mineral water in Hungary: to whom is it recommended and to whom it is not
Kiss István, Görgényi Frigyes, Kerkovits Lóránd 259

NEMZETKÖZI FELHÍVÁSOK / INTERNATIONAL CALL FOR ACTION

- Diabetic kidney disease: Act now or pay later
November 11, 2009
Robert C Atkins and Paul Zimmet 270

EREDETI KÖZLEMÉNYEK / ORIGINAL ARTICLES

- Funkcionális genetikai polimorfizmusok jelentősége kis születési súlyú koraszülöttek perinatalis akut veseelégtelenségben*
Significance of genetic polymorphisms in perinatal acute renal failure of low birth weight preterm infants
Vásárhelyi Barna, Treszl András. 273
- A komorbiditás és az egészséggel kapcsolatos életminőség összefüggései krónikus vesebetegek körében*
Comorbidity and quality of life in chronic kidney disease patients
Mucsi István, Molnár Miklós Zsolt, Szeifert Lilla, Novák Márta. 280
- A szérumlipidszintek és a nephropathia diabetica korai stádiumának összefüggése 1-es típusú diabetes mellitusban
Plasma lipids may have a role in the development of the early stages of diabetic nephropathy in type 1 diabetes mellitus
Lengyel Zoltán, Vörös Péter, Halászlaki Csaba, Mihály Mária, Németh Csilla,
Dolgos Szilveszter, Hohmann Zsuzsa 287

TÁRSASÁGI HÍREK / PÁLYÁZATOK 292

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

Az új hypertonia kezelési irányelvek legfontosabb üzenetei

Main messages of new Hungarian Hypertension Guidelines

Farsang Csaba¹, Kiss István²

Főv. Szent Imre Kórház, Belgyógyászati Szakmák Mátix Intézete, ¹Kardiometabolikus Centrum és ²Nephrológia-Hypertonia Profil

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2009; 13 (6):251-258.

ÖSSZEFOGLALÁS 2009-ben a magyar Hypertonia Társaság az Európai Hypertonia Társaság szakértői munkacsoportjával és a IV. Terápiás Konszenzus konferencián elfogadottakkal összhangban megjelentette az új Hypertonia Irányelveket. Ebben megerősíti a korábbi irányelvek legfontosabb ajánlásait, de több új megállapítást is tesz. Hangsúlyozza, hogy minden hypertoniás beteg vérnyomást 140/90 Hgmm alá kell csökkenteni, de megjegyzi, hogy időskorban erre vonatkozó evidenciák hiányosak. A nagykockázatú / diabetese betegekben a vérnyomást az optimális szinthez közeli értékre kell csökkenteni, de nincs kellő bizonyíték arra nézve, hogy minden esetben 130/80 Hgmm alá kellene csökkenteni. Felhívja a figyelmet arra, hogy coronariabetegekben nem javasolt a vérnyomást 120/70 Hgmm alá csökkenteni, mert fokozódhat a coronariaesemények kockázata, de proteinúriás (>1 g/24 óra) vesebetegekben a célvérnyomás továbbra is >125/75 Hgmm. A nagyon idős (>80 év) betegek vérnyomáscsökkentő kezelése egyértelműen javasolt a perindopril + indapamid kombinációval (HYVET vizsgálat) szerzett kedvező tapasztalatok alapján. Az ONTARGET vizsgálat adatai bizonyítják az ARB telmisartan egyenértékűségét az ACE-gátló remiprillel a cardiovascularis prevencióban. Az öt nagy gyógyszer csoport (diuretikum, béta-blokkoló, kalciumantagonista, ACE-gátló, ARB) mellett megjelent az első direkt renin antagonist (aliskeiren). E szerek vérnyomáscsökkentő hatékonysága nem tér el, ezért továbbra is javasoltak az antihypertensív terápia elkezdésére és tartós folytatására, de hangsúlyozni kell, hogy a különböző gyógyszerek hatása/preventív effektusa között különbség van, ezért az individualizált kezelés sokkal hangsúlyosabbá vált.

Kulcsszavak: hypertoniabetegség, szakmai irányelvek, klinikai vizsgálatok, kardiovaszkuláris kockázatértékelés, individualizált gyógyszeres kezelés

SUMMARY The Hungarian Society of Hypertension, in agreement with the European Society of Hypertension and with the IVth Hungarian Therapeutic Consensus Conference, published its new Hypertension Guidelines. This document justifies many respects of the previous guidelines, but it also gives new recommendations. It stresses that blood pressure should be decreased below 140/90 mmHg in all hypertensive patients, but emphasizes that evidence for the elderly hypertensives are scarce. The blood pressure of high risk / diabetic patients should be close to the optimal level, but no compelling evidence is available for decreasing blood pressure below 130/80 mmHg. Guidelines do not recommend decreasing blood pressure below 120/70 mmHg in patients with coronary artery disease because of the risk of increasing frequency of coronary events, but stresses that blood pressure target is <125/75 mmHg in patients with proteinuria (>1 g/24hr). In the very elderly (>80 yrs old) patients antihypertensive therapy with perindopril + indapamide is strongly recommended on the basis of the HYVET study. Results of the ONTARGET study justified the non-inferiority of telmisartan with ramipril in cardiovascular prevention. In addition to the five main classes of antihypertensive drugs (diuretics, beta-blockers, calcium antagonists, ACE-inhibitors, ARBs) the first direct renin inhibitor aliskiren has been registered. These drugs are not different in their antihypertensive effi-

Levelezési cím:

Prof. Dr. Farsang Csaba
Főv. Szt. Imre Kórház
Kardiometabolikus Centrum
1115 Budapest, Tétényi u. 12-16.
e-mail: hunghyp@t-online.hu

RÖVID TARTALOM

Bevezetés
Epidemiológia
Kardiometabolikus kockázat
Hypertoniás betegek kezelése
Rizikófaktorok terápiaja
(javasolt kockázatcsökkentő
beavatkozások)
Antihypertensív terápia
Antihypertensív terápia egyes
társbetegségek esetén

cacy, therefore they are suitable for the initiation and long-term continuation of anti-hypertensive therapy, but it should be stressed that their hypotensive /preventive effects are different therefore more emphasis should be put on individualisation of anti-hypertensive therapy.

Key words: hypertension, guidelines, randomized clinical trials, estimated cardiovascular risk, individualized antihypertensive therapy

BEVEZETÉS

Azt, hogy a magas vérnyomású betegeket kezelni kell úgy, hogy csökkentjük a vérnyomást, két nagy amerikai vizsgálat (*HDFP, VA Study*) bizonyította be, azonban sokáig tartotta magát az a nézet, hogy a diastolés vérnyomás csökkentése a lényeges, az emelkedett systolés vérnyomással nem kell törődni. A *SHEP vizsgálat* elsőként egyértelmű bizonyítékot adott az izolált systolés vérnyomás kezelésének kedvező organoprotektív hatására vonatkozóan. Ezek az alapvetően fontos tanulmányok teremtették meg az alapját annak, hogy a magas vérnyomású betegek kezelésére szakmai irányelveket lehessen megfogalmazni. Az első hipertonia irányelvet Amerikában tették közzé 1976-ban (*JNC-I*), melyet három-négyévenként újabb kiadás követett, utoljára 2007-ben a *JNC-VII* látott napvilágot. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) és a Nemzetközi Hypertonia Társaság (ISH) első alkalommal 1999-ben publikálta közös Irányelveit, az *Európai Hypertonia és Kardiológus Társaság közös Irányelvei (ESH/ESC)* 2003-ban jelent meg először, melyet 2007-ben követett a kiegészített, átírt második kiadása.

Az 1993-ban megalakult *Magyar Hypertonia Társaság (MHT)* először 1996-ban tette közzé (1) a magas vérnyomású betegek diagnosztikájára, terápiájára és gondozására vonatkozó irányelveit (a továbbiakban *Irányelvek*), melyet azóta rendszeresen, általában évente felújított, bővített formában jelentek meg az időközben megjelent fontos publikációk adatainak alapján. A szakmai irányelvek később kiegészült a Társaságunk által és keretében megszervezett hipertoniaellátó rendszer (*Országos és Regionális Centrumok, Decentrumok és Szakambulanciák*) szervezeti felépítésére, követelményrendszerére és működésére vonatkozó szakmai elvekkel. Mindezek

hivatalos elismerést is kaptak azáltal, hogy a Belgyógyász Szakmai Kollégium is jóváhagyta, s az Egészségügyi Minisztérium is megjelentette az Egészségügyi Közlönyben. Az *Irányelvek* utolsó (2008. január) megjelenése óta számos jelentős nemzetközi vizsgálat (*ASCOT, ACCOMPLISH, ADVANCE, HYVET, ONTARGET, TRANSCEND, PROFESS, JIKEL, JATOS*) új eredményeit ismertük meg, s új hatásmechanizmusú gyógyszer (a direkt renininhibitor *aliskiren*) is hozzáférhetővé vált/válik a nemzetközi és a hazai piacon. Ezek szükségessé tették a 2007. évi *Irányelvek* újragondolását az Európai Hypertonia Társaságban (2) és ezzel összhangban szükségessé vált a hazai *Irányelvek* bizonyos mértékű megváltoztatása, bővítése, egyes részeinek hangsúlyosabbá tétele.

Az alábbiakban összefoglaljuk az MHT szakmai irányelveinek 2009. évi legfontosabb üzeneteit, hangsúlyozva a szükségessé vált változásokat (3).

EPIDEMIOLOGIA

Sajnos továbbra is hangsúlyoznunk kell, hogy a nemzetközi adatok szerint a hipertonia incidenciája 1990-2000 között 27%-kal, prevalenciája 5,6%-kal növekedett. A nemzetközi és hazai epidemiológiai vizsgálatok egyértelműen az egyre nagyobb mértékű súlygyarapodás, illetve az elhízás hipertóniát elősegítő hatását bizonyították: hazánkban az elhízás a férfi hipertóniások 68,52%-ában, a hipertóniások 78%-ában észlelhető. A Magyar Hypertonia Társaság Hypertonia Regiszterének elsősorban az „*Éljen 140/90 alatt*” Programból származó adatai (4, 5) is megerősítik a testtömeg, a testmagasság, a BMI, illetve a vérnyomás közötti pozitív korrelációt. Több, nagy nemzetközi felmérés bizonyította már, hogy az obesitas lesz ko-

runk egyik legfontosabb világszerte. Az önmagában is nagy kardiovaszkuláris kockázati tényezőnek számító 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) legfontosabb rizikófaktora is az elhízás. Nem meglepő tehát, hogy a diabetes incidenciája is fokozódik. Tovább rontja az életkilátásokat az is, hogy a diabetest megelőző állapotok (magasabb éhomi vércukorszint, csökkent glükóztolerancia) is jelentősen fokozzák a kardiovaszkuláris morbiditást és mortalitást.

Magyarországon a kardio- és cerebrovaszkuláris betegségek továbbra is nagyon gyakoriak. Az Európai Unióban belül a születéskor várható élettartam tekintetében férfiaknál és nőknél Litvánia és Lettország után Magyarországon a legrosszabbak a mutatók. A 45 évnél idősebb férfiakban és nőkben a keringési rendszer betegségeinek nagyarányú emelkedése észlelhető. Nőknél a halálozás 58%-a, férfiaknál 45%-a a keringési rendszer betegségeivel függ össze. Ez azért is tragikus, mert a hipertonia megfelelő kezelésével a kardiovaszkuláris mortalitás 21%-kal csökkenthető, a gyorsabb vérnyomáskontroll 45%-kal csökkenti a stroke, 24%-kal a myocardialis infarctus mortalitását, 34%-kal a szív-éltelenség miatti hospitalizáció kockázatát.

Kiemelten kell tehát hangsúlyoznunk, hogy a kardiovaszkuláris betegségek morbiditási és mortalitási mutatóinak a *Szív és Érendszerei Nemzeti Programban* meghirdetett javítása, a népbetegségnek számító hipertonia korai felismerése és hatékony kezelése nélkül nem lehet eredményes (6, 7).

KARDIOMETABOLIKUS KOCKÁZAT

Az ESH/ESC 2007-es Irányelveinek újragondolásakor egyértelműen fontosnak tartottuk a rizikófaktorok és a tünetmentes szervkárosodások (*subclinical organ damage*) jelentőségét hangsúlyozni a diagnosztika területén is. A IV. Magyar Terápiás Konszenzus Konferencia (2009. november) állásfoglalása (8) tükröződik az MHT 2009-es Irányelveiben is, mely összhangban van az ESH metabolikus szindrómáról szóló állásfoglalásával (2009. szeptember), mely a diabetes

mellitust és a metabolikus szindrómát is a nagy kockázatú kategóriába sorolta. Külön meghatározta a globális kardiometabolikus kockázatot is az alábbiak szerint. Nagy kockázatúnak tekintendő az egyén, ha van legalább három hagyományos kockázati tényezője (dohányzás, hasi elhízás, hipertónia, hypercholesterinaemia és/vagy magas LDL-C, alacsony HDL-C) és legalább egy kockázati eleme a „reziduális” rizikófaktorok közül is. Utóbbiak között említendő a szénhidrát-anyagcsere zavara (magas éhgyomri vércukorszint vagy csökkent glükóztolerancia), emelkedett posztprandiális trigliceridszint, kórosan magas húgysavérték, alvási apnoe, az inzulinrezisztencia (clamp, HOMA), a gyulladás (hsCRP), a prothromboticus állapot jelzői (fibrinogén, PAI-1, homocisztein), az apoB, Lp(a) és apoA1. Nagy a kockázat még abban az esetben is, ha a számított SCORE érték kisebb mint 5%, hiszen nemcsak a SCORE-ban számításba vett rizikófaktorokat vesszük számításba. Fontosnak tartjuk megjegyezni, hogy a „reziduális kockázatok” egy része – kellő evidencia, illetve technikai lehetőségek híján – ma még nem részei a mindennapos hazai orvosi kockázatfelmérésnek.

2008-ban megjelent a hipertónia kialakulásának kockázatát előre jelző Framingham pontrendszer, amely egymásra épülően a systolés vérnyomást, a nemet, a testtömeg-indexet, a diastolés vérnyomást, a dohányzást és a szülői magas vérnyomását veszi figyelembe. A pontrendszer előrejelző értékét európai populáción is igazolták.

Az *Irányelvekben* részletesen kitérünk az ún. *Reynold's risk score*-ra. Ez a modell, mely a nőkre és a férfiakra külön algoritmust használ, az alábbi tényezőket tartalmazza: életkor, systolés vérnyomás, hsCRP, össz- és HDL-koleszterin, dohányzás, Hb A1c (csak, ha diabeteses a vizsgált egyén) és korán fellépő myocardialis infarctus a családban. Epidemiológiai számítások szerint megbízható előnyt/főlényt mutatott a *Framingham kockázatértékeléssel* és az *ATP-III besorolással* szemben, ugyanis a rizikókatégoriákat jobban szétválasztja egymástól: a kis, kö-

zepes-I, közepes-II és nagy kockázatú besorolás a 10 éven belüli 5% alatti, 5–10% közötti, 10–20% közötti és 20%-nál nagyobb kardiiovaszkuláris kockázatot jelenti.

HYPERTONIÁS BETEGEK KEZELÉSE

Fontos továbbra is hangsúlyozni, hogy a hypertoniás beteg kezelésének és tartós gondozásának elsődleges célja, a kardiometabolikus kockázat lehető legnagyobb mértékű csökkentése, a kardio-, reno-, cerebrovaszkuláris események, a kóros metabolikus állapotok (diabetes mellitus, dyslipidaemia, hyperurikaemia) által okozott morbiditás és mortalitás megelőzése, az élettartam meghosszabbítása és az életminőség javítása vagy további romlásának megakadályozása. Ez megköveteli az összes felismert rizikófaktor elleni komplex küzdelmet, valamint a célszervkárosodások és a társbetegségek gyógyítását is az eredményes vérnyomáscsökkentés mellett (2, 3, 12).

Mindenek előtt meg kell határozni a beteg teljes (globális) kardiometabolikus kockázatát. Ez dönti el, hogy a beavatkozások stratégiai megtervezésében

- a *nagy és a nagyon nagy többletkockázatú csoportban* azonnali gyógyszeres antihypertensív terápia javasolt, a rizikófaktorok lehetőség szerinti eliminálása és a társbetegségek kezelése mellett,
- a *közepes többletkockázatú csoportban* 3-6 hónapig a nem gyógyszeres kezelés mellett a vérnyomás rendszeres ellenőrzése javasolt, s a gyógyszeres vérnyomáscsökkentés csak ennek eredménytelensége esetén szükséges, vagy
- a *kis többletkockázati csoportban* a beteg 6-12 hónapig történő rendszeres megfigyelése javasolt, a gyógyszeres kezelés megkezdése előtt.

Fontos felhívni a figyelmet arra is, hogy milyen gyakoriságú legyen a beteg ellenőrzése akkor, ha nem kezdünk gyógyszeres terápiát.

RIZIKÓFAKTOROK TERÁPIÁJA (JAVASOLT KOCKÁZATCSÖKKENTŐ BEAVATKOZÁSOK)

Az *Irányelvekben* részletesen kitérünk a hipertónia mellett egyidejűleg fennálló rizikófaktorokra irányuló kezeléssel. Itt nem foglalkozunk az anti-diabetikus és húgysavcsökkentő kezeléssel, csupán felhívjuk a figyelmet arra, hogy a megfelelően karbantartott szénhidrát- és húgysavanyagcsere jelentősen hozzájárul a hypertoniás betegek életkilátásainak javulásához.

Az *antithromboticus kezelésre* javasoljuk

- napi egy alkalommal 50-100 mg **aspirin** (acetilszalicilsav) adását azoknak a hypertoniás betegeknek, akiknek korábbi kardiiovaszkuláris eseményük volt, vagy akiknek a vese-funkciója károsodott, ha a vérnyomás már stabilan beállt. Javasoljuk 50 évnél idősebbeknek is, ha nagy, vagy nagyon nagy többletkockázatuk van a koszorúér-betegségre és ha nincs gasztrointesztinális vagy egyéb vérzés veszélye. Az aspirin este történő bevételéhez hozzájárulhat a vérnyomáscsökkentő kezelés eredményességéhez.

A *koleszterincsökkentő kezelés* azoknak javasolt, akik

- vagy a nagy kockázatú kategóriába tartoznak (kardiiovaszkuláris betegségben, diabetes mellitusban, krónikus veseelégtelenségben szenvedők, illetve tünetmentes nagy kockázatú egyének) és életmód-változtatás után is 4,5 mmol/l feletti a szérumkoleszterin- és/vagy 2,5 mmol/l feletti az LDL-koleszterinszintjük,
- vagy nagyon nagy kockázatúak és a szérum koleszterin a 3,5 mmol/l-es, az LDL-koleszterin a 1,8 mmol/l-es célérték felett marad,
- vagy közepes kockázatúak (kettő vagy több rizikófaktor, a kardiiovaszkuláris Framingham pontrendszer szerint 15–20% között, SCORE 3–4%) és koleszterinszintjük 5 mmol/l, LDL-koleszterinszintjük a 3 mmol/l felett marad,
- kis többletkockázat esetén (0-1 kockázat, Framingham pontrendszer szerint 15% alatt, SCORE 3%

alatt) csak 6,5 mmol/l feletti szérumkoleszterin-szint esetén javasolt gyógyszeres kezelés,

- nagy kardiiovaszkuláris kockázatú (Framingham pontrendszer szerint >20%, SCORE szerint $\geq 5\%$), kardiiovaszkuláris eseménymentes hypertoniás betegeknek akkor is indokoltnak tartjuk a statin kezelés mérlegelését, ha a szérum koleszterin és LDL-koleszterin-szint nem emelkedett. A legnagyobb mértékű mortalitáscsökkenés a koleszterin szintézisét gátló szerekkel (statinok) érhető el.

ANTIHYPERTENSIV TERÁPIA

A kezelés célja a normális vagy optimális vérnyomás elérése. Kiemelten hangsúlyozzuk, hogy fontos a beteg életvitelének és kezelésének irányítása során a beteg számára szóbeli és írásos információkat adni, a felmerült kérdéseket megválaszolni. Pontos információt kell adni a vérnyomásról, a hypertoniáról, a rizikófaktorokról és a prognózisról, a terápia által nyújtott előnyökről, annak kockázatáról, esetleges mellékhatásairól.

Javasolható, hogy minden hypertoniás betegben az elérendő célvérnyomás 120–140/70–80 Hgmm között legyen. Ezt alátámasztó evidenciák időskorban (>65 év) azonban még hiányosak. Ugyanakkor vesekárosodás esetén a vérnyomás csökkentése 110/60 Hgmm-ig nefroprotektív hatásúnak bizonyult. Az ESH 2007-ben megjelent irányelveinek újraértékelésével (2009) összhangban tehát fontos megjelölni azt a vérnyomáértéket is, aminél alacsonyabbra aggályos a vérnyomást csökkenteni. Elsősorban a nagykockázatú coronariabetegek esetén fontos, hogy a vérnyomást ne csökkentsük 120/70 Hgmm-es szint alá, mert az ennél alacsonyabb vérnyomás esetén a nagyszámú betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatok post-hoc analízise szerint fokozódott a koszorúér események kockázata.

A *nemfarmakológiai kezelés* hatásával és módzataival számos előző útmutató foglalkozott, az elvek lényegében nem változtak. Továbbra is kiemelt jelentőségű a sófogyasztás csökkentése,

amely primer és szekunder prevenció „értékű”. A Magyar Hypertonia Társaság társadalmi összefogást javasol az élelmiszeripari és feldolgozóipari változtatások – a sófelhasználás csökkentése – érdekében.

A sport és a hypertonia kapcsolata. A rendszeres edzés sportáganként eltérő módon csökkenti a nyugalmi vérnyomást. Statikus erősport (súlyemelés, bodybuilding, dobóatléta) esetén a vérnyomás emelkedik, ezzel szemben a dinamikus erősportok (cselgáncs, karate, bokszt) csökkentik a vérnyomást. Állóképességi sportok (kerékpár, öttusa, evezés, kajak kenu, úszás, vízilabda) és vízi sportok esetén azonban férfiakban a nem sportolókkal összehasonlítva nagyobb a vérnyomás. A dinamikus sportok, így a labdajátékok (labdarúgás, kosárlabda, röplabda, tenisz), illetve a gyorsasági, (atlétika, magas- és távolugrás, vívás), és esztétikai (aerobik, torna, ritmikus sportgimnasztika, tánc, szinkronúszás) sportot végzők esetén egyértelműen csökken a vérnyomás.

Nem ajánlható, hogy hypertoniás beteg ellenőrzés nélkül kezdjen testedzést. Hypertoniás egyéneknek közepes intenzitással naponta (!) 35–40 percen át végzett fizikai aktivitás javasolt. Elsősorban gyors séta (6 km/h feletti sebességgel), könnyű testi munka, kocogás, kerékpározás, fiatalabbnak a csapatsportok közül a foci, kézilabda, röplabda, illetve az egyéni sportok közül a tenisz, golf, lovaglás ajánlott, mely tevékenységek nem járnak hirtelen vérnyomás növekedéssel és folyamatos ellenőrzés mellett biztonságosan végezhetőek.

Gyógyszeres antihypertensív kezelés nagy kardiometabolikus kockázat esetén már emelkedett normális vérnyomás esetén is ajánlható a nemfarmakológiai kezelés mellett. Ezt a véleményt azonban csak az esetkontrollos tanulmányok és metaanalízisek, illetve *post-hoc* analízisek adatai támasztják alá, közvetlen bizonyítékok még nincsenek.

A napi egyszeri adagolású, 24 óránál hosszabb hatású készítmények alkalmazása javasolt. Az ilyen készítmények javítják a betegek együttműködés-

si készségét, aminek következtében egyenletesebben, hatékonyabban csökken a vérnyomás.

A nagy többletkockázatú betegek esetén vagy mindenképp, ha a vérnyomás 20/10 Hgmm-rel magasabb a célértéknél rögtön kombináció/fix kombináció alkalmazása javasolt. Törekednünk kell a vérnyomás mielőbbi (lehetőleg egy hónapon belüli) normalizálására. Hatásosabb, ezért célszerűbb a terápiát kiegészíteni egy másik hatástani csoportba tartozó gyógyszerrel, mint az eredeti készítmény adagját tovább emelni, mert ekkor lényegesen jobban csökken a vérnyomás, s a két szer egymás mellékhatásait is gátolhatja.

A béta-blokkolók (BBL) vérnyomáscsökkentő hatásossága nem tér el a többi antihypertensív szerétől, ezért továbbra is választhatók a hypertoniás betegek kezelésére, de tudni kell, hogy kardiiovaszkuláris *primer* preventív hatásuk a stroke-ot kivéve (ez a hatásuk is gyengébb, mint egyéb antihypertensív hatású szereké) nem bizonyítható, és előnytelen metabolikus hatásuk van. A béta-blokkolók (a carvedilol és a nebivolol, és bizonyos mértékben a bisoprolol és a tartós hatású metoprolol kivétel) csökkentik az inzulinérzékenységet, fokozzák a diabetes mellitus incidenciáját különösen thiazid diuretikummal együtt adva, ezen kívül testsúlynövekedést és erectilis diszfunkciót okozhatnak, és kismértékben a húgysavszintet is növelhetik. Ezért alkalmazásuk csak akkor javasolt, ha a hypertonián kívül egyéb indikációjuk is van (pl. szívelégtelenség, coronariabetegség, bizonyos ritmuszavarok, hyperthyreosis, aortaaneurysma, alfa-blokkolókkal együtt phaeochromocytomában), vagy ha a kombinált kezelés részeként adásuk a célvérnyomás elérése miatt szükséges. Hatásosak és ezért feltétlen indikáltak a myocardiuminfarctus szekunder prevenciójára.

Több randomizált, kontrollált vizsgálat bizonyította hypertoniás betegekben a diuretikumok (DIU), a kalciumantagonisták (CCB), az ACE-gátlók és az angiotenzinreceptor-blokkolók (ARB) kedvező preventív hatását a cerebro-reno-kardiiovaszkuláris morbiditásra és a mortalitásra. A

nagykockázatú betegcsoportban az *ONTARGET* vizsgálat bizonyította a telmisartan egyenértékűségét a ramiprilrel a kardiovaszkuláris prevencióban.

Az *Irányelvek* fontos feladata, hogy az időközben megjelent antihypertensív gyógyszerekre vonatkozó legfontosabb ismereteket is közzé tegye. 2007 óta világszerte – és hazánkban is – törzskönyvezték egy új antihypertensív gyógyszer-csoport, a direkt renin-inhibitorok (DRI) első tagját, az aliskirent.

A DRI-k a reninhez kapcsolódva gátolják az angiotenzinogen kötődését, így az angiotenzin-I termelődését a plazmában és a sejtmembránban levő prorenin–renin receptorhoz kötődött renin gátlásával a szövetekben is. Az első, a klinikumban is alkalmazható DRI az aliskiren, napi 150–600 mg-os dózisban igen tartósan (>2 hét) csökkenti a vérnyomást és a plazma renin-aktivitást. Ez a jelenleg ismert legtartósabb hatású vérnyomáscsökkentő szer, mellékhatásainak gyakorisága és súlyossága nem tér el a placeboétól. A diuretikumhoz, a CCB-hez, az ACE-gátlóhoz, az ARB-hez adva a vérnyomáscsökkentő hatás fokozódik. Csökkenti a balkamra-hypertrophiát, s kedvező hatású szívelégtelenségben is. Ezt a csökkenő BNP- és NT-pro-BNP-

szint jelzi. 2-es típusú diabetes mellitus esetén az optimális, és ARB-vel (100 mg losartan) kiegészített kezeléshez adva csökkenti a proteinuriát és a vesefunkció romlásának (GFR) progresszióját (9).

A kombinációs kezelés számos lehetséges variációja közül a nemzetközi szakértői véleménnyel (12) és az ESH újragondolt Irányelveivel (2) egyetértésben a hazai *Irányelvek* szerint is a preferálandó kombinációk a következők:

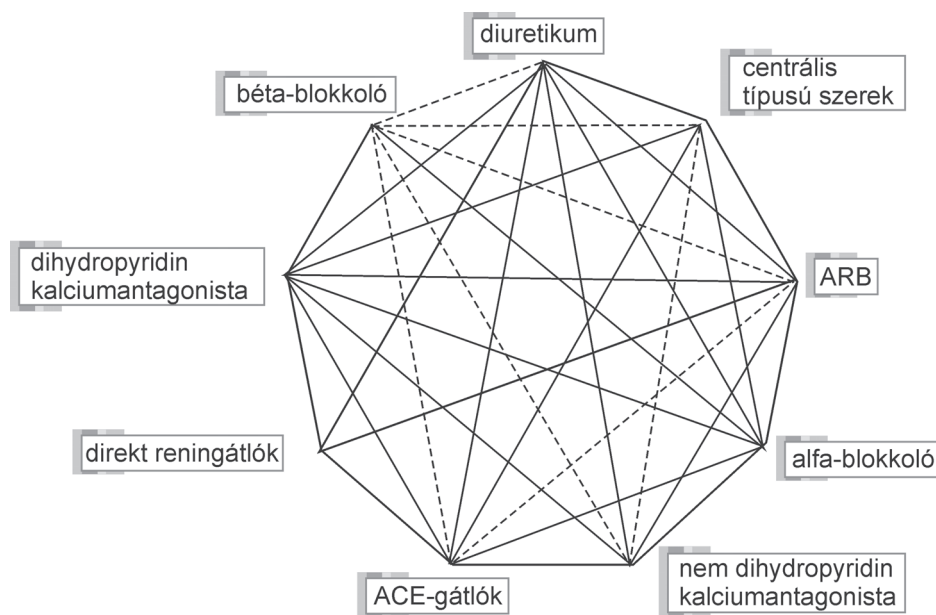
- DIU + ACE-gátló
- DIU + ARB
- DIU + CCB
- ACE-gátló + CCB (hazai és nemzetközi vizsgálatokban ez a leggyakrabban alkalmazott kombináció), de
- az ARB + CCB kombináció is – elsősorban hatásossági vizsgálatok alapján – megalapozott.

A különböző betegcsoportokban a fenti kombinációkkal végzett összehasonlító vizsgálatok a szervprotektív, morbiditást és mortalitást csökkentő hatását jól dokumentálták, azonban a különböző kombinációk eredményessége eltérő volt. A teljességre nem törekedve néhány, véleményünk szerint fontos vizsgálatot önkényesen kieme-

lünk. A hypertóniás és balkamra-hypertrophiás betegekben az ARB (+DIU) számos tekintetben előnyösebbnek bizonyult, mint a BBL+DIU (*LIFE vizsgálat*), a CCB (+ ACE-gátló) is előnyösebb volt, mint a BBL (+DIU) (*ASCOT vizsgálat*), az ACE-gátló + CCB előnyösebb volt, mint az ACE-gátló + DIU (*ACCOMPLISH vizsgálat*). Ugyanakkor hangsúlyozzuk, hogy az ACE-gátló (perindopril) + DIU (indapamid) kiváló preventív hatásának bizonyult a stroke-on átesett (*PROGRESS vizsgálat*), a T2DM-ban szenvedő (*ADVANCE vizsgálat*) és a 80 évnél idősebb (*HYVET vizsgálat*) betegekben.

Az *Irányelvek* gyógyszeres terápia fejezete kiegészült a már hazánkban is törzskönyveztett direkt renin-gátló aliskirennel. Ennek megfelelően a hypertóniás betegek kezelésében hatékonyan alkalmazható gyógyszer-csoportok kombinációs lehetőségei nonaéder formájában kerültek ábrázolásra a korábbi irányelvben szereplő nyolcszög helyett (1. ábra) (9).

Az MHT 2009-es irányelvekben a már tárgyaltakon kívül részletesen foglalkozunk a hypertóniás betegek kezelésére alkalmazható gyógyszerek farmakokinetikai és farmakodinámiás interakcióival, ezek mindennapi jelentőségével, a szekunder hypertóniák di-



1. ábra. Az antihypertensív gyógyszer-csoportok lehetséges kombinációi szövődménymentes hypertóniabetegség esetén.

A folyamatos vonallal összekötött gyógyszer-csoportok kombinálása bizonyos esetekben előnyös (3). ACE= angiotenzin-konvertáló enzim, ARB=angiotenzin-II 1-es típusú receptor blokkoló

agnosztikájával és kezelésével, valamint első alkalommal a hypertoniások munkaképességének és orvosszakértői véleményezésének fontos szempontjaival.

ANTIHYPERTENSIV TERÁPIA EGYES TÁRSBETEGSÉGEK ESETÉN

Akut ischaemiás stroke-ban szenvedő betegekben a legújabb nemzetközi és hazai ajánlás szerint (10)

- 220/120 Hgmm vérnyomásérték alatt a betegek vérnyomását nem kell csökkenteni. Ennél magasabb vérnyomás esetén a csökkentés mértéke ne legyen 20%-nál nagyobb az első 2 órában; általánosan elfogadhatónak tartják az ilyen értékek kb. 15%-kal történő csökkentését a stroke-ot követő 24 óra során.
- Thrombolysis esetén a vérnyomás célértéke alacsonyabb, 185/110 Hgmm alatt van. Ez az ajánlás azonban tapasztalati és nem vizsgálati evidenciákon nyugszik.
- Azonnali vérnyomáscsökkentés javasolt egyidejű akut myocardialis infarctus, szívelégtelenség, akut veselégtelenség, hypertensiv encephalopathia, aortaív-dissectio (ekkor kontrollált hypotensio – systolés vérnyomás <90 Hgmm – a cél!) esetén.

Haemorrhagiás stroke esetén azonnali kismértékű (20%/2 óra) vérnyomáscsökkentés indokolt. Sajnos nem igazolódott, hogy az intenzívebb (140/90 Hgmm-ig) vérnyomáscsökkentés a károsodás mértékét vagy a mortalitást tekintve előnyösebb lenne a kevésbé intenzív (160/100 Hgmm) terápiánál (*INTERACT* vizsgálat).

A javasolt antihypertensiv szerek: labetalol, esmolol, enalaprilát, hydralazin és nitroglycerin. Stroke után a vérnyomás néhány nap múlva spontán csökken. Ha nem, akkor az antihypertensiv kezelés elkezdendő. A preferált antihypertensiv szerek: az ACE-gátlók/ARBk, a thiazid diuretikumok (különösen az indapamid) és a kalciumantagonisták.

A stroke-prevenció hypertoniás betegekben az antihypertensiv kezelés legeredményesebb fejezete. Az *Irányelvek* hangsúlyozzák, hogy a legfonto-

sabb a vérnyomás normalizálása. Az egyes antihypertensiv szerek és kombinációik stroke-preventív hatásában különbség mutatkozik. A diuretikumok, kalciumantagonisták, angiotenzinreceptor-blokkolók és ACE-gátlók preventív hatása jól dokumentált, míg a béta-blokkolók kevésbé voltak hatékonyak. Nem ilyen egyértelmű a helyzet a szekunder stroke-prevenció esetében. A stroke-on átesett egyénekben a diuretikum indapamid effektusát (*PATS*), az angiotenzinreceptor-blokkoló losartan hatását (*LIFE*), az eprosartanét (*MOSES*) is kontrollált, randomizált vizsgálat bizonyította, és egyértelműen kedvező eredményeket ismertettek a perindopril + indapamid kombinációval (*PROGRESS*) nemcsak hypertoniás, hanem normotensiv betegekben.

További kedvező adatok ismeretesebbek a statinok és a trombocytággregációt gátló szerek stroke-preventív hatására vonatkozóan is.

Krónikus vesebetegség és hypertonia. A hypertonia, diabetes mellitus és az obesitas népbetegséggé válásával, valamint a korszerű kezelési lehetőségek élethosszabbító eredményeképpen egyre gyakoribbá válik a szövődményesen kialakuló krónikus vesebetegség. Ennek jelzőtünete lehet a glomerulusfiltráció (GFR) csökkenése, mely a nephropathia-nephrosclerosis kialakulásának indikátora. Mind a vesebetegség, mind pedig a veselégtelenség súlyosságának megállapítására, mind pedig a terápia és progresszió nyomon követésére alkalmas lehet a becsült GFR (eGFR) rendszeres kiszámítása. Ma már a hazai laboratóriumok 60%-a megadja a szérumkreatinin vizsgálat kérésekor az eGFR értékét is, melynek 60 ml/perc alatti értékénél már jelentősen fokozódik a kardiovaszkuláris kockázat. Hasonlóan fontos a microalbuminuria, illetve proteinuria vizsgálata a hypertoniás betegek kardiovaszkuláris kockázatbecslésekor és a renalis progresszió mérésekor. A legjelentősebb renalis célszervvédelem a célérték elérése vérnyomáscsökkentés, amely diabetes mellitusban és vesebetegségben 130/80 Hgmm alatt van (11). Ennek elérésére a betegek túlnyomó többségében leg-

alább három vérnyomáscsökkentő szer kombinálására van szükség, ami alapesetben az ACE-gátló/ARB + kalciumantagonista + diuretikum kombinációját jelenti (heti). Számos nemzetközi vizsgálat eredménye alapján a microalbuminuria és a proteinuria csökkentésére az ACE-gátló + ARB szerek kombinációja előnyös lehet, azonban e kombináció tartós renoprotektív hatásának bizonyítására további bizonyítékok szükségesek, mert az *ONTARGET* vizsgálat e kombináció értékét erősen megkérdőjelezte, bár a vizsgálat nem volt erre a kérdésre specifikálva. Az emberek egy része só érzékeny, veséjük kevésbé képes kiválasztani a nátriumot. A nátriumfogyasztás megszorításának – a só (NaCl) fogyasztásának csökkentése – igen jelentős vérnyomáscsökkentő hatása van középkorúakban, idősökben, valamint hypertoniásokban, cukorbeteggekben, illetve krónikus vesebeteggekben.

Diabetes és hypertonia. E két betegség együttes előfordulása a globális kardiovaszkuláris kockázat jelentős növekedésével jár, így minden diabeteses hypertoniás beteg a nagy vagy a nagyon nagy többletkockázatú rizikócsoportba tartozik, ezért azonnali vérnyomáscsökkentő terápiára szorul. Jelenleg még nincs bizonyíték arra, hogy a magas normális vérnyomású betegekben is indokolható-e az azonnali vérnyomáscsökkentő kezelés. Az ESH szakértői vélemény alapján, ha e betegekben már igazolt a kardiovaszkuláris vagy renalis szövődmény/társbetegség, akkor javasolható a vérnyomáscsökkentő gyógyszer adása.

A cukorbeteg hypertoniájának kezelési célértéke <130/80 Hgmm, renalis károsodás (proteinuria >1 g/nap) esetén azonban 125/75 Hgmm-nél kisebb érték elérésére kell törekedni. Ezt támasztja alá az *ADVANCE* vizsgálat post-hoc analízise, mely szerint legnagyobb nefroprotekció (proteinuria-csökkenés) a 110 Hgmm-es systolés vérnyomású csoportban volt.

A betegek jelentős hányadában kettsős, olykor hármas vagy többszörös kombináció alkalmazása válik szükségessé, melyet ilyen esetekben az antihypertensiv terápia megkezdésére is

alkalmazhatunk. Az alkalmazott gyógyszer-kombinációban ACE-gátló, ARB- vagy DRI mindenképpen szerepeljen. A megkívánt vérnyomáscélérték elérése érdekében kis dózisu, thiazid típusú diuretikum (a közel neutrális anyagserehatása miatt az indapamid előnyben részesítendő), vagy kalciumantagonista (a tartós hatású verapamil proteinurát csökkentő hatása előnyösebbnek tűnik, mint a dihidropyridineké) kombinálása kívánatos. Szükség esetén a kezelést ki kell egészíteni harmadik szerrel (pl. ACE-gátló / ARB / DRI + diuretikum + kalciumantagonista) is. Speciális indikáció (ISZB, myocardialis infarctus utáni állapot, szívelégtelenség) esetén béta-blokkoló javasolt. A terápiás kombináció részeként az inzulinrezisztenciára gyakorolt kedvező hatása miatt az imidazolin I-1-receptor agonista (moxonidin, rilmenidin), illetve az alfa-1-adrenoceptor-blokkoló (doxazosin) szerrel történő kombinálásra is szükség lehet, különösen a fokozott szimpatikus tónusú, illetve a benignus prostatahyperplasiában szenvedő betegekben.

Fontos hangsúlyozni, hogy cukorbeteggekben a globális kardiovaszkuláris kockázat csökkentésére az antihypertensív kezelésen túl törekedni kell az optimális anyagsere-egyensúly elérésére, a betegek többségében társuló lipideltérések korrekciójára (sztatinok indikáltak), illetve a fokozott kardiovaszkuláris kockázatú betegekben a fokozott thrombogen állapot gyógyszeres kezelésére (aspirin, clopidogrel) is.

Terhesség és hypertonia. Hypertoniás terhések esetében az egyéb kórképek-nél gyakrabban kell számolni a potenciálisan letális anyai szövődmenyek (eclampsia, agyvérzés, abruptio placentae, disszeminált intravaszkuláris koaguláció (DIC), súlyos májkárosodás, HELLP szindróma) kialakulásával. Sajnos még nem alakult ki egységes gyakorlat és vélemény sem a kezelés szükségességét és hasznosságát, sem az alkalmazandó szereket illetően. Minden irányelv és gyógyszer-alkalmazási szabályzat szerint az ACE-gátlók és az ARB-k (és feltehetően a DRI is) a terhességben kontraindikáltak, mivel magzati vesefejlődési rendelle-

nességet okozhatnak. Az eddigi vizsgálatok szerint az alfa-methyl dopa, a béta-blokkolók és a Ca-csatorna-blokkolók a súlyos hypertoniák gyakoriságát terhességben is csökkentik, de nem befolyásolják szignifikánsan a pra-eclampsziák előfordulását. Az alfa-methyl dopa biztonságos és hatékony szer. Terhességben az összes gyógyszer közül a legtöbb tapasztalatot e szerrel ismertettek. A béta-blokkolók csökkenthetik a magzatok súlyát és növelhetik az intrauterin retardatio gyakoriságát. A Ca-csatorna-blokkolók közül korábban a nifedipint, napjainkban az amlodipint vizsgálták leggyakrabban. Egyedül adva biztonságosnak tűnik, főleg a terhesség második trimeszterétől. Az alfa- és béta-receptor-blokkoló labetalollal történt kezelés a methyl dopával azonos eredményt mutatott.

Hypertonia időskorban. A kérdés fontosságára utal, hogy az európai időskorú népességben 70%-ánál több a 140/90 Hgmm-t elérő vagy meghaladó vérnyomásúak aránya, és jellemző a kezelést jelentősen befolyásoló komorbiditás, ezen belül is kiemelt fontosságú a veseműködés, a cerebrális és a coronariakeringés zavara. Kiemelten fontos kérdés az a tapasztalat, hogy a romló kognitív funkció miatt romlik a beteg terápiás együttműködése.

A terápiában a diuretikumok és a kalciumantagonisták a korábbi életszakaszokhoz képest előnyösebben alkalmazhatók. Az ACEi és ARB szerek itt is hatékonyak, kísérő betegségek

(vese) és szövődmenyek (stroke) esetében a preferáltság hasonló a korábbi életszakaszokhoz. A béta-receptor-blokkoló szerek, ha egyéb indikációjuk (pl. coronariabetegség, szívelégtelenség) nincs, nem javasoltak. Az alfa-receptor-blokkoló adása előnyös benignus prostatahyperplasiában, azonban a balkamra-kontraktilitás romlása esetén nem javasolt. A nagyon idős (>80 év) betegek antihypertensív kezelésére a *HYVET* vizsgálat alapján a perindopril + indapamid kombináció alkalmazása a sokirányú (mortalitást és morbiditást csökkentő) kedvező hatása miatt javasolt.

Hypertoniás sürgősségi állapot. Hypertoniás krízis esetén a kezelést perccen belül nemcsak el kell kezdeni, hanem a szükséges célvérnyomást is el kell érni. Az alkalmazandó gyógyszer ezért parenterális legyen, mindig egyénre szabottan, az egyes hypertoniás sürgősségi állapotoknak megfelelően, az 1. táblázat szerint.

Az elsősegélynyújtás után a további 6-24 órás megfigyelés sürgősségi, vagy intenzív osztályon szükséges.

Hypertonia perioperatív állapotban. A perioperatív időszak (műtét előtt 2 nappal, műtét alatt és utána 7 napig) stresszhatásának következtében friss hypertonia, illetve a kezelt hypertonia akut rosszabbodása egyaránt megfigyelhető. A vérnyomás rendezése a műtét sürgősségének figyelembe vételével történjen (urgens vagy elektív műtét). Azok a betegek, akiknek vér-

1. táblázat. Hypertoniás sürgősségi állapotok kezelési lehetőségei

Klinikai kép	Ajánlott szer	Nem ajánlott/kontraindikált
hypertoniás krízissel fenyegető állapot	per os gyógyszeres kezelés folytatása, esetleg captopril szétrágva lenyelve	nifedipin
akut coronaria szindróma	nitroglycerin, esmolol, labetalol	kalciumantagonisták
akut balkamra-elégtelenség	enalapril, fenoldopam, nitroglycerin, urapidil, natrium-nitroprussid	labetalol, kalciumantagonisták
akut aortadissectio	esmolol, labetalol, natrium-nitroprussid, nitroglycerin, urapidil	béta-blokkolók önmagukban
eclampsia	urapidil, MgSO ₄	enalaprilat
akut uraemia	dialízis, fenoldopam, urapidil, verapamil, nifedipin, enalaprilat (ha nincs vesearteria-stenosis)	nátrium-nitroprussid

nyomása >180/110 Hgmm, a célvérnyomás eléréséig nem engedhetők elektív műtetre. Amennyiben a beteg tartós béta-blokkoló kezelésben részesült, azt a perioperatív időszakban is (a műtét napján is!) folytatni kell.

Urgens műtét esetén, ha vérnyomás >180/110 Hgmm, akkor akut, parenterális, ellenőrzött mértékű vérnyomáscsökkentés szükséges (urapidil, esmolol, metoprolol, labetalol, nitroglycerin), de a középnyomás leg-

feljebb 25%-kal csökkenthető! Figyelembe kell venni azt is, hogy urgens műtét akut stresszhatása növeli a vérnyomást, azonban ezt maga a narkózis bevezetése gyorsan megszüntetheti.

Irodalom

1. A hipertonia ellátás szakmai és szervezeti irányelvei. Szerk: Farsang Cs, Kiss I, Szegedi J. LAM 1996; 6(Suppl. 2):3-20.
2. Mancia G, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27:2121-2158.
3. A hypertoniabetegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei. A Magyar Hypertonia Társaság állásfoglalása és ajánlása. 9. kiadás. Szerk.: Kiss I. Írta a Magyar Hypertonia Társaság Szakmai Irányelvek Bizottsága (MHT-SZIB). *Hypertonia és Nephrologia* 2009; 13 (S2):81-168.
4. Kiss I, Jánosi I, Kékes E. Mi jellemzi a hypertoniás betegeket Magyarországon? Adatok a Magyar Hypertonia Társaság Hypertonia Regiszter vizsgálatából. I. rész. *Háziorvos Továbbképző Szemle*, 2003; 8:771-774.
5. Kékes E, Jánosi I, Kiss I. Mi jellemzi a hypertoniás betegeket Magyarországon? Adatok a Magyar Hypertonia Társaság Hypertonia Regiszter vizsgálatából. II. rész. *Háziorvos Továbbképző Szemle*, 2004; 9:61-62.
6. Kékes E, Schanberg Zs, Pál L, de Châtel R, Farsang Cs, Kiss I. Kardiovaszkuláris rizikó a magyarországi hipertoniás betegekben – A Magyar Hypertonia Társaság „Éljen 140/90 Hgmm alatt” mozgalmanak első eredményei. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2006; 11:474-480.
7. Kiss I. A Szív és Érendszeri Nemzeti Program jelentősége és lehetőségei. *Hypertonia és Nephrologia* 2009; 13:69-74.
8. A IV. Magyar Kardiovaszkuláris Terápiás Konszenzus Konferencia. Romics L, Szollár L, Farsang Cs, Karádi I, Merkely B, Kiss I. MOTESZ Interdiszciplináris Fórum, 2009. november 6.
9. Kiss I. Direkt reninátlók a cardiovascularis-renalis kockázat és betegség progresszió csökkentésében és kezelésében. *Hypertonia és Nephrologia* 2009; 13:189-192.
10. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee, Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008, http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO08_Guidelines_Original_english.pdf
11. Kiss I. Kockázat és célértékek hypertonia betegségben: vérnyomás, mikroalbuminuria, glomerulus filtrációs ráta. *Hypertonia és Nephrologia* 2008; 12:3-6.
12. Farsang C, Nadich-Brule L, Avogaro A, Östergren J, Verdecchia P, Maggioni A, van de Borne P, Lins R, Roca-Cusachs A. Where are we with the management of hypertension? From science to clinical practice. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009; 11:66-73.

Ásványvízfogyasztás Magyarországon – kinek miért és miért ne javasoljuk ?

Consumption of mineral water in Hungary: to whom is it recommended and to whom it is not

Kiss István^{1,2}, Görgényi Frigyes, Kerkovits Lóránd¹

¹Dél-budai Nephrológiai Központ (Főv. Önk. Szent Imre Kórház, B.Braun Avitum Hungary Zrt.),

²Geriatríai Tanszéki Csoport (Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Sz. Belgyógyászati Klinika)

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2009; 13 (6):259-269.

ÖSSZEFOGLALÁS A természetes ásványvíz természetes állapotában emberi fogyasztásra szánt, egy meghatározás szerint hivatalosan elismert víz, amelynek ásványianyag- és nyomelem-tartalma következtében egészségügyi szempontból előnyös tulajdonságai lehetnek. A felszín alatti ásványvizeink kezelés nélkül kerülnek palackozásra, mintegy félezer kútból és forrásból. Ma elsősorban a biológiai vízigény kielégítésére fogyasztunk ásványvizet. A hazai „germán típusú”, nagyobb ásványianyag-tartalmú ásványvizek mellett a jövőben remélhetőleg előtérbe kerülnek az alacsony sótartalmú „mediterrán típusú” ásványvizek. Magyarországon a javasolt 6 g/nap alatti só fogyasztás helyett 15 g/nap feletti mennyiséget fogyasztunk. Az élelmiszerek sótartalmának csökkentésével, az elfogyasztott sómennyiség csökkentésével a vérnyomás emelkedését és a szív és érrendszeri események kockázatát lehet mérsékelni. A Magyar Hypertonia Társaság önálló programként hirdeti meg a 2010. évre a sófogyasztás jelentősebb mértékű csökkentését, melynek része lehet az alacsony nátriumtartalmú ásványvizek fogyasztása is.

Kulcsszavak: ásványvíz, só fogyasztás, hipertonia betegség, krónikus veseelégtelenség

SUMMARY Natural mineral water is officially approved for regular human consumption. Due to its mineral and microelement content it may have advantageous characteristics for health. The Hungarian mineral waters from about half thousand springs and wells are bottled without any further preparation. Mineral waters are consumed mainly for meeting biological demand. Hopefully, in addition to the domestic, „german type” mineral waters containing high amount of minerals, the consumption of „mediterranean type” waters with lower mineral content would be preferred in the future. Salt intake in Hungary is greater than 15 g/day instead of the recommended amount of less than 6 g/day. The increase in blood pressure and cardiovascular risk can be reduced by lowering salt content of foods and salt intake. For the year 2010 the Hungarian Society of Hypertension announces an independent program of substantially lowering of salt intake. A part of this program is to promote the consumption of low salt mineral waters.

Key words: mineral water, salt consumption, hypertension, chronic renal insufficiency

Levelezési cím:

Dr. Kiss István
Főv. Szt. Imre Kórház
Belgyógyászati Szakmák Mátrix Intézete,
Nephrologia-Hypertonia Profil
1115 Budapest, XI. Tétényi u. 12-16

RÖVID TARTALOM

A „vizek” története
(ivóvíz, gyógyvíz, ásványvíz)
Ásványvíz-szabvány és
„ásványvíz-jog”
Ásványvizek és fogyasztásuk
Magyarországon
Az ásványi anyagok szerepe és
jelentősége a szervezetben
Ásványvízfogyasztás hipertonia-
betegségben, cukorbetegségben
és krónikus vesebetegségben,
veseelégtelenségben

„Az teszi széppé a sivatagot – mondta a kis herceg –,
hogy valahol egy kutat rejt....”

Antoine de Saint-Exupéry: A kis herceg

A „VIZEK” TÖRTÉNETE (IVÓVÍZ, GYÓGYVÍZ, ÁSVÁNYVÍZ)

„Minden dolog alapeleme a víz.” Ezt már a Hét Bölcs egyike, Thales (i.e. 650–560) természetfilozófus is felismerte. Az emberiség legősibb hagyományai is fellelhető a víz négy kultikus funkciója. Elsősorban az anyagi létezés kezdetét kapcsolják a kultúrák a víz eleméhez. Az „Ősvíz” az „Élet vizének” is nevezik, amelyből az egész létezés megszületett. A megtermékenyített petesejtből is vízben (magzatvízben) fejlődik az embrió. Ebből következik másik jelentése, a megtermékenyítő víz, amit „Égi viznek” is szoktak aposztrofálni. A következő kultikus funkciója a megtisztulás eszköze, mint a „Keresztelő víz”, majd a regenerálódás, vagyis az újjászületés elemeként zárja a sort.

Az élet eredete a vízben keresendő. A víz kialakulása eredményezte bolygónk növény- és állatvilágának megjelenését és az ember fejlődését. Ebből adódóan az élő szervezet alapja is a víz. A szervezet víztartalma a csecsemőkortól az öregedéssel folyamatosan csökken, de így is egy 75 kg-os felnőtt víztartalma átlagosan 50 liter. Évente közel 1000 liter folyadékot iszunk meg, és egész életünk folyamán összesen 200 kg „közetet” is elfogyasztunk a vízben oldott ásványi anyagok formájában.

Száz évvel ezelőtt nyugodtan ihatunk volna a Balaton vagy a Duna vizéből, de ma már meg kell gondoljuk, hogy ihatunk-e egy erdei forrásból. A hazai vízkészletek kiemelkedő méretűek, de a Kárpát-medence vízgyűjtő szerepe miatt Magyarország kiszolgáltatott a környező országok vízgazdálkodásának. Az ivóvizet fizikai, kémiai és mikrobiológiai módszerekkel állítjuk elő és ezt követően kerülnek a vezetékes hálózatba.

A gyógyvizeket elsőként *Hippokratész* (i.e. 470–377) rendszerezte eredetük és hőmérsékletük szerint. Magyar-

országon *Gheorgius Wernher* ismertette elsőként (1594) a hazai hévizeket és fürdőket. A vízterápia gyógymódként való felhasználását jelentősen elősegítette *Winzenz Priessnitz* munkássága az 1830-as években.

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

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

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

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

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

A felszín alatti ásványvizeink kezelés nélkül kerülnek palackozásra, mintegy félezer kútból és forrásból. A természetes ásványvíz „természetes állapotában emberi fogyasztásra szánt, egy meghatározás szerint hivatalosan elismert víz, amely ásványianyag- és nyomelem-tartalma, valamint egyéb összetevőinek következtében egészségügyi szempontból előnyös tulajdonságokkal rendelkezik és egyértelműen megkülönböztethető az ivóviztől.” Általában csak a vízkivételi hely

közelében szabad palackozni, és a vízhez csak szén-dioxid hozzáadása engedhető meg. Tilos fertőtlenítő eljárást alkalmazni, de a vas- és kénvegyületek, mangán és arzén eltávolítása megengedett (1).

A Csillaghegyi ásványvizet már valószínűleg az ősember is kedvelte, a rómaiak pedig a vizet bevezették a mai Óbuda területére is. A *Balfi* ásványvizet Marcus Aurelius korában már itták (Kr.u. 180). A kékkúti „Anna forrás” (*Theodora*) első írásos nyomát kétezer évvel ezelőtt állított oltárköveken megtalálhatjuk. *Moha* neve az 1370-ből származó Codex Diplomaticusban fordult elő először és 1374-ben kelt az a jelentés, amely Moha határjeleként jelöli meg az „Aldou kuth”-at. *Evlia Cselebi* írt a székesfehérvári vizekről, és e vizekről Mátyás kódexei is említést tesznek. A budai források vizéről *Edward Browne* angol orvos írt (1668). *Parád* vize a XVIII. században vált ismertté. Mária Terézia 1763-ban kötelezte a megyei és városi orvosokat a területükön az ásványvizek összeírására és elemzésére. 1812-ben a kancellária elrendelte az ásványvizek adatainak összegyűjtését. Ezekből az adatokból írta meg 1829-ben *Kitaibel Pál* hidrográfiáját. A Magyar Tudományos Akadémia pályázatát *Török József* debreceni református főiskola professzora nyerte meg, az ásványvizek gyógyjavallatairól (1848).

ÁSVÁNYVÍZ-SZABVÁNY ÉS „ÁSVÁNYVÍZ-JOG”

A víz jog a társadalmi-gazdasági fejlődés rendkívül korai szakában jelent meg az egyes ókori civilizációkban, mivel már idejekorán felismerték a vízzel kapcsolatos tevékenységek súlyát és jelentőségét. A matematikai, csillagászati és építészeti előírások mellett megjelentek a vízre vonatkozó, vizekkel kapcsolatos rendelkezések is. Az első vízi munkák – ily módon a vizekre

vonatkozó rendelkezések is – a vizek kártételei elleni védelemre és a vizek mezőgazdasági célú hasznosítására, a hasznosítás feltételeinek megteremtésére vonatkozóan.

„Az ásványvizekre vonatkozó, jogszabályok szempontjából megkülönböztetjük: a) a sótartalmú ásványvizet, melyek a sógyedárusági szabályok alá tartoznak; b) a bányatörvényben megjelölt ásványvizet, melyek iránt a bányajog tartalmaz szabályokat és c) egyéb ásványvizet, melyek használata, készítése, forgalomba hozása különösen közegészségi szempontok szerint van szabályozva. A közegészségügyről szóló 1876. XIV. t. c. értelmében az ásványvizek töltése, tartása, a mesterséges ásványvizek készítésének módja, megjelölése stb. belügyminiszteri rendelettel szabályoztatott. Mesterséges ásványvíz csak hatósági engedély mellett, vizsgázott vegyész vagy gyógyszerész felügyelete alatt készíthető. A vízjogi törvény 1885. XXIII. törvénycikk alapján az ásványvíz-források védterület-megállapítása által a közhatóság különös védelmében részesülnek.” (2, 3).

A jogfejlődés következő állomása az 1913-as év, amikor a vizek mennyiségi védelme terén olyan új szabályozás jelent meg, mely egyben kiegészítette a vízjogról szóló alaptörvényt. Ezt alacsonyabb szinten, de további olyan

jogszabályok kiadása követte, melyek a vizek tisztításának biztosítása érdekében tartalmaztak rendelkezéseket. A második vízügyi alaptörvény (1964. IV. tv.) 1965. július 1-én lépett hatályba.

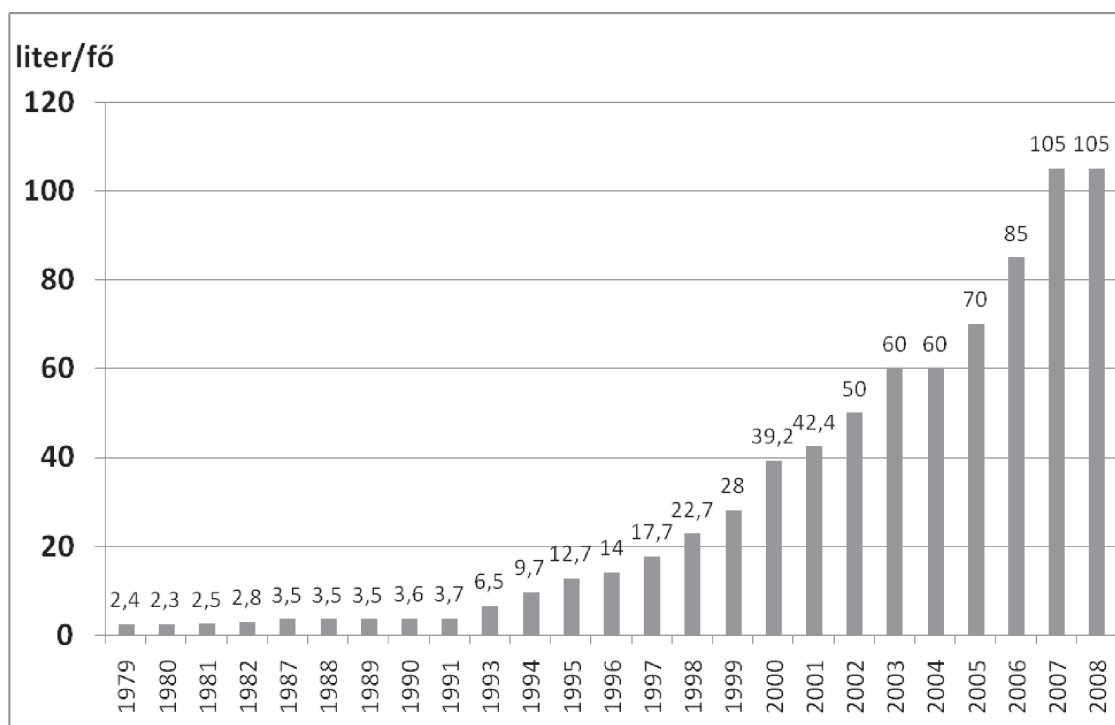
Napjaink jogalkotása is aktívan foglalkozik a természetes ásványvíz, a forrásvíz, az ivóvíz meghatározásával, palackozásával és forgalmazásával. 1997-ben az ivóvíz-, ásványvíz- és gyógyvízhasznosítást szolgáló vízbázisok védelmét kormányrendelet szabályozta (4). 1999-ben rendelet határozta meg az ásványvíz fogalmát is.

„A természetes ásványvíz olyan, természetes állapotában emberi fogyasztásra szánt, elismert (törzskönyvezett) víz, amely természetes, vagy védelmi intézkedésekkel védett, felszín alatti vízáradó rétegből származik, eredeténél fogva tiszta, mikrobiológiai szempontból nem kifogásolható, összetétele és hőmérséklete a víznyerő helyen közel állandó, vagy a természetes ingadozás határain belül van, összes ásványi anyag tartalma legalább 1000 mg/liter, vagy 500 és 1000 mg közötti ásványi anyag tartalom esetén nátriumtartalma kisebb 100 mg/liternél és legalább egy táplálkozás-fiziológiai szempontból fontos összetevője van, kezeletlen, vagy a megengedett módon kezelték és az előírt módon palackozták” (5, 6).

Ezt a meghatározást tartalmazza a magyar ásványvíz-szabvány is, és ennek határértékei megfelelnek az Európai Unió szabványának is (7, 8). A magyar rendeletek mellékletben meghatározzák a minimális összes ásványi anyag-tartalom mennyiségét, az egyes összetevők maximálisan megengedett határértékét, hasonlóan a nemzetközi egészségügyi szabványokhoz (9-13). Az ásványvizekre vonatkozó rendelet az elmúlt nyolc évben kétszer módosították. A gyógyvíz és ásványvíz meghatározás mellett bekerült a jogalkotásba az ízesített víz meghatározása is (14, 15). Az ásványvizekkel kapcsolatos szakmai és iparvédelmi feladatokat a Magyar Ásványvíz Szövetség és TermékTanács látja el (16, 17).

ÁSVÁNYVIZEK ÉS FOGYASZTÁSUK MAGYARORSZÁGON

Az elmúlt húsz évben a növekvő felhasználás és a gazdag kínálat miatt fordult a figyelem a palackozott vizek felé. Érdekes, hogy 1900-ban még az Egyesült Államokba is exportáltunk Magyarországról ásványvizet, ma pedig a hazai vizeknél gyengébb minőségű és drágább ásvány és forrásvizek importja meghaladja az exportunkat (18).



1. ábra. A magyarországi ásványvízfogyasztás alakulása 1979-2008 között (Magyar Ásványvíz Szövetség és TermékTanács)

Hazánkban, az 1960-as évek végén, az egy főre jutó ásványvízfogyasztás 2 liter/év körül volt, és ez 2003-ban már elérte az 60 litert (19). Az 1979-2008 közötti 30 év ásványvízfogyasztásának növekedését az 1. ábra összefoglalóan mutatja. A háztartások által beszerzett ásványvíz értéke meghaladta a húszmilliárd forintot. A szomjoltó italok közül legnagyobb arányban az ásványvízfogyasztása nőtt a háztartásokban, 1989-ben a magyar felnőttek 29%-a ivott szívesen ásványvizet, 2003-ban pedig már a 68%-uk. Természetesen jelentős különbségek mutathatók ki a naponta ásványvizet fogyasztók és a soha nem ivók között mindenfajta vonatkozásban. Az ásványvízfogyasztás mennyiségére és kedveltségére vonatkozóan a GfK Piackutató Intézet „Étkezési Szokások” című kutatásai (1989-2007) szolgáltatottak éves információt (20). A lakosság fele naponta fogyaszt ásványvizet. 2003-at tekinthetjük az inflexiós pontnak, azaz addig meredeken nőtt, azóta mérsékelten és a következő évtizedben pedig ellapul a görbe és 5 alkalom/hét körüli értéken fog stabilizálódni. A jövedelmi tizedek skáláját alapul véve a legnagyobb jöve-

delmi kategóriákban isznak naponta, illetve naponta többször ásványvizet.

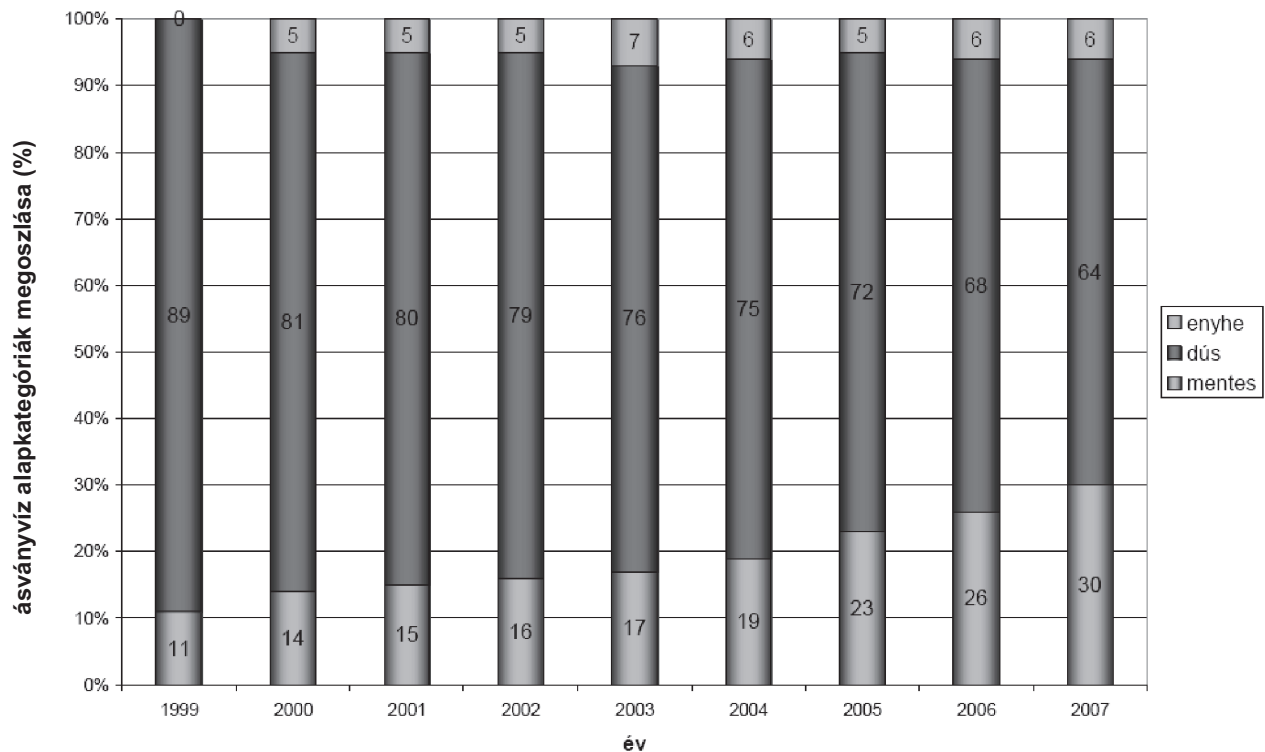
A fogyasztási szokásokat tekintve az összes palackozott ásványvíz és forrásvíz 700 millió liter volt 2005-ben és 890 millió literre nőtt 2009-re. 1990-ben ennek a 20-ad részét fogyasztottuk Magyarországon, azt megelőzően pedig csak csapvizet és szódavizet ittunk. 1997 és 2008 között az ásványvízfogyasztás a 6-szorosára nőtt, míg 2006-ig az üdítőital-fogyasztás nem változott és a gyümölcsleívás is csak kétszeresére emelkedett. Az üdítő és a gyümölcsleifogyasztás lineáris növekedést, az ásványvízfogyasztás exponenciális növekedési ütemet mutat (20-22).

Megjelentek az ásványvíznek nem nevezhető ízesített ásványvizek, az italok, amelyeken már nincs feltüntetve az ásványvízre jellemző anyagok mennyisége, ezzel szemben a mesterséges ízesítés mellett cukrot is tartalmaznak. Ezek közül a citrom és ezt követően a lime ízűnek a legnagyobb a forgalma. Lassan változik a fogyasztási szokás is a szénsavastól, az enyhén szénsavason keresztül, a szénsavmentes felé (2. ábra) (21).

Ma elsősorban a biológiai vízigény kielégítésére fogyasztunk ásványvizet. Az ásványi anyagokat optimális mennyiségben tartalmazó ásványvíz szervezetünk ionháztartására is jótékony hatással van (23). Éppen ezért is a hazai „germán típusú”, hagyományosan nagyobb ásványi anyag tartalmú ásványvizek mellett remélhetőleg előtérbe kerülnek az alacsony sótartalmú „mediterrán típusú” ásványvizek. Az ásványvíz minőségi típusokat az 1. táblázatban foglaltuk össze (17).

A hazánkban egyébként is magas konyhasó-fogyasztás miatt, hipertóniabetegségben, cukorbetegségben és krónikus veseelégtelenségben is egyértelműen előnyösebb az alacsony nátrium tartalmú (20 mg/liter alatti) ásványvizek rendszeres fogyasztása.

A Magyarországon forgalomban lévő ásványvizeket névsorba rendezve, az ásványi anyag összetétel feltüntetésével a 2/a táblázatban, a palackozott magyarországi gyógyvizeket és forrásvizeket pedig a 2/b táblázatban foglaltuk össze.



2. ábra. Az ásványvíz alapkategóriák fogyasztásának megoszlása Magyarországon (21)

1. táblázat. A forgalomban lévő ásványvizekre vonatkozó minőségi állítások és meghatározások [Fogyasztóvédelmi főfelügyelőség (17)]

Állítások	Meghatározások
csékély ásványi anyag- tartalmú	ásványianyag- artalom kevesebb mint 500 mg/liter
nagyon csékély ásványianyag-tartalmú	ásványianyag-tartalom kevesebb mint 50 mg/liter
ásványi anyagban gazdag	ásványianyag- artalom több mint 1500 mg/liter
hidrogén-karbonát-tartalmú	hidrogén-karbonát-tartalom több mint 600 mg/liter
szulfáttartalmú	szulfáttartalom több mint 200 mg/liter
kloridtartalmú	kloridtartalom több mint 200 mg/liter
kalciumtartalmú	kalciumtartalom több mint 150 mg/liter
magnéziumtartalmú	magnéziumtartalom több mint 50 mg/liter
fluoridtartalmú	fluoridtartalom több mint 1 mg/liter
vastartalmú	kétértékű vastartalom több mint 1 mg/liter
savas	szabad szén-dioxid tartalom több mint 250 mg/liter
nátriumtartalmú	nátriumtartalom több mint 200 mg/liter
alacsony nátriumtartalom	nátriumtartalom kevesebb mint 20 mg/liter

AZ ÁSVÁNYI ANYAGOK SZEREPE ÉS JELENTŐSÉGE A SZERVEZETBEN

*A víz volt ősforrása a létnek!
Mindent a víz tart fenn, ami csak van!*
J.W. von Goethe, Faust

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

Testünk „vegyi laboratóriuma” csak szerves ásványokat képes felvenni. Ezek a szerves ásványok csak élő anyagokban található meg, amelyek egykor éltek (a növényekben, zöldség,

gyümölcs, tejtermékek, hús, hal és a szárnyasok). Az ásványvizekben található szerves ásványi anyagokat az emberi szervezet nem tudja közvetlenül hasznosítani. Ezeket a szerves ásványokat az emberi szervezet részben ki választja, másik részét elraktározza. A következmény az életfontosságú szervek működési zavara lehet. Mindezekből következik, hogy szervezetünk számára a legjobb lenne az ásványokban szegény (1 gramm/liter alatti érték), természetes, szénsavmentes forrásvíz. Ilyet is találunk, ez a víz az artézi forrásvíz. Az ásványi anyagokban dús gyógyvizek pedig csak különös gondossággal fogyaszthatóak egyes betegségek esetén.

Az ásványi anyagok, a makro-, mikro- és nyomelemek vonatkozásban a legfontosabb tulajdonságok és koncentrációértékek határozzák meg a hiánytüneteket, esetenként a betegség, illetve „mérgezés” tüneteit” (24-26). Az elemek tulajdonságait és jelentőségét a 3. táblázatban foglaltuk össze.

Az ásványi anyagok ajánlott napi beviteli értéke (Recommended Dietary Allowance) és egészségügyi határértéke alapvető információt jelenthet egy-egy ásványvíz esetében (4. táblázat). Betegség esetén pedig nagyon fontos adat a felhasználhatóságról (27).

ÁSVÁNYVÍZFOGYASZTÁS HYPERTONIABETEGSÉGBEN, CUKORBETEGSÉGBEN ÉS KRÓNIKUS VESEBETEGSÉGBEN, VESEELÉGTLENSÉGBEN

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

A magasvérnyomás-betegség népbetegséggé vált ma már Magyarországon, de az egész világon is. Igen gyakran társul vagy szövődik cukorbetegséggel és mindkét betegség hosszú idejű fennállása krónikus veseelégtelenség kialakulásához vezet. Mintegy hárommillió hypertoniás, több mint egymillió cukorbeteg és legalább félmillió veseelégtelenségben szenvedő beteg él hazánkban.

Mindegyik esetben a gyógyszeres kezelést megelőző legfontosabb ajánlás a nem gyógyszeres kezelés. Ez a fizikai aktivitás növelését, a sóbevitel csökkentését és a testsúly csökkentését, a megfelelő diéta alkalmazását jelenti elsősorban.

A korszerű vagy egészséges táplálkozáshoz ma már a hazánkban is hozzátartozik az emelkedő mértékű palackozott víz fogyasztása. Az ásványvizek, illetve a gyógyvizek választásakor és fogyasztásakor azonban felmerül a kérdés, hogy lehet-e káros valamilyen szempontból rendszeres fogyasztásuk. További kérdés, hogy bizonyos betegségek esetén melyik fajta előnyösebb vagy hátrányosabb. A következőkben ezekre a kérdésekre kerestünk választ, a rendelkezésre álló adatok alapján.

HYPERTONIABETEGSÉG

A sófogyasztás növekedésével nő a vérnyomás, csökkentésével pedig csökken (28). 1,8 g többlet sóürítés már 2/1 Hgmm-rel csökkenti normális vérnyomásúakban és 5/2,7 Hgmm-rel csökkenti hypertoniásokban a systolés, illetve diastolés vérnyomást. Az is igazolt, hogy a csökkentett sófogyasztás a testsúly csökkenése nélkül is csökkenti a magasvérnyomás-betegség kialakulásának kockázatát és 20%-kal csökkenti a szív- és érrendszeri események bekövetkeztének a rizikóját. A

2a táblázat. Magyarországi ásványvizek

Név	Min	Forrás	Na	K	Ca	Mg	HCO ₃	Cl	Szulf	Fluo	Nitr	Össz
Acqua Attala	a		10,4		56	44,6						572
Acqua Kumilla	a	Szigetvár	61		67	31	506	23				717
Amadé	a	Gönc	15		78	28,6	390	4		0,12		532
Apenta Optima	a	Nyárlőrinc	23		80	30	433	6	na	0,2		583
Aqua Dolina	a	Aksztó	32		86,9	42,7	549	7	5	0,17	<1	719
Aqua Mathias	a	Zalaegerszeg	72	4,4	200	53		5		0,1		
Aqua Mathias	a	Székesfehérvár	65		214	52	1020	5	39	0,1		1405
Aqua Viktoria	a	Akasztó	16		74	24	384	3	<10	<0,1		528
Aqua Vitae	a	Tabdi	252		1,6	2,2	451	118		0,52		855
Aquafitt	a	Zalaegerszeg	na	3,5	68	32,1	458	na	na	na	na	650
Aqua-Perla	a		11		67	28,8						506
AquaSol	a	Kiskőrös	10,7		59	18,5	299	2				407
Attala	a	Szentivánpuszta	10,4		56	44,6	415	2	<10	0,1	9	572
Ave	a		34	2,3	66	21,4		4				521
Ave	a	Debrecen	14		60	21,4	397	4	<10	0,16	<1,5	521
Badacsonyi	a	Badacsonyórs			188	59	520		340			1223
Balfi	a	Balf	196		193	41,8	1098	69	40			1803
Civis	a	Debrecen	38		62	22,7	403					560
Coop	a		12	1,7	84	25	378					515
Csokonai	a	Debrecen	35		59	19,6	372	4		<0,1		541
Dogerita	a	cegléd	49		43	24	360	6	8	0,19	<1	491
Filigrana	a	Monor	19,2		53	33,3	366					526
Fonte verde	a	Somogyvár	28		73	38	470	14	14	0,28	<1	667
Fonyódi	a		178,5	11,2	51	28	767	39				1113
Gellérthegy Kristályvíz	a		137		175	59	570	153	291	2,1		1520
Irgalmas víz	a	Kisapáti	5,3		93	32	403	5	36,8	0,467	<0,4	588
Jászok kincse	a	Jászdózsza	112		36,6	14,6	500	7				700
Jodicium	a		15		78	28,6	390			0,1		535
Kiskúti	a	Kisvárda	14,6		100	16,4	429	6		<0,1		574
Kun-Aqua	a	Lakitelek	12		84	25	378	3	1,7			515
Lillafüredi	a	Lillafüred	16,9		91	20,3	348	17	52	<0,1		631
Margitszigeti Kristályvíz	a	Margitsziget	72		134	40	540	81	126	1,26		1042
Mistral	a	Kisvárda	360		5,4	1,5	537	256	25	0055		1230
Mizse	a	Lajosmizse	16,9		60	23,9	378	4				515
Mohai 1374	a	Moha	21		339	67	1452	7	<10	<0,1		1933
Mószakva	a	Nemesgulács	13,6		176	39,5	665	9	44	49,31	0,01	953
NaturAqua	a	Zalaszentgrót	18		82	41	37	24	108	0,53		627
Nestlé Aquarel	a		7		81	40	454			1,5		602
Óbudai Gyémánt	a	Budapest/Óbuda	11		91	38	445	9	84	0,3	<1	687
Pannon Aqua	a	Csány	43		65	26,9	450	9		0,4		645
Pannon Gyöngye	a	Csány	37		66	29,2	438	6		<0,1		583
Parádi	a	Gyöngyös	165		150	37	903	10	160	0,45	<1	1440
Pávai Vajna	a	Hajdúszoboszló	230		30,8	17,1	671	76	27	0,37		1106
Primavera	a	Lajosmizse	14,1		60	22,6	336	<2	<10		<1	476
Santé	a	Szeged	400		3,6	2,1	880	48		0,73		1410
Szent József	a	Eger	5,9		91	17,2	360	5				503
Szenivánpusztai (Reál)	a		10,4		56	44,6	415					572
Szentkirályi	a	Szentkirály	21		63	26	400	3		0,15		520
Theodora Kékkúti	a	Kékkút	37		280	57	110	17	38	1,02		1600
Theodora Kerekí	a	Kerekí	32		144	34,4	487	16	155	1,4		904
Veritas Gold	a	Albertirsa	7,4		64	19	293	13				584
Visegrádi	a	Visegrád	67		163	62	820	54	86	1,5		1297
Vivien	a	Bicske	3,9		80	46,1	470	9	10	0,15	4,9	643

2b táblázat. Import ásványvizek

Név	Min	Forrás	Na	K	Ca	Mg	HCO ₃	Cl	Szulf	Fluo	Nitr	Össz
Aqua Panna	ai	Olaszország	6,5		30,2	6,9	100	7,1	21,4		5,7	137
Borsec	ai	Románia	68,5		339	97,7	1680	17	10			2300
Evian	ai	Franciaország	5		78	24	357	4,5	10		3,8	
Hargita Gyöngye	ai	Románia	66,3		110	44,6	708	14	13,6			
Jana	ai	Horvátország	2,2		63	32,5	354,7	1,1	5,7	0,1		464,4
Levissima	ai	Olaszország	1,8		20,6	1,7	58,5		14,4	0,2	1,6	76,3
Magnesia	ai	Csehország	6,8		38,6	200	1020	18,2	24,5		<0,03	1375
Mattoni	ai	Csehország	71,9		87,6	24,9	558	11	45,4			962
Perrier	ai	Franciaország	11,5		149	7	420	23	42			670
Radenska (Classic)	ai	Szlovénia	390		230	87	2370	44	76		2,2	3340
Römerquelle	ai	Ausztria	14		144,2	65,8	410,4	8,1	292,8	0,4		
San Benedetto	ai	Olaszország	6,9		48,2	29,4	306	1,9	3,8	0,06	8,2	420
San Pellegrino	ai	Olaszország	35		185,6	52,5	237,9	59	443,8		2	952
Tusnád	ai	Románia	82		248	85	1250					1967
Vera	ai	Olaszország	2		36,1	12,8	153	2,7	18,1			160
Vittel	ai	Franciaország	4,7		202	43	402		336	0,28	4,6	840
Voda Voda	ai	Szerbia, Montenegró	37,9		77,67	15,79	390	8,83	15,2	0,48		383
Vöslauer	ai	Ausztria	11,4		110,3	43,3	255	21	229			691

ai= ásványvíz (import); minden anyag „ásványianyag-tartalom mg/100 ml” koncentrációban van megadva

nátrium vizet tart vissza a szervezetben, és a térfogatnövekedés emelkedett vérnyomást hoz létre. Ugyanakkor fontos sejtlejtani folyamatokban alapvető szerepet játszik a nátrium, ezért hiánya is betegséget, tüneteket okoz. Napi 1,5 gramm nátrium fogyasztása javasolható (65 mmol/nap), de fontos, hogy ez a mennyiség ne haladja meg a 2,3 gramm/nap mennyiséget (100 mmol/nap). A vérnyomás-emelkedés csökkenthető emelkedett kálium-, magnézium- és kalciumbevitellel is. A fokozott sóbevitel függetlenül a vérnyomásra gyakorolt hatástól, fokozza a stroke kockázatát, a balkamra-hypertrophiát és a vesefunkció károsodását. Több mint 100 klinikai vizsgálat igazolta az étkezési só csökkentésének kedvező hatását a vérnyomásra (az átlagos csökkenés 5/2 Hgmm volt), 100 mmol/nap fogyasztás mellett (28-31). Mindez kifejezetten érvényesül a sóérzékeny egyéneknél (a sókiválasztás csökkenése renalis vazokonstriktiót eredményez; a proximalis tubulus nátrium-hidrogén pumpájának fokozott aktivitása fokozott szimpatikus idegrendszeri aktivitáshoz és nagyobb presszor reaktivitáshoz vezethet, valamint az endothel-diszfunkció csökkent NO-válasz jelent a nátriumtelődésre).

KRÓNIKUS VESEBETEGSÉG, VESEELÉGTELENSÉG

Krónikus veseelégtelenségben a plazma és az interstitialis térfogat növekszik, míg az intracelluláris folyadékter normális marad. A test teljes víztartalmának növekedése ezért döntően az extracelluláris tér volumennövekedésére korlátozódik. Ez a tény is a nátriumhomeostasis zavarát mutatja, melynek hátterében a Na/K-ATPáz sejtmembránenzim aktivitásának humorális gátlása áll. A krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek nagy része normális nátriumszintet képes fenntartani, ha a nátriumbevitel szélsőségektől mentes. A tubulointerstitiumot érintő örökletes betegségekben (cystinosis, Fanconi-szindróma, cystás betegségek) és szerzett állapotokban (tubulointerstitialis nephritis) jelentős nátriumvesztés alakulhat ki, amikor is a sópótlás mellett a nátriumkonzerváló mechanizmusokat kell aktiválni. Krónikus veseelégtelenségben az alap nátriumkiválasztás a normálisnál magasabb, a maximális kiválasztás pedig alacsonyabb. A betegség előrehaladtával, filtrációs képesség és a mérőszámként alkalmazható glomerulus filtrációs ráta (GFR) folyamatosan csökken. 20 ml/perc körüli, vagy az alatti értéknél a Na-kiválasztás elég-

telenné válik és hiperozmotikus hypervolaemia jön létre. Ha a sóbevitelt nem csökkentjük ilyen körülmények között, akkor hipertónia és szívelégtelenség alakul ki (31-32).

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

A vesefunkció beszűkülésekor, a GFR-érték csökkenésekor a plazma foszfátszintje emelkedik. A kalcium-foszfát szorzat állandósága miatt ezért a kalcium szint csökkeni fog. A parathyroid hormon (PTH) a tubulusokban csökkenti a foszfát okozta kalcium-visszaszívást és növeli a kalcium- és foszfátfelszabadulást a csontokból. Az extracelluláris térbe kerülő foszfát tovább csökkenti a kalciumszintet és ez tovább stimulálja a PTH-elválasztást (ezért szekunder hyperparathyreosis jöhet létre). Ugyanakkor a foszfátszint normális értéken tartásakor is veseelégtelenségben hypocalcaemia jön létre, utalván más kalciumszintet

3. táblázat. A makro-, mikro- és nyomelemek tulajdonságai és jelentősége

Makro-, mikro- és nyomelemek	Tulajdonságok
Nátrium	A felnőtt ember nátriumkészlete 83–97 g között van, melynek 50%-a kicserélhető formában a szervezet vizeitében, 10%-a a sejtekben és 40%-a kötött formában a csontokban, kötőszövetekben van. A klorrral és a káliummal együtt a szervezet folyadékháztartását szabályozza. Jelentős szerepet játszik az izmok ingerelhetőségében, a vérnyomás szabályozásában és egyes enzimek aktiválásában. Hiánya gyengeséget, émelygést, izomgörcsöt, ájulást okozhat. Ajánlott napi beviteli értéke 1200–1500 mg, egészségügyi határértéke nincs, de bevételét 2000 mg/nap alatti értékre javasolt korlátozni [5 gramm konyhasó (NaCl) naponta].
Kálium	A felnőtt ember szervezetében átlagosan 150 g kálium van, melynek 97%-a a sejteken belül van. A nátriummal együtt részt vesz az ingerület-átvitelben, az ideg és izomműködésben, az aktív transzport folyamatokban, a sav-bázis egyensúly és az ozmotikus nyomás fenntartásában. A minimális napi szükségletet 1,6 g-ra becsülik. Hiánya esetén izomgyengeség, görcsök, vérnyomáscsökkenés, keringési rendellenesség, bélrenyheség és a vese funkciók zavara léphetnek fel. A napi szükséglet 4500–5100 mg.
Kalcium	70 kg-os felnőtt szervezet kalcium tartalma kb. 1000–1200 g férfiakban, 900–1000 mg nőkben. Ennek több mint 99%-a csontszövetben, 0,6%-a sejtekben, 0,1%-a az extracelluláris térben helyezkedik el. Hiánya csontritkulást, jelentős hiánya tetaniát (görcsös állapot) okoz. A csontok felépítésén túl a kalciumnak szerepe van a harántcsikolt és simaizom összehúzódásában, a véralvadásban és vérnyomás szabályozásában is. A napi szükséglet 800–1000 mg, egészségügyi határértéke nincs, de a túlzott kalciumbevitel (2000 mg-nál több naponta) székrekedést okozhat.
Magnézium	A felnőtt ember szervezetében 20–28 g magnézium van, melynek kb. a fele a csontrendszerben, a többi a sejtekben található. A fehérje és szénhidrát anyagcsere fontos eleme, szükséges az izmok működéséhez beleértve a szívizmot is. Fontos szerepet játszik a csontok felépítésében és a növekedésben. Hiánya esetén ingerlékenység, álmatlanság, koncentrációs nehézségek, izomgörcs, szédülés, fejfájás léphet fel. Napi szükséglete 300–350 mg, megerőltető fizikai munka, terhesség és szoptatás alatt 300–420 mg szükséges. Egészségügyi határértéke nincs.
Klorid	A nátriumhoz vagy a káliumhoz kötött formában fordul elő. A gyomorban a hidrogénnel együtt alkotja a gyomorsavat. A konyhasóval megfelelő mennyiség jut a szervezetbe. A napi ajánlott bevétel értéke 1800–2300 mg, egészségügyi határértéke nincs.
Foszfor	A test foszfortartalma 850 g, ami szerves foszfátok formájában van jelen. A kalciummal együtt a csontok és fogak fontos építőeleme, hidroxipapatit mikrokristályok formájában. A fehérje-, szénhidrát- és a zsírsavanyagcsere, valamint az energiatárolásban játszik jelentős szerepet. Napi szükséglete 700–1250 mg. Hiányával általában nem kell számolni.
Vas	A felnőtt szervezet férfiakban 3,5–5 g, nőkben 2,5–3 g vas van. A vaskészlet 60–70%-a aktív formában, kisebb mennyisége pedig transzport és raktározó fehérjéhez kötött. Fő feladata az oxigén-, a szén-dioxid- és az elektronszállítás. Felszívódását a C-vitamin és az állati fehérjék fokozzák, a csersav és a gabonafélékben lévő fitinsav gátolja. Hiánya vérszegénységet, gyengeséget, sápadtságot, fáradékonyságot okozhat. Tartósan nagy vasbevitel csökkenti a cink, a réz és a kalcium hasznosulását, növeli a fertőzés veszélyét. Napi szükséglete nőknél 8–18 mg, férfiaknál 8–11 mg.
Fluor	A szervezet fluorid tartalmának 95%-a a csontokban és a fogakban található. A fogszuvasodás megelőzésére 1,5 mg fluoridbevitelre van szükség naponta. Különösen a terhes és szoptató anyák, valamint a kisgyermekek fluorid szükségletének fedezésére kell ügyelni. Ha az ivóvízben 1 mg/liter-nél kisebb a fluorid koncentrációja, akkor pótlásáról gondoskodni kell. 20–80 mg/napi adag már toxikus lehet. A napi bevétel ajánlott értéke gyermekeknél 1,0–3,0 mg, felnőtteknél 3,0–4 mg. Egészségügyi határértéke 5 mg/l fluorid. 1,5 mg/l feletti koncentrációnál jelölni kell a nagy fluorid tartalmat az ásványvizeken.
Jód	A felnőtt ember szervezetében kb. 15–20 mg jód található, melynek 70–80%-a a pajzsmirigyben van. A jód a pajzsmirigy-hormonok alkotórésze, befolyásolja a növekedést, idegrendszeri működést és közvetve hat a vérkeringésre is. Nélkülözhetetlen a magzat méhen belüli fejlődéséhez. Hiánya a pajzsmirigyműködés zavarához (golyva) vezet. Ajánlott napi beviteli értéke 0,09–0,29 mg.
Lítium	Nagy valószínűséggel befolyásolja az ember pszichikai hangulatát. Hiánya hatással van a szív és keringési megbetegedések kialakulására.
Mangán	A felnőtt ember szervezetében 12–20 mg mangán van. Számos enzim aktivátora, részt vesz a DNS, RNS és a mukopoliszaharidok szintézisében. Részt vesz a fehérje, zsír és szénhidrát anyagcsere, valamint a csontok és a kötőszövet felépítésében. Ajánlott napi beviteli értéke 1,6–2,6 mg.
Szilícium	Részt vesz a csontok és a kötőszövetek felépítésében, a kötőszövet- és porcképződésben. Hiánya lassítja a növekedést és felgyorsítja az öregedési folyamatokat.
Cink	A szervezetben 2,5 g cink van, 80%-a a vörösvértestekben van. Számos enzim és az inzulin alkotórésze. Részt vesz a fehérje, zsír és szénhidrát anyagcsere, valamint az étvágy és az izelési érzék csökkenéséhez vezet. Ajánlott napi bevétel 8–13 mg.
Réz	A felnőtt ember szervezete 80 mg réz tartalmaz, a plazmában 90%-a a cöroloplazmin transzportfehérjéhez kötött. Az oxidációs-redukciós folyamatokban résztvevő számos enzim alkotórésze. A vérképzés és az idegrendszeri működés alapvető eleme.
Króm	A szervezetben igen kis koncentrációban volt jelen, aktív szerepe van a szénhidrát-anyagcsere, valamint a koszorúér-betegség és fiatalos cukorbetegség kifejlődésének egyik tényezője.
Szelén	Az emberi szervezetben 13–30 mg szelén van, a legnagyobb koncentrációban a májban, a fogzománcban és a körömében mutatható ki. Az oxidatív védekezésben résztvevő számos enzim, így a selenoprotein és a glutation-peroxidáz alkotórésze is.
Molibdén	A szervezetben nagyon kis mennyiségben van jelen. A purinanyagcsere egyik enzimének, az aldehideket és szulfidokat oxidáló enzimek működéséhez szükséges. Túlzott bevitele rézhiányt okoz.

3. táblázat. A makro-, mikro- és nyomelemek tulajdonságai és jelentősége (folytatás)

Makro-, mikro- és nyomelemek	Tulajdonságok
Arzén	A metionin anyagcseréjében játszik szerepet és részt vesz a génexpresszió szabályozásában. Az átlagos napi arzénbevitel 12-40 µg/nap. Egészségügyi határértéke az ivóvízben 10 µg/liter.
Bór	A D-vitamin és az ösztrogén anyagcserében, az immunfunkciók szabályozásában játszhat szerepet. A napi bór bevitel 0,75-1,35 mg között mozog.
Hidrogén-karbonát	A sav-bázis egyensúly fenntartásában játszik döntő szerepet. Emeli a gyomorsav mennyiségét, elősegíti a vizelettel kiürülő mérgeanyagok kiválasztását, megakadályozza a savtúltengést, a szervezetben lúgosító hatást fejt ki. Egészségügyi határértéke nincs.
Szulfát	A nátrium-szulfát (glaubersó) és a magnézium-szulfát (keserűsó) hashajtó hatása a bélből történő folyadékfelszívódás gátlásával alakul ki. Egészségügyi határértéke nincs.
Nitrit, nitrát	Általában a felszíni eredetű szennyezésre utal (műtrágya, szennyvíz). Egészségügyi határértéke 0,1 mg/l (nitrit), 50 mg/l (nitrát).

4. táblázat. A napi ásványianyag-bevitel minimum és maximum értéke felnőttekben

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

csökkentő okokra (pl. csökkent bélfel-szívódás a csökkent D-vitamin-hidro-xilációja miatt, mely hidroxilációt az emelkedett foszfátszint is gátolja) (24, 25).

Az eddigiek értelmében a 20 mg/l alatti nátriumtartalmú ásványvizek javasoltak elsősorban a hypertoniás ve-seelgtelen betegeknek. A nagyon „sós” ásványvíz egészségeseknek sem javasolt, mert hajlam esetén vagy nagy-mértékű rendszeres fogyasztáskor hypertonia kialakulását eredményez-hetik.

A kálium vonatkozásában bonyolul-tabb a kérdés, mivel hypertoniában a fokozott kálium- és magnéziumtartalmú vizek csekély mértékben, de vér-nyomáscsökkenést is eredményezhet-nek rendszeres fogyasztáskor. Ugyan-akkor vesebetegségben a fokozott káli-umtartalom egyáltalán nem kívánatos.

A fokozott kalciumtartalmú vizek mind hypertoniabetegségben, mind osteoporosis esetén javasolhatóak.

Az ásványvizek sokfélesége, a figye-lembe veendő szakmai szempontok sokasága nem teszi egyszerűvé a vá-

lasztást. Ha gondolunk rá, egy-egy szempont kiemelése alapján az eddigi-nél jobbat is javasolhatunk a betegek-nek tartós fogyasztásra. A 5a és az 5b táblázatban ilyen szempontok szerinti válogatást mutatunk be, a 100 ml-re jutó nátriumtartalom (mg) alapján sorrendbe téve az ásványvizeket.

Magyarországon a javasolt 6 g/nap alatti sófogyasztás helyett 15 g/nap fe-letti mennyiséget fogyasztunk. Az élel-miszerek sótartalmának csökkentésé-vel, az elfogyasztott sómennyiség csökkentésével a vérnyomás emelke-dését és a szív- és érrendszeri esemé-nyek kockázatát lehet mérsékelni. Ma-gyarországon a szív és érrendszeri ha-lálózás csökkentése a *Szív és Érrendsze-ri Nemzeti Program* célkitűzése is. A Programban a Magyar Hypertonia Társaság külön programként hirdeti meg a 2010. évre a sófogyasztás jelen-tősebb mértékű csökkentését, melynek része lehet az alacsony nátriumtartalmú ásványvizek fogyasztása.

Irodalom

1. Magyarország ásvány- és gyógyvizei. Szerk.: Schulhof Ödön. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1957.
2. Pallas Nagylexikon. Pallas Irodalmi és Nyomdai Rt. 1893-1897. I. kötet
3. Papp S, Hankó V: A magyar birodalom ásványvizei és fürdőhelyei. A magyar Balneológiai Egyesület kiadványa, Pátria Rt. Budapest, 1907.
4. Magyar Közlöny, 123/1997. (VII.18. MK) kormány rendelet a vízbázisok, a távlati vízbázisok, valamint az ivóvízellátást szolgáló vízellátási-művek védelméről
5. Egészségügyi Közlöny, (97/1999 (XI.18) FVM-EüM-GM együttes rendelet a természetes ásványvíz, a forrásvíz, az ivóvíz és az ásványi anyaggal dúsított ivóvíz palackozásáról és forgalmazásáról
6. Egészségügyi Közlöny, 74/1999. (XII.25.) EüM rendelet a természetes gyógytényezőkről
7. Magyar ásványvíz szabvány; MSZ 11399
8. 80/777 EEC direktíva

5a táblázat. A 30 mg/100 ml nátriumnál kevesebb nátriumtartalmú hazai ásványvizek

Név	Min	Forrás	Na	K	Ca	Mg	HCO ₃	Cl	Szulf	Fluo	Nitr	Össz
Vivien	a	Bicske	3,9		80	46,1	470	9	10	0,15	4,9	643
Irgalmas víz	a	Kisapáti	5,3		93	32	403	5	36,8	0,467	<0,4	588
Szent József	a	Eger	5,9		91	17,2	360	5				
Nestlé Aquarel	a		7		81	40	454			1,5		602
Veritas Gold	a	Albertirsa	7,4		64	19	293	13				584
Acqua Attala	a		10,4		56	44,6						572
Attala	a	Szentivánpuszta	10,4		56	44,6	415	2	<10	0,1	9	572
Szenivánpusztai (Reál)	a		10,4		56	44,6	415					572
AquaSol	a	Kiskőrös	10,7		59	18,5	299	2				407
Aqua-Perla	a		11		67	28,8						506
Óbudai Gyémánt	a	Budapest/Óbuda	11		91	38	445	9	84	0,3	<1	687
Coop	a		12	1,7	84	25	378					515
Kun-Aqua	a	Lakitelek	12		84	25	378	3	1,7			515
Mószakva	a	Nemesgulács	13,6		176	39,5	665	9	44	49,31	0,01	953
Ave	a	Debrecen	14		60	21,4	397	4	<10	0,16	<1,5	521
Primavera	a	Lajosmizse	14,1		60	22,6	336	<2	<10		<1	476
Kiskúti	a	Kisvárda	14,6		100	16,4	429	6		<0,1		574
Amadé	a	Gönc	15		78	28,6	390	4		0,12		532
Jodicium	a		15		78	28,6	390			0,1		535
Aqua Viktoria	a	Akasztó	16		74	24	384	3	<10	<0,1		528
Lillafüredi	a	Lillafüred	16,9		91	20,3	348	17	52	<0,1		631
Mizse	a	Lajosmizse	16,9		60	23,9	378	4				515
NaturAqua	a	Zalaszentgrót	18		82	41	37	24	108	0,53		627
Filigrana	a	Monor	19,2		53	33,3	366					526
Mohai 1374	a	Moha	21		339	67	1452	7	<10	<0,1		1933
Szentkirályi	a	Szentkirály	21		63	26	400	3		0,15		520
Apenta Optima	a	Nyárlőrinc	23		80	30	433	6	na	0,2		583
Fonte verde	a	Somogyvár	28		73	38	470	14	14	0,28	<1	667

a=ásványvíz, ai=ásványvíz (import)

minden anyag, ásványianyag-tartalom mg/100 ml" koncentrációban van megadva

5b táblázat. Import ásványvizek

Név	Min	Forrás	Na	K	Ca	Mg	HCO ₃	Cl	Szulf	Fluo	Nitr	Össz
Levissima	ai	Olaszország	1,8		20,6	1,7	58,5		14,4	0,2	1,6	76,3
Vera	ai	Olaszország	2		36,1	12,8	153	2,7	18,1			160
Jana	ai	Horvátország	2,2		63	32,5	354,7	1,1	5,7	0,1		464,4
Vittel	ai	Franciaország	4,7		202	43	402		336	0,28	4,6	840
Evian	ai	Franciaország										
Aqua Panna	ai	Olaszország	6,5		30,2	6,9	100	7,1	21,4		5,7	137
Magnesia	ai	Csehország	6,8		38,6	200	1020	18,2	24,5		<0,03	1375
San Benedetto	ai	Olaszország	6,9		48,2	29,4	306	1,9	3,8	0,06	8,2	420
Vöslauer	ai	Ausztria	11,4		110,3	43,3	255	21	229			691
Perrier	ai	Franciaország	11,5		149	7	420	23	42			670
Römerquelle	ai	Ausztria	14		144,2	65,8	410,4	8,1	292,8	0,4		

i=ivóvíz, a=ásványvíz, f=forrásvíz, gy=gyógyvíz, ai=ásványvíz (import)
ásványianyag-tartalom mg/100 ml

9. FAO/WHO Codex Alimentarius. Codex Alimentarius Magyar Nemzeti Bizottság. 340/2006. (XII. 23.) Korm. rendelet a magyar FAO/WHO Codex Alimentarius munka szakmai irányítását végző szerv kijelöléséről és működési rendjéről, valamint a Magyar Élelmiszerkönyv kiadásának rendjéről
10. Az Európai Parlament 2008. szeptember 23-i jogalkotási állásfoglalása a természetes ásványvizek kinyeréséről és forgalmazásáról szóló európai parlamenti és tanácsi irányelvre irányuló javaslatról (átdolgozás) (COM(2007)0858 – C6-0005/2008 – 2007/0292(COD))
11. A tagállamok által elismert természetes ásványvizek jegyzéke (2005/C 59/06) (EGT vonatkozású szöveg) 2005.3.9. HU Az Európai Unió Hivatalos Lapja, C 59/7. II. A Cseh Köztársaság, Ciprus, Litvánia, Magyarország, Lengyelország, Szlovákia és Szlovénia által elismert természetes ásványvizek jegyzéke. http://europa.eu.int/comm/food/food/labellingnutrition/water/mw_eulist_en.pdf
12. OGYFI által elismert ásványvizek jegyzéke / 195 fajta
13. Bikfalvi Istvánné: Kommentár „A természetes ásványvíz, a forrásvíz, az ivóvíz, az ásványi anyaggal dúsított ivóvíz és az ízesített víz palackozásának és forgalomba hozatalának szabályairól szóló 65/2004. (IV. 27.) FVM-ESZCSM-GKM együttes rendelethez, valamint a módosítására kiadott 59/2006. (VIII. 14.) FVM-EÜM-SZMM együttes rendelethez”. Élelmiszer Szabályozási Információk 4. Földművelésügyi és Vidékfejlesztési Minisztérium Élelmiszerlánc-elemzési Főosztály, 2008. november
14. Egészségügyi Közlöny, 65/2004 (IV.27.) FVM-ESZCSM-GKM együttes rendelet a természetes ásványvíz, a forrásvíz, az ivóvíz, az ásványi anyaggal dúsított ivóvíz és az ízesített víz palackozásának és forgalomba hozatalának szabályairól
15. A földművelésügyi és vidékfejlesztési miniszter, az egészségügyi miniszter, valamint a szociális és munkaügyi miniszter 59/2006. (VIII. 14.) FVM-EÜM-SZMM együttes rendelete a természetes ásványvíz, a forrásvíz, az ivóvíz, az ásványi anyaggal dúsított ivóvíz és az ízesített víz palackozásának és forgalomba hozatalának szabályairól szóló 65/2004. (IV. 27.) FVM-ESZCSM-GKM együttes rendelet módosításáról
16. www.asvanyvizek.hu
17. Összefoglaló jelentés a palackozott természetes ásványvizek jelölésének utóellenőrzéséről. Fogyasztóvédelmi főfelügyelőség, Fogyasztóvédelmi Főosztály, Élelmiszer-ellenőrzési Osztály, 2006. (EEO-2/2006).
18. Nádasi T, Udud P: Ásványvizek. Aquaprofit Zrt, Budapest, 2007.
19. László Sz: Drága kincs ? avagy a hazai ásványvíz piac elemzése. Budapesti Gazdasági Főiskola, Külkereskedelmi Főiskolai Kar, Külgazdasági szak, Elektronikus könyvtár, 2004.
20. Sipos László: Ásványvízfogyasztási szokások elemzése és ásványvizek érzékszervi vizsgálata. Doktori értekezés (PhD) 2009., Budapest
21. Nielsen Piackutató Vállalat. Marketinginfo.hu, 2009. július 9.
22. Milyen gyakran iszunk ásványvizet és kik isznak naponta ásványvizet? ENETEN Nemeskéri és Nemeskéri Közvélemény- és Piackutató Központ
23. Székely S: Gyógyvizeink. Ajánló bibliográfia. Országos Mezőgazdasági Könyvtár és Dokumentációs Központ, 2005.
24. Kontraszti M, Barna É, Gergely A. és mtsai. Élelmi anyagok, élelmiszerek, ételek, ételkészítmények tápanyag összetétele. Tápanyagtáblázat. Szerk. Rodler Imre, Medicina, Budapest, 2005, 436-439.
25. Black HR, Elliott WJ: Hypertension. A companion to Braunwald's Heart Disease. Saunders Elsevier, Kanada, 2007.
26. Freehally J, Floege J, Johnson RJ: Comprehensive Clinical Nephrology. Mosby Elsevier, Philadelphia, 2007.
27. Multi-Vitamin/Mineral Supplement Monograph. Health Canada. 2007. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/applications/licen-prod/monograph/multi_vitmin_suppl_e.html
28. Lackland DT, Egan BM: Dietary salt restriction and blood pressure in clinical trials. Curr Hypertens Rep 2007; 9: 314-319.
29. Kaplan NM: Kaplan's Clinical Hypertension. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2006.
30. Appel LJ: Diet and Blood Pressure in Hypertension. A Companion to Braunwald's Heart Disease ed by Black HR and Elliott WJ, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2007. pp. 201-212.
31. Cappuccio FP: Dietary Salt Reduction in Therapy in Nephrology and Hypertension ed by Wilcox CS, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2008. pp. 583-590.
32. Haris Á, Radó J: A víz- és elektrolit-háztartás zavarai. Differenciáldiagnosztika és terápia. Medicina Könyvkiadó Zrt, 2008.

Diabetic kidney disease: Act now or pay later

November 11, 2009

Robert C Atkins and Paul Zimmet

For the 2010 International Society of Nephrology/International Federation of Kidney Foundations World Kidney Day Steering Committee* (RA) and the International Diabetes Federation (PZ)

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2009; 13 (6):270-272.

WORLD KIDNEY DAY 11 MARCH 2010: WE MUST ACT ON DIABETIC KIDNEY DISEASE

In 2003, the International Society of Nephrology and the International Diabetes Federation launched a booklet called "Diabetes in the Kidney: Time to act" (1) to highlight the global pandemic of type 2 diabetes and diabetic kidney disease. It aimed to alert governments, health organisations, providers, doctors and patients to the increasing health and socio-economic problems due to diabetic kidney disease and its sequelae, end stage kidney disease requiring dialysis and cardiovascular death. Seven years later, the same message has become even more urgent. World Kidney Day 2010, under the auspices of the International Society of Nephrology (ISN) and the International Federation of Kidney Foundations (IFKF), together with the International Diabetes Federation (IDF), provides yet another chance to underline the importance of diabetic kidney disease, stress its lack of awareness at both public and government levels and emphasise that its management involves prevention, recognition and treatment of its complications. Primary prevention of type 2 diabetes will require massive lifestyle changes in the developing and developed world supported by strong governmental commitment to promote lifestyle and societal change.

THE GLOBAL THREAT OF TYPE 2 DIABETES

The 21st century has the most diabetogenic environment in human history (2, 3). Over the past 25 years or so, the prevalence of type 2 diabetes in the USA has almost doubled, with three- to five-fold increases in India, Indonesia, China, Korea and Thailand (4). In 2007, there were 246 million people with diabetes in the world, but by 2025, that number is estimated to reach 380 million (5). People with impaired glucose tolerance, a "prediabetic state" numbered 308 million in 2007 and will increase to 418 million by 2025 (5). The increase in prevalence of diabetes will be greater in the developing countries. In Mexico for example, 18% of its adult population will have with type 2 diabetes by 2025. According to the WHO, China and India will have about 130 million diabetics by 2025 who will consume about 40% of their country's healthcare budget in addition to reducing productivity and hindering economic growth.

It was against this background that on December 21st 2006, the United Nations General Assembly unanimously passed Resolution 61/225 declaring diabetes an international public health issue and identifying World Diabetes Day as a United Nations Day, only the second disease after HIV/AIDS to attain that status. For the first time, governments have acknowledged that a non-infectious disease poses as serious a threat to world health as infectious diseases like HIV/AIDS, tuberculosis and malaria. The problems of diabetes

are now seen as a major global public health concern, especially in the developing world which can least afford it. The first step to act on diabetic kidney disease must encompass public health campaigns aimed at preventing the development of type 2 diabetes.

DIABETIC KIDNEY DISEASE

Diabetes is now the major cause of end stage kidney failure throughout the world in both developed and emerging nations (6). It is the primary diagnosis causing kidney disease in 20-40% of people starting treatment for end stage renal disease worldwide (7). In Australia, new type 2 diabetes patients starting dialysis increased 5-fold between 1993 and 2007 (8). Between 1983 and 2005, there was a 7-fold increase in new patients starting renal replacement therapy in Japan because of diabetes, accounting for 40% of all new incidence patients (9). Thus, some 30% of the predicted 1.1 trillion dollar medical costs of dialysis world-wide during this decade will result from diabetic nephropathy (10).

In the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), the rates of progression of newly diagnosed type 2 diabetics between the stages of normoalbuminuria, microalbuminuria, macroalbuminuria and renal failure were 2-3% per year (11). Over a median of 15 years of follow-up of 4,000 participants, almost 40% developed microalbuminuria (12). In the DEMAND study of 32,208 people from 33 countries with known

type 2 diabetes attending their family doctor, 39% had microalbuminuria and prevalence increased with age, duration of diabetes and presence of hypertension (13)). About 30% of the UKPDS cohort developed renal impairment, of which almost 50% did not have preceding albuminuria (12). Reduced glomerular filtration rate and albuminuria caused by diabetic nephropathy are independent risk factors for cardiovascular events and death (14). Therefore, a strategy to detect early diabetic kidney disease by screening for albuminuria as well as reduced glomerular filtration rate is the second step in taking action on diabetic kidney disease.

An added difficulty to overcome is the remarkable lack of awareness among patients about their condition. In population-based surveys, for every known diabetic patient, there is at least one more that is unknown (15); only 8.7% of the general population were able to identify diabetes as a risk factor for kidney disease (16). For patients with diabetic kidney disease, very few are aware of their condition with some community surveys putting patient awareness of their disease as low as 9.4%, particularly in those with milder impairment (17). Thus, public education is the third step required for acting on diabetic kidney disease in the community. The IFKF has a long term goal for all kidney patients world-wide to not only be aware of their disease, but to actively know for example their blood pressure and the treatment objectives.

MANAGEMENT OF DIABETIC KIDNEY DISEASE

There is little use in screening populations or "at risk" groups unless follow up is undertaken and effective treatment is begun and assessed (18). Fortunately, there is evidence that early therapeutic intervention in patients with chronic kidney disease or diabetes can delay onset of complications and improve outcomes. For example, the UKPDS (19, 20), STENO-2 (21), and ADVANCE studies (22-24) all demonstrated that tight control of blood glucose level,

blood pressure (and lipids in STENO-2) significantly reduced incidence and progression of diabetic kidney disease. In people with type 2 diabetes, inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system using an ACE inhibitor or an ARB decreased the progression from normoalbuminuria to microalbuminuria (25), reduced the progression from micro albuminuria to macroalbuminuria (26), and slowed the development of ESRD (27). Thus the use of an ACE inhibitor or ARB is now standard therapy for patients with diabetic nephropathy as well as glucose, lipid and blood pressure control. Effective management using evidence-based therapies is the fourth step in tackling diabetic kidney disease.

The fifth step is development of new therapies. Many new agents are now in clinical trials to reduce renal damage and fibrosis, including blockade of formation of advanced glycation endproducts and other signalling pathways. Other novel agents may potentially prove to be effective in large randomised double-blind clinical trials (28).

HOW CAN WE ACT NOW?

The steps to be taken are clear: campaigns aimed at (1) prevention of type 2 diabetes; (2) screening for early diabetic kidney disease; (3) increasing patient awareness of kidney disease; (4) using medications of proven strategy and finally (5) researching and trialling of new therapies. The ultimate challenge is to get action from primary health care to all higher levels; from the individual patient, to those at risk, in various health jurisdictions, in all countries despite varying economic circumstances and priorities. The problem is a global one and yet requires action at a local level; prevention screening and treatment strategies; education, including increasing awareness both in diabetic patients and those at risk of developing diabetes; and health priorities and governments. Basic research and clinical trials searching

for a new understanding and therapies must be supported.

The United Nations, as noted earlier, recognised the importance of diabetes in 2006 by establishing a World Diabetes Day. Both the ISN and the International Diabetes Federation are working closely with WHO to provide increasing understanding of the challenge that diabetic kidney disease poses to world health and health care budgets. However, World Kidney Day also provides a focus for other international agencies, government ministries of health, non-government organisation, foundations and academic institutions to come together with national kidney foundations to be involved in the effort to prevent and manage diabetic kidney disease.

The ISN through its COMGAN Research and Prevention Committee has developed a web-based program, the KHDC (for detection and management of chronic kidney disease, hypertension, diabetes and cardiovascular disease in developing countries

(http://www.nature.com/isn/education/guidelines/isn/pdf/ed_051027_2x1.pdf)

as a global template involving a detection management and data assessment program which has so far screened some 42,000 people in 25 developing countries and the data are being stored and analyzed at the Kidney Disease Data Center at the committee headquarters at the Mario Negri Institute in Bergamo, Italy. This program can be tailored to any individual country's needs and resources. The IFKF also has a program initiated by the National Kidney Foundation in the USA called the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) which is a screening program for people at high risk of kidney disease. KEEP has now been implemented in many countries and will again screen and manage patients with diabetic kidney disease.

The focus on diabetic kidney disease for World Kidney Day 2010 brings awareness of the magnitude of the problem and ramifications for global

health for people with diabetes and kidney disease. It is therefore time to act and act urgently. It is time for strategies that prevent diabetes and its sequelae. It is time for programs for health care workers to diagnose and treat people with diabetic kidney disease. It is time for governments to pass legislation to enable the diabetes pandemic to be controlled. After all,

diabetic kidney disease, like the epidemics of infectious diseases that have long dominated public health agendas, is potentially preventable. Indeed, March 11, 2010 is time to act on diabetic kidney disease and to sustain that action long after World Kidney Day .

ISN/IFKF 2010 World Kidney Day Steering Committee: William G Couser, MD, Miguel Riella MD, Co-chairpersons. Georgi Abraham MD, Paul Beerkens, John Feehally MD, Guillermo Garcia-Garcia MD, Dan Larson, Philip KT Li MD, Bernardo Rodriguez-Iturbe, MD

REFERENCES

1. International Diabetes Federation and International Society of Nephrology, Diabetes and kidney disease: time to act. Brussels, 2003.
2. Zimmet P, Alberti K, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414:782-7.
3. King H, Aubert R, Herman W. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*, 1998; 21:1414 -31.
4. Yoon K, et al. Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia. *Lancet* 2006; 368:1681-8.
5. Sicree R, Shaw J, Zimmet P. Diabetes and impaired glucose tolerance. In: *Diabetes Atlas*, 3rd edition, Gan D, Editor. International Diabetes Federation: Brussels, 2006; p. 15-109.
6. Reutens AT, Prentice L, Atkins R. The Epidemiology of Diabetic Kidney Disease, in *The Epidemiology of Diabetes Mellitus*, 2nd Edition, Ekoé J, et al. Editors. John Wiley & Sons Ltd: Chichester. 2008; p. 499-518.
7. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. International comparisons, in 2007 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda. 2007; p. 239-54.
8. Appendix II, in ANZDATA Registry Report 2008, McDonald S, Excell L, Livingston B, Editors. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry: Adelaide. 2008; p. 1-97.
9. Yamagata K, et al. Chronic kidney disease perspectives in Japan and the importance of urinalysis screening. *Clin Exp Nephrol* 2008; 12:1-8.
10. Lysaght M. Maintenance dialysis population dynamics: Current trends and long term implications. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:S37-40.
11. Adler A, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003; 63:225-32.
12. Retnakaran R, et al. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes*, 2006; 55(6):1832-9.
13. Parving H, et al. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. *Kidney Int* 2006; 69(11):2057-63.
14. Ninomiya, T, et al, Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol*, 2009; 20(8):1813-21.
15. Dunstan D, et al, The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care* 2002; 25(5):829-34.
16. White S, et al. Limited knowledge of kidney disease in a survey of AusDiab study participants. *Med J Aust* 2008; 188(4):204-8.
17. Whaley-Connell A, et al Diabetes mellitus and CKD awareness: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Am J Kidney Dis* 2009; 53(4 Suppl 4):S11-21.
18. Thomas M, Viberti G, Groop P, Screening for chronic kidney disease in patients with diabetes: are we missing the point? *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4(1):2-3.
19. Holman R, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15):1577-89.
20. Bilous R, Microvascular disease: what does the UKPDS tell us about diabetic nephropathy? *Diabet Med*, 2008; 25(Suppl 2.):25-9.
21. Gaede P, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(6):580-91.
22. Patel A, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370:829-40.
23. Group AC, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560-72.
24. Zoungas S, et al. The combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes; new results from ADVANCE. *Diabetes Care*, 2009. Aug 3. (Epub ahead of print).
25. Ruggenenti P, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351(19):1941-51.
26. Parving H, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001. 345(12):870-8.
27. Lewis E, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2001; 345: 851-60.
28. Burney B, Kalaitzidis R, Bakris G. Novel therapies of diabetic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18(2):107-11.

The authors would like to acknowledge Dr. Anne Reutens contributions to the manuscript.

Funkcionális genetikai polimorfizmusok jelentősége kis születési súlyú koraszülöttek perinatalis akut veseelégtelenségben

Significance of genetic polymorphisms in perinatal acute renal failure of low birth weight preterm infants

Vásárhelyi Barna, Treszl András

Magyar Tudományos Akadémia, Gyermekgyógyászati és Nefrológiai Kutatócsoport

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2009; 13 (6):273-279.

ÖSSZEFOGLALÁS Koraszülötteknél az akut veseelégtelenség (ARF) oka többnyire a renalis perfúzió csökkenése a perinatalis vazoregulációs zavarok miatt. A kockázat azonban függ az egyéni hajlamtól is. Munkacsoportunk az elmúlt években az ARF-fel összefüggő genetikai variánsokat vizsgálta. Ennek kapcsán 266, 1500 gramm vagy annál kisebb születési súlyú koraszülött esetében vetettük össze 30, döntően a vazoregulációt és a gyulladást befolyásoló génpolimorfizmus hordozását az ARF kockázatával. Kiderült, hogy míg a renin-angiotenzin rendszer aktivitását befolyásoló genotípusok nem függték össze az ARF kockázatával, a csökkent VEGF-szinttel járó VEGF²⁵⁷⁸AA genotípus védő hatású. A csökkent hősokk-fehérje szinttel járó HSP72¹²⁶⁷GG genotípus esetén az ARF veszélye nő. Súlyos fertőzés esetén a tumornecrosis factor- α ⁻³⁰⁸A és interleukin-6⁻¹⁷⁴C allélok együttes jelenléte emeli az ARF-kockázatot. Eredményeink a gyógyszerfejlesztés, valamint a terápia optimalizálása szempontjából végzett klinikai vizsgálatok számára kiindulási alapot jelenthetnek. Azt, hogy az asszociáció hátterében valóban funkcionális eltérés áll-e (amelyet terápiásan befolyásolni lehetne), további vizsgálatok során kell igazolni.

Kulcsszavak: akut veseelégtelenség, koraszülött, genetikai polimorfizmus

SUMMARY The major cause of acute renal failure (ARF) in preterm infants is the impaired renal perfusion due to perinatal vasoregulatory disturbances. However, an individual susceptibility also exists. During recent years we investigated the association of ARF-risk with the carrier state of 30 functional genetic polymorphisms in 266 preterm infants born with a birth weight of ≤ 1500 grams. Our results indicated that while there is no association between ARF and genetic polymorphisms of renin-angiotensin system, VEGF²⁵⁷⁸AA genotype (associated with lower VEGF levels) is protective. HSP72¹²⁶⁷GG genotype characterized by low HSP72 levels increase ARF-risk. The common carrier state of tumor necrosis factor- α ⁻³⁰⁸A and interleukin-6⁻¹⁷⁴C alleles in infants with severe infection is a risk factor for ARF. Our results may provide a basis for drug development and optimized individual therapy. However, further studies are required to establish whether there is a functional alteration (providing a therapeutic target) behind the observed associations.

Key words: acute renal failure, preterm infant, genetic polymorphism

BEVEZETÉS

A glomerularis filtrációs ráta (GFR) a magzatban és a koraszülöttekben

igen alacsony. Ennek fő oka, hogy az alacsony átlagos artériás vérnyomás miatt aránylag kicsi a renalis vérátáramlás. Ezen túl a renalis érellenállás

Levelezési cím:

Dr. Vásárhelyi Barna
Magyar Tudományos Akadémia, Gyermekgyógyászati és Nefrológiai Kutatócsoport
1083 Budapest, Bókay utca 53.
E-mail: vasbar@gyer1.sote.hu

RÖVID TARTALOM

Bevezetés
Beteg és módszerek
Eredmények
Megbeszélés

Köszönetnyilvánítás

A közlemény a Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekklinikán dolgozó kutatók eredményeit összegzi, melyek részét képezik *Balogh Ádám, Bányász Ilona, Bokodi Géza, Derzbach László, Fekete Andrea, Nobilis András, Szabó Beáta és Vannay Ádám* PhD munkájának is. A mintaforrásként használt szárított vérmintákért *Schuler Ágnes* főorvos asszonynak mondunk köszönetet.

is igen magas, a glomerularis filtrációs felület pedig kicsi. A terhesség során a nefrogenezis egészen a 36. terhességi hétig tart, miközben a GFR lassan

emelkedik. A megszületést követően a GFR gyors ütemben nő az artériás vérnyomás és a glomerularis nyomás emelkedése, valamint az renalis érelállás csökkenése miatt, miközben az intrarenalis vérrellátás átrendeződik a superficialis nefronok irányába. A glomerularis filtrációs felszín is nő, azonban az újszülöttnél a GFR továbbra is alacsony (nemcsak abszolút értékben, de testfelszínre vonatkoztatva is) (1).

A GFR 30. gesztációs kor alatti gyermekeknél a kevesebb mint 10 ml/perc/1,73 m² – annyira alacsony, ami mellett felnőttél már dialízisre van szükség (2). Ez elég ahhoz, hogy a koraszülött homeosztázisát fenntartsa (1, 3), viszont kevés lehetőséget ad a szabályozásra. Ezért nem meglepő, hogy a perinatalis időszakban miért annyira érzékeny a noxákra a renalis (glomerularis) funkció – és miért lép fel koraszülötteknél a legkülönbébb szövődeményekkel összefüggésben funkcionális akut veseelégtelenség (ARF).

Újszülöttnél – csakúgy, mint felnőttben – az effektív filtrációs nyomást az intrarenalis vazokonstriktív és vazodilatátor erők egyensúlya biztosítja. A vazokonstriktív elsősorban angiotenzin-II- (AII-) dependens, illetve endotelinfüggő, a vazodilatációban a pitvari nátriuretikus peptidnek van szerepe. (Ezeknek a vegyületeknek a szintjét az alkalmazott intenzív terápia, pl. katekolamin-adás nagymértékben befolyásolhatja.) (4, 5)

Koraszülötteknél az ARF kialakulásának elsősorban (85%) praerenalis okai vannak (6). Hátterében a renalis perfúzió csökkenése áll, ezért kockázati tényezőnek számít minden olyan perinatalis betegség, ami a renalis perfúziót csökkenti (hypotonia, hypovolaemia, perinatalis asphyxia, szepszis). A klinikai tapasztalat szerint azonban a koraszülötteket érintő ARF kialakulásában egyéni hajlam is szerepet. A Magyar Tudományos Akadémia Gyermekgyógyászati és Nefrológiai Kutatócsoport egyik kitüntetett kutatási területe annak az elemzése, hogy az ARF kialakulásában a genetikai variánsok hordozásának mekkora lehet a jelentősége. Munkánk során azokra a genetikai polimorfizmusokra

fordítottunk figyelmet, melyek a vazoregulációban, a gyulladásban, vagy a sejtek védelmében játszanak központi szerepet. Közleményünk eddigi eredményeinket mutatja be (7-11).

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

BETEGEK

A Semmelweis Egyetem II. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati klinika újszülött intenzív osztályán, valamint az I. Sz. Gyermekgyógyászati klinika perinatalis intenzív osztályán az összesítő regiszter adatai alapján kiválogattuk azokat az 1996 és 2003 között kezelt koraszülötteket, akiknek a születési súlya legfeljebb 1500 gramm volt, és akiktől nagy valószínűséggel sor került anyagcsereszűrés érdekében vérvételre. (Az általános magyar gyakorlat szerint az ötödik életnapon, illetve koraszülöttek esetében az orális táplálás megkezdése után minden újszülöttről speciális szűrőpapírra vesznek vérmintát, amelynek a felhasználásával a Budai Területi Gyermekkorházban működő Anyagcsereszűrő Központban anyagcserebetegségek irányában szűrrik a gyermekeket.) Ikrék esetében csak az 'A' ikert vontuk be a vizsgálatba. Végül 266 gyermek esetében tudtunk maradék vérmintát szerezni (a klinikai adatokat az 1. táblázat összegzi). Esetükben a kórlapok alapján részletes adatbázist állítottunk fel, melyben a megjelölt főbb szövődeményeket

rögzítettük. Az ARF kritériumaiként a Modi kritériumokat használtuk (12). Ezek szerint ARF-ről akkor volt szó, ha a 48. életóra után a szérumkreatinin >120 μmol/l és/vagy a szérumkarbamid >9 mmol/l; a diuresis pedig <1,0 ml vizelet/ttkg/óra volt.

A mintagyűjtésnek ezt a módját és a vizsgálati protokollt az Intézeti Etikai Bizottság, majd a jogszabályok változásával, a Semmelweis Egyetem Tudományos Kutatás Etikai Bizottsága is jóváhagyta (TUKÉB engedély száma: 16/2003). Genotipizálás során a betegekhez kódszámot rendeltünk, az analízis és adatfeldolgozás a kódszám alapján, anonim módon történt.

MÓDSZEREK

A genotipizáláshoz a szűrőpapírra szárított vérmintákat használtuk. A DNS kivonását Chelex 100 (Chelex[®], BioRad, Germany) gyanta segítségével végeztük, vagy ha ez nem biztosított a PCR reakció számára elég DNS-t, a minták hemoglobintartalmát (13) közvetlenül az amplifikálás előtt hővel denaturáltuk. A PCR reakció során az 1. táblázatban jelzett primerek és kondíciók mellett végeztük el az amplifikációt. Inzerció/deléción, illetve allélspecifikus PCR esetében az amplifikált DNS-t közvetlenül, míg a vizsgált polimorfizmusok többségét kitevő egy nukleotidot érintő genetikai polimorfizmus (SNP)-k esetén restriktív endonukleázzal való keze-

1. táblázat. A vizsgálatokban részt vevő koraszülöttek alap klinikai adatai és szövődeményei

Betegek száma (Fiúk / lányok)	266 (135 / 131)
terhességi kor, hét [medián, (tartomány)]	29,5 (26–34)
születési súly, gramm [medián, (tartomány)]	1200 (640–1500)
ikerterhességből született	29
praenatalis szteroidkezelés volt	122
Szövődemények	
akut veseelégtelenség	59
idiopathiás respirációs distresszindróma	130
keringési elégtelenség	57
nyitott Botallo-vezeték	62
enterocolitis necrotisans	62
kamraúri vérzés	60
szepszis	45
bronchopulmonaris dysplasia	39

2. táblázat. A vizsgálatokban részt vevő koraszülöttek alap klinikai adatai és szövődményei

Gén	Polimorfizmus helye és típusa	Primerek	Denaturáció	Anneláció	Extenzió	Ciklusok száma	Restrikciós enzim	Termék-hossz
ACE	Inzerció/delécio	5'-CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT-3'; 5'-GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T-3'; 5'-TCG AGA CCA TCC CGG CTA AAA C-3'	30 s	64 °C, 60s	30 s	35	Allélspecifikus PCR	I allél: 478, D allél: 191 bp
AT1R	A1166C	5'-ata atg taa gct cat cca cca aga ag-3'; 5'-tct cct tca att ctg aaa agt act taa-3'	30 s	50 °C, 60s	30 s	35	Afl-II	A allél: 166; C allél: 139 + 27 bp
VEGF	C-2578A	5'-GGG CCT TAG GAC ACC ATA CC-3', 5'-TGC CCC AGG GAA CAA AGT-3'	20 s	57 °C, 30 s	30s	40	Bgl II	C allél: 267; A allél: 208 + 59 bp
HSP72	A1267G	5'-ACC CTG GAG CCC GTG GAG AA-3'; 5'-CAC CCG CCC GCC CCG TAG G -3'	20	61 °C, 60s	60	35	Pst I	A: 189; G: 116 + 73 bp
HSP 70-3	G ¹⁹⁰ C	5'-CGA CCT GGG CAC CAC CTA CTC C-3' 5'-AAT CAG GCG CTT CGC GTC AAA C-3'	20	61 °C, 60s	60	38	BsrB I	G: 196; C: 118 + 78 bp
TNF α	G-308A	5'-ATC TGG AGG AAG CGG TAG TG-3', 5'-AAT AGG TTT TGA GGG CCA TG-3'	10 s	55 °C, 60 s	30 s	35	Nco I	G allél: 202 + 18, A allél: 220 bp
IL1 β	C3954T	5'-ATC TGG AGG AAG CGG TAG TG-3'; 5'-AGA AGA CCC CCC TCG GAA CC-3'	90 s/30 s	55 °C, 90 s/30 s	30 s	3/32	Taq1	T allél: 135 + 114, A allél: 249 bp
IL6	G-174C	5'-GCC CCC ACC AGT GGC TAC C-3'; 5'-GCC TTG TAA CCA GCC TCT CCT-3'	60 s	60 °C, 60 s	72 °C, 60 s	30	NlaIII	G-allél: 302; C-allél: 134 + 111 + 57 bp
IL10	G-1082A	5'-GTC AGT GIT CCT CCC AGT-3'; 5'-TTA CCT ATC CCT ACT TCC TC-3'	30 s	55 °C, 60 s	60 s	35	Ear I	A-allél: 275 + 20; G-allél: 295 bp

lést követően agaróz gélen, etidiumbromid-festéssel vizualizáltuk a terméket, megfelelő kontrollok és standardok mellett.

Összesen 30 különböző SNP meghatározására került sor; ebből részletesen 6 esetben vizsgáltuk az ARF és a genotípus közötti összefüggést. A TNF α G⁻²³⁸A; IL12 p40 GC/CTCTAA; IFN γ T⁺⁸⁷⁴A; IL18 G⁻¹³⁷C és C⁻⁶⁰⁷A; IL4RA A¹⁹⁰²G; E-szelektin A⁵⁶¹C; P-szelektin A²³⁶¹C; L-szelektin C⁷²⁵T; CD14 C⁻²⁶⁰T; TLR 4 A⁺⁸⁹⁶G és C⁺¹¹⁹⁶T; CARD 15 G⁺²⁷²²C, C⁺²¹⁰⁴T és ³⁰²⁰ ins C; IGF-R G⁺³¹⁷⁴A; ER α PvuII ; VEGF G⁺⁴⁰⁵C és T⁻⁴⁶⁰C és Ang2 G³⁵C SNP-k hordozása nem függött össze az ARF kockázatával. Az eredmények és megbeszélés részben az ACE I/D, AT1R A¹¹⁶⁶C, VEGF C⁻²⁵⁷⁸A, HSP72 A¹²⁶⁷G, TNF α G⁻³⁰⁸A, IL1 β C³⁹⁵⁴T, IL6 G⁻¹⁷⁴C és IL10 G⁻¹⁰⁸²A polimorfizmusokkal

kapcsolatos eredményeinket mutatjuk be.

STATISZTIKAI ELEMZÉS

A koraszülöttek – így az általunk vizsgált betegek is – rendkívül heterogén populációt alkotnak; élettségük, születési súlyuk, az őket érintő szövődmények és a terápia egyénenként nagymértékben változó. Mivel homogén betegcsoportok kialakításához egyrészt több ezernyi beteg kellene, másrészt az így kapott eredmények sem lennének informatívák az általános klinikai gyakorlat során ellátott betegekre, nem törekedtünk csak „beteg” és csak „egészséges” koraszülött-alcsoportok definiálására. Ehelyett a vizsgálatban részt vevő koraszülötteket két csoportra osztottuk: ARF-s és nem ARF-s betegek, és ezeket hasonlítottuk egymáshoz. Mi-

vel a neonatalis ARF multifaktoriális, a két csoport közvetlen összehasonlítása csak durva megközelítést ad a genotípus és a szövődmény közötti kapcsolatra vonatkozóan. Ezért logisztikus regresszió-analízist alkalmaztunk; a genotípus-fenotípus közötti kapcsolatot a terhességi korra, az adott szövődmény szempontjából ismert rizikófaktorokra és az alkalmazott terápiára korrigáltuk.

EREDMÉNYEK

Amikor logisztikus regressziós modell segítségével elemeztük a perinatalis szövődmények és az ARF kockázata közötti összefüggést, független kockázati tényezőnek bizonyult az alacsony gesztációs kor ($p = 0,005$), a nyitott Botallo-vezeték ($p = 0,05$), a szepszis ($p = 0,001$), az alacsony 1 perces Apgar érték ($p < 0,05$) és a res-

3. táblázat. Akut veseelégtelenség (ARF) és a renin-angiotenzin rendszer, a vaszkuláris endothelialis növekedési faktor (VEGF), valamint a hőszokkfehérje (HSP) genetikai polimorfizmusai veseelégtelen gyermekekben

	ARF-ben NEM szenvedő koraszülöttek (VV / VM / MM %, (allélprevalencia))	ARF-s koraszülöttek (VV / VM / MM %, (allélprevalencia))
<i>Vazoreguláció</i>		
ACE D / I	47 / 49 / 4 (0,29)	45 / 50 / 5 (0,30)
AT1R A ¹¹⁶⁶ C	62 / 29 / 9 (0,23)	55 / 40 / 5 (0,25)
<i>Növekedési faktor</i>		
VEGF C ⁻²⁵⁷⁸ A	29/42/29* (0,50)	24/66/10 (0,43)
<i>Sejtvédelem</i>		
HSP72 A ¹²⁶⁷ G	8 / 73 / 19 (0,56)	5 / 51 / 44 (0,69)*
HSP73 C ¹⁹⁰ G	73 / 24 / 3 (0,15)	68 / 32 / 0 (0,18)

* p < 0,05

pirációs distress szindróma (3,62 (1,63-8,06)).

Ezen túl külön elemeztük egyes genotípusok jelentőségét az ARF kialakulásában is (lásd 2. és 3. táblázatokat).

• **A renin-angiotenzin rendszer (RAS) genetikai variánsai**

Az angiotenzin konvertáz enzim (ACE) I/D, illetve angiotenzin-II I-es típusú receptor (AT1R) A¹¹⁶⁶C genotípusok megoszlása a két csoport között nem különbözött (7).

• **Vaszkuláris endothelialis növekedési faktor (VEGF)**

A VEGF termelését befolyásoló polimorfizmusok közül a C⁻²⁵⁷⁸A SNP

esetében találtunk összefüggést a szövődmény és az A allél hiánya között: az ARF-fel szemben az A allél hordozás védett [kockázati tényezőkre korrigált OR (95% CI): 0,2 (0,05–0,78)] (8).

• **70 kD-os hőszokkfehérje (HSP)**

A HSP72¹²⁶⁷GG genotípus gyorsabban fordult elő ARF-es betegekben, mint azokban a koraszülöttekben, akiknél nem alakult ki ez a szövődmény (9). A HSP72¹²⁶⁷GG genotípus és az ARF kialakulása közötti összefüggés más hajlamosító rizikófaktoroktól függetlenül is szignifikáns maradt (p = 0,05).

• **Funkcionális citokin génpolimorfizmusok**

Külön vizsgálat során elemeztük súlyos fertőzésben szenvedő koraszülötteknél azt, hogy az ARF összefügg-e egyes citokin gén SNP-k hordozásával (10). Kimutattuk, hogy tumornekrózis factor (TNF) α ⁻³⁰⁸A és interleukin (IL)-6⁻¹⁷⁴C együttes jelenléte több mint hatszorosára emeli az ARF kockázatát súlyos fertőzésben és szepszisben.

MEGBESZÉLÉS

• **A renin-angiotenzin rendszer genetikai variánsai**

A RAS a helyi vazoaktív mediátorokkal egyetemben meghatározó szerepet játszik koraszülötteknél a renalis mikrocirkuláció szabályozásában (2). Ezt alátámasztják azok az adatok is, melyek szerint ebben az életkorban a RAS aktivitása magas, illetve az ACE gátlása veseelégtelenség kialakulásához vezet. Bár olyan adatok nem állnak rendelkezésre, melyek szerint az ARF kialakulásában a RAS polimorfizmusainak szerepe lenne, egyes eredmények mégis arra utalnak, hogy az AT1R SNP-i befolyásolhatják az AII renalis hemodinamikára gyakorolt hatását, legalábbis felnőttekben (14).

Vizsgálataink során (7-11) az alacsony gesztációs kor az ARF független rizikófaktorának bizonyult, ami magyarázza a kórkép magas incidenciáját a vizsgált csoportban. Ugyancsak igazoltuk a csökkent renalis perfúzióhoz vezető egyéb állapotok, így az IRDS, az alacsony Apgar-érték és az anaemia szerepét az ARF kialakulásában. A RAS aktivitásának a megváltozása részben felelős az IRDS és a hypoxia neonatalis renalis funkcióra kifejtett hatásáért (15, 16). Emellett a RAS nagy neonatalis aktivitása fontos szerepet tölt be az újszülöttek glomerularis funkcióinak fenntartásában (2). Vizsgálatunkban ennek ellenére nem tudtunk összefüggést kimutatni az ACE I/D polimorfizmusa, illetve az AT1R A¹¹⁶⁶C SNP, valamint az ARF között. Eredményeink alapján nem lehet megmondani, miért nincs összefüggés a perinatalis veseműködés és a RAS polimorfizmusok között. Való-

4. táblázat. Szeptikus betegeknél fellépő akut veseelégtelenség (ARF) és a gyulladáshoz [tumornekrózis faktor (TNF) és interleukin (IL)] citokin-gének polimorfizmusainak a hordozása

	ARF nincs a fertőzés mellett	Súlyos fertőzést kísérő ARF
<i>Gyulladáshoz citokinek</i>		
TNF α G ⁻³⁰⁸ A	81 / 19 / 00 (0,09)	57 / 30 / 13 (0,28)
IL1 β C ³⁹⁵⁴ T	56 / 37 / 7 (0,26)	68 / 21 / 11 (0,21)
IL6 G ⁻¹⁷⁴ C	52 / 39 / 9 (0,29)	50 / 39 / 11 (0,30)
IL10 G ⁻¹⁰⁸² A	22 / 48 / 30 (0,54)	21 / 61 / 18 (0,49)
<i>Mutáns allélek együttes hordozása</i>		
TNF α 308 ³⁰⁸ A x IL1 β 3954 ³⁹⁵⁴ T	5%	11%
TNF α 308 ³⁰⁸ A x IL6 ⁻¹⁷⁴ C	6%	26%*
TNF α 308 ³⁰⁸ A x IL10 ⁻¹⁰⁸² A	13%	34%
IL1 β 3954 ³⁹⁵⁴ T x IL6 ⁻¹⁷⁴ C	21%	21%
IL1 β 3954 ³⁹⁵⁴ T x IL10 ⁻¹⁰⁸² A	30%	18%
IL10 ⁻¹⁰⁸² A x IL6 ⁻¹⁷⁴ C	36%	36%

* OR (95% CI): 6.1 (1.5 - 23.9)

színűnek tűnik azonban, hogy a RAS variánsok veseműködésre gyakorolt hatása elenyésző mértékű az élet első napjaiban a koraszülött veseműködésére kedvezőtlenül ható korai post-natalis változások hatásához képest.

• Vaszkuláris endothelialis növekedési faktor

Állatmodellekben igazolt, hogy a VEGF fontos szerepet játszik az ARF patogenezisében (17). Kimutatták azt is, hogy expressziója ischaemia-reperfüziós inzultust követően emelkedik. Más állatmodellek szerint az exogén VEGF adása elősegíti az endothelialis sejtek proliferációját és stabilizálja a veseműködést; hatásának gátlása pedig proteinuriához vezet (18).

A VEGF jelentősége miatt elemeztük a VEGF genotípusok gyakoriságát ARF-ben és azt találtuk, hogy a ⁻²⁵⁷⁸AA jelenléte véd a szövődéssel szemben (8). Ez az irodalmi adatokkal ellentétes eredmény, ugyanis a VEGF génnek ez a típusa (legalábbis felnőtt véradókon) csökkent VEGF szintézissel jár, tehát inkább fokoznia kellene a kockázatot (19). Az ellentmondás akkor oldódna fel, ha koraszülötteken ezzel ellentétes hatást lehetne igazolni – azaz, hogy ez a genotípus emeli a VEGF-szintet. Elméletileg ez sem zárta: a jóval gyakrabban vizsgált VEGF T⁻⁴⁶⁰C és G⁺⁴⁰⁵C SNP-k vonatkozásában is kimutatták, hogy a stimulánstól függően az SNP hordozás fokozott, vagy ezzel ellentétes, csökkent VEGF-szintekkel járt. Az is elképzelhető az SNP-k hatása szövetfüggő módon változik. A VEGF genotípusa és az ARF közötti kapcsolat tisztázása érdekében ezeket a hipotéziseket vizsgálni kell.

• 70 kD-os hőszokk fehérje

Korábbi vizsgálatok azt is igazolták, hogy a HSP72 fontos szerepet tölt be az éretlen vese ischaemiás toleranciájában (20). Koraszülött állatmodellben összefüggést írtak le a HSP72 fehérje expresszió növekedése és a renalis hypoxiával szembeni védekezőképesség között (21, 22). Experimentális ARF-ben kimutatták, hogy a renalis ischaemia a HSP72 expresszió növekedését indukálta, továbbá, hogy a HSP72 alacsony szintje súlyosbította

az ischaemiás károsodást (23) és nehezítette a proximális tubulusok ischaemiát követő regenerációját (24). Habár korábbi eredmények igazolták a HSP72 és HSP73 genetikai polimorfizmusok jelentőségét ischaemiás agy, illetve szívbetegségekben (25), a vesét illetően mindeddig nem történtek ilyen vizsgálatok.

A fentiekkel összhangban eredményeink is azt jelzik, hogy a sejtvédelemben központi szerepet játszó HSP70 csökkent termelése hozzájárulhat az újszülöttkori ARF-hez: elsőként mutattuk ki, hogy az alacsony HSP70 szintekkel járó HSP72¹²⁶⁷GG genotípus hordozása összefügg az ARF kialakulásával kis súlyú koraszülöttekben.

• Citokin-génpolimorfizmusok

A szepszis kapcsán a keringésbe jutó mediátorok, így a citokinek is jelentősen befolyásolják a vesefunkciót nem csak szisztémás, hanem helyi hatásaik révén is. A „vesespecifikus” gyulladássos citokinválasz először a TNF α elválasztásával kezdődik, ezt az IL1 β követi, majd ezután jelenik meg az antiinflammatorikus IL6.

A citokin-génpolimorfizmusok összefüggéseit vesebetegségekkel kapcsolatban idáig főként vesetranszplantációban tanulmányozták; ha a recipiensek a kisebb TNF α -szinttel járó allélt hordozták, a prognózis sokkal jobb a fokozott TNF α -termeléssel járó variánshoz képest (26, 27). Más adatok szerint a donor IL6⁻¹⁷⁴CC genotípusa önmagában is kockázati tényezőt jelent a graft kilökődésére vonatkozóan. A recipiens-donor viszonylatban az IL4 és az IL10 genotípusoknak is szerepe lehet a transzplantáció kimenetelében (28).

A citokin genotípusok befolyásolják a vese gyulladássos folyamatának súlyosságát és a renalis hipoperfüzió hosszútávú hatását. Mindkét mechanizmusnak szerepe van a szepszissel összefüggő ARF kialakulásában (29). Bár egyes vizsgálatok szerint az immunológiai aktív mediátorok fontos szerepet töltenek be a szepszisben kialakuló ARF patomechanizmusában, idáig nem álltak rendelkezésre arra vonatkozó adatok, hogy a TNF α , IL1 β , IL6 és az IL10 gének SNP-i – melyek

a pro- és antiinflammatorikus citokinek között fennálló egyensúlyt a proinflammatorikus oldal felé tolják el – befolyásolják-e az ARF kialakulását súlyos, szisztémás fertőzésben szenvedő kissúlyú koraszülötteknél.

Mivel a citokinek nem önmagukban fejtik ki hatásukat, hanem komplex hálózatot alkotnak, ezért egyszerre több citokin gén SNP-t, illetve az egyes génvariánsok együttes hordozásának a jelentőségét is megvizsgáltuk ARF-ben (11). Eredményeink szerint a TNF α , IL1 β , IL6 és IL10 allélek variánsainak a hordozása hasonló az ARF-es és a kontrollcsoportban; tehát egyetlen vizsgált mutáns allél hordozása sem jelent önmagában kockázati tényezőt a súlyos fertőzésben szenvedő újszülöttek számára az ARF szempontjából. Ugyanakkor a magas TNF α -termeléssel és kis IL6-termeléssel járó genotípusok előfordulása (ahol fokozott pro- és csökkent antiinflammatorikus citokintermelő kapacitás alakul ki) gyakoribb volt azoknál az újszülötteknél, akiknél a súlyos infekció talaján alakult ki a veseműködés zavara. Eredményeink alapján feltehető, hogy ez a génpolimorfizmus-asszociáció a szisztémás, illetve a vesében kialakuló gyulladás mértékét, ezáltal az ARF kockázatát koraszülöttekben befolyásolhatja.

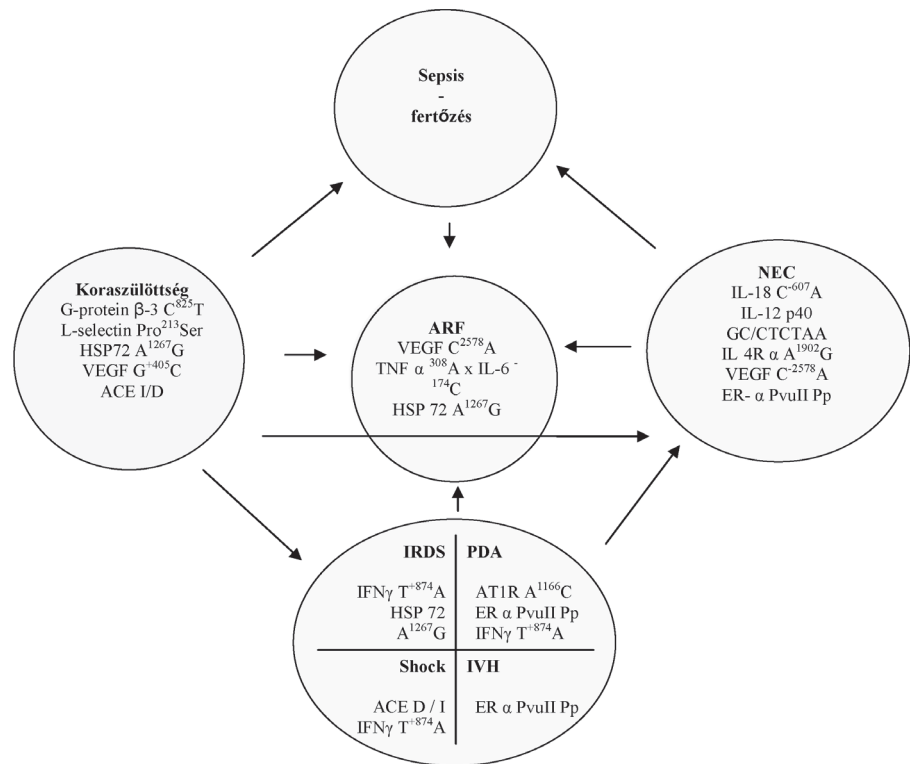
Mivel súlyos fertőzésben szenvedő koraszülötteket vizsgáltunk, felvetődik a kérdés, hogy ezen genetikai variánsok közvetlenül az ARF-fel, vagy inkább a szepszissel vannak-e kapcsolatban. Eredményeink szerint a TNF α és IL6 genetikai variánsok együttes jelenléte akkor is szignifikáns összefüggést mutatott az ARF kialakulásával, ha az összefüggést a szepszis jelenlétére korrigáltuk – illetve korábbi, szeptikus betegeken végzett vizsgálataink nem mutattak semmiféle kapcsolatot a genotípus és a fenotípus között. Ezért inkább az a valószínű, hogy ezen SNP-k együttes hordozása független kockázati tényező a neonatalis ARF kialakulása szempontjából.

A perinatalis szövődésmények nem izoláltan jelentkeznek: sokszor kapcsolatosan, szekvenciálisan lépnek fel, egyik a másik kockázatát alapvetően befolyásolja. Ezért az egyes genetikai polimorfizmusok valószínűleg nem-

csak közvetlenül, hanem a kockázati tényezőkön keresztül közvetve is hatást gyakorolhatnak az adott szövődményre.

Egyéb munkáinkban más perinatalis szövődményállapotok [így a nekrotizáló enterocolitis (30-32), perinatalis adaptációs zavarok (33-36), krónikus tüdőbetegség (37-39)], valamint a koraszülöttség esetében is kimutattunk genetikai predispozíciót (8, 9, 34, 36, 40). Mivel ezek egyben az ARF tekintetében is kockázati tényezőnek számítanak, nem lehet kizárni, hogy az ezek kockázatát emelő polimorfizmusok közvetve fokozzák az ARF veszélyét is (1. ábra).

Vizsgálatunk során összefüggéseket azonosítottunk az egyes polimorfizmusok hordozása és a perinatalis akut veseelégtelenség között. Több olyan elemre sikerült rámutatni, amelynek jelentősége lehet egy adott szövődmény kialakulásában, de a klinikai gyakorlatban eddig nem gondoltak rá. Ilyen a sejtek védelmét biztosító hőszokkfehérje csökkent szintjével járó SNP-k kockázattfokozó hatása; a megváltozott VEGF-termelésével járó SNP védő hatása; illetve az, hogy fertőzésben egyes, fokozott gyulladással járó citokin-SNP-k együttes hordozásakor nő az akut ARF veszélye. Ezek az eredmények a gyógyszerfejlesztés,



1. ábra. Az akut veseelégtelenség (ARF) kapcsolata az egyéb perinatalis szövődményekkel, valamint az azokat befolyásoló genetikai polimorfizmusokkal. NEC = enterocolitis necroticans, IRDS = respirációs distresszindróma, PDA = nyitott Botallo-vezeték, IVH = intraventricularis vérzés (8, 9, 30-41. irodalom alapján)

valamint a terápia optimalása szempontjából végzett klinikai vizsgálatok számára kiindulási alapot jelenthetnek. Természetesen azt, hogy az aszso-

ciáció háttérében valóban funkcionális eltérés áll-e (amelyet terápiásan befolyásolni lehetne), további vizsgálatok során kell igazolni.

IRODALOM

- Gallini F, Maggio L, Romagnoli C, et al. Progression of renal function in preterm neonates with gestational age < or = 32 weeks. *Pediatr Nephrol.* 2000; 15:119-124.
- Chevalier, Robert L. Developmental renal physiology of the low birth weight pre-term newborn. *J. Urol* 1996; 156:714-719.
- Finney H, Newman DJ, Thakkar H, et al. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. *Arch Dis Child* 2000; 82:71-75.
- Seri I, Hajdu J, Kizsel J, et al. Effect of low-dose dopamine infusion on urinary prostaglandin E2 excretion in sick, preterm infants. *Eur J Pediatr.* 1988; 147:616-20.
- Tulassay T, Rascher W, Hajdu J, et al. Influence of dopamine on atrial natriuretic peptide level in premature infants. *Acta Paediatr Scand.* 1987; 76:42-6.
- Tóth-Heyn P, Drukker A, Guignard JP: The stressed neonatal kidney: from pathophysiology to clinical management of neonatal vasomotor nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2000; 14:227-39.
- Nobilis A, Kocsis I, Tóth-Heyn P, et al: Variance of ACE and AT1 receptor gene do not influence the risk of neonatal acute renal failure. *Pediatric Nephrology* 2001; 16:1063-1066.
- Bányász I, Bokodi G, Vásárhelyi B, et al. Genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor in perinatal complications. *European Cytokine Network*, 2006; 17:266-270.
- Fekete A, Treszl A, Tóth-Heyn P, et al. Association between heat shock protein 72 gene polymorphism and acute renal failure in premature neonates. *Pediatric Research* 2003; 54:452-455.
- Treszl A, Tóth-Heyn P, Kocsis I, et al. Interleukin genetic variants and the risk of renal failure in infants with infection. *Pediatric Nephrology* 2002; 17:713-717.

11. Vászárhelyi B, Tóth-Heyn P, Treszl A, et al. Genetic polymorphisms and risk for acute renal failure in preterm neonates. Mini-review. *Pediatric Nephrology* 2005; 20:132-135.
12. Modi N: Disorders of the kidney and urinary tract. In: Rennie JM, Robertson NR (eds) *Textbook of neonatology*. Churchill-Livingston, Edinburgh, 1999, pp 1009-1037.
13. Szalai C, Czinner A, Revai K. The frequency of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase G985 mutation in the Hungarian population. *Eur J Pediatr* 1996;155:256.
14. Miller JA, Thai K, Scholey JW. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism predicts response to losartan and angiotensin II. *Kidney Int* 1999; 56:2173-8.
15. Weismann DN, Herrig JE, McWeeny OJ, et al. Renal and adrenal responses to hypoxemia during angiotensin-converting enzyme inhibition in lambs. *Circ Res* 1983; 52: 179-87.
16. Mattioli L, Zakheim RM, Mullis K, et al. Angiotensin-I-converting enzyme activity in idiopathic respiratory distress syndrome of the newborn infant and in experimental alveolar hypoxia in mice. *J Pediatr* 1975; 87: 97-101.
17. Kang DH, Hughes J, Mazzali M, et al. Impaired angiogenesis in the remnant kidney model: II. Vascular endothelial growth factor administration reduces renal fibrosis and stabilizes renal function. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1448-57.
18. Vannay Á: A vaszkuláris endoteliális növekedési faktor szintézisének és szerepének vizsgálata hipoxiás állapotokban PhD értekezés, Budapest, 2004. Témavezető: Szabó András.
19. Watson CJ, Webb NJ, Bottomley MJ, és mtsa: Identification of polymorphisms within the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene: correlation with variation in VEGF protein production. *Cytokine*. 2000; 12:1232-5.
20. Ozer EA, Yilmaz O, Akhisaroglu M, et al. Heat shock protein 70 expression in neonatal rats after hypoxic stress. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 12:112-7.
21. Gaudio KM, Thulin G, Mann A, et al. Role of heat stress response in the tolerance of immature renal tubules to anoxia. *Am J Physiol* 1998; 43: F1029-36.
22. Vicencio A, Bidmon B, Ryu J, et al. Developmental expression of HSP-72 and ischemic tolerance of the immature kidney. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:85-91.
23. Van Why SK, Hildebrandt F, Ardito T, et al. Induction and intracellular localization of HSP-72 after renal ischemia. *Am J Physiol* 1992; 263:F769-75.
24. Kelly KJ, Baird NR, Greene AL: Induction of stress response proteins and experimental renal ischemia/reperfusion. *Kidney Int* 2001; 59:1798-802.
25. Bolla MK, Miller GJ, Yellon DM, et al. Analysis of the association of a heat shock protein 70-1 gene promoter polymorphism with myocardial infarction and coronary risk traits. *Dis Markers* 1998; 13:227-35.
26. Poli F, Boschiero L, Giannoni F, et al. Tumour necrosis factor- α gene polymorphism: implications in kidney transplantation. *Cytokine* 2000; 12:1778-83.
27. Hahn AB, Kasten-Jolly JC, Constantino DM, et al. TNF α , IL-6, IFN-gamma, and IL-10 gene expression polymorphisms and the IL-4 receptor α -chain variant Q576R: effects on renal allograft outcome. *Transplantation* 2001; 72:660-5.
28. Poole KL, Gibbs PJ, Evans PR, et al. Influence of patient and donor cytokine genotypes on renal allograft rejection: evidence from a single centre study. *Transpl Immunol* 2001; 8:259-65.
29. Thijs A, Thijs LG: Pathogenesis of renal failure in sepsis. *Kidney Int* 1998; 66: S34-7.
30. Treszl A, Tulassay T, Vászárhelyi B. Genetic basis for necrotizing enterocolitis – risk factor and their relations to genetic polymorphisms. *Frontiers in Biosciences* 2006; 11:570-580.
31. Héninger E, Treszl A, Kocsis I, et al. Genetic variants of interleukin-18 promoter region (-607) influence the course of necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *European Journal of Pediatrics* 2002; 161:410-411
32. Treszl A, Héninger E, Kálmán A, et al. Lower prevalence of IL-4 receptor α -chain gene ¹⁹⁰²G variant in very low birth weight infants with necrotizing enterocolitis. *Journal of Pediatric Surgery* 2003; 38: 1374-1377.
33. Treszl A, Szabó M, Dunai Gy, et al. Angiotensin II type 1 receptor A1166C polymorphism and prophylactic indomethacin treatment induced ductus arteriosus (DA) closure in very low birth weight neonates. *Ped Res* 2003; 54:753-755.
34. Nobilis A, Szabó M, Kocsis I, et al. Angiotensin-converting enzyme DD genotype is preventive against circulatory failure in very low-birth-weight neonates. *Acta Paediatrica* 2006; 95:747-750.
35. Derzbach L, Treszl A, Vannay Á et al. Gender dependent association between perinatal morbidity and estrogen receptor- α PvuII polymorphism *Journal of Perinatal Medicine* 2005; 33:461-462.
36. Derzbach L, Bokodi G, Treszl A, et al. Selectin polymorphisms and perinatal morbidity in low birth weight infants *Acta Paediatrica* 2006;95:1213-1217.
37. Bokodi G, Treszl A, Kovács L, et al. Dysplasia: A review. *Pediatric Pulmonology* 2007; 42 :952-961.
38. Bokodi G, Treszl A, Derzbach L, et al. The association of the carrier state of the tumor necrosis factor-alpha (TNF α) (-308)A allele with the duration of oxygen supplementation in preterm neonates. *European Cytokine Network* 2005;16:78-80.
39. Bokodi G, Derzbach L, Bányász I, et al. The association of interferon.gamma T+874A and interleukin-12 p40 promoter CTCTAA/GC polymorphism with the need for respiratory support and perinatal complications in low birth weight neonates. *Archives of Diseases in Childhood* 2007; 92: F25-29.
40. Vászárhelyi B, Kocsis I, Schuler Á, et al. G protein in very low birth weight infants. *Lancet* 2000; 356: 254.

A komorbiditás és az egészséggel kapcsolatos életminőség összefüggései krónikus vesebetegek körében

Comorbidity and quality of life in chronic kidney disease patients

Mucsi István^{1,2,3}, Molnár Miklós Zsolt^{1,2,4}, Szeifert Lilla^{1,5}, Novák Márta^{1,2,5}

¹ Semmelweis Egyetem, Magatartástudományi Intézet, Budapest

² Semmelweis Egyetem, 1. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

³ Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem, Gyermekgyógyászati és Nephrológiai Kutatócsoport, Budapest

⁴ Semmelweis Egyetem, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest

⁵ Department of Psychiatry, University Health Network, University of Toronto, Toronto, Canada

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2009; 13 (6):280-286.

ÖSSZEFOGLALÁS A krónikus vesebetegség gyakran társul egyéb krónikus betegségekkel. Mind a klinikai kutatásban, mind a mindennapi klinikai gyakorlat során igen fontos a vizsgált kimeneteli változóval kapcsolatban álló társváltozók ismerete. A komorbiditás végstádiumú veseelégtelen betegek körében számos klinikai végpont független prediktórának bizonyult.

Az elmúlt évek során az egészséggel kapcsolatos életminőség mérése egyre elterjedtebb az egészségügyi szolgáltatások hatékonyságának és a betegek tapasztalatainak felméréseiben. Az egyre magasabb átlagéletkorú végstádiumú vesebetegek számára a vesebetegség és a vesepótló kezelés fokozottan nagyobb terhet jelent, ezért ma már nem elegendő pusztán az élettartam meghosszabbítása, a megfelelő életminőséget is biztosítanunk kell számukra.

Közleményünkben összefoglaljuk a komorbiditás jelentőségét végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegek körében, különös hangsúlyt fektetve a komorbiditás és az életminőség közötti komplex kapcsolat elemzésére. Több elterjedten alkalmazott komorbiditás mérőeszközt mutatunk be, és összevetjük ezen eszközök megbízhatóságát és hasznosságát. Végül bemutatjuk néhány kiemelt jelentőségű társbetegség életminőségre gyakorolt hatását a krónikus vesebeteg populációban.

Kulcsszavak: krónikus vesebetegség, életminőség, komorbiditás

SUMMARY Chronic kidney disease is frequently associated with other chronic medical conditions. Adjusting for potential confounding factors that are associated with the outcome of interest is important both in clinical research and in the everyday clinical practice. Comorbidity is such an important co-variable that has been reported to predict different outcomes in patient with end stage renal disease. Health related quality of life have increasingly been recognized as an important aspect of health care delivery, measure of effectiveness and patient experience, in chronic medical conditions. The increasingly aging end stage renal disease patient population of the industrialized countries is significantly debilitated by the disease burden and also by the intrusiveness of the renal replacement therapies. For these patients simply prolonging life is not enough. Little information has been published about the association of comorbidity and quality of life. The aim of this review is to summarize the significance of comorbidity in patients with end stage renal disease, with a special focus to the complex relationship between comorbidity and quality of life. Several frequently used instruments will be described and the current literature, that compared the relative utility and accuracy of these tools, will be reviewed. Finally, the impact of selected medical conditions on quality of life of patients with end stage renal disease will be demonstrated.

Key words: comorbidity, health related quality of life, chronic kidney disease

Levelezési cím:

Dr. Mucsi István, PhD
Semmelweis Egyetem,
Magatartástudomány Intézet,
1089 Budapest Nagyváradi tér 4.
E-mail: istvan@nefros.net

RÖVID TARTALOM

Bevezetés

A komorbiditás definíciója és jelentősége dializált betegeknél
A komorbiditás mérése – melyik mérőeszközt használjuk?
A komorbiditás és az életminőség kapcsolata

Köszönetnyilvánítás

A szerzők a magyar vesebetegek körében végzett eredeti vizsgálatok megvalósításához nyújtott segítségért köszönetet mondanak a budapesti dialízisállomások és a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinika munkatársainak. A tanulmány megírását az OTKA T-048767, TS-049785 és F-68841 (MZM) pályázatok, valamint a Magyar Vese Alapítvány és az Alapítvány a Preventív Medicinaért támogatták. Dr. Novák Márta és Dr. Molnár Miklós Zsolt kutatómunkáját a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János kutatási ösztöndíja támogatta.

BEVEZETÉS

A különböző krónikus betegségek egyre gyakoribb előfordulása, valamint a társadalom folyamatos elöregedése jelentősen növeli a fejlett országok egészségügyi ellátással kapcsolatos terheit. A végstádiumú veseelégtelenség (end stage renal disease, ESRD) prevalenciája folyamatosan növekszik, és ez a következő évtizedekben várhatóan tovább folytatódik. Az ESRD betegek átlagéletkora, a fejlett országok átlagpopulációjához hasonlóan jelentősen magasabb, mint 15-20 évvel ezelőtt. A krónikus vesebetegséghez (chronic kidney disease, CKD), valamint a végstádiumú veseelégtelenséghez gyakran társulnak egyéb krónikus betegségek, leggyakrabban kardiovaszkuláris kórképek és 2-es típusú cukorbetegség. Mivel a végstádiumú veseelégtelenség kezelése igen költséges, a vesepótló kezelések iránti folyamatosan növekvő igény jelentősen növeli az egészségügyi kiadásokat azokban az országokban, ahol ezek a kezelések államilag finanszírozottak (1, 2).

A különböző vesepótló kezelési modalitások – peritoneális és hemodialízis, valamint vesetranszplantáció – meghosszabbítják az ESRD betegek életét, de nem hoznak teljes gyógyulást a betegek számára. A CKD szövődményeit nem áll módunkban megelőzni, csupán a betegség progressziója késleltethető. Mindemellett valamennyi vesepótló kezelési modalitás igen invazív, magymértékben befolyásolja a betegek mindennapi életét, a kezelés életminőségre kifejtett negatív hatása akár hasonló mértékű lehet a betegség életminőséget rontó hatásához (3, 4).

Mind ezek alapján különösen fontosá vált a krónikus és végstádiumú veseelégtelenség epidemiológiájának és klinikai kimenetelének vizsgálata, valamint a különböző vesepótló kezelési modalitások hatékonyságának összehasonlítása. Az utóbbi időkben a krónikus betegségben szenvedőknél a hagyományos ún. „kemény klinikai végpontok” (halálozás, morbiditás és hospitalizáció) mellett bizonyos szubjektív mutatók, köztük az egészséggel kapcsolatos életminőség (health related quality of life, HRQOL), is je-

lentős szerepet kapott az egészségügyi ellátás minőségének és hatékonyságának, valamint a betegek tapasztalatainak felmérésében (5).

Ha egy betegség epidemiológiáját különböző országokban, régiókban vizsgáljuk, illetve ha különböző kezelési modalitásokat hasonlítunk össze, figyelembe kell vennünk azokat a tényezőket, amelyek a vizsgált kimeneteli változóval összefüggésben állnak, továbbá figyelniünk kell a vizsgált betegcsoportok közötti különbségekre. A betegek és az ellátást végzők számára is fontos, hogy fel tudjuk mérni az egyes kezeléseket hatékonyságát; ehhez elengedhetetlen az adott kórállapot rövid és hosszú távú klinikai kimenetelének (halálozás, morbiditás, hospitalizáció, életminőség) minél pontosabb felmérése. ESRD betegek körében a komorbiditás a különböző klinikai kimeneteli változók prediktorának bizonyult (6-11).

Jelen összefoglalónk célja a társbetegségek jelentőségének áttekintése ESRD betegek körében, ezen belül is a komorbiditás és az egészséggel kapcsolatos életminőség komplex összefüggéseinek vizsgálata. Ismertetjük a betegcsoportban leggyakrabban használt társbetegségmérő eszközöket, összehasonlítjuk ezen eszközök megbízhatóságát és hasznosságát. Végül, röviden bemutatjuk néhány kiemelt társbetegség egészséggel kapcsolatos életminőségre kifejtett hatását.

A KOMORBIDITÁS DEFINÍCIÓJA ÉS JELENTŐSÉGE DIALIZÁLT BETEGEKNÉL

Általában nyilvánvalónak gondoljuk, hogy a társbetegségek a klinikai kimenetel fontos meghatározói ESRD betegek körében. Ugyanakkor ritkán találkozunk a komorbiditás pontos meghatározásával, és az sem egyértelmű, hogy ebben a betegcsoportban melyik lenne a legalkalmasabb eszköz a komorbiditás mérésére. *Feinstein* definíciója alapján komorbiditásnak számít valamennyi adott időpontban egyszerre fennálló klinikai entitás, továbbá a beteg kezelése során kialakuló új betegségek (12).

CKD betegeknél a komorbiditás fogalmába általában valamennyi, a vese-

betegség mellett fennálló kísérőbetegség beletartozik, kivéve a krónikus vesebetegség szövődményeit (pl. renalis anaemia), valamint a vesepótló kezeléseket komplikációit (fistula/katéterproblémák, peritonitisz). Számos esetben azonban ez a megkülönböztetés nem ilyen egyértelmű. A cukorbetegséget például általában társbetegségnek tekintjük. Ugyanakkor diabétesz és krónikus vesebetegség együttes fennállása esetén a cukorbetegség (diabéteses nephropathia) az esetek számottevő részében a CKD kialakulásához vezető kórkép. Hasonlóképp, a CKD jelentős szerepet játszhat a kardiovaszkuláris betegségek patogenezisében, így a balkamra-hypertrophiát vagy az atherosclerost egyaránt tekinthetjük a krónikus veseelégtelenség szövődményének és társbetegségnek is.

A társbetegségek száma, valamint egyes specifikus komorbid betegségek jelenléte, illetve a komorbiditás okozta betegségteher dializált betegeknél megnövekedett mortalitással és hospitalizációval jár (6, 9, 10, 13). A társbetegségek hatásait vizsgáló tanulmányok középpontjában általában a diabétesz, néhány vizsgálatban pedig a kardiovaszkuláris betegségek jelenléte, illetve súlyossága áll. Ez érthető, ha a vizsgált kimeneteli változónk a betegek túlélése. Másfelől azonban egyéb társbetegségek (például depresszió, alvászavarok), valamint pszichoszociális faktorok (dohányzás, a kezelési előírásokkal való együttműködés (compliance/adherence) hiánya is hasonló mértékben befolyásolhatják a klinikai kimenetelt. Számos nem klinikai faktor [életkor, nem, etnicitás, szocio-ökonómiai státus, egészségmagatartás (dohányzás, alkoholfogyasztás)], valamint pszichoszociális tényező (depresszió, társas támogatottság mértéke, compliance) bizonyítottan a túlélés és a hospitalizáció független prediktora (14-16).

Más megközelítést igényel, ha vizsgálatunk kimeneteli változója a HRQOL, hiszen ebben az esetben a szubjektív komponensnek is jelentős szerepe van. A társbetegségek életminőségre, illetve a betegek túlélésére kifejtett hatása nagy mértékben különbözhet (17). Így egy vizsgálat tervezé-

sénél érdemes előre megfontolni, hogy mi lesz a vizsgált kimeneteli végpont, annak érdekében, hogy el tudjuk dönteni mely társbetegségek fennállását mérjük. A társbetegségek szubjektív hatásainak jelentősége megnő abban az esetben, ha az általunk vizsgált kimeneteli változó az egészséggel kapcsolatos életminőség. Hasonló megfontolások vezették a kutatókat olyan új mérőeszközök kidolgozásához, amelyek az életminőség mérése során azt is figyelembe veszik, hogy a vizsgált konkrét probléma vagy terület a beteg számára mekkora szubjektív jelentőséggel bír (18).

A KOMORBIDITÁS MÉRÉSE – MELYIK MÉRŐESZKÖZT HASZNÁLJUK?

A komorbiditás mérését többféleképpen megközelíthetjük. Vizsgálhatjuk bizonyos komorbid betegségek

(diabetes, pangásos szívelégtelenség) fennállása és a klinikai kimenetel közötti összefüggéseket. De a társbetegségek okozta betegségterhet a komorbiditás-skálákon elért pontszámmal számszerűsíthetjük is. A legegyszerűbb mérőskálák a fennálló társbetegségek számával jellemzik a komorbiditás mértékét. A mérőeszközök egy másik csoportjában a különböző betegségek különböző súllyal számítanak bele a végső pontszámba. Bizonyos eszközök pedig a társbetegségek súlyosságát, valamint a betegek életkorát is figyelembe veszik.

A komorbiditási indexhez felhasznált adatok forrása általában a betegek orvosi dokumentációja vagy a kórházi adatbázisok. Az Index of Coexistent Diseases (ICED) mutató a betegdokumentációból származó adatokat, valamint a dializáló nővérek megfigyeléseit egyesíti (10). Ez a két adatforrás relatíve objektív információt szolgál-

tat, azonban a hiányos információk problémát jelenthetnek az értékelés során. Az életminőség vizsgálata esetében az is nehézséget jelent, hogy az egészségügyi személyzet gyakran más-képp ítéli meg a beteg funkcionális állapotát, illetve életminőségét, mint maga a beteg.

Vesetranszplantált betegek körében végzett vizsgálataink során a komorbiditásra vonatkozóan a betegektől nyertünk információt. A résztvevőket megkérdeztük, hogy szenvednek-e bizonyos betegségekben (lásd alább), és a társbetegségek számának összeadásával meghatároztuk a betegek komorbiditási pontszámát (19, 20). Bár ez a módszer nem egészen objektív, és a társbetegségek valódi terhének csupán becslésére alkalmas, de előnye, hogy tükrözi az adott társbetegségek szubjektív jelentőségét, valamint a komorbiditások által okozott betegségterh mértékét.

A *Charlson Komorbiditási Index* (CKI) a leggyakrabban használt komorbiditási mérőeszköz ESRD betegek körében (21). Eredetileg hospitalizált betegek komorbiditási státusának felmérésére dolgozták ki, később mellrákos betegek körében validálták. Számos betegcsoportban – így dializált betegek körében is – használják a mortalitást, valamint a kórházi kezelés hosszának elemzésekor. Az indexben 19 társbetegség szerepel különböző súllyal (1. táblázat), és az összpontszám kialakításánál a beteg életkorát is figyelembe veszik. Az ESRD betegek komorbiditási mérésére az utóbbi időben a CKI módosított verziójának használatát javasolják (9).

A *Khan-indexet* (6) specifikusan végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegek mortalitásának becslésére dolgozták ki. A betegek életkora és a társbetegségek száma alapján a betegek három rizikócsoportba oszthatók (alacsony, közepes, vagy magas mortalitási rizikó). A Khan-index alapján minden 80 év feletti ESRD beteget a magas rizikójú csoportba sorolunk.

A *Davies Komorbiditási Indexet* (7) peritoneális dialízis kezelésben részesülő betegek körében dolgozták ki egy harminc hónapig tartó követéses vizsgálat során. Ez a pontszám hét külön-

1. táblázat. Az ESRD betegek körében leggyakrabban használt komorbiditási mérőskálák által vizsgált betegségek

Társbetegségek	CKI	Davies-index	Khan-index	ESRD-SI
Angina pectoris		+	+	
Korábbi myocardialis infarctus	+	+	+	
Tüdődéma/pangásos szívelégtelenség	+	+	+	
„Szívbetegség”				+
Cukorbetegség	+	+	+	+
Agyérbetegség	+		+	+
Perifériás érbetegség	+	+	+	+
Demencia	+			
Krónikus tüdőbetegség	+		+	
Kötőszöveti betegség	+	+		
Peptikus fekély	+			
Májbetegség	+		+	
Malignus betegségek (szolid tumor, lymphoma, leukaemia)	+	+	+	
AIDS	+			
Egyéb súlyos betegség		+		+
Perifériás neuropátia				+
Csont, -izületi betegség				+
Látásromlás				+
Gastrointestinalis betegség/ autonóm neuropathia				+
Dialízissel kapcsolatos problémák/ szövődmények				+

(rövidítések: CKI – Charlson Komorbiditási Index; ESRD-SI – End Stage Renal Disease- Severity Index)

böző társbetegség jelenléte alapján becsüli meg a komorbiditást (1. táblázat), az életkort nem veszi külön figyelembe. A társbetegségben nem szenvedő betegek az alacsony rizikójú csoportba kerülnek, egy vagy két társbetegség fennállása esetén a közepes, három vagy annál több társbetegség esetén pedig a magas rizikójú csoportba sorolhatók a betegek.

Az *End Stage Renal Disease Severity Indexet* (ESRD-SI, Végstádiumú Veseelégtelenség Súlyossági Indexe) (22) szintén végstádiumú veselégtelenségben szenvedő betegek körében dolgozta ki *Rodin és mtsai*. A skálát a beteget gondozó nefrológus tölti ki. A skála tíz gyakori társbetegséget jelöl meg (1. táblázat), melyek jelenlétét és súlyosságát egy 0-10-ig terjedő skálán kell értékelni. A beteg életkora nem módosítja az összpontszámot.

Az *Index of Coexisting Diseases* (ICED) mutató egy lényegesen összetettebb szemléletet tükröz (10). Ezt a módszert több mint húszezer beteg vizsgálata során dolgozták ki, később pedig módosították a kardiális betegségek pontosabb mérése érdekében. A skála 160 kérdést tartalmaz, melyek tizenkilenc betegség, valamint tizenegy különböző típusú testi probléma fennállását és súlyosságát vizsgálják. Az eszközt számos vizsgálatban használták peritoneális és hemodializált betegek körében. A skála felméri a komorbiditások fennállását, valamint súlyosságát, és magában foglal egy testi fogyatékoságot/korlátozottságot felmérő részt, melyet a dializáló nővérek töltenek ki. A skálán elért összpontszám alapján a betegeket négy kategóriába sorolhatjuk (normál, enyhe, közepes és súlyos komorbiditású csoport). Az eszköz a fennálló komorbiditások részletes leírására is szolgálhat.

Amint azt korábban már említettük, nagy betegszámú, vesetranszplantált betegek körében végzett vizsgálatunkban egy *önbecslésen alapuló komorbiditási indexet* használtunk. Ugyanezt az eszközt egy másik vizsgálatban kétszáz várólistás dializált beteg komorbiditásának felmérésére alkalmaztuk. Az önbecslésen alapuló komorbiditás felmérésére a résztvevőket megkérdeztük, hogy szenvednek-e a

következő betegségek valamelyikében: szívbetegség, érbetegség, csont-, tüdő- vagy szembetegség, neuropathia, diabetes, egyéb betegség. E betegségek az ESRD-SI skála által is felmért betegségek (1. táblázat). Az önbecslésen alapuló komorbiditást a társbetegségek számának összegével jellemeztük.

A várólistán lévő dializált betegektől kétféle módon gyűjtöttünk komorbiditási adatokat: a betegek önbecslésén alapuló módszerrel, valamint az eredeti ESRD-SI skálával. A két forrásból nyert adatok összehasonlítása során szignifikáns pozitív korrelációt ($\rho=0,200$, $p<0,01$) találtunk a különböző komorbiditás pontszámok között (*Mucsi és mtsai*, nem közölt adatok). Várólistás dializált betegek körében a 0 vagy 1 vs. 2 vs. 3 vagy több társbetegségben szenvedő betegek medián (interkvartilis távolság) ESRD-SI pontszáma 7 (16,25) vs. 11,5 (15,25) vs. 15 (21,25) volt, ($p<0,05$). Az önbecslésen alapuló komorbiditás a négyéves mortalitás független, szignifikáns prediktorának bizonyult mintegy 1000 vesetranszplantált beteg vizsgálata során (esélyhányados minden egyes új társbetegségre 1,183, 95%-os konfidencia intervallum 1,065-1,315) (23). Ezen eredmények azt mutatják, hogy a betegek önbecslésén alapuló komorbiditáspontszám alkalmas a betegek általános klinikai állapotának, valamint a komorbiditás okozta betegségteher mértékének jellemzésére.

Több vizsgálatban összehasonlították a különböző komorbiditás mérőeszközök prediktív értékét. Egy holland vizsgálat (Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis- 2, NECOSAD-2) a Charlson, Davies és Khan indexeket hasonlította össze mintegy 1200 krónikus dializált beteg körében (17). Van Manen és mtsai azt találták, hogy a három index hasonló mértékben képes előrejelezni a kétéves mortalitást, különösen, ha az életkort is figyelembe vették. Nem növelte az előrejelzés pontosságát, ha a társbetegség súlyosságát is figyelembe vették az összpontszám kialakításánál.

Egy másik vizsgálatban *Miskulin és mtsai* a fenti három index mellett az

ICED egyéves mortalitást előrejelző hatását vizsgálta egy 1800 fős hemodializált betegcsoportban (24). Bár az ICED a három egyszerűbb mutatóhoz képest valamivel jobb eredményt mutatott, a különbség nem bizonyult klinikailag jelentősnek. Fontos annak hangsúlyozása is, hogy a komorbiditás mérőeszközök prediktív értéke közötti különbség jelenős mértékben csökkent a szérumalbuminra, etnikumra és a vesebetegség okára való korrekció után.

Jassal és mtsai az eredeti és a módosított Charlson-index, valamint a Davies és Khan indexek túlélést előrejelző hatását hasonlították össze vesetranszplantált betegek körében (25). Valamennyi vizsgált mutató esetében közel hasonló prediktív értéket találtak. A Charlson-index mutatta a legjobb eredményt, de a négy eszköz közötti különbség ebben a vizsgálatban sem volt jelentős.

A fenti vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy a különböző gyakori komorbiditás mérőskálák túlélést előrejelző ereje összességében igen hasonló a különböző ESRD populációkban. A hagyományos skálák (CKI, Khan és Davies indexek) használata esetén problémát okozhat az adatgyűjtés következetlensége, különösen a multicentrikus vizsgálatoknál. Ugyanakkor úgy tűnik, hogy a sokkal standardizáltabb és részletesebb ICED mutató használata sem hozott számottevő javulást a mortalitás előrejelzésében.

A KOMORBIDITÁS ÉS AZ ÉLETMINŐSÉG KAPCSOLATA

Kevés irodalmi adat áll rendelkezésünkre a komorbiditás és az életminőség összefüggéseiről CKD betegek körében. Ez annál is inkább meglepő, hiszen a mindennapi klinikai gyakorlat során látjuk, hogy az idősebb ESRD populáció számára, akiket egyre nagyobb mértékben érint a krónikus betegségek összegződő terhe, az élet meghosszabbítása mellett egyre fontosabb a betegek életminőségének javítása is. Ennek megvalósításához azonban nélkülözhetetlen, hogy megismerjük azokat a paramétereket, amelyek a vesebetegek életminőségével kapcsolatban állnak. Az életminőséggel

összefüggő tényezők vizsgálata során a már ismert társváltozókra mindig korrigálni kell. Ugyanígy elengedhetetlen az ismert tényezőkre történő korrekció azokban az elemzésekben, melyekben a HRQOL a vizsgált kimeneteli változó.

Felmerül a kérdés, vajon van-e összefüggés a komorbiditás és az életminőség között? Ha igen, vajon mennyire erős ez a kapcsolat?

Számos tanulmányban leírták, hogy ESRD betegek körében a komorbiditás kapcsolatban áll a Karnofsky indexxel mért egészségi állapottal, funkcionalitással (26), valamint a Sickness Impact Profile vagy a Short Form-36 (SF-36) skála által mért életminőséggel (17, 26-29). *Van Manen és mtsai* hasonló eredményekről számolt be a Kidney Disease Quality of Life-Short Form (KDQoL-SF) életminőség kérdőívvel kapcsolatban (17). Ebben az elemzésben a szerzők három elterjedt komorbiditási mutató (CKI, Davies és Khan indexek) mellett négy másik index prediktív erejét is vizsgálták, melyeket az általános egészségi állapot felmérésére fejlesztettek ki. Hasonlóan a komorbiditás és mortalitás kapcsolatát elemző vizsgálatokhoz, a vizsgált mutatók életminőséget megmagyarázó ereje sem különbözött jelentős mértékben, ráadásul ez a prediktív érték igen alacsony volt. A különböző komorbiditási pontszámok az SF-36 életminőség kérdőív fizikai erőnlét alszállójának varianciájának kevesebb mint 20%-át, a mentális össz-pontszám varianciájának pedig kevesebb mint 5% -át magyarázták (17). A szerzők által kidolgozott új komorbiditási mutatók hasonlóan gyenge eredményeket mutattak. Más vizsgálatok is hasonló eredményekről számoltak be az egészséggel kapcsolatos életminőség és különböző klinikai paraméterek összefüggéseinek elemzése során (26, 29). A szerzők ezt többféleképpen magyarázzák. Véleményük szerint valamennyi használt mutató hibája, hogy vázlatosan és pontatlanul próbál meg összegezni egy igen komplex jelenséget (jelen esetben a társbetegségek által okozott betegségterhet). További problémát jelenthet, hogy a demográfiai és klinikai tényezők az egészséggel kapcsolatos életmi-

nőség alakulásának csekély hányadát magyarázzák.

A különböző komorbiditási mutatók, még az igen komplex ICED is, csupán pontatlan becslést nyújt a fennálló társbetegségek összessége okozta betegségteheréről. A társbetegségek között vannak olyanok, amelyek hasonló mértékben befolyásolhatják a betegek életminőségét és túlélését. Ilyen például a súlyos pangásos szívelégtelenség, amely jelentős mértékben rontja mind a túlélést, mind az életminőséget. Ezzel szemben például a nem kontrollált magas vérnyomás, vagy a balkamra-hypertrophia magas mortalitási rizikóval jár, de nem feltétlenül rontja számottevően a betegek életminőségét. Végül a súlyos osteoarthritis vagy az insomnia jelentősen rontja a betegek életminőségét anélkül, hogy a mortalitást nagymértékben befolyásolná.

Hangsúlyozandó, hogy az egyes kórképek életminőséget rontó hatása egyénenként is változó és minden egyes társbetegség eltérő mértékű hatással van a betegek egészséggel kapcsolatos életminőségére. Ez a hatás ráadásul egyénről egyénre változó mértékű, de ugyanazon beteg különböző életszakaszaiban, valamint egy betegség különböző stádiumai során is más és más lehet. A betegségek életminőségre gyakorolt hatását számos pszichológiai tényező (személyiség, megküzdési stratégiák, az egészségről és

betegségről alkotott szubjektív vélemény, depresszió) és szociális faktor (családi és társas támogatottság, szociális státus, anyagi helyzet, kulturális tényezők, vallás) is befolyásolja.

A komorbid skálák „betegségválasztása” is magyarázhatja a skálák gyengeségét a HRQOL becslése terén. Mivel ezeket az eszközöket elsősorban a mortalitás előrejelzésére dolgozták ki, a skálák többsége a diabetesre és a kardiovaszkuláris betegségekre fókuszál. Számos az életminőséget jelentős mértékben befolyásoló betegség – csontbetegségek, krónikus fájdalom-szindrómák, alvászavarok, pszichiátriai betegségek – a leggyakrabban használt komorbiditási skálákban nem szerepel.

Az alvászavarok igen gyakoriak krónikus veseelégtelen betegek körében, és jelentős hatással vannak a betegek életminőségére (30, 31). A nyugtalan láb szindróma (restless legs syndrome, RLS) prevalenciája a különböző vizsgálatokban 10–30% között alakult (32-34). Munkacsoportunk (34) és mások is (35) igazolták, hogy az RLS szignifikánsan rosszabb életminőséggel, valamint megnövekedett mortalitással jár (23). Hasonlóan, az insomni is rosszabb életminőséggel jár dializált és vesetranszplantált betegek körében (34). Az obstruktív alvási apnoé (obstructive sleep apnea, OSA) való magas rizikó is a rosszabb életminőség független prediktorának

2. táblázat. A KDQoL-SF életminőség kérdőív alszállóján elért pontszám varianciájának az ESRD-SI, illetve CES-D pontszámok által magyarázott százalékos aránya, 214 várólistán szereplő dializált beteg vizsgálata eredményei alapján (Mucsi és mtsai, nem közölt adatok)

KDQoL_SF	ESRD_SI által magyarázott variancia (%)	CES-D által magyarázott variancia (%)
ÁLTALÁNOS ALSKÁLÁK		
Testi erőnlét	10	18
Szerepkorlátozottság testi problémák miatt	5	21
Általános egészségi állapot	7	23
Vitalitás	6	44
Érzelmi jóllét	4	58
VESEBETEGSÉG- SPECIFIKUS ALSKÁLÁK		
Vesebetegség tünetei	3	27
Vesebetegség hatása	6	23
Vesebetegség terhe	8	33

bizonyult, számos klinikai és szocio-demográfiai tényezőre való korrekció után (*Molnár és mtsai*, nem közölt adatok).

A depresszió a leggyakoribb pszichés probléma ESRD betegek körében, dializált betegek 15–50%-a (36), vesetranszplantáltak 20–30%-a (37) szenved depresszív tünetektől. Viszonylag keveset tudunk az egyéb pszichiátriai betegségekről, szorongás, fóbiák, evészavarok, poszttraumás stressz szindróma prevalenciájáról, ugyanakkor feltételezhetjük, hogy ezen állapotok is lényegesen rosszabb életminőséggel járnak. Dializált bete-

gek körében számos vizsgálat igazolta a depresszió és a rosszabb életminőség közötti kapcsolatot (38, 39). Munkacsoportunk a Center for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D) önbecslő skálával vizsgálta a depresszióra utaló tüneteket dializált és vesetranszplantált betegek körében. A depresszió gyakorisága és súlyossága mindkét betegcsoportban a KDQOL-SF életminőség kérdőív alskáláinak erős prediktora volt. Eredményeink alapján a CES-D skálán elért pontszám az életminőség alskálákon elért pontszám variációjának 15–50%-át magyarázza (*Mucsi és*

mtsai, nem közölt adatok – 2. táblázat).

Ezen eredmények további jelentőségét az adja, hogy az alvászavarok és az említett pszichiátriai problémák többsége potenciálisan kezelhető kórkép. Így ezen társbetegségek kezelésével az ESRD betegek egészséggel kapcsolatos életminősége számottevően javítható lenne. Mindezek bizonyítására további prospektív, intervenció vizsgálatokra van szükség, melyekben a társváltozók, köztük a komorbiditás mérése megfelelő eszközökkel történik.

IRODALOM

- Meguid EI, Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* 2005; 365(9456):331-340.
- Schieppati A, Remuzzi G. Chronic renal diseases as a public health problem: epidemiology, social, and economic implications. *Kidney Int Suppl* 2005(98):S7-S10.
- Mingardi G, Apolone G. [Health related quality of life (HRQoL) assessment in uremic patients: A qualitative review of concepts, methods, available instruments and results.]. *G Ital Nefrol* 2005; 22(5):477-489.
- Cameron JI, Whiteside C, Katz J, Devins GM. Differences in quality of life across renal replacement therapies: a meta-analytic comparison. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(4):629-637.
- II. Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in adults. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(5 Suppl 3):S16-85.
- Khan IH, Catto GR, Edward N, Fleming LW, Henderson IS, MacLeod AM. Influence of coexisting disease on survival on renal-replacement therapy. *Lancet* 1993; 341(8842):415-418.
- Davies SJ. Assessment of comorbidity in peritoneal dialysis patients. *Contributions to nephrology* 2003(140):98-103.
- van Manen JG, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten EW, Bossuyt PM, Krediet RT. How to adjust for comorbidity in survival studies in ESRD patients: a comparison of different indices. *Am J Kidney Dis* 2002; 40(1):82-89.
- Hemmelgarn BR, Manns BJ, Quan H, Ghali WA. Adapting the Charlson Comorbidity Index for use in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(1):125-132.
- Miskulin DC, Meyer KB, Martin AA, et al. Comorbidity and its change predict survival in incident dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(1):149-161.
- van Manen JG, van Dijk PC, Stel VS, et al. Confounding effect of comorbidity in survival studies in patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(1):187-195.
- Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *Journal of Chronic Diseases* 1970; 23(7):455-468.
- Keane WF, Collins AJ. Influence of co-morbidity on mortality and morbidity in patients treated with hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1994; 24(6):1010-1018.
- Kimmel PL. Depression as a mortality risk factor in hemodialysis patients. *Int J Artif Organs* 1992; 15(12):697-700.
- Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL, et al. Multiple measurements of depression predict mortality in a longitudinal study of chronic hemodialysis outpatients. *Kidney Int* 2000; 57(5):2093-2098.
- Lopes AA, Bragg J, Young E, et al. Depression as a predictor of mortality and hospitalization among hemodialysis patients in the United States and Europe. *Kidney Int* 2002; 62(1):199-207.
- Van Manen JG, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten EW, Bossuyt PM, Krediet RT. Adjustment for comorbidity in studies on health status in ESRD patients: which comorbidity index to use? *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(2):478-485.
- Bradley C. Importance of differentiating health status from quality of life. *Lancet* 2001; 357(9249):7-8.
- Molnar MZ, Novak M, Ambrus C, et al. Restless Legs Syndrome in patients after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(2):388-396.
- Novak M, Molnar MZ, Ambrus C, et al. Chronic insomnia in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(4):655-665.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5):373-383.
- Craven J, Littlefield C, Rodin G, Murray M. The Endstage Renal Disease Severity Index (ESRD-SI). *Psychol Med* 1991; 21(1):237-243.
- Molnar MZ, Szentkiralyi A, Lindner A, et al. Restless legs syndrome and mortality in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2007; 50(5):813-820.
- Miskulin DC, Martin AA, Brown R, et al. Predicting 1 year mortality in an outpatient haemodialysis population: a comparison of comorbidity instruments. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(2):413-420.
- Jassal SV, Schaubel DE, Fenton SS. Predicting mortality after kidney transplantation: a clinical tool. *Transpl Int* 2005; 18(11):1248-1257.

26. Moreno F, Lopez Gomez JM, Sanz-Guajardo D, Jofre R, Valderrabano F. Quality of life in dialysis patients. A spanish multicentre study. Spanish Cooperative Renal Patients Quality of Life Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 Suppl 2:125-129.
 27. Khan IH, Garratt AM, Kumar A, et al. Patients' perception of health on renal replacement therapy: evaluation using a new instrument. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10(5):684-689.
 28. Rebollo P, Ortega F, Baltar JM, et al. Health related quality of life (HRQOL) of kidney transplanted patients: variables that influence it. *Clin Transplant* 2000; 14(3):199-207.
 29. Lopes AA, Bragg-Gresham JL, Goodkin DA, et al. Factors associated with health-related quality of life among hemodialysis patients in the DOPPS. *Qual Life Res* 2007; 16(4):545-557.
 30. Novak M, Mendelssohn D, Shapiro CM, Mucsi I. Diagnosis and management of sleep apnea syndrome and restless legs syndrome in dialysis patients. *Seminars in dialysis* 2006; 19(3):210-216.
 31. Novak M, Shapiro CM, Mendelssohn D, Mucsi I. Diagnosis and management of insomnia in dialysis patients. *Seminars in dialysis* 2006; 19(1):25-31.
 32. Merlino G, Piani A, Dolso P, et al. Sleep disorders in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(1):184-190.
 33. Merlino G, Valente M, Serafini A, Gigli GL. Restless legs syndrome: diagnosis, epidemiology, classification and consequences. *Neurol Sci* 2007; 28 Suppl 1:S37-46.
 34. Mucsi I, Molnar MZ, Ambrus C, et al. Restless legs syndrome, insomnia and quality of life in patients on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(3):571-577.
 35. Weisbord SD, Fried LF, Unruh ML, et al. Associations of race with depression and symptoms in patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(1):203-208.
 36. Cukor D, Peterson RA, Cohen SD, Kimmel PL. Depression in end-stage renal disease hemodialysis patients. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2(12):678-687.
 37. Noohi S, Khaghani-Zadeh M, Javadipour M, et al. Anxiety and depression are correlated with higher morbidity after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39(4):1074-1078.
 38. Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL, et al. Psychosocial factors, behavioral compliance and survival in urban hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54(1):245-254.
 39. Patel SS, Shah VS, Peterson RA, Kimmel PL. Psychosocial variables, quality of life, and religious beliefs in ESRD patients treated with hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40(5):1013-1022.
-

A szérumlipidszintek és a nephropathia diabetica korai stádiumának összefüggése 1-es típusú diabetes mellitusban

Plasma lipids may have a role in the development of the early stages of diabetic nephropathy in type 1 diabetes mellitus

Lengyel Zoltán¹, Vörös Péter², Halászlaki Csaba¹, Mihály Mária¹, Németh Csilla²,
Dolgos Szilveszter², Hohmann Zsuzsa²

¹Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórháza és Észak-budai Egyesített Kórházai - Szent Margit Kórház, Általános Belgyógyászati Osztály,
²Fővárosi Önkormányzat Egyesített Szent István és Szent László Kórház Rendelőintézet II. Belgyógyászat, Budapest

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 2009; 13 (6):287-291.

ÖSSZEFOGLALÁS Bevezetés: A nephropathia diabetica általánosan elfogadott pato-
genetikai tényezői csak részben magyarázzák meg, hogy 1-es típusú cukorbetegség bizonyos
eseteiben miért alakul ki a nephropathia, míg vannak, akik hosszú diabeteses tar-
tam után is nephropathia mentesek maradnak. *Céltűzés:* Vizsgálatunk célja tíz év köve-
tési idő alatt észlelt albuminuria-változás és a vizsgált időszak átlagos vérsír szintjei kö-
zötti összefüggés tanulmányozása volt, 1-es típusú, kezdetben nephropathia mentes cu-
korbetegségben. *Módszer:* 68 kezdetben normoalbuminuriás 1-es típusú diabeteses be-
teg vérnyomását, szérum koleszterin, triglicerid, kreatinin és HbA_{1c} szintjét követtük 10
éven keresztül. Az összefüggés vizsgálatakor az albuminuria változását tekintettük függő
változónak. *Eredmények:* A követés során az átlagos vizelet albuminürítés 13,7±0,9-ről
152,5±42,2 mg/nap-ra, a szérum kreatinin 89,9±1,6 -ról 102,7±5,1 mol/l-re nőtt. A tíz-
éves átlag koleszterin 5,16±0,12 mmol/l, a triglicerid 1,49±0,10 mmol/l, HbA_{1c}
8,84±0,15% volt. Univariáns regresszióval az átlagos HbA_{1c} (r=0,31; p<0,01), az
összkoleszterin (r=0,37; p<0,01), a triglicerid (r=0,25; p<0,05) és a diastolés vérnyo-
más (r=0,24; p<0,05) esetében találtunk szignifikáns korrelációt az albuminuria válto-
zásával. A vérnyomás, a kezdeti albuminürítés, az életkor, a nem, a diabetesstartam, a
diabetes felléptekori életkor és az angiotenzin konvertáló enzim gátló kezelés tekintetében
nem találtunk szignifikáns összefüggést. Multivariáns regressziós modellben (r=0,47;
p<0,01), amelyben az átlagos koleszterin, a triglicerid, a HbA_{1c} és a diastolés vérnyomás
voltak a független változók, a HbA_{1c} (r=0,24; p<0,05) és a koleszterin (r=0,28;
p<0,05) esetében találtunk szignifikáns független korrelációt. *Következtetések:* Megfi-
gyeléseink arra utalnak, hogy az emelkedett lipidszintnek összefüggést mutatnak már a
nephropathia diabetica korai stádiumaival is 1-es típusú diabetes mellitusban.

Kulcsszavak: albuminuria, diabetes, nephropathia, koleszterin

SUMMARY Plasma lipids may have a role in the development of the early stages of dia-
betic nephropathy in type 1 diabetes mellitus. *Introduction:* Accepted promoters of dia-
betic nephropathy only partially explain why the disease only develops in some type 1 dia-
betic patients. Our *aim* was to study the connection between the change of albumin ex-
cretion and mean plasma lipid levels observed over a long period in type 1 diabetic pa-
tients initially without nephropathy. *Method:* In 68 initially normoalbuminuric type 1 dia-
betic patients blood pressure, cholesterol, triglycerides, haemoglobin A_{1c}, were followed
for ten years. Three separate urinary albumin excretion measurements were performed at
the beginning and at the end of the follow-up. Correlation was analysed using the change
of albumin excretion as dependent parameter. *Results:* During the follow up mean urinary

Levelezési cím:

Dr. Lengyel Zoltán
Szent Margit Kórház, IV. Belgyógyászat
1032 Budapest, Bécsi út 132.
e-mail: lengyeldr@sztmargit.hu

RÖVID TARTALOM

Bevezetés
Módszerek
Eredmények
Megbeszélés
Következtetések

albumin excretion changed from 13.7 ± 0.9 to 152.5 ± 42.2 mg/day, mean serum creatinine from 89.9 ± 1.6 to 102.7 ± 5.1 mol/l. Ten year mean serum cholesterol was 5.16 ± 0.12 mmol/l, triglyceride 1.49 ± 0.10 mmol/l, haemoglobin A_{1c} 8.84 ± 0.15 %. Upon univariate regression haemoglobin A_{1c} ($r=0.31$; $p<0.01$), total cholesterol ($r=0.37$; $p<0.01$), triglycerides ($r=0.25$; $p<0.05$) and diastolic blood pressure ($r=0.24$; $p<0.05$) were correlated significantly with the change of the albumin excretion, while mean systolic blood pressure, initial albumin excretion, age, sex, diabetes duration, age at onset of diabetes and angiotensin convertin enzyme inhibitor administration were not. In a multivariate regression model ($r=0.47$; $p<0.01$) with the change of albumin excretion as dependent and cholesterol, triglycerides, haemoglobin A_{1c} and diastolic blood pressure as independent variables, haemoglobin A_{1c} ($r=0.24$; $p<0.05$), cholesterol ($r=0.28$; $p<0.05$) showed significant correlation. *Conclusion:* Lipids appear to have a role in the development of the early stages of diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients.

Key words: albuminuria, diabetes, nephropathy, cholesterol

BEVEZETÉS

A diabeteses nephropathia az 1-es típusú cukorbetegség közel 40%-ban kialakul kétféle hosszú diabetestartam után. Jellegzetes szövettani elváltozásokkal, kóros proteinuriával, retinopathiával jár és a glomerulusfiltrációt ráta folyamatos csökkenése jellemzi. A fejlett ipari országokban a végstádiumú veseelégtelenség leggyakoribb oka. A betegség kialakulása hosszú, sokéves folyamat eredménye. Előrehaladottabb stádiumaiban az ismert kezelési módszerek hatása csak a progresszió lassítására korlátozódik. Ez teszi érdekessé a korai fázis kialakulásával összefüggő tényezők ismeretét, mivel jobb megértésük lehetőséget adhat a betegség eredményesebb megelőzésére.

Számos vizsgálat támasztja alá a hyperglykaemia, a hypertonia, a dohányzás, a genetikai hajlam összefüggéseit a nephropathia diabetica kialakulásával és progressziójával (3, 12). Az utóbbi években egyre több megfigyelés utal a lipidanyagcsere egyes paramétereire és a diabeteses nephropathia közötti kapcsolatra. A klinikai nephropathia kialakulása után a vesefunkciók hanyatlása szorosan összefügg a szérumkoleszterin-szintekkel (4, 5). A vizsgálatok nagyobb része a betegség előrehaladottabb stádiumaival foglalkozott, annak korai fázisáról jóval kevesebb adat áll rendelkezésre. Ezen felül általában csak a követési időszak kezdetekor mért lipidparaméterek és a vesefunkció, illetve az albuminuria későbbi változása közötti összefüggést vizsgálták, míg ha feltételezzük, hogy

a lipidháztartásnak patogenetikai szerepe van, akkor a hosszabb idő során megfigyelhető átlagos lipid szintek és a renális paraméterek között is várható összefüggés.

Jelen vizsgálatunkban ebből a feltevésekből kiindulva, összefüggést kerestünk a hosszabb távon megfigyelt lipid szintek és a nephropathia kialakulásának elfogadott markere és rizikófaktorára, az albuminuria változása között egy olyan, kezdetben nephropathia-mentes betegcsoportban, melyben annak kialakulása a diabetes tartam alapján várható volt.

MÓDSZEREK

A vizsgálatba 1987 és 1988 között ambulanciánkon megjelent normoalbuminuriás (albuminürítés <30 mg/nap) 1-es típusú cukorbetegeket választottunk be, akiknek a diabetes tartama 10 év fölött volt. Azokat a betegeket tekintettük 1-es típusúnak, akiknél a betegség 40 éves kor alatt kezdődött, insulint kaptak a betegség kezdetétől, és bennük a szérum C-peptid nem volt kimutatható. Kizárási tényezők voltak az ismert nem diabeteses vesebetegség, a malignus daganatok, a szívelégtelenség, a diabetesen kívül más krónikus szisztémás betegségek, a húgyúti infekció, a vesekövesség és a haematuria. A követés során kizártuk még azokat is, akiknél napi 2 gramm fölötti fehérjeürítés vagy veseelégtelenség (a normáltartomány kétszeresét meghaladó szérumkreatinin-szint) alakult ki, mivel ezek önmagukban is jelentős dyslipidaemiát okozhatnak. A

bevonási kritériumoknak megfelelt és a vizsgálatban való részvételbe belevetve 112 betegből 68 beteg fejezte be a 10 éves követést (60,7%), 13 (11,6%) esetben alakult ki veseelégtelenség, illetve nagymértékű proteinuria, 14 (12,5%) beteg nem jelent meg kellő rendszerességgel a követés számára, 17 (15,2%) esetben alakult ki a kizárási kritériumokban szereplő valamely betegség.

A követés kezdetekor és végén három független 24 órás gyűjtött vizelet mintából történt albumin meghatározás, melyek átlagát számoltuk. A követés során vérnyomásmérés, szérumkoleszterin-, triglicerid-, HbA_{1c}- és kreatininvizsgálat, valamint vizeletüledék-vizsgálat történt 6 hónaponként. A betegek szükség szerint vérnyomáscsökkentőket kaptak, köztük angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlókat is kaptak. Angiotenzinreceptor-blokkolókat nem használtak. A gyógyszerelés és a konkomitáló betegségek releváns klinikai adatait feljegyeztük.

A vérnyomást 10 perc pihenés után, fekvő helyzetben mértük sphygmomanometriával. A C-peptidet radioimmunoassay módszerrel mértük (RIA-coat C-Peptide kit, Byk-Sangetec Diagnostica GmbH., Germany). A szérumkreatinint kinetikus Jaffe reakcióval mértük (HiCo creatinine CREA Boehringer Mannheim GmbH., Germany). A vizeletalbumin-kiválasztási rátát radioimmunoassay segítségével határoztuk meg (Pharmacia Albumin RIA 100, Pharmacia Diagnostics AB., Uppsala, Sweden) 24 órás gyűjtött mintából. A szénhidrátanyagcsere-helyzetet markerként hemoglobin A_{1c}-t mértük kolorimetriával (Reanal-kit, Reanal Rt., Hungary) az első 4 évben, ami után az Abbott IMx Glycated Haemoglobin ion capture assay-t használtuk (Abbott Laboratories, USA). A módszer változtatáskor száz párhuzamos mérést végeztünk, amiből egy koefficiens számoltunk a korábbi mérések korrekciójához. A szérumtrigliceridet és koleszterint Diagnosticum teszt segítségével mértük (Diagnosticum, Budapest, normáltartomány triglicerid: 0,6–2,4 mmol/l; koleszterin: 1,3–5,2 mmol/l).

Kiszámoltuk a vérnyomás, a koleszterin, a triglicerid és a HbA_{1c} tízéves átlagait. A vizeletalbumin-kiválasztási rátát logaritmikusan transzformáltuk a statisztikai számítások előtt. A betegcsoportot két féltre, illetve negyedekre osztottuk az albuminürítés változása alapján, és ezen csoportok átlagos koleszterin- és trigliceridszintjeit hasonlítottuk össze Student féle t-próba segítségével. Hasonló módon osztottuk a betegcsoportot felekre, illetve negyedekre az átlagos koleszterin- és trigliceridszintjeik alapján, és ezen csoportok albuminürítésének változását hasonlítottuk össze Student féle t-próba segítségével. Az albuminürítés változását véve függő változóknak, univariáns és multivariáns regressziót számoltunk parametrikus változókra. A nem parametrikus változók esetében a Spearman-féle rank testet használtuk. Az eredményeket átlag és standard hiba formájában adjuk meg.

EREDMÉNYEK

A veseelégtelenség, illetve nagymértékű fehérje ürítés miatt kizárt 13 beteg átlag életkora 47,8±3,0, átlagos diabetestartamuk 16,5±1,9, a diabetes kezdetekor átlagos életkoruk 21,2±2,9 év, a férfi/nő aránya 8/5 volt. Kezdeti vizeletalbumin-ürítésük 23,2±1,2 mg/nap, szérumkreatinin 84,8±3,3 μmol/l, koleszterinszintjük 5,8±0,4 mmol/l, trigliceridszintjük 2,7±0,3 mmol/l, a hemoglobin-A_{1c}-értékük 8,1±0,6%, a body mass indexük 24,5±1,4 kg/m² volt.

A 10 évig követett 68 beteg életkora a vizsgálat kezdetekor 44,6±1,3, átlagos diabetes tartamuk 20,7±1,0, a diabetes kezdetekor átlag életkoruk 23,9±1,4 év, a férfi/nő arány 40/28 volt. Kezdeti szérumkoleszterin 4,8±0,2 mmol/l, trigliceridszintjük 1,4±0,1 mmol/l, hemoglobin-A_{1c}-értékük 9,0±0,3% volt. A követés során vizeletalbumin-ürítésük 13,7±0,9 mg/nap-ról 152,5±42,2 mg/nap-ra, kreatininszintjük 89,9±1,6 μmol/l-ről 102,7±5,1 μmol/l-re változott. A tíz éves átlag koleszterin 5,16±0,12 mmol/l, a triglicerid 1,49±0,10 mmol/l, hemoglobin-A_{1c}-értékük 8,84±0,15% volt. A body mass index 23,1±0,4-ről 24,4±0,4 kg/m²-re vál-

tozott. Az átlagos vérnyomás 131,3±1,4 Hgmm, a diastolés 79,7±0,7 Hgmm volt.

A betegeket az albuminürítés változása alapján ketté osztva, a több fehérjét ürítők átlagos koleszterinszintje szignifikánsan ($p < 0,01$) magasabb volt (5,47±0,2 vs. 4,8±0,1 mmol/l). A két csoport átlagos trigliceridszintje közötti különbség nem volt szignifikáns (1,58±0,1 vs. 1,40±0,2 mmol/l), azonban a csoportot negyedekre osztva proteinuria alapján a felső kvartilis átlag trigliceridszintje (1,87±0,2 mmol/l) szignifikánsan ($p < 0,05$) magasabb volt, mint az alsó kvartilisé (1,26±0,2 mmol/l). Ha a betegeket átlagos koleszterinszint alapján osztottuk ketté, magasabb koleszterinértékű felük albuminürítésének változása szignifikánsan magasabb volt ($p < 0,01$). Ha a betegeket átlagos trigliceridszint alapján osztottuk fel, az albuminürítésének változása között a különbség nem volt szignifikáns – negyedekre osztva őket azonban a legmagasabb trigliceridszintű kvartilis albuminürítésének változása szignifikánsan ($p < 0,01$) nagyobb volt, mint az alsó kvartilisben.

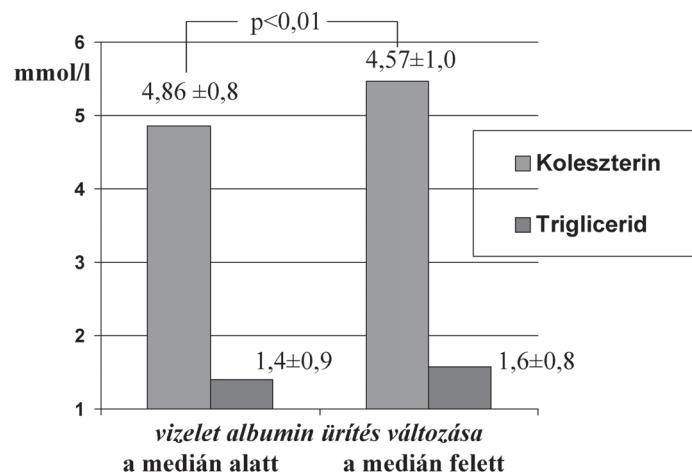
Univariáns regresszióval a tízéves átlagos hemoglobin-A_{1c} ($r = 0,31$; $p < 0,01$), a koleszterin ($r = 0,37$; $p < 0,01$), a triglicerid ($r = 0,25$; $p < 0,05$), a diastolés vérnyomás ($r = 0,24$; $p < 0,05$) és a kezdeti

hemoglobin-A_{1c} ($r = 0,25$; $p < 0,05$) mutatott szignifikáns korrelációt az albuminuria változásával, míg a 10 éves átlagos vérnyomás, a kezdeti albuminürítés, a kezdeti koleszterin- és trigliceridszintek, az életkor, a nem, a diabetestartam, a diabetes kezdetkori életkor és az ACE-gátló kezelés nem.

Multivariáns regressziós modellben ($r = 0,47$; $p < 0,01$), ahol az albuminuria változása volt a függő és a 10 éves átlagos koleszterin, triglicerid, hemoglobin-A_{1c} és a diastolés vérnyomás a független változók, a hemoglobin-A_{1c} ($r = 0,24$; $p < 0,05$) és a koleszterin ($r = 0,28$; $p < 0,05$) esetében találtunk szignifikáns független korrelációt.

MEGBESZÉLÉS

A nephropathia diabetica kialakulása egy összetett, hosszú folyamat, mely során a különböző tényezőknek eltérő lehet a hatása, illetve jelentősége a betegség lefolyásának különböző szakaszaiban. A késői stádiumokban, a betegség egyértelmű klinikai jelének tekintett macroalbuminuria megjelenése után a progressziójával összefüggő tényezők lényegében ugyanazok, mint más eredetű progresszív „belgyógyászati” vesebetegségekben. A diabetes 1-es típusában azonban a kórtani, sőt a patológiai folyamatok már évekkal a nephropathia elfogadott klinikai jele, macroalbuminuria fellépte



1. ábra. Tízéves átlagos összkoleszterin-szintek összehasonlítása a mediánál kisebb, illetve nagyobb vizeletalbumin-ürítés változású betegcsoportok között

előtt elkezdődnek. A glomerulusok nephropathia diabetica jellemző hisztológiai elváltozásai is már jóval macroalbuminuria kialakulása előtt kimutathatók (6, 7).

A legtöbb a nephropathia korai szakaszaival kapcsolatos vizsgálat a megfigyelési periódus kezdetekor mért paraméterek és az albuminuria, illetve a vesefunkciók későbbi változása közötti összefüggést vizsgálta. Ha nem is mindegyik, de több közlemény írt le összefüggéseket egyes lipidparaméterek vonatkozásában (8, 9).

Jelen vizsgálatunk tervezésekor abból a feltételezésből indultunk ki, hogy ha lipidparamétereknek kórtani szerepük van a nephropathia diabetica korai stádiumainak kialakulásában, akkor olyan betegekben, akiknél annak kialakulása a betegség tartama alapján várható, összefüggés lehet a hosszú idő alatt mérhető átlagos szérumlipidszintek és a nephropathia markerének tekinthető albuminuria változása között. Vizsgálatunkba hosszú, a klinikai nephropathia kialakulásának tartamával összemérhető diabestartamú, 1-es típusú cukorbetegeket vontunk be. Igyekezünk kizárni azokat a betegeket, akiknél más eredetű vesebetegség, proteinuria is feltételezhető. A nagyobb mértékű proteinurát mutató betegeket azért zártuk ki, mert ez az állapot önmagában is befolyásolja a lipid háztartást és elősegíti a vesebetegség progresszióját, ami eredményeinknek az eredeti hipotézis tükrében való interpretációját zavarhatja. Az előrehaladottabb veseelégtelenséget mutató betegeket hasonló megfontolásból zártuk ki. A követés számára elveszett betegek relatíve magas száma egyfelől a sokféle kizárási kritériumnak, másfelől a hosszú követésnek köszönhető. Az a tény, hogy valószínűleg kizárásra került sok magas kardiavaszkuláris és renális rizikójú beteg, nem csökkenti azon eredményeink értékét, melyek a nephropathia korai stádiumai és a lipidanyagcsere összefüggésére utalnak.

Mivel a diabeteses vesék korai elváltozásainak szövettani követése nyilvánvaló okokból nem lehetséges, a renális patológia markerének a szövettani elváltozásokkal már a klinikai

nephropathia kialakulása előtt is szoros összefüggést mutató vizelet albuminürítést választottuk (3, 10). Az albuminuria variabilitását 3 független mérés átlagának figyelembe vételével igyekeztünk ellensúlyozni.

Vizsgálatunk eredményei arra utalnak, hogy a kellően hosszú időszak során megfigyelhető átlagos szérumlipid és különösen a koleszterin szintek összefüggnek az albuminuria változásával 1-es típusú diabetesben már a klinikai nephropathia kialakulása előtt. Ez valószínűsíti, hogy a dyslipidaemia valamilyen módon hozzájárul a vesekárosodás kialakulásához a diabeteses vesebetegség legkorábbi stádiumaiban is. A korreláció analízisek mutatták a vércukorszintekkel és a vérnyomással kapcsolatos jól ismert összefüggéseket is. A kezdeti albuminürítés és annak későbbi változása közötti szignifikáns pozitív korreláció hiánya – ami ellentétesnek látszik egyes megfigyelésekkel (1, 3) – magyarázható a relatíve kis esetszámmal, de az egyik különbségnek is tekinthető a nephropathia diabetica korai és későbbi fázisai között. Az ACE-gátlók és az albuminuria progressziója közötti matematikailag szignifikáns összefüggés hiányát valószínűleg ezen szerek szedésének változó tartama magyarázza.

A multivariáns regresszió során a hemoglobin-A_{1c} mellett a 10 éves átlag összkoleszterinszint esetében találtunk szignifikáns független pozitív korrelációt, ami alátámasztani látszik kiinduló feltételezésünket, mely szerint a megváltozott lipidanyagcsere az egyik olyan tényező lehet, mely a nephropathia diabetica korai stádiumának kialakulásához vezet. Eredményeink összhangban vannak más vizsgálatokkal, melyek a microalbuminuria kialakulásában egyes lipidparaméterek rizikófaktor szerepére utaltak (8, 11, 12). Más megfigyelések azonban nem találtak összefüggést a lipidanyagcsere és a korai diabeteses vesekárosodás között (13-15). Ezen eltéréseket magyarázhatják a vizsgálatok felépítésének különbségei: a rövidebb megfigyelési időszak, csak a kezdeti lipid status figyelembe vétele a hosszabb távú átlagok helyett, az albuminuria helyett más kevésbé érzé-

keny renális markerek használata (pl. szérumkreatinin) vagy más befolyásoló tényező. A microalbuminuria regressziójával kapcsolatos megfigyelések is a vércukorszint mellett a koleszterin- és trigliceridszintekkel kapcsolatos inverz összefüggést találtak (16).

Intervenciós vizsgálatok igazolták, hogy a diabeteses vesebetegség korai szakasza befolyásolható lipid csökkentő kezeléssel. Microalbuminuriás 2-es típusú cukorbetegekben statin kezelés mellett az albuminuria csökkenését figyelték meg (17, 18).

A pontos mechanizmus, melynek révén a lipidek 1-es típusú diabetesben hozzájárulnak a renális károsodás kialakulásához nem ismert. Valószínű, hogy nem a koleszterinek magának, hanem egyes lipoproteintípusoknak, mint az low density lipoprotein (LDL) vagy az intermediate density lipoprotein (IDL), a lipoproteinek oxidált vagy glikált formáinak, illetve egyes apoproteineknek, mint az Apo A, Apo B és Apo E lehet lényeges szerepe a lipidek és a glomeruláris struktúrák kölcsönhatásaiban. Megfigyelték 1-es típusú cukorbetegből származó LDL endothelsejtek plazmamembránját károsító hatását (19). Az LDL makrofágokat aktiválhat, ami biológiai aktív eicosanoidok és peptid faktorok felszabadulásához vezet (20). A glikált LDL csökkenti a shear stressz indukálta nitrogén-oxid-szintézist az endothelsejtekben (21).

KÖVETKEZTETÉSEK

A lipidháztartásnak valószínűleg fontos kórtani szerepe van a renális károsodás kialakulásában 1-es típusú diabetesben. A szérumkoleszterin- és trigliceridszintek már a folyamat korai szakaszaiban is összefüggést mutatnak a diabeteses nephropathiának mind a progressziójával, mind a regressziójával. A pontos patomechanizmus megértéséhez és a feltételezhetően hasznos lipidcsökkentő kezelés célszerű módjának és javallatának tisztázásához további nagyobb számú beteg kellően hosszú követése során a lipidparaméterek részletesebb analízisével végzett megfigyelések és randomizált intervenciós vizsgálatok szükségesek.

IRODALOM

1. Ficociello LH, Perkins BA, Silva KH, et al. Determinants of progression from microalbuminuria to proteinuria in patients who have type 1 diabetes and are treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:461-469.
2. Rossing P. Promotion, prediction and prevention of progression of nephropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1998; 15:900-919.
3. Microalbuminuria Collaborative Study Group. Risk factors for the development of microalbuminuria in insulin dependent diabetic patients: a cohort study. *BMJ* 1993; 306:1235-1239.
4. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, et al. Progression of diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2001; 59: 702-709.
5. Mulec H, Johnsen SA, Wiklund O, et al. Cholesterol: a renal risk factor in diabetic nephropathy? *Am J Kidney Dis* 1993; 22:196-201.
6. Bangstad HJ, Osterby R, Hartmann A, et al. Severity of glomerulopathy predicts long-term urinary albumin excretion rate in patients with type 1 diabetes and microalbuminuria. *Diabetes Care* 1999; 22:314-319.
7. Schwartz MM, Lewis EJ, Leonard-Martin T, et al. Renal pathology patterns in type II. diabetes mellitus: relationship with retinopathy. *Nephrol Dial Transplant* 1998, 13:2547-2552
8. Chaturvedi N, Bandinelli S, Mangili R, et al. Microalbuminuria in type 1 diabetes: rates, risk factors and glycemic threshold. *Kidney Int* 2001; 60:219-27.
9. Romero P, Salvat M, Fernández J, et al. Renal and retinal microangiopathy after 15 years of follow-up study in a sample of Type 1 diabetes mellitus patients. *J Diabetes Complications*. 2007; 21:93-100.
10. Mathiasen ER, Ronn B, Strom B, et al. The natural course of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes: a 10 year prospective study. *Diabetic Medicine* 1995; 12:482-487.
11. Mattock MB, Cronin N, Cavallo-Perin P et al. Plasma lipids and urinary albumin excretion rate in Type 1 diabetes mellitus: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med* 2001; 18: 59-67.
12. Hadjadj S, Duly-Bouhanick B, Bekherras A, et al. Serum triglycerides are a predictive factor for the development and the progression of renal and retinal complications in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2004; 30:43-51.
13. Rudberg S, Osterby R, Dahlquist G, et al. Predictors of renal morphological changes in the early stage of microalbuminuria in adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1997; 20 (3):265-271.
14. Jerums G, Allen TJ, Tsalamandris C, et al. Relationship of progressively increasing albuminuria to apoprotein (a) and blood pressure in type 2 (non-insulin-dependent) and type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993; 36:1037-1044.
15. Forsblom CM, Groop PH, Ekstrand A, et al. Predictors of progression from normoalbuminuria to microalbuminuria in NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21:1932-1938.
16. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, et al. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348:2285-93.
17. Nakamura T, Ushiyama C, Hirokawa K, et al. Effect of cerivastatin on urinary albumin excretion and plasma endothelin-1 concentrations in type 2 diabetes patients with microalbuminuria and dyslipidemia. *Am J Nephrol* 2001; 21:449-454.
18. Lozano JV, Llisterri JL, Aznar J, et al. Losartan reduces microalbuminuria in hypertensive microalbuminuric type 2 diabetics. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(Suppl 1): 85-89.
19. Rabini RA, Cester N, Staffolani R et al. Modifications induced by LDL from type 1 diabetic patients on endothelial cells obtained from human umbilical vein. *Diabetes* 1999; 48:2221-2228.
20. Keane WF, Mulcahy WS, Kasiske BL, et al. Hyperlipidemia and progressive renal disease. *Kidney Int* 1991; 39:S41-48.
21. Posch K, Simecek S, Wachser TC, et al. Glycated low-density lipoprotein attenuates shear stress-induced nitric oxide synthesis by inhibition of shear stress-activated L-arginine uptake in endothelial cells. *Diabetes* 1999; 48:1331-1337.

Pályázati Felhívás a Magyar Hypertonia Társaság Tagjaihoz

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

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

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

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

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

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

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

A pályázók az eredményről elektronikus levélben kapnak értesítést.

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

A pályázatnak az alábbiakat kell tartalmaznia:

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

Tudományos kutatási pályázat esetén

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

Kongresszusi támogatási pályázat esetén

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

Kongresszus, szimpózium, szekció szervezésére esetén

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

Belföldi illetve külföldi tanulmányi ösztöndíj esetén

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

Külföldi előadó meghívása

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

Szakkönyv vásárlás esetén

- milyen könyvtárba kerül a könyv
- kik férnek hozzá

PhD-képzés esetén

- disszertáció várható címe
- fokozatszerzés költségei

Dr. Tislér András
az MHT Tudományos Bizottság titkára

Dr. Préda István
az MHT Tudományos Bizottság elnöke

TISZTELETTEL MEGHÍVJUK

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

tudományos továbbképző konferenciájára.

A HYPERTONIA SZEMÉLYRE SZABOTT KEZELÉSE

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

Helyszín: Debreceni Egyetem Központi Épület, Aula
Időpont: 2010. január 30. (szombat) 9.00 -16.30
Részvételi díj: NINCS, de előzetes regisztráció (az ebéd miatt) szükséges
Akkreditációk – kötelezően választható továbbképzés

Családorvosok:	20 pont
Belgyógyászok:	20 pont
Gyógyszerészek:	20 pont

További információ

Dr. Páll Dénes egyetemi docens
DE OEC I. sz. Belklinika
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Pf. 19.
Tel.: 52/255-525, 30/9-657-913
E-mail: pall@belklinika.com

Jelentkezés családorvos kollégáknak

Prof. Dr. Ilyés István egyetemi tanár
DE OEC Családorvosi Tanszék
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Pf. 54.
Telefon: 52/255-252, Fax: 52/255-253
E-mail: csotanszek@dote.hu

Jelentkezés belgyógyász, kardiológus, rezidens és PhD-hallgató kollégáknak

Kovács Éva
DE OEC I. sz. Belklinika
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Pf. 19.
Telefon: 52/255-525, 30/9-045-664
Fax: 52/255-951
E-mail: ekovacs@belklinika.com

Prof. Dr. Ilyés István
egyetemi tanár
DE OEC Családorvosi Tanszék

Dr. habil. Páll Dénes
egyetemi docens
DE OEC I. Sz. Belklinika

A HYPERTONIA SZEMÉLYRE SZABOTT TERÁPIÁJA - program

- 09.00 – 10.00 AZ EPIDEMIOLOGIA ÉS A DIAGNOSZTIKA AKTUALITÁSAI
Dr. Szegedi János osztályvezető főorvos, Nyíregyháza
 A hipertóniával kapcsolatos újabb epidemiológiai ismeretek
Prof. Dr. Kékes Ede egyetemi tanár, Budapest
 Új markerek jelentősége a kardiovaszkuláris rizikóbecslésben
Dr. Tislér András egyetemi docens, Budapest
 Az érfali merevség és a centrális vérnyomás klinikai jelentősége

Kávészünet, a kiállítás megtekintése

- 10.30 – 12.00 A HYPERTONIA KEZELÉSE SPECIÁLIS ÁLLAPOTOKBAN
Prof. Dr. De Chátel Rudolf egyetemi tanár, Budapest
 A hipertonia kezelése időskorban
Dr. habil. Páll Dénes egyetemi docens, Debrecen
 A hipertonia kezelése fiatalkorban
Dr. habil. Barma István egyetemi docens, Budapest
 A hipertonia és a sport
Dr. Járai Zoltán egyetemi docens, Budapest
 A hipertonia sürgősségi ellátása
Dr. Jenei Zoltán egyetemi adjunktus, Debrecen
 A terápiarezisztens hipertonia

Ebédészünet, a kiállítás megtekintése

- 13.10 – 14.30 A HYPERTONIA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI
Dr. habil. Kiss István egyetemi docens, Budapest
 Újdonságok a hazai és az európai hipertonia ajánlásban
Prof. Dr. Farsang Csaba egyetemi tanár, Budapest
 Mikor adok béta-blokkolót a hipertóniás betegnek?
Prof. Dr. Édes István egyetemi tanár, Debrecen
 Mikor adok béta-blokkolót a hipertóniás betegnek?
Dr. Alföldi Sándor részlegvezető főorvos, Budapest
 A vérnyomáscsökkentők kedvezőtlen interakciói

Kávészünet, a kiállítás megtekintése

- 15.00 – 16.00 A GLOBÁLIS RIZIKÓCSÖKKENTÉS LEHETŐSÉGEI 2010-BEN
Prof. Dr. Paragh György egyetemi tanár, Debrecen
 A lipidanyagcsere-zavarok korszerű kezelése
Dr. Katona Éva egyetemi adjunktus, Debrecen
 A 2-es típusú diabetes mellitus kezelése
Dr. Czuriga István c. egyetemi tanár, Debrecen
 A rizikócsökkentés további lehetőségei

16.00 – 16.30 TESZTVIZSGÁK

Kedves Olvasóink!

A 2009. év jelentős változást hozott a Hypertonia és Nephrologia lap életébe. A folyóirat szerkesztőinek szembesülniük kellett azzal, hogy a lap finanszírozását a gazdasági válság egyre jobban megnehezíti, a hirdetési bevételek rohamosan apadnak és a lapot nagyrészt az alapító Társaságok támogatása tartja el. Mindezek mostanra oda vezettek, hogy a lapot alapító Medintel Kiadó a lap fennmaradása érdekében arra kényszerült, hogy lemondjon az idén 14. évébe lépő folyóirat kiadásáról, és 2010-től a lapot a Literatura Medica Kiadó gazdálja.

A **Literatura Medica** nagy hagyományokkal rendelkező vállalat, mely a *Lege Artis Medicinae* kiadásával húsz évvel ezelőtt új fejezetet nyitott a magyar orvostudományi folyóiratok történetében. Az általa gondozott számos orvosi folyóirat és weblap ma már a kollégák mindennapi szellemi táplálékául szolgál.

A lap szerkesztőbizottságát továbbra is az alapító Társaságok választják, annak küldetése változatlanul az Önök megbízható és naprakész tájékoztatása.

Bízunk benne, hogy új kiadónk közreműködésével a Hypertonia és Nephrologia jelentősen megújul, s továbbra is betöltheti alapvető szerepét a magyar hypertonológiában és nephrologiában a képzés és továbbképzés terén.

Ezt az alkalmat használjuk fel arra, hogy megköszönjük a laptól távozó dr. Vincze Judit felülmúlhatatlanul gondos, alapos és értékes szerkesztői, nyelvi lektori és tördelői munkáját.

A szerkesztőbizottság

Köszönő-köszöntő-elköszönő

Köszönöm, hogy e folyóirat megszületésében és első 13 évének részese lehettem. Ez idő alatt nyomdai, technikai, számítógépes feltételrendszer-változások történtek. Együtt tanultunk, együtt fejlődöttünk a világgal – folyamatosan. Köszönöm, hogy részese lehettem az együtt tanulásnak. Voltak ortográfiai csatározások – s ez meg is maradhat ott, ahol nem találni konszenzus leginkább a szerkesztő fejében. A rendszerező elvet folyamatosan tanulja az ember, s a hosszú évek alatt szisztematikusan felépíti – és én ezt megtehettem. Köszönöm érte.

Kijártuk a fejlődés minden eddigi lehetséges útjait, közben felnőttem, vált két fiam, s tudom, a lapszám szerkesztői, szerzői életében is történtek szakmai és magánéleti változások, figyeltem szakmai útjukat, s, ha nem is tudtam mindig örömmel személyesen osztozni, de ott voltam – láthatatlanul, ahogy e folyóirat háttér-munkatársa. Azóta a tanáregédekből professzorok lettek szerzőim, a világot átutazó, nagy tapasztalatú elismert oktatókká, iskolákat teremtőkké váltak, a professzorok díjazott, de még mindig aktív nyugdíjasokká, szaktanácsadókká lettek... és én olvastam-javítottam cikkeiket – köszönöm érte, hogy e tudást megosztották velem. Voltak állandó szerzőim, akikkel folyamatos és rendszeres kapcsolatban voltam, ismertem szavaik fordulatát, stílusát, tudtam, minden „rezdüléseiket”, velük ebben a kontextusban – mármint a Hypertonia és Nephrologia lapjain keresztül – már nem fogok találkozni. Így elköszönök tőlük is.

A lapszerkesztő mindenki számára láthatatlan, pedig kézzelfoghatóvá váló munkája mindig, rendszeresen az Önök kezébe tesz egy olvasható, tanulmányozható anyagot. Nem kirívóan, de megbízhatóan. A renddel foglalkoztam, ami nem észrevehető, ami természetes és ezért nem feltűnő. Rendet vágtam a gondolatokban és formába öntöttem – de soha bele nem avatkozva. S közben sokat tanultam, okultam, köszönet érte.

A folyóirat tudományos szakillusztrátora, Ángyán Gergő rendezett ábráival egységes esztétikai képet nyújtott a folyóirat. Ő is együtt dolgozott velünk ugyanennyi ideje. Köszönjük az ő munkáját is! Bár tőle sem búcsúznak a lap állandó szerzői közül sokan, hiszen számos egyéni és kiadói felkéréssel dolgoznak együtt cikkeik, kiadványaik illusztrálására kapcsán.

2010-től más kezekben dolgozik tovább a mű, más lesz a formája, külalakja, stílusa – hisz ez egy taem „levakarhatatlan” jegyei –, de maga a lap célja, irányvonala nem fog – remélem – megváltozni, csak visszaemlékezik archív anyagában kutatgatva; munkánk, az eddigi tizenhárom év egy folyóirat történelmévé vált.

A jellemzően, egyik napról a másikra, gyors szerkesztés-tördelés-illusztrálás ritmusa, frusztrációja-stresszállapota, dolgozós hétvégek-ünnepek, lemondások hiányozni fognak, valamiféle űrt fog hagyni, s bár életritmusom azt vákuumban nem tartja, nehezen fogja azt bármiféle tevékenység hasonlóképp kitölteni. Belenőttem életembe, munkámba, sőt, a családom életébe is...

A szerencsém, hogy a folyóirat szerkesztőivel, szerzőivel más csatornán, munkám során továbbra is találkozunk.

Minden változás megújulással is együttjár, kívánok további sikereket magának a lapnak, hogy céljait-hivatástudatát továbbra is képviselje, a Medintel Kiadónak és a folyóirat alapítóinak, szervezőinek, volt és leendő munkatársainak, s nem utolsósorban eddigi és leendő szerzőinek munkájukhoz és életükhöz elengedhetetlen optimista derűt!

dr. Vincze Judit

A FOLYÓIRAT CÉLKITŰZÉSE

A „Hypertonia és Nephrologia” a lap elnevezésének megfelelő témakörökben széles alapon közöl elméleti és klinikai közleményeket. Előnyben részesülnek azonban azok a munkák, melyek a betegek gyógyítására, illetve jelentős új eredmények közlésére vonatkoznak. A folyóirat szerkesztőségi közleményeket, összefoglaló (továbbképző) közleményeket, eredeti közleményeket, klinikai farmakológiai közleményeket, biostatistikai közleményeket, valamint kinikai esettanulmányokat, orvosi koncepciókat, orvostörténeti közleményeket, társasági híreket és szerkesztőségi levelezést is közöl. A szerkesztőségi közlemények minden esetben felkérésre készülnek. Az összefoglaló közlemények megjelentése felkérés és önálló benyújtás alapján is lehetséges. Az eredeti közlemények esetében a szerkesztőség szorgalmazza a korszerű kutatásetikai gyakorlat, a szerzői etikai elvek, a környezetvédelmi előírások és a biometriai szabályok megtartását és az írásművekben ezeknek lehetőség szerinti kidomborítását.

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

FORMAI SZEMPONTOK

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

A kéziratokat elektronikus formában kérnénk beküldeni, doc, illetve rtf kiterjesztésű file-okban. A szöveg, az irodalom

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

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

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

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

méretben kérjük tiff, eps, jpg kiterjesztésű file-okban. Az átrajzolást igénylő vonalas ábrák átlátható, jól értelmezhető utasításokat nyújtsanak. A laboratóriumi vizsgálatok SI mértékegység-rendszerben történő megadása mellett a térfogat, a súly, a tömeg, a magasság metrikus egységű, a hőmérséklet Celsius fokos, a vérnyomás Hgmm-es dimenzionálással legyen ellátva. A gyógyszerek említése esetén a kereskedelmi név zárójel feltüntetésének lehetősége mellett a hatóanyag nemzetközi nevét használjuk.

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

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

A KÉZIRATOK BEKÜLDÉSE

A kéziratok témától függően az alábbi címekre nyújtandók be:

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

Dr. Radó János

1065 Budapest, Hajós u. 25.

e-mail: janosrado@t-online.hu

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

Dr. Alföldi Sándor

Fővárosi Szent Imre Kórház,

Kardiometabolikus Centrum

1115, Budapest, Tétényi út 12-16.

sandor.alfoldi@gmail.com