

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

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



MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

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

A KIADVÁNY A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA TÁMOGATÁSÁVAL KÉSZÜLT

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

DR. SZIRMAI IMRE 261 ENCEPHALOPATHIÁK

DR. FÜLÖP TIBOR 270 MILYEN KIHÍVÁST JELENT A KARDIOLÓGUS
DR. CZURIGA ISTVÁN SZÁMÁRA A 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGSÉG
KEZELÉSE?

DR. BAJOR JUDIT 279 GLUTÉNMENTES DIÉTA – AZ ÚJ DIVAT?

DR. WERLING KLÁRA 285 A HEPATITIS C VÍRUS FERTŐZÉS LEFOLYÁSA
ÉS KEZELÉSE GYERMEKKORBAN

DR. HERR-TÓTH ILDIKÓ 288 NEM MÁJBETEGSÉGEKHEZ TÁRSULÓ
DR. GASZTONYI BEÁTA ASCITES DIAGNOSZTIKÁJA ÉS KEZELÉSE

ESETTANULMÁNYOK

DR. BAGOSI ZOLTÁN 298 INZULINPUMPA-KEZELÉS MELLETTI
DR. OROSZLÁN TAMÁS INZULINIGÉNYVÁLTOZÁS 1-ES TÍPUSÚ
DR. BUJTOR ZOLTÁN DIABETESES BETEG TERHESSÉGE SORÁN.
DR. GASZTONYI BEÁTA ESETISMERTETÉS

DR. PATAI ÁRPÁD V. 303 MELANOMA MALIGNUM A VASTAGBÉLZEN
CSÓKA CECÍLIA
DR. MICSIK TAMÁS
DR. MIHELLER PÁL
DR. CSONTOS ÁGNES ANNA
DR. MÜLLNER KATALIN
DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ
DR. TULASSAY ZSOLT

DR. SZÉKELY GYÖRGY 307 **MŰVÉSZET**
SALZBURG – NYÁRI ÍNYENCSÉGEK

309 PROGRAMELŐZETES
XVI. GASZTROENTEROLÓGIAI
TOVÁBBKÉPZŐ KONFERENCIA

311 XVII. BUDAPEST DIABETES SZIMPÓZIUM

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Bajor Judit

1993-ban végzett a Pécsi Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán. Végzést követően a Baranya Megyei Kórház Gasztroenterológiai Osztályán dolgozott, belgyógyász szakvizsgát 1999-ben, gasztroenterológia szakvizsgát 2003-ban tett. 2010. januártól 2012. júniusig a Pécsi Tudományegyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika Általános Belgyógyászati Osztályát vezette, jelenleg a Gasztroenterológiai Osztály főorvosa. Fő érdeklődési területe a vékonybél betegségei és a coeliakia. A Fialat Gasztroenterológusok Munkacsoportjának alapítója, tiszteletbeli elnöke, a Magyar Gasztroenterológiai Társaság és a Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának vezetőségi tagja, a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Táplálási Munkacsoportjának elnöke.

Dr. Bagosi Zoltán

2000-ben a Debreceni Orvostudományi Egyetemen szerzett általános orvosi diplomát. Végzése óta a Zala Megyei Kórház Belgyógyászati Osztályán dolgozik, jelenleg adjunktusként. 2006-ban belgyógyászat szakvizsgát tett. 2009-ben a Magyar Diabetes Társaság diabetológus orvosa lett, majd 2014-ben a diabetológiai licencképesítést is megszerezte. A Pécsi Egyetem Egészségtudományi Karán a gyógytornászhallgatók képzésében is részt vesz évek óta. Érdeklődési területe az inzulinpumpa-kezelés és a gesztációs diabetes. Középfokú angol és német nyelvvizsgával rendelkezik. Egy magyar nyelvű első szerzős közleménye van, és több magyar és angol nyelvű közlemény társszerzője.

Dr. Fülöp Tibor

Orvosi diplomáját a Debreceni Orvostudományi Egyetemen szerezte 1982-ben. 1988-ban belgyógyász, majd kardiológiai, klinikai farmakológiai szakvizsgát szerzett, 1996 óta diabetológus minősítése is van. 10 évig a Kenézy Gyula Kórház belgyógyászati osztályán dolgozott, majd 1996 óta a Debreceni Egyetem Kardiológiai Intézetének osztályvezető adjunktusa. PhD fokozatot 2008-ban szerzett, dolgozatának címe: „A coronaria mikroerek vazomotor működésének vizsgálata metabolikus szindrómába szenvedő betegekben”. Noninvazív kardiológusként echokardiográfiával foglalkozik. Ezen túlmenően az intézet diabetológiai szakrendelését vezeti. Érdeklődésének középpontjában a „kardiovaszkuláris diabetológia” áll, ebben a tárgykörben rendszeresen publikál.

Dr. Herr-Tóth Ildikó

Belgyógyász rezidens, 2012-ben végzett a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karán summa cum laude minősítéssel. 2013 júniusától dolgozik a Zala Megyei Kórház Belgyógyászati Osztályán. Fő érdeklődési területe a belgyógyászati intenzív betegellátás és a hepatológia. Tagja a Magyar Belgyógyász Társaságnak, a Magyar Gasztroenterológiai Társaságnak és a Fialat Gasztroenterológusok Munkacsoportjának.

Dr. Patai Árpád V.

Általános orvosi diplomáját 2009-ben szerezte a Semmelweis Egyetemen. 2009 óta a Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinikáján ösztöndíjas PhD hallgató, majd klinikai orvos. Fő érdeklődési területe a gasztroenterológia, az emésztőszervi daganatok patogenezise, az emésztőszervi endoszkópia és a klinikai epigenetika.

MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

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

Főszerkesztő / Editor in Chief:

Dr. Szathmári Miklós

E-mail: szatmik@bel1.sote.hu

Előző főszerkesztők (Past Editors):

Dr. Hetényi Géza (1947–1949)

Dr. Gömöri Pál (1950–1958)

Dr. Julesz Miklós (1959–1962)

Dr. Magyar Imre (1963–1982)

Dr. Lehoczky Dezső (1983–1998)

A szerkesztőbizottság elnöke /

Chief of the Editorial Board:

Dr. Tulassay Zsolt

Szerkesztőbizottság / Editorial Board:

Dr. Balázs Csaba

Dr. Czuriga István

Dr. Eggenhofer Judit

Dr. Gasztonyi Beáta

Dr. Herszényi László

Dr. Jermendy György

Dr. Kahán Zsuzsa

Dr. Karádi István

Dr. Merkely Béla

Dr. Poór Gyula

Dr. Rác Károly

Dr. Szalay Ferenc

Dr. Vasas Livia

Dr. Wittmann Tibor

International Editorial Board

Pierre Corvol (Paris)

Fabio Farinati (Padua)

Flavio Forrel (Basel)

Gergely István (Marosvásárhely)

Korbonits Márta (London)

Peter Malferteiner (Magdeburg)

Hartmuth Neumann (Freiburg)

Jaroslav Regula (Varsó)

Davor Stimac (Rijeka)

Szabó Gyöngyi (Boston)

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:

Szerkesztőség / Editorial Office:

Magyar Belorvosi Archívum

1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a

Telefon: 210-0278 Fax: 313-9492

Kiadja a

MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.

1072 Budapest, Rákóczi út 16.

Telefon: 312-2650

A kiadásért felel:

a Medicina Könyvkiadó Zrt. igazgatója

Borítóterv: Fuchs Tamás, SerWise Stúdió

Nyomdai munkálatok:

Pauker Nyomdaipari Kft., Budapest

Megrendelhető és előfizethető

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.-nél.

Éves előfizetési díj 6000 Ft + áfa.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági díja

tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta.

A lapot az előfizetés beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archívum © 2015

Minden jog fenntartva.

A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti

írás és képi anyag közlési joga

a Magyar Belgyógyász Társaságot illeti.

A megjelent anyagnak – vagy egy részének –

bármely formában való másolásához,

felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez

az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

Index: 25 532

ISSN 0133-5464

INTERNET <http://www.medicina-kiado.hu>

Dr. Szirmai Imre

*Professor emeritus, neurológus, pszichiáter, elektrofiziológus. Általános orvosi oklevél: Pécs (1966), az orvostudományok kandidátusa (1980), doktora (1991). A Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinika egyetemi tanára (1989–1993), a Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinika igazgatója (1993–2007). Az Osztrák Tudományos Akadémia bécsi Neurofiziológiai Intézet (1976–1977), Grazi Műszaki Egyetem (1977–1978) és a bécsi Ludwig Boltzmann Intézet (1981–1987) vendégkutatója. Elektrofiziológiai szakértői munka Portugáliában (2008–2009). Az epilepsziás görcs, az agyi mikrocirkuláció és anyagcsere kapcsolatának vizsgálatában új eredményeket ért el. Klinikai tevékenysége a neurológián belül: a tudat zavarai, agnosztikus zavarok, memóriazavarok, Parkinson-betegség, intenzív neurológia. Apáczai-díjas egyetemi oktató (2007). Gegersich-díj: 2013. A Sántha Kálmán- és a Lissák-émlékérem birtokosa. Tudományszervező tevékenységét az Egyetem PhD iskolájában fejté ki. Számos hazai tudományos társaság tagja. A német elektrofiziológiai társaság tiszteletbeli tagja. 1993–2003-ig a Magyar Ideg- és Elmeorvosok Társaságának elnöke. A Magyar Tudományos Parkinson Társaság elnöke (2006). A Korányi Sándor Társaság elnöke (2003–2005). Nyolc tankönyv szerzője, öt társszerzője. Szépirodalmi könyveinek száma nyolc. [Az elmúlt két évben megjelent könyvek: *Ars Neurologiae, Ideg-lelés, A Műhely* (szerk.)]. Képzőművészet: 2008–2014 között négy képműalkotás (Pécs, Budapest).*

Dr. Werling Klára

Egyetemi tanulmányait a Pécsi Orvostudományi Egyetemen folytatta 1977–1983 között, ahol „summa cum laude” minősítéssel végzett. 1983-tól 1988-ig a POTE I. Belgyógyászati Klinikáján dolgozott. 1988 óta a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikájának munkatársa. 1993 óta osztályvezető egyetemi tanársegéd, 2010 óta egyetemi docens. A magyar hallgatók oktatásán kívül részt vesz a német hallgatók képzésében is. Belgyógyász gasztroenterológus szakorvos, tudományos érdeklődése a hepatológia. 2002-ben szerezte meg a PhD fokozatot. Tudományos munkájában a hepatitis C vírus hatását vizsgálta a hepatocyták proliferációjára és DNS-tartalmára.

ELŐZETES

A Magyar Belorvosi Archívum 2015/6. számának tervezett tartalomjegyzéke:

Perge Pál és mtsa: A neuroendokrin daganatok kezelése szomatosztatin-analóggal

Egresi Anna és mtsai: Új terápiás lehetőségek a nem alkoholos zsírmáj-betegség kezelésében

Csontos Ágnes és mtsai: Antiszensz oligonukleotid kezelés gyulladásoos bélbetegségben szenvedőkben

Patay Árpád és mtsai: Ritka epeúti intervencióos megoldások endoszkópos retrográd kolangio-pankreatográfia során

Molnár Ágnes: A glükokortikoidhormon-pótlás aktuális kérdései

Patai Árpád: A gyomorrák genetikája

Rockenbauer Zoltán: Fehérek közt egy közép-európai: Gustav Mahler

Sótonyi Péter: Gondolatok a Tulassay Zsolt szerkesztésében megjelent „A belgyógyászat alapjai (1-2.)” monográfiához

Szél Ágoston: Poór Gyula (szerk.): A reumatológia tankönyve bemutatása

Cseppekál Orsolya: Dr. Nagy Judit: A klinikai nefrológia alapjai

ENCEPHALOPATHIÁK

Dr. Szirmai Imre

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: Az encephalopathiák a belgyógyászat és a neurológia határterületét képezik. A kórképek többsége belgyógyászati betegségekhez társul. A szerző áttekinti a különböző eredetű encephalopathiák összetett tünettaniának jellemzőit, leírja a vezető tünetegyütteseket, ezek klinikai felosztását és diagnosztikus felállításának lehetőségeit. Az encephalopathiák kórereditében agyi érbetegségek és oxigénhiányos állapotok, szisztémás arteritisek, diabetes mellitus, vitaminhiány-betegségek és alkoholizmus egyaránt előfordulhatnak. A gyakorlatban a malignus daganatokhoz társuló idegrendszeri kórképek diagnosztikai kihívást okozhatnak.

Kulcsszavak: encephalopathia, hypertoniás encephalopathia, hypoxiás encephalopathia, arteritisek, anyagcsere-betegségekhez társuló és paraneoplasziás encephalopathia

Szirmai I: ENCEPHALOPATHIES

SUMMARY: Encephalopathies are at the 'no man's land' between internal medicine and neurology. The vast majority of syndromes are associated with internal diseases. The author reviews the classification of the heterogeneous character of different encephalopathies, describes the leading clinical symptoms, and their diagnostic procedures. Abnormal metabolism could induce transient malfunction in the brain associating with cerebro-vascular insults, ischemic-hypoxic conditions, systemic arterial diseases, diabetes, vitamin deficiency, and alcoholism, etc. In the clinical practice recognition of the paraneoplastic neurologic complications may cause a diagnostic challenge.

Keywords: encephalopathy, hypertonic encephalopathy, ischemic-hypoxic encephalopathy, arteritides, encephalopathy associated with metabolic disorders, paraneoplastic encephalopathy

Magy Belorv Arch 2015; 68: 267–269.

Az encephalopathiáknak nevezett tünetek és részben kórképek a belgyógyászat és a neurológia közös területei, mert többségük belgyógyászati betegségekhez csatlakozik. Korábban az encephalopathiákhoz sorolták a neuropatológiai elváltozásokkal jellemezhető kórképeket, de kiemelték, hogy ezekben a gyulladáshoz reakciók hiányoznak. Idetartoztak (1) az érelváltozásokkal (hypertonia és arteriosclerosis) magyarázható agykárosodások; (2) az anoxiás-vasalis agyi laesiók; (3) a Wernicke–Korsakow-folyamat.¹⁹ Az utóbbi időben a fogalom köre kibővült, illetve a gyulladáshoz járó kórképek (pl. HIV) mellett immunológiai eredetűnek gondolt elváltozások is idetartoznak (pl. limbicus encephalitis). Az utóbbiak nem önálló betegségek, kialakulásuk mechanizmusa tisztázásra szorul.

Leggyakrabban az agyi kis erek betegségei, valamint a máj- és veseműködés elégtelensége okoznak encephalopathiát, de észlelhetők anyagcserezavarokban, alkoholizmusban és vitaminhiány-szindrómákban, endokrin eredetű kórfolyamatokban, specifikus és aspecifikus érbetegségekben, malignus vagy allergiás folyamatok, porphyria, tüdőbetegségek, carcinomák, vérképzőszervi és kollagénbetegségek szövődményeként (1. táblázat). Az encephalopathiák köre tovább

1. táblázat. A leggyakoribb encephalopathiák

Agyi érbetegségek és O₂-hiányos állapotok	Metabolikus zavarok
Hypertoniás encephalopathia	Encephalopathia hepatica
lacunaris állapot	Pancreatitis
Postischaemiás encephalopathia	Renalis encephalopathiák
Hypoxiás-hypercapniás encephalopathia	Encephalopathiát okozó citosztatikumok
	Hypo- és hypernatraemia
	Hypoglykaemiás encephalopathia
Arteritisek	Hyperglykaemiás encephalopathia
Periarteritis nodosa	Porphyria
Óriássejtes arteritis (arteritis temporalis)	
Necroticus vasculitisek	Vitaminhiány és alkoholizmus
Szisztémás lupus erythematosus	Paraneoplasziás encephalopathiák
Moschkowitz-szindróma	Limbicus encephalitis
	Autoimmun csatornabetegségek
	HIV-encephalopathia

bővült a toxikus-metabolikus agykárosodásokkal, ezzel együtt a fogalom pontatlanná vált. Egyes kategóriák átfedik a tüneti dementiákat és kognitív zavarokat, ami érthető, mert a neuropatológiai elváltozásokkal járó encephalopathiák többségében az intellektuális és pszichés teljesítmények, a memória és a tudatállapot megváltoznak.

Az extraneuralis betegségek súlyossága, fennállásuk időtartama és az agy stratégiai területein bekövetkező károsodás mértéke meghatározza a betegek gyógyulását. A kórképek az enyhe gondolkodászavar szintjén többnyire megállnak, ritkábban dementia alakul ki. Az alapbetegségekre hivatkozva beszélhetünk hepatopathiás, uraemiás, postischaemiás vagy alkoholos stb. eredetű dementiákról. Meg kell jegyezni azonban, hogy ezek a gondolkodás- és memóriazavarok nem merítik ki a corticalis dementiák (Alzheimer-betegség, frontotemporalis dementiák) kritériumait. A kórképek kifejlődése során főként az elvont gondolkodás, a felidézés és a végrehajtás zavara észlelhető, amely a pszichomotilitás lassulásával társul. Az elmúlt húsz évben akut pszichózissal induló kórképekben sok esetben igazoltak limbicus encephalitist, NMDA-receptor- és ioncsatorna-betegséget.¹⁰ Az encephalopathiák többsége nem sejt-, hanem molekuláris szintű működészavarok következménye, ezért nagy részükben – szemben a hagyományos felfogással – a specifikus mikroszkópos elváltozások hiányoznak, illetve olyan elváltozásokat találunk (sejtpusztulás, gliosis), amelyek különböző kórokok általános következményei. Újabb kórképekként jelentek meg a HIV- és az agyi amyloid angiopathiához társuló, valamint a szervtranszplantációkat követő, nagyrészt iatrogén encephalopathiák (1. táblázat).

Agyi érbetegségek és O₂-hiányos állapotok

Hypertoniás encephalopathia

A magasvérnyomás-krízisek következményeit nevezük hypertoniás encephalopathiának. A diastolés nyomás meghaladja a 130 Hgmm-t. A krízis heves fejfájással indul, a beteg nyugtalan, zavart, tájékozatlan, súlyos esetben generalizált konvulziók lépnek fel, hypnoid tudatzavar is kialakulhat. Agyoedema és pangásos papilla mellett a szemfenéken a hypertonia IV. stádiumának megfelelő érelváltozásokat és vérzéseket találhatunk. Neurológiai gócjelleg nem tartoznak a tünetegyütteshez. A vérnyomás megfelelő értékre csökkentése és a dehidráció javít az állapotot. Kialakulását generalizált intracerebralis értágulattal és az agyi keringés autoregulációjának felbomlásával magyarázzuk. A fejfájás és a tudatzavar miatt az akut szakaszban képalkotó vizsgálattal ki kell zárni az agyvérzést és az agyi ischaemiát.

Lacunaris állapot

Hypertoniás betegek 50–65. életévek között kezdődő krónikus encephalopathiája az arteriolák lipohyalinosisa miatt a fehérállományban lévő lacunákkal és a fehérállomány leukoaraiosisával magyarázható. Tünetei: spasticitás, fokozott reflexek, pyramisjelek, bulbaris és pseudobulbaris tünetek (dysarthria, dysphagia, kényszersírás), inkontinencia, járászavar, ami parkinsonismus benyomását kelti. Az apátia és a lassú beszéd jellegzetes. A betegek indítékszegénysége egyes esetekben abuliáig súlyosbodik. A gondolkodás zavarát korábban subcorticalis típusú dementiának nevezték.¹⁴ Az összetett tünetek a praefrontalis területek károsodására utalnak.⁹ A memóriafunkciók közül leginkább a felidézés képessége romlik. A magatartásváltozásra elsősorban a visszavonultság jellemző, aktív organikus pszichés tünetek, ún. szélsőséges emóciók, paranoid vonatkoztatások ritkábban fordulnak elő.⁶

A *diabeteses encephalopathia* neuropatológiai elváltozásai aspecifikusak, a cukor- és glutamát-anyagszere zavarával, valamint a társuló kisérelváltozásokkal (fibrosis, lipohyalinosis) magyarázhatók. A társuló véralvadás- és vérviszkozitás-zavarok rontják az agyi mikrocirkulációt. A leggyakoribb kóreltani következmény a lacunaris encephalopathia és leukoaraiosis, főként a fehérállományban az agykamrák körül és keringési határterületeken.

A fenti két, jól jellemezhető patológiai elváltozást tartottuk évtizedekig a Binswanger-betegség ismérvének. Tekintettel az elváltozások nem specifikus jellegére, az említett betegség csupán tudománytörténeti kategória.

Patológia: diffúz és foltos fehérállomány-gliosis és agyi atrophia mutatható ki. Lacunák nemcsak a fehérállományban a leírt területeken, hanem a mély szürkeállományban és az agykéregben, gyakran a keringési határzónákban is előfordulnak. Az agykamrák kitágulnak.

Postischaemiás encephalopathia

Öt percen túl fennálló *tranziens globális ischaemia* következménye az agykéreg irreverzibilis károsodása, amely apalliumos (decorticatiós, vegetatív) állapothoz vezet. Az agykéreg 3-4, az agytörzs kb. hat perc globális ischaemia után károsodik. Az ischaemia következményeit a reperfüzió körülményei, a testhőmérséklet, a vércukorszint, a vénás elfolyás zavarai, az agyoedema mértéke határozzák meg. Tranziens globális ischaemia után lassú felépülés lehetséges, a károsodás mértékétől függően kialakulhat 1. vizuális agnosia; 2. Parkinson-szindróma; 3. choreoathetosis; 4. cerebellaris ataxia; 5. Korsakow-tünetegyüttes; 6. dementia.

Szívmegeállás következtében tranziens globális ischaemiát elszenvedett betegek állapota az újraélesztést követő napokban jelentősen javulhat, amely véglegesnek látszik, azonban 1–4 héttel az ischaemia után

apátia, passzivitás, intellektuális hanyatlás vagy ezek ellenkezője: pszichomotoros nyugtalanság, motiválatlan izgalom alakulhat ki, később generalizált, ritkábban fokális *epilepsziás rohamok* jelennek meg, és súlyos fokú agyi atrophia fejlődik ki. Ezt hívjuk *késői postischaemiás encephalopathiának*.³ A betegek többsége az egyszerű verbális kapcsolatteremtésig eljuthat, de csak kevés válik önállóan mozgásképesé. Gyakori a spasticitás, nyelészavar, sphincterzavar. Kórszövet-tani vizsgálat során kiterjedt fehérállomány-pusztulás mutatkozik, az agykéreg a határterületeken súlyosabban károsodik. Mutismussal, teljes leépüléssel és spasmussal járó állapot után meghaltaknál a fenti lelettől eltérően a basalis ganglionokban és a thalamusban súlyosabbak voltak az elváltozások, mint az agykéregben, és kevésbé súlyosak a hippocampusban.

Hypoxiás-hypercapniás encephalopathia

Tüdőbetegségek (emphysema, tüdőfibrosis, a légzőfelület csökkenése malignus folyamatoknál, asthma bronchiale), a légzés centrális szabályozásának zavarai krónikus hypoxia miatt kompenzáló polyglobuliához, légzési acidosishoz, CO₂-felhalmozódáshoz és a pO₂ csökkenéséhez vezetnek.² Klinikai tünetek: fejfájás, lassú gondolkodás, zavartság, aluszékonyság, papilloedema, intenciós tremor és izomrángások. A pseudotumor cerebri tünetegyüttes néha valódi térfoglalás gyanúját kelti a szemfenéki pangás és a pszichoszindróma miatt. A beteg környezetének az álmodás, a pszichomotoros tempó lassulása és a feledékenység tűnik fel. Az Astrup-vizsgálat során a pCO₂ a 70 Hgmm-t meghaladhatja, az O₂-szaturáció a vérben 80% alá esik. Súlyos tudatzavar csak ritkán alakul ki. Kezelése: vér-alvadástáplálás, O₂ adása, a respiratorikus acidosis rendezése.

Arteritisek

A periarteritis nodosa a veseszövődmények, bőrelváltozások (livedo és erythema nodosum), arthralgiák, myalgia, gyomor-bél rendszeri és cardiopulmonalis szövődmények mellett a betegek 60–70%-ában perifériás idegrendszeri károsodást is okoz. Kialakulhat, főként a motoros idegeken, mononeuropathia multiplex, az agyidegek közül a n. facialis, trigeminus és oculomotorius károsodik gyakrabban. A betegek 30%-ában visszatérő agyi ischaemiák, organikus pszichoszindróma, epilepszia, fejfájás a vezető tünetek.²⁶ A betegség klinikai gyanújelei a testsúlyvesztés, a bőrön livedo reticularis, izomfájdalmak, a szérumban a kreatin és kreatinin mennyiségének növekedése. Diagnózisát a vese-, izom- vagy perifériás ideg biopszia hisztológiai vizsgálata erősítheti meg, amely vasculitisre jellemző kelek sejtes és leukocytás beszűrődést talál az erek körül.

Az *óriássejtes arteritis (arteritis temporalis)* vezető tünete a fejfájás. Az a. temporalis superficialisok rendszerint mindkét oldalon köteges tapintatúak, fáj-

dalmasak. Fokozott vörösvérsejt-süllyedés kíséri, kezelés nélkül vaksághoz vezethet. Tartós zavartság és papilloedema is kialakulhat. Az arteriolák körül lymphocytás és plasmasejtes beszűrődés látható, az erekben thrombus képződhet.

Szisztémás lupus erythematosusban (SLE) a betegek 42%-a epilepsziás rohamokat, 18%-a pszichiátriai tüneteket, 20%-a agyi ischaemiát vagy agyvérzést szenved el. A gócjeleket az okozza, hogy az agykéregben és az agytörzsben mikroinfarktuskok képződnek az arteriolák és kapillárisok falának proliferatív elváltozásai miatt. Egyéb szövődményei a társuló magas vérnyomással (agyvérzés) és endocarditisszel (agyai embolisatio) függenek össze. A betegség diagnózisát megerősíti, ha a betegek liquorában oligoklonális gammopathia és pleocytosis található. Az MR-felvételeken a T2 súlyozott képeken multiplex hiperintenzív gócok láthatók, amelyek kontrasztanyagot halmoznak.³⁵ A betegek 96%-ában antinukleáris antitesteket lehet kimutatni. Az SLE mellett a kísér-vasculitisek közé sorolt ritka betegségek, úm. a *Wegener-granulomatosis*, a *Churg–Strauss-szindróma*, a *Behçet-szindróma* központi idegrendszeri szövődményeket (meningitis, sinus thrombosis) okozhatnak.

Moschkowitz-szindrómában (thrombocytopeniás thromboticus purpura) a kapillárisokat vérelemezkek és fibrinkoagulomok zárják el. Ennek következtében a parenchymás szervekben, az idegrendszerben, főként az agykéregben multiplex ischaemiás gócok alakulnak ki. Fiatal felnőtteknél fordul elő gyakrabban. A betegek lázasak, anaemiásak, vese- és májlaesióra utaló tünetek vannak. A betegek felénél az agykárosodás tünetei lépnek fel először, a diagnózis felállítása nehéz. Zavartság, delirium, görcsök és végül tudatzavar alakul ki, amely leggyakrabban meningitisre, encephalitisre vagy sinus sagittalis thrombosisra tereli a gyanút.

Metabolikus zavarok

Encephalopathia hepatica

Leggyakrabban vírushepatitisekben és a máj keringés-zavaraiban, a vena portae elzáródásánál, portocavalis anastomosisoknál és mérgezésekben észleljük. Fulmináns májnecrosisokban a beteg eszméletét elveszti, epilepsziás rohamok gyakoriak, a nagyfokú agyoedema miatt a nyúltvelő beékelődhet. A vérvaladászavar miatt az agyban petechiás vagy összefolyó lebenyvérzések alakulhatnak ki. Akut májnecrosisokban a halálozás elérheti a 70–80%-ot. Krónikusan fennálló portalis keringészavarok jellemző tünetei az alvászavar, a figyelem és a koncentráció romlása, később letargia, asterixis jelenik meg. Az utóbbi hyperkinesist „flapping tremornak” is nevezik: nyújtott kezujjakkal a kéz a csuklóban flexiós-extenziós – madárszárnycsapdosáshoz hasonló – mozgást végez. Portocavalis shuntök után nemcsak encephalopathia, hanem „post-shuntmyelopathia” is kifejlődhet. Vezető tünete a spasticus

paraparesis, amelynek oka a corticospinalis pálya előrehaladó degenerációja. Májkárosítónak bizonyult a korábban műtéti narcosisra használt halotán, valamint az antiepileptikum valproát. Hepaticus encephalopathia kialakulhat terhességi akut zsíros májelhalás miatt, gyakori a Wilson-kór súlyos májkárosodással járó formájában és Reye-szindrómában. Májcirrhosisban szenvedő betegeken is kifejlődhet szubakut hepatitis, legtöbbször valamilyen interkurrens betegség hatására.

A hepaticus encephalopathia *patogenezise* nem teljesen tisztázott. Két felfogás ismert: (1) az idegrendszeri károsodás alapja intoxikáció, a vér ammóniaszintjének emelkedése. A magas ammóniaszint emeli a glutamin- és GABA-szintézist, valamint gátolja az alfa-ketoglutarát dezaminálását.²⁷ Mindkét folyamat befolyásolja egyrészt a dopaminerg, másrészt a GABA-erg neurotransmitter-rendszert. Kísérletes májlaesióban csökken a dopamin-, noradrenalin-, és emelkedik a szerotonin szint. Erre utal, hogy az ammónia szérumszintjének csökkentése, a centrálisan ható GABA-antagonisták adása, valamint a levodopakezelés a metabolikus encephalopathia tüneteit enyhítik.² A másik teória a keringő aromás aminosavak felszaporodásának tulajdonít jelentőséget. Az aromás aminosavak a vér-agy gát átlépésével a neurotransmitter-szintézishez szükséges enzimek működését gátolják. Ez kóros, ún. „hamis neurotransmitterek” (oktopamin és fenol-etanolamin) szintéziséhez vezet. A vérben tirozin, triptofán és fenil-alanin halmozódik fel, amelyek az agyban szintetizálódó catecholaminok és a szerotonin előanyagai.

Patológia: pseudolaminaris necrosis és üregképződés az agykéregben, Alzheimer II. típusú (GFAP-negatív) astrocytosis alakul ki főként az agykéregben, a nucl. lentiformisban (putamen és pallidum), a thalamusban, a substantia nigrában, a nucl. dentatusban és a ponsmagokban. A perifériás idegek általában nem érintettek.

A hepaticus encephalopathia klinikai stádiumai:

I. Pszichés jelenségek dominálnak, ún. izgatottság, szorongás, tájékozatlanság, a gondolkodás lassulása, figyelemzavar, depresszió és alvászavar. Ebben a szakaszban neurológiai vizsgálattal tremort vagy meglasztult mozgást találunk.

II. Lehangeltség vagy aluszékonyság, súlyosabb személyiségzavarok, tájékozatlanság időben, a felidézés zavara alakul ki. A beteg dysarthriás lehet, ataxiát és leépüléssel jeleket is találhatunk.

III. A betegek minden vonatkozásban tájékozatlannak, beszédük érthetetlen, magukra hagyva alszanak, de ébreszthetők. Delirium fejlődhet ki érzécsalódásokkal, fokozott reflexek és pyramisjelek, myoclonusok, epilepsziás rohamok jelenhetnek meg, az EEG-n görcsaktivitás és a gyors tevékenység csökkenése látszik. A betegek többsége ebben a szakaszban kerül neurológiai osztályra. Hepaticus encephalopathiában a T1 súlyozott MR-felvételeken sok betegnél észlelhető a putamenben jelfokozódás.

IV. Coma, decerebrációs tartás, babafejtűt.

Májtranszplantáció

Májtranszplantáción átesett betegek idegrendszeri szövődményei elsősorban az eleve rossz májműködéssel, másrészt a transzplantált szövet kilökődését akadályozó immunszuppresszív anyagok (ciclosporin, szteroidok, azathioprin) posztoperatív adagolásával függenek össze. A transzplantáció után meghalt betegek 72%-ában észleltek neurológiai szövődményeket. Legtöbb esetben intracerebrális vagy subarachnoideális vérzés, hepaticus encephalopathia, centrális pontin myelinolysis, generalizált epilepsziás rohamok és nem konvulzív elektrográfias epilepsziás státusz alakult ki. Ritkábban – az antibiotikum-védelem ellenére – másodlagos gyulladásos szövődmények (bakteriális, gomba- és vírusmeningitis, valamint encephalomyelitis) jelentkeztek.⁴

Az encephalopathia hepatica kezelése: Flumazenil jó hatása a GABA-anyagcsere zavarára utal. A kezelés hatására a betegség II. stádiumában a betegek többségének zavartsága csökken, és enyhül a letargia. A görcsök ellen legjobb a phenytoin. Görcsök és mélyülő tudatzavar esetén a barbiturátcoma néha az egyetlen lehetőség. A diazepinek kumulálódnak és csökkentik a vérnyomást, ezért nem alkalmazhatók. A hepaticus encephalopathiák akut szakaszában jelentős mértékű agyoedema alakul ki, melynek csökkentésére ozmодиuretikumok használhatók. A glükózegetés fenntartására 10%-os infúzió szükséges multivitamin-készítményekkel. Neomycin (4–6 g/nap) a bélben az ureáztermelő baktériumokat kiirtja. Rifaximin – új antibiotikum – hasonló hatású, mint a Neomycin.¹³ Lactulos adható per os vagy gyomorszondán keresztül (20 g/óra dózisban), előnyös hatása, hogy a bélben csökkenti az urea felszívódását.²¹ A betegekben vérzékenység jelentkezhet, a káliumvesztés és az alkalosis infúziós kezeléssel kivédhető. Akut hepatitis után sokszor a májtranszplantáció az egyetlen lehetőség a beteg életének megmentésére.¹⁵

Encephalopathia pancreatitisben

Akut pancreasbetegséget leggyakrabban az epeutak elzáródása vagy alkoholizmus okoz. Az epigastriális fájdalom, hányás és feszes hasfal kialakulása után néhány nappal emelkedik meg a szérumamiláz szintje. Az encephalopathia heves nyugtalansággal, zavartsággal, hallucinációkkal jár, majd tudatzavar és a végtagok rigora alakul ki. A patomechanizmusban a pancreasból kiszabaduló lipáz és proteáz enzimek hatásának tulajdonítanak jelentőséget. Mivel a pszichoszindróma más metabolikus encephalopathiára (máj, vese, hypo- és hyperglykaemia, hypokalaemia, delirium tremens) hasonlít, ezeket ki kell zárni. A bizonyítékot a pancreasz enzimek emelkedett szintjének kimutatása szolgáltatja.

Patológia: előfordul centrális pontin myelinolysis (gyakrabban alkoholistáknál), multiplex necrosisok

oedemával, petechiás bevérzések és demyelinisációs góccok az agyban több helyen.³² Az agyi elváltozásokat – a klasszikus felfogás szerint – az okozza, hogy pancreaszimek kerülnek a vérbe, ezért a myelinpusztulás szétszórt, a féltekékben, a cerebellumban és az agytörzsben egyaránt megjelenik.^{28, 33} Felteszik, hogy a szöveti necrosis következtében zsirembólia is kialakul, ami nemcsak az agyat, hanem a többi szervet is károsítja.

Renalis encephalopathiák

Uraemiás encephalopathia akkor fejlődik ki, ha a glomerulusfiltráció a normális 10%-a alá csökken. A renalis encephalopathiák klinikai csoportjai: (1) akut veseelégtelenség; (2) krónikus veseelégtelenség; (3) dialízisencephalopathia és -dementia. Az *akut uraemia* jellegzetes tünetei: nyugtalanság, amely ritkán agitációig fokozódhat, a bőrön csillagnaevusok találhatók, myoclonusok, fokozott reflexek és görcsök alakulnak ki, végül coma is létrejöhet. *Krónikus veseelégtelenségben* a személyiségváltozás és perifériás neuropathia már a belgyógyászati tünetek előtt észlelhető. A krónikus uraemiás encephalopathiára a felfogás- és gondolkodászavar jellemző. Zavartsággal, tájékozatlansággal és torpiditással járó periódusok minden súlyos vesebetegségben kialakulhatnak. Gyakori tünetek a dysarthria, apraxia és az emlékeztetizavar. A szenzórium zavarai általában akaratlan izomrángásokkal (uremic twitch-convulsive syndrome) társulnak. Az EEG-n lassú aktivitás és éles hullámok regisztrálhatók a myoclonusokkal egy időben vagy aszinkrón módon. Szubakut nephritishez csatlakozó uraemiás állapotban az occipitalis területeken tranziens posterior leokoencephalopathiát figyeltek meg az MR-felvételeken.

A *dialízisencephalopathiát* korábban az urea gyors elvétele okozta. A folyadék- és ionterek drasztikus változása enyhébb esetekben fejfájást, fáradtságot, apátiát, hányingert, hányást, súlyosabb esetekben görcsöket és comát okoz. A dialízistechnika fejlődésével ezek már igen ritkán fordulnak elő. A *neuropatológiai leletek* uraemiás encephalopathiában nem specifikusak. Mérsékelt astrogliosis az agykéregben kialakulhat, a hepaticus encephalopathiában láthatót soha nem éri el. Dialízis dementiában az agykéregben spongiform elváltozásokat is leírtak idegsejtpusztulással, valamint az MR-felvételeken jelfokozódást a putamenben.¹⁷

Encephalopathiát okozó citosztatikumok

Elhúzódó kezelés következtében az intrathecalisan adott methotrexat aszeptikus meningitist válthat ki. Járhat multifokális neurológiai tünetekkel (aphasia, dysarthria, paresis), de okozhat fejfájást, zavartságot, letargiát, görcsöket, magatartásváltozást és maradandó kognitív zavart.¹⁶ A fehérállomány különösen sérülékeny, axonduzzadást, myelinvesztést, necrosist és angiopathiát írtak le. A cisplatin elsősorban neuropathiát

okoz, a proprioceptív rostok károsodnak (ataxia és reflexkiesés ellenére a fájdalomérzés megkímélt). Retina- és ototoxicitás is kialakulhat. A vincristin elsősorban a perifériás idegeket károsítja. A fluorouracyl és cytarabin kisagytoxikus; a felső végtagi és járási ataxia a Purkinje-sejtek degenerációja miatt alakul ki. A ciclosporin veseszövődmény miatt okoz hypertoniát, de tremor, figyelmetlenség, eszméletvesztés és görcsök is kialakulhatnak. Jellegzetes következménye a posterior reverzibilis leukoariaiosis,⁷ amelynek múltó tünetei a látótérkiesés, a corticalis vakság, a vizuális agnosia és a Bálint-szindróma.

Hypo- és hypernatraemia

A szérum-Na-szint kritikus határértéke 126 mmol/l, ha tovább csökken, akkor tudatzavar alakul ki. A hyponatraemia oka lehet az antidiuretikus hormon szekréciójának zavara (fejsérülések után, encephalitisben, meningitisben, subarachnoidealis vérzésben), de legtöbbször a túlzott vízhajtás idézi elő. Gondolni kell a kórképre, ha a vizelet a plazmához viszonyítva hiperozmoláris. A hyponatraemia zavartságot, grand mal rohamokat okoz. A hyponatraemia túlzottan gyors rendezése *centrális pons myelinolysis* idézhet elő. A hypernatraemia (szérumnátrium 156 mmol/l felett) tünete az izomgyengeség, majd a delirium és a hypnoid tudatzavar. Leggyakrabban veseelégtelenség következménye.²³

A glükózanyagcsere zavarai

Hypoglykaemiás encephalopathia. Ha a vércukorszint 1,6 mmol/l-re süllyed, zavartság alakul ki, 0,6 mmol/l-nél elvész az eszmélet. A hypoglykaemiás és hypoxiás-ischaemiás encephalopathia klinikai tüneteinek kifejlődése eltér egymástól. A hypoglykaemia csaknem észrevétlenül (30–60 perc alatt) károsítja az agyműködést (kórosan alacsony vércukorszint esetén a szervezet glikogéntartaléka – glikolízis útján – 90 percig képes ellátni az agyat glükózzal), szemben a globális ischaemiával, amely 15 másodperc alatt „kioltja” az agy elektromos tevékenységét. Hypoglykaemiát okozhat: (1) az inzulin túladagolása; (2) a máj glikogénhiánya alkoholizálás és éhezés következtében, akut májbetegség (pl. gyermekkorban Reye-szindróma, hepatitis); (3) inzulintermelő tumor (pancreasinsulinoma); (4) öröklött glikogéntárolási zavar.

A „spontán” és indukált hypoglykaemiák első szakaszában vegetatív tünetek, izzadás, palpitatio, majd zavartság, nyugtalanság, aluszékonyság figyelhető meg. A következő szakaszban az agykéreg működészavarának körjelei alakulnak ki, úgymint vegetatív állapotban: fogó-, szopóreflex, flexiós-extenziós, majd decerebratiós tartás. Az agytörzs károsodását lassú légzés, bradycardia, tág pupillák, tónustalan végtagok jelzik. Az EEG-n a bevezető adrenalinaemiás szakaszban még nem látunk lassú hullámokat, a coma alatt periód-

dusos delta-aktivitás regisztrálható. Glükóz adására az EEG alfa-béta aktivitása visszatér. Az apalliumos szakaszban a glükóz B₁-vitaminnal a klinikai tüneteket gyorsan felfüggeszti, az agytörzsi szakaszból a rendeződés napokig vagy hetekig tarthat.

Hyperglykaemiás encephalopathia (diabeteses ketoacidosis) állapotában súlyos agyödema fejlődhet ki, amely irreverzibilis agykárosodást okozhat.²² Bevezető tünetek, ún. fejfájás, gyomorfájdalom, fáradtság után coma és Kussmaul-légzés alakul ki. A vércukorszint a 22 mmol/l értéket rendszerint meghaladja, a pH 7,2 körüli.

A porfirin-anyagcsere zavarai

Az akut intermittáló porphyria örökölhető betegség (autoszomális domináns), amelyben enzimdefektus miatt d-aminolevulinsav és porfobilinogén ürül a vizeletben. Leggyakrabban perifériás neuropathiát okoz, de előidézhet konvulziót is. Izgatottság, pszichés zavarok és depresszió előfordulnak.

Vitaminhiány és alkoholizmus

A B₁₂-vitamin-hiány egyrészt szubakut kombinált gerincvelőkárosodást, másrészt demenciát okozhat, ami megelőzheti a hátsó kötél laesio tüneteit. A folsavhiányhoz csatlakozó encephalopathia és demencia körélettani háttere tisztázatlan. A tiaminhiányból eredő klinikai tünetegyüttesek közül legfontosabb a Wernicke–Korsakow-szindróma. Klinikai tünetei: (1) Egy- vagy mindkét oldali n. abducens paresis, esetleg tekintészavar, kettős látás; súlyos esetekben ophthalmoplegia totalis észlelhető. (2) Széles alapú, bizonytalan, ataxiás járás, ami lehet spinocerebellaris és/vagy polyneuropathiás eredetű. (3) pszichés zavarok: a) csendes zavartság, tájékozatlanság. b) A betegek általában passzívok, apátiásak, figyelmük nehezen kelthető fel, környezetükkel nem törődnek, keveset beszélnek. c) A memória szelektív zavara, amely érinti a közel- és régmúlt eseményeit egyaránt. d) Psychosis hallucinációkkal, a gondolkodás tartalmi zavarával. (4) Tudatzavarok (sopor, coma).

A klasszikus triász – ataxia, ophthalmoplegia, zavartság – az esetek csak kisebb részében található meg. Wernicke-szindróma leggyakrabban krónikus alkoholbetegeknél fordul elő, de tartós hányás, mesterséges táplálás után a gyomor-bél traktus malignus daganataiban szenvedőknél is észlelik. Éhezés miatt az elmúlt háború fogolytáboraiiban gyakori volt. A Wernicke-szindróma gyakran társul táplálkozásvizsgálati tünetekkel (bőrelváltozások, piros nyelv, cheilosis); gyakoriak az autonóm zavarok, beriberi szív, tachycardia, posturalis vérnyomásesés, hypothermia.

Patológia: Wernicke–Korsakow-szindrómában kapillárisburjánzás és petechialis vérzések keletkeznek az aqueductus Sylvii körüli szürkeállományban, a III. kamra környékén és a temporalis medialis területeken.

Korsakow-tünetegyüttes azonban nemcsak alkoholizmusban, hanem más, a diencephalont és a temporalis lebenyt károsító betegségekben is kialakulhat. Az alkoholos agybántalomra jellemző a frontalis dorsolateralis agyrészek atrophija.

Paraneoplasziás encephalopathiák

A rosszindulatú daganatok közül leggyakrabban a tüdő- és petefészekrákok, valamint a lymphomák okoznak paraneoplasziás idegrendszeri szövödményeket a betegek 1–5%-ában. Cerebellaris degeneráció és polyneuropathia mellett progresszív demencia, affektív zavarok és memóriazavarok is kialakulhatnak. Limbicus encephalitis tüdő- és emlőrákokhoz társulhat, amelynek következménye komplex parciális epilepsziás rohamok, súlyos demencia.¹ A kognitív zavar megelőzheti a primer tumor felismerését. Malignus folyamatok (leukaemiák, Hodgkin-lymphomák) következtében immundeficit jön létre, amely vírusaktiválás következtében *multifokális leukoencephalopathiát* válthat ki. Szövettanilag az oligodendroglia pusztulása következményeként súlyos demyelinatio látható.

A paraneoplasziás antitestekkel társuló másodlagos neurológiai betegségek a tünetek sokfélesége miatt nehezen ismerhetők fel. A súlyos formák a limbicus lokalizáció mellett az agytörzsi encephalitisnek nevezett körkép, amelyben az alábbi idegrendszeri kórjelek alakulnak ki: dysarthria, dysphagia, tekintészavar, néha ophthalmoplegia, n. oculomotorius és abducens károsodás, ataxia, opsoclonus-myoclonus szindróma. Anti-Hu antitesteket mutattak ki számos szenzoros neuropathiában és a paraneoplasziás encephalomyelitisekben. A háttérben álló leggyakoribb malignus betegségek: kissejtes tüdőrák, prostata-, thymuscarcinoma, seminoma, rhabdosarcoma, emlőrák. Anti-Ta antitestek testistumorokban mutathatók ki. Limbicus encephalitis és agytörzsi tünetek jelennek meg leggyakrabban. Az Anti-Ri antitestek emlőrákokhoz csatlakozó cerebellaris degenerációban és opsoclonussal járó esetekben mutathatók ki.¹⁹

Lambert–Eaton-féle myastheniás szindróma 60%-ban kissejtes tüdőrák idegrendszeri szövödménye. Rendszerint megelőzi a tumor felfedezését. A myasthenia gravistól abban tér el, hogy elsősorban a vázizmok gyengeségét okozza, a szem- és rágóizmokat alig érinti. Az izomerő a gyakorlással javul, szemben a myastheniával. EMG-vizsgálattal az utóbbitól elkülöníthető. A feszültségfüggő kalciumcsatornák betegségének tartják. Ugyanezzel magyarázható a nőgyógyászati és emlőrákokhoz, valamint Hodgkin-lymphomához csatlakozó cerebellumdegeneráció, ami kezdetben az MRI-felvételeken nem látszik (2. táblázat). Vezető panaszok: szédülés, hányinger, járászavar; tünetek: ataxia, kettős látás, dysarthria, dysphagia. Az anti-Hu-pozitív esetekben a tünetek súlyosak. A kórszövettan a Purkinje-sejtek pusztulását mutatja ki, a gyulladáshoz vezető jelek csekélyek.

2. táblázat. Gyakori paraneoplasziás és immunológiai eredetű idegrendszeri károsodások

Idegrendszeri szövődmény	Kórkép	Patológia
Lambert-Eaton-féle myastheniás szindróma	Kissejtes tüdőrák	Immunológiai mechanizmus
Paraneoplasziás kisagy-degeneráció	Tüdő tumor Petefészek tumor Emlőrák Hodgkin-lymphoma	?
Limbicus encephalitis Agytörzsi encephalitis	Kissejtes tüdőrák (leggyakrabban)	
Opsoclonus-myoclonus szindróma	Emlőrák Petefészek tumor Kissejtes tüdőrák Neuroblastoma (gyermekkorban)	A NOVA1 RNS-kötő fehérje ellen kifejlődött autoimmun reakció
Anti-NMDA-receptor encephalitis	Teratoma (leggyakrabban) Petefészek tumor Malignus folyamat nélkül	Az NMDA-receptor alegysége ellen kifejlődött autoimmun reakció

Limbicus encephalitis

A *limbicus encephalitis* egyik változata autoimmun betegség, amely nem paraneoplasziás eredetű, hanem a feszültségfüggő káliumcsatornák ellen termelődő ellenanyag okozza, elsősorban a limbicus szerkezetekben. A betegek kb. kétharmadánál a betegség multifokális elváltozásokat okoz.²⁰ Viszonylag hirtelen kialakuló viselkedészavar és a rövid távú memória zavara a jellegzetes tünetek, valamint temporalis/komplex parciális epilepsziás rohamok is kialakulnak. A kórkifejlet azonban sokszor atípusos, mert hónapok alatt, fokozatosan jelenhetnek meg a klinikai tünetek. A memória-zavar rövidesen kiterjedhet az explicit tartalomra is. A REM-alvászavar és hyponatraemia kórjelző lehet limbicus encephalitisben. A hypothalamus működészavara hyperthermiát, aluszékonyságot és endokrin zavarokat okoz.⁵ Az extraneurális tumorok által indított formákban Ma2, CV2/CRMP5 és amphiphysin ellenanyagokat is kimutattak. A „csatornabetegségekben” a betegek liquorában, összehasonlítva a paracarcinómás kórképekkel, ritkábban fordul elő intrathecalis immunglobulin-szintézis. A kezelés szempontjából jobb prognózisúak a sejtfelszíni (tumorantigenek) által okozott limbicus encephalitisiek, mint a csatorna- (intracelluláris) antigének által okozottak.

Autoimmun csatornabetegségek

NMDA- (N-metil-D-aszpartát) receptor elleni antitestek által előidéztet encephalitis

A férfiakhoz képest sokkal több fiatal nő betegedett meg, akiknél pszichiátriai tünetek (memória-zavar, epilepsziás rohamok, magatartásváltozás, pszichózishoz

hasonló izgatottság) alakultak ki.²⁵ A nagyszámú eset miatt fiatal nők pszichotikus állapotának észlelésekor gondolni kell erre a lehetőségre.⁸ Az NMDA-ellenes antitestek kimutatása feltétele a dianózisnak. Az állapot szteroidkezelésre és plazmaferézis hatására általában javul. Hatvan százalékukban petefészek tumort mutattak ki. Hangsúlyozni kell, hogy az NMDA-receptorok elleni antitestek malignus tumorok nélkül is megjelenhetnek. Több esetben epilepsziás rohamok és légzészavar volt az autoimmun csatornabetegségek vezető tünete.^{18, 36} A károsodás a hippocampusban volt a legkifejezettebb. Ezek a kórképek nem ritkák, ezt bizonyítja, hogy Dalmau és mtsai 100 bizonyított anti-NMDA-receptor encephalitis esetről számoltak be,¹⁰ de ismeretes 400 betegre vonatkozó közlés is. Úgy tűnik, hogy az anti-NMDA encephalitis gyakoribb, mint az eddig ismert paraneoplasziás eredetű encephalitis.

Hashimoto-encephalopathia

A Hashimoto-thyreoiditis autoimmun neuroendokrin betegség, amelyben a pajzsmirigy ellen termelődő antitestek hyper- és hypothyreosissal járó állapotot hoznak létre. Az encephalopathia gyanúja felmerül, ha a beteg szellemi műveletei lassulnak, emlékezetzavarról, a koncentráció képességének csökkenéséről panaszkodik. Súlyosabb esetekben hallucinációk, izgatottság, amnesia alakulhat ki, myoclonus, tremor, nyelészavar, nystagmus, a végtagok, főként az ujjak koordinációjának zavara jelenhet meg. A beszéd romlik, tájékozatlanság, majd dementia fejlődhet ki, ritkán epileptiform görcsöket figyeltek meg. A Hashimoto-dementia gyógyítható prednizolonnal és pajzsmirigyhormon-pótlással. Két típusát különítik el: (1) Az ún. vasculitises típusban visszatérő agyi infarktushoz hasonló epizódok

zajlanak, és enyhe fokú kognitív zavar alakul ki. (2) A progresszív formában dementia és pszichiátriai tünetek dominálnak. A betegség eredetét tekintve immunológiai folyamat bizonyítékának tartják, hogy a visszatérő esetekben végzett plazmaferézis a tüneteket jelentősen csökkentette.³¹

HIV-encephalopathia

Idesorolják azokat az eseteket, amelyekben az agyi elváltozásokat nem opportunisták okozzák. A klinikai tünetek pszichoszindrómának felelnek meg, a gondolkodási képesség hanyatlása dementia benyomását kelti.¹² HIV-encephalopathiában nem található gyulladásos (perivénás) elváltozások az agyban, ezek a HIV-encephalitisre és leptomeningitisre jellemzők. Hosszan tartó betegség után elhunytakban vacuolálás encephalopathiát (ritkán myelopathiát) és HIV-pozitív macrophagok mellett sejtpusztulást találtak.³⁴

Az encephalopathiák diagnózisa

(1) Az encephalopathiás beteg *szomatikus tüneteinek megfigyelése* a diagnózis felállításában legalább olyan fontos, mint a laboratóriumi vizsgálatok adatai. Cardiopulmonalis betegségekben az arc livid, a májbeteg sclerája és bőre sárgás. Jellegzetes a krónikus májbeteg férfiak szőrtelensége és a caput medusae májcirrhosisban. Figyelmet érdemelnek a bőrsérülések és ezek nyomai a kezek és a lábszárakon, valamint az angiectasiák az arcon és a végtagokon. A diabeteses betegek sebei rosszul gyógyulnak. A krónikus vesebetegek arca oedemás, bőrük márványozott.

(2) A *pszichés zavarok* feledékenységekben, a gondolkodás tempójának lassulásában, indíték- vagy emóciózavarban nyilvánulhatnak meg. A tünetek Korsakowszindrómáig vagy dementiáig súlyosbodhatnak. Encephalopathia gyanúja esetén mini mental state (MMS-) vizsgálat igazít el.¹¹

Néha nehéz a metabolikus eredetű *eszméletlenség* elkülönítése a szerkezeti sérüléssel járó comától. Mivel az anyagcserezavarok elsősorban az agykéreg kiterjedt sérülésére, működészavarára vagy deafferenciációjára utaló tüneteket hoznak létre, a differenciáldiagnózisban az agytörzsi kórjelekre kell figyelni. Metabolikus zavar (pl. hypoglykaemia) következtében kialakult vegetatív állapotban a pupillák rendszerint szűkek, a horizontális szemmozgások megmaradnak, csak a tudatzavar mélyülésekor – az agytörzs károsodása esetén – „állnak le” a bulbusok. Spontán úszó szemmozgások az agytörzs körülírt károsodása ellen szólnak. További elkülönítésre ad lehetőséget a vestibularis reakció és az oculocephalicus reflex, más néven babafejtűtünet.

(3) *Kiegészítő vizsgálatok:* hepaticus encephalopathiában a liquor sárga lehet. Ezt az indirekt bilirubin okozza, amely – a vér-liquor gát zavara miatt – átjut a liquor térbe. A liquorösszfehérje uraemiás és hepaticus encephalopathiában kissé emelkedik, ha a 0,6 g/l érté-

ket meghaladja, ez a liquoreringés akadályának lehetőségét veti fel. A liquor vizsgálata encephalopathiákban azzal segíti a diagnózist, hogy a krónikus meningitist kizárja. A CT- és a MR-vizsgálatok az elkülönítő diagnosztikát szolgálják, azonban specifikus elváltozásokat ritkán mutatnak ki. Az MR flair felvételeken néha látható posterior reverzibilis leukoencephalopathia a malignus betegségekben, hypertóniás krízisben, eclamsziában.⁷ Ez utóbbit – annak ellenére, hogy az encephalopathia kritériumainak megfelel – nem vettük fel a tárgyalat témák közé. A limbicus encephalitisekben a temporalis lebenyek elektronenzitása és a ritka progresszív multifokális leukoencephalopathiában a fehérállomány sokszoros göcai kórjelző értékűek.

Az idővesztés elkerülése és a célzott kezelés érdekében a limbicus encephalitiseket el kell különíteni a herpesencephalitistól! Az egyik legfontosabb vizsgálmódszer a limbicus agykérget – a temporalis lebenyt és a hippocampust – érintő folyamatokban az EEG.²⁴ A tudatzavarral járó encephalopathiákban permanens elektromos görcsaktivitás derülhet ki, vagy láthatunk görcsjeleket szomatikus rohamok nélkül. Hepaticus encephalopathiában található *parenrythmiát* (a ritmusos aktivitás megszűnése, az EEG-frekvencia csökkenése, theta-hullámok) és *trifázisos* jeleket. Az utóbbi a hepaticus encephalopathia jellegzetes EEG-lelete. Gyakran keverik össze Jakob-Creutzfeldt-betegséggel. Diffúz kétoldali, intermittáló jellegű, frontális túlsúlyú delta-aktivitás is előfordul.³⁰ Az uraemiás és az exsiccosishoz csatlakozó encephalopathiák EEG-jelei aspecifikusak. Általában a háttéraktivitás ritmusos komponenseinek hiánya feltűnő, 1-2 Hz frekvenciájú szabálytalan delta-aktivitás regisztrálható. Paraneoplasiás és neuroimmunológiai eredetű neurológiai tünetekkel járó betegségek általában összetett tünetegyüttesel járnak. A diagnózis felállításában a tumorellenanyagok és immunológiai markerek kimutatása tűnik jelenleg a legfontosabb módszernek, egyben ezek kimutatásának tökéletesítése lehet a kulcs a fenti kórképek eredetének megfejtéséhez.

Irodalom

1. **Alamowitch S, Graus F, Uchuya M, Rene R, Bescansa E, Delattre JY:** Limbic encephalitis and small cell lung cancer. Clinical and immunological features. *Brain* 1997; **120:** 923-928.
2. **Auer RN, Sutherland GR:** Hypoxia and related conditions. In: Graham DI, Lantos PL (ed): *Greenfield's Neuropathology*. Seventh edition. Arnold, London, 2002; **1:** 233-280.
3. **Bates D:** Persistent vegetative state and brain stem death. *Curr Opin Neurol* 1997; **10:** 502-505.
4. **Blanco R, De Girolami U, Jenkins RL, Khettry U:** Neuropathology of liver transplantation. *Clin Neuropathology* 1995; **14:** 109-117.
5. **Burton GV, Bullard DE, Walther PJ, Burger PC:** Paraneoplastic limbic encephalopathy with testicular carcinoma a reversible neurologic syndrome. *Cancer* 1988; **62:** 2248-2251.

6. **Caplan LR:** Binswanger's disease. In: Fredericks, JAM (ed.): Handbook of Clinical Neurology. Neurobehavioural Disorders. Elsevier, Amsterdam, 1985; **2:** 317.
7. **Casey SO, Sampaio RC, Michel E, Truwit CL:** Posterior reversible encephalopathy syndrome: Utility of fluid-attenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. *Am J Neuroradiol* 2000; **21:** 1199–1206.
8. **Consoli A, Ronen K, An-Gourfinkel I, Barbeau M, Marra D, Costedoat-Chalumeau N, Montefiore D, Maksud Ph, Bonnot O, Didelot A, Amoura Z, Vidailhet M, Cohen D:** Malignant catatonia due to anti-NMDA-receptor encephalitis in a 17-year-old girl: case report. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*. 2011; **5:** 15-21.
9. **Cummings JL:** Frontal subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 1993; **50:** 873–880.
10. **Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, Dessain SK, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Lynch DR:** Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; **12:** 1091-1098.
11. **Folstein MF, Folstein S, McHugh P:** „Mini mental state” a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res* 1975; **12:** 189–198.
12. **Grant I, Sackto, N, McArthur J:** Human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders: Mind the gap. *Annals of Neurology* 2010; **67:** 699-714.
13. **Grimm G, Ferenci P, Katzenschlager R, Madl C, Schneckweiss B, Laggner AN, Lenz K, Gangl A:** Improvement of hepatic encephalopathy treated with flumazenil. *Lancet* 1988; **2:** 1392–1394.
14. **Hachinski V, Norris JW:** Vascular dementia: an obsolete concept. *Curr Op Neurol* 1994; **7:** 3-4.
15. **Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases.** *J Hepatology* 2014; **61:** 642–659.
16. **Jackson GD, Berkovis SF:** Cefazidime encephalopathy: absence status and toxic hallucinations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; **55:** 333-334.
17. **Kim YN, Ho Sik Shin, Yeon Soon Jung, Hark Rim:** Uremic Encephalopathy with Basal Ganglia, Lesions in a Diabetic Predialysis Patient. *British Journal of Medicine & Medical Research* 2013; **3:** 249-254.
18. **Kleopa KA:** Autoimmune Channelopathies of the Nervous System. *Curr Neuropharmacol* 2011; **9:** 458–467.
19. **Környey I:** A felnőttek encephalopathiái. *A Korányi Társaság Ülései*. 1969; **9:** 15–33.
20. **Lawn ND, Westmoreland BF, Kiely MJ, Lennon VA, Ver-nino S:** Clinical, magnetic resonance imaging, and electroen-cephalographic findings in paraneoplastic limbic encephalitis. *Mayo Clin Proc* 2003; **78:** 1363.
21. **Leise MD, Poterucha JJ, Kamath PS, Kim WR:** Management of hepatic encephalopathy in the hospital. *Mayo Clin Proc*. 2014; **89:** 241-253.
22. **Mooradian AD:** Central nervous system complications of diabetes mellitus a perspective from the blood–brain barrier. *Brain Res Rev* 1997; **23:** 210–213.
23. **Moritz ML, Ayus JC:** The pathophysiology and treatment of hyponatraemic encephalopathy: an update. *Nephrol Dial Transplant* 2003; **18:** 2486-2491.
24. **Mut M, Schiff D, Dalmau J:** Paraneoplastic recurrent multifocal encephalitis presenting with epilepsy partialis continua. *J Neurooncol* 2005; **72:** 63-66.
25. **Parratt KL, Allan M, Lewis SJ, Dalmau J, Halmagyi GM, Spies JM:** Acute psychiatric illness in a young woman: an unusual form of encephalitis. *Med J Aust* 2009; **191:** 284-286.
26. **Rothstein JD, Herlong HF:** Neurological manifestations of hepatic disease. *Neurol Clin* 1989; **7:** 563–578.
27. **Rosenberg MR, Parshley M, Gibson S, Wernick R:** Central nervous system polyarteritis nodosa. *West J Med* 1990; **153:** 553-556.
28. **Ruggieri RM, Lupo I, Piccoli F:** Pancreatic encephalopathy: a 7-year follow-up case report and review of the literature. *Neurol Sci* 2002; **23:** 203–205.
29. **Saiz A, Bruna J, Stourac P, Vighiani MC, Giometto B, Grisold W, Honnorat J, Psimaras D, Voltz R, Graus F:** Anti-Hu-associated brainstem encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; **80:** 404-407.
30. **Schaul N, Lueders H, Sachdev K:** Generalized bilaterally synchronous bursts of slow waves in the EEG. *Arch Neurol* 1981; **38:** 690-692.
31. **Schiess N, Pardo CA:** Hashimoto's encephalopathy. *Ann N Y Acad Sci* 2008; **1142:** 254-265.
32. **Sharp B, Levy N:** Pancreatic encephalopathy. In Vinken, PJ, Bruyn GW, Klawans H (eds): Handbook of Clinical Neurology. Elsevier, Amsterdam, 1976; **27:** 449–458.
33. **Teich N, Leinung S, Jonas S, Mössner J:** Acute pancreatitis. *Chirurg* 2009; **80:** 245-252.
34. **Szirmai I:** *Neurológia. Medicina, Budapest*, 2011.
35. **Valdes-Ferrer SI, Vega F, Cantu-Brito C, Ceballos-Ceballos J, Estanol B, Garcia-Ramos G, Cabral AR:** Cerebral changes in SLE with or without antiphospholipid syndrome: a case-control MRI study. *J Neuroimaging* 2008; **18:** 62–65.
36. **Vitaliani R, Mason W, Ances B, Zwerdling T, Jiang Z, Dalmau J:** Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2005; **58:** 594-604.

Levezézési cím: Dr. Szirmai Imre prof. emeritus
 Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika
 1083 Budapest, Balassa u. 6.
 e-mail: szirmaimre@gmail.com

MILYEN KIHÍVÁST JELENT A KARDIOLÓGUS SZÁMÁRA A 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGSÉG KEZELÉSE?

dr. Fülöp Tibor, dr. Czuriga István

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Kardiológiai Intézet

ÖSSZEFOGLALÁS: Egy korábbi AHA ajánlás szerint a 2-es típusú diabetes mellitus (TDM) kardiológiai betegség, első jele gyakran a mellkasi fájdalom vagy a szívizominfarktus, ezért gyakran kardiológusnál fordulnak meg először ezek a betegek. A korai diagnózis és a megfelelő terápia elindítása nagy jelentőségű, ezért fontos, hogy a kardiológusok diabetológiai ismeretei gyarapodjanak. A szerző az EASD/ESC közös, 2013-ban megújított ajánlása, és az ACC/AHA 2015 augusztusi, a legújabb tanulmányok adataira támaszkodó állásfoglalásának áttekintése alapján hívja fel a figyelmet a cukorbetegség kezelésének néhány sarokkövére.

Kulcsszavak: 2TDM, kardiovaszkuláris szövődmény, hypoglykaemia, rizikófaktorok

Fulop T: WHAT A CHALLENGE IS THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS FOR A CARDIOLOGIST?

SUMMARY: Since angina and myocardial infarction is often the first signs of T2DM, one can consider this is a cardiological disease, as it was declared in a former guideline of AHA. The history of this disease very often starts at the department of cardiology. The early diagnose and the proper treatment is crucial, hence it is very important for cardiologists to acquire knowledge in diabetology. This overview of diabetic treatment reaches a few cornerstones of „cardiovascular diabetology”, by the EASD/ESC guideline, was upgraded in 2013, and by the statement of ACC/AHA was published in August of 2015.

Keywords: T2DM, cardiovascular complication, hypoglycaemia, risk factor

Magy Belorv Arch 2015; 68: 270–278.

A cukorbetegség prevalenciája 5-6% világszerte, és ez a szám 2030-ra 8% fölé emelkedhet. Az IDF 2011-es adatai alapján a 20–79 éves európaiak közül 52 millió a cukorbeteg, ez a szám 2030-ban várhatóan 64 millió lesz. 1926-ban Elliott P. Joslin már felismerte, hogy az orvosok legnagyobb terhét nem a cukorbetegség, hanem a mikro- és makrovaszkuláris szövődmények kezelése fogja jelenteni. Charles K. Friedberg ugyanakkor 1949-ben, Philadelphiában megjelent kardiológiai szakkönyvében még a következőként nyilatkozott: „A diabetes megfelelő kontrollja nyilvánvalóan kívánatos, annak ellenére, hogy bizonytalan, vajon a koszorúér-elmészesedés gyakoribb és súlyosabb-e kezeletlen cukorbetegekben”. A Framingham vizsgálat a 35–64 éves népesség 36 éves utánkövetése alapján férfiak esetében a koszorúér-betegség másfélszeres, nők körében 2,2-szeres kockázatnövekedését mutatta ki. A betegek legtöbbször, mintegy háromnegyede napjainkban is kardiovaszkuláris (KV) szövődmény következtében hal meg. A 2-es típusú cukorbetegség (2TDM) első jele gyakran a szívizominfarktus vagy a stroke, így a betegségkarrier gyakran a kardiológusnál kezdődik. A prognózis nagyban függ a korai diagnózistól és a megfelelő antidiabetikus terápiától. Fontos, hogy a kardiológus

tisztában legyen a diagnosztikus kritériumokkal, a terápiás lehetőségekkel és azok esetleges szív- és érrendszeri hatásaival. A vércukor normalizálása szükséges, de nem feltétlenül elégséges feltétele a KV rizikó csökkenésének. Ehhez a többi befolyásolható rizikófaktor módosítására is szükség van. A korszerű kardiológiai és diabetológiai szemlélet harmonizálását szolgálja az Európai Kardiológiai Társaság (ESC) és az Európai Diabetes Társaság (EASD) 2013-ban újra kiadott, a cukorbetegség kezelésével foglalkozó irányelve²⁴ és a 2015 augusztusában az Amerikai Kardiológiai Társaság (AHA) és az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) közös állásfoglalása.¹

Új diagnosztikus kritériumok

Az ADA 2010-ben először vette be a HbA1c-t a cukorbetegség ajánlott diagnosztikus kritériumai közé, és ezt az ajánlást az EASD és az ESC is átvette. A cukorbetegség diagnózisa kimondható, ha a HbA1c >6,5%, vagy az éhgyomri vércukor >7 mmol/l, és/vagy az étkezés utáni vércukor >11,1 mmol/l. A 6,5% alatti HbA1c-érték nem zárja ki a cukorbetegség diagnózisát, kétes esetben orális glükóztolerancia teszt (OGTT)

végzendő. A HbA1c alkalmas a praediabetes kimutatására is. 5,7–6,4% között megnő a 2TDM kialakulásának kockázata, és ez a KV rizikó növekedését is jelzi.³ Az emelkedett éhgyomri vércukor és a szív- és érrendszeri kockázat fokozódása közötti összefüggés kevésbé egyértelmű, feltételezhetően az éhgyomri vércukor nagy változékonyságának köszönhetően. Az étkezést két órával követően mért vércukorérték az ösztromortalitás legjobb prediktora. A HbA1c-mérést befolyásolhatja az anaemia, néhány hemoglobinopathia, a vörösvértestek fokozott turnover és a hemoglobin egyénenként különböző glikációs hajlandósága. Ennek ellenére, az antidiabetikus terápia hatékonyságának, a micro- és macroangiopathiával járó szövődeményeik kialakulási kockázatának meghatározásához a jelenleg létező legjobb jelző. Képes meghatározni a praediabetest és diabetest is, lehetőségünk nyílik a cukorbetegség kialakulása kockázatának csökkentésére és kialakult diabetes esetén a szív- és érrendszeri rizikó agresszív prevenciójára.¹⁶

A cukorbetegség kialakulási kockázatának felmérése során a népességet három csoportba osztjuk. Első az

általános népesség, majd az elhízott, pozitív családi anamnézisé, végül a már kialakult szív- és érrendszeri betegségben szenvedő betegek. Az első két csoportban a nagy kockázatú betegekben szükséges az éhgyomri érték mellett meghatározni a HbA1c-t, esetleg OGTT végzendő. Európában a leginkább használt FINDRISC score táblázat a rizikóbesorolást a kor, a családi anamnézis, a BMI és haskörfogat, a fizikai aktivitás és étkezési szokások, a valaha szedett vérnyomáscsökkentő terápia vagy bármikor mért emelkedett vércukorértékek felmérése alapján végzi (1. ábra). Az utolsó csoportnál rizikóbecslés nélkül a fenti diagnosztikus protokoll szerint járunk el, ugyanis a coronaria-betegek csupán egyharmadának van egészséges szénhidrát-anyagcseréje, kétharmaduk vagy már ismert cukorbeteg, vagy csökkent cukortoleranciával (IGT), emelkedett éhgyomri vércukorral (IFG) bír, vagy a KV eseményt követően elvégzett OGTT lesz diagnosztikus. A hyperglykaemia és KV betegség között lineáris összefüggés van, 1%-os HbA1c-emelkedés meghatározott KV rizikónövekedést jelent.²⁴

Kérdőív a 2-es típusú diabetes kialakulásának kockázatbecsléséhez
Karikázza be a megfelelő értékeket és adja össze a pontjait!

1. Életkor
0 pont 45 évnél fiatalabb
2 pont 45-54 év között
3 pont 55-64 év között
4 pont 64 év fölött

2. Testtömeg-index, BMI
0 pont <25 ttkg/m²
1 pont 25-30 ttkg/m²
3 pont >30 ttkg/m²

3. Derékbőség az alsó borda alatt mérve (általában a köldök magasságában)

	FÉRFIAK	NŐK
0 pont	<94 cm	<80 cm
3 pont	94-102 cm	80-88 cm
4 pont	>102 cm	>88 cm

4. Végez-e Ön naponta legalább 30 percnyi fizikai aktivitást a munkahelyén és/vagy szabadidejében (a szokásos napi tevékenységet is beleértve)?
0 pont Igen
3 pont Nem

5. Milyen gyakran fogyaszt Ön zöldséget, gyümölcsöt vagy magvakat?
0 pont Naponta
1 pont Nem mindennap

6. Szedett ön valaha rendszeresen vérnyomáscsökkentőt szert?
0 pont Nem
2 pont Igen

7. Mérték már Önnél valaha magas vércukorértéket (pl. egészségügyi vizsgálaton, betegség kapcsán, terhesség alatt)?
0 pont Nem
5 pont Igen

8. Közvetlen családtagjainál vagy bármely rokonánál diagnosztizáltak-e diabetest (1-es típusút vagy 2-es típusút)?
0 pont Nem
3 pont Igen: nagyszüleimnél, nagynénémnél, nagybátyámnál, elsőfokú unokatestvéremnél (de saját szüleimnél, fiú/lány testvéremnél, gyermekemnél nem)
5 pont Igen: szüleimnél, fiú/lány testvéremnél, saját gyermekemnél

Összegzett kockázati pontszám

2-es típusú diabetes kialakulásának kockázata 10 éven belül

<7 **Alacsony:** nagyjából 100-ból 1 betegnél alakul ki

7-11 **Enyhén emelkedett:** nagyjából 25-ből 1 betegnél alakul ki

12-14 **Mérsékelt:** nagyjából 6-ból 1 betegnél alakul ki

15-20 **Magas:** nagyjából 3-ból 1 betegnél alakul ki

>20 **Nagyon magas:** nagyjából 2-ből 1 betegnél alakul ki

1. ábra. Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISK)

A HbA1c célértékek a cukorbetegség kezelése során

Obszervációs adatok alapján minden 1 mmol/l-es éhgyomri vércukorszint-emelkedés 17%-os szív- és érrendszeri megbetegedési vagy halálozási rizikónövekedéssel jár. A HbA1c minden 1%-os emelkedése 18%-os kardiovaszkuláris esemény, 19%-os szívizominfarktus és 12–14%-os összmortalitási kockázatnövekedést jelent. Az összefüggés a mikrovaszkuláris szövődmények és a hyperglykaemia között még kifejezettebb. Randomizált klinikai vizsgálatok közül a DCCT az 1TDM, míg a UKPDS a 2TDM intenzívebb és hagyományos terápiás protokollját hasonlította össze. Mindkét vizsgálat a mikrovaszkuláris szövődmények kockázatának jelentős csökkenését igazolta, de a makrovaszkuláris szövődmények kockázatának csökkenése csak több éves követés során vált jelentőssé. Míg a UKPDS vizsgálatba fiatalabb, frissen diagnosztizált 2TDM-es betegek kerültek, addig az ACCORD, az ADVANCE és a VADT vizsgálatokba átlagosan 60–68 éves, már ismert szív- és érrendszeri megbetegedésben és legalább 8–11 éve fennálló cukorbetegségben szenvedő betegek kerültek. Az utóbbi három vizsgálat egyikében sem sikerült az intenzív terápiás ágon szignifikáns csökkenést igazolni a primer kombinált KV végpontokban. Az ACCORD vizsgálat intenzív terápiás ágán észlelt, döntően KV eredetű fokozott mortalitás nem volt összefüggésbe hozható a hypoglykaemiával, a jelentősebb testsúlynövekedéssel, a gyors HbA1c-szint-csökkentéssel, a gyógyszerekkel vagy gyógyszer-kombinációval. Érdekes módon, annak ellenére, hogy az intenzív csoportban gyakoribb volt a hypoglykaemia, a mortalitással való összefüggése kifejezettebb volt a hagyományos kezelésben részesülő csoportban. Az intenzív csoportban a mortalitás a magasabb HbA1c-értékkel rendelkezők körében volt nagyobb, tehát azokban a betegekben, akikben az intenzív terápia ellenére sem sikerült elérni a HbA1c-célértéket. Az ADVANCE vizsgálatban nem mutatkozott különbség a KV mortalitásban, igaz azonban, hogy a beválasztott betegekben rövidebb ideje állt fenn cukorbetegség, ritkábban használtak inzulint és kevesebb volt a hypoglykaemiás epizód. A VADT vizsgálatban azok a betegek profitáltak az intenzív terápiából, akikben 15 évnél rövidebb volt a cukorbetegség fennállásának ideje, míg akikben 20 évnél régebben állt fenn, ott nagyobb volt a mortalitás. Az intenzív vércukorkontrollt vizsgáló tanulmányok metaanalízise alapján megállapítható, hogy statisztikailag szignifikáns csökkenés érhető el különösen a nem halálos szívizominfarktus vonatkozásában, de a mortalitás nem csökkenthető. Az így elérhető kockázatcsökkenés kevésbé kifejezett, mint az egyéb rizikófaktorok kezelésével. A fenti adatok alapján bizonyos betegpopulációkban (régóta fennálló cukorbetegség, súlyos atherosclerosis, időskor, korlátozott életkilátások, korábban már lezajlott súlyos fokú hypoglykaemiás epizód és súlyos ko-

morbiditások), a szoros glikémiás kontroll a benne rejlő potenciális kockázat miatt kedvező hatását vesztheti. Ezekben a betegekben 6–7% helyett 7–8% között van a HbA1c-célérték. Az ORIGIN vizsgálatban magas éhgyomri vércukor, IGT vagy korai stádiumban lévő 2TDM esetén az éhgyomri vércukorértéket normalizáló glarginterápiának nem volt hatása a KV végpontokra.

Életmód-változtatás

A 2001–2012-ig tartó LookAHEAD vizsgálatban longitudinális adatgyűjtést végeztek az intenzív életmódváltásnak, a testsúlycsökkentésnek, a kalóriamegszorításnak és a fokozott fizikai aktivitásnak a KV eseményekre és KV kockázati tényezőkre gyakorolt hatásáról a 2TDM-es betegek körében. Az intenzív ágon jelentős testsúly- és haskőrfogat-csökkenést, HDL-koleszterin-szint-emelkedést, jelentős HbA1c-szint- és vérnyomáscsökkenést értek el, az antihyperglykaemiás, vérnyomást és koleszterinszintet csökkentő gyógyszerek számának és adagjának csökkentése mellett. A vizsgálat bebizonyította, hogy a fizikai aktivitás fokozása megfelelő diéta mellett a fenti kedvező hatásokra képes a szív- és érrendszeri kockázat növekedése nélkül. A vizsgálatot 9,6 év átlagos utánkövetés után leállították eredménytelenségre hivatkozva, mivel a KV események száma nem csökkent szignifikáns mértékben az intenzív terápiás karon. Ennek oka feltételezhetően a sztatinok elhagyásában keresendő. A testmozgás kiegészítése megfelelő, meghatározott szénhidrát-tartalmú diétával, egyszerűen és többszörösen telített zsírsavakkal, az alkoholfogyasztás mérséklésével, hozzáadott cukor, telített és transzszírsavak kerülésével, a triglicerid- (TG-) szint jelentős csökkenését is elérheti. Antioxidánsok, B-vitaminok, omega-3-zsírsav rutin-szerű pótlásának kedvező hatásáról cukorbetegségben sincs bizonyító adatunk.¹⁸ Javasolt a sószegény diéta bevezetése is (ADA <2300 mg/nap, AHA <1500 mg/nap). Az olasz IDES vizsgálatban a heti 150 perces, két alkalommal megtartott, felügyelt dinamikus és statikus tréning hatására szignifikánsan csökkent a testsúly, a BMI, a haskőrfogat, a szisztolés és diasztolés vérnyomás, a HbA1c, az LDL-koleszterin, az inzulinrezisztencia, a gyulladáshoz vezető mediátorok szintje és a coronariaesemények száma, ugyanakkor nőtt a HDL-koleszterin szintje.⁴ Külön kérdés, hogy a dohányzás elhagyásakor esetleg észlelt testsúlygyarapodás növeli-e a cukorbetegségben a KV események kockázatát. Egy megfigyeléses vizsgálat adatai szerint az átlagosan 3,6 kg-os testsúlygyarapodás ellenére a dohányzás elhagyása a kockázat csökkenésével jár.⁹

Ha testsúlycsökkentésre van szükség, először fontos azoknak a gyógyszereknek a revíziója, amelyek testsúlygyarapodást idéznek elő. Ilyenek az antidepresszánsok, antiepileptikumok és az antidiabetikumok közül a szulfanilureák, a glinidek és thiazolidinedionok és természetesen az inzulin.¹⁹ Az inzulin gyakran

nem nélkülözhető, az optimális és legkisebb dózis megfelelő diéta mellett történő meghatározása fontos. Az inzulinszekretagóg szulfanilureák alkalmazása rendkívül gyakori a magyar népességben, gyakran monoterápiában, metformin nélkül és indokolatlanul nagy adagban. Használatuk testsúlygyarapodást idéz elő, hypoglykaemia veszélyével is jár, és a béta-sejtek korai kimerüléséhez vezethet. Kívánatos lenne testsúlysemleges vagy testsúlyt csökkentő antidiabetikummal kiváltani őket a metformint követő második lépcsőben. Testsúlysemlegesek a DPP-4-gátlók, mérsékelt testsúlycsökkenés érhető el a Na-glükóz-kotranszporter 2 (SGLT2) gátlásával. A GLP-1-analóg, illetve agonista liraglutid és exenatid alkalmazásával jelentős testsúlycsökkenés érhető el. A liraglutid 3 mg-os dózisban hamarosan alkalmazható lesz az obesitas kezelésére. Az SGLT-2-gátló gyógyszerek közül már elérhető a dapagliflozin és empagliflozin. A dapagliflozin kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálata, a DECLARE-TIMI58 már elindult. A LEADER és EXSCEL vizsgálatok a liraglutid és exenatid vonatkozásában fognak hasonló adatokkal szolgálni.

Gyógyszeres terápia szükséges a testsúlycsökkenés érdekében 25–30 kg/m²-es BMI-nél, ha az súlyos társbetegségekkel jár, illetve 30 kg/m² felett, társbetegség nélkül is. Vannak rövid, 12 hétnél rövidebb ideig használandó szerek (phentermin, diethylpropion, benzphetamine, phendimetrazin) és hosszabb ideig szedendő szerek (orlistat, lercaserin és az elnyújtott felszívódású topiramát/phentermin). Az orlistát kivételével ezek a szerek potenciálisan abúzusra alkalmasak a betegek körében. Fontos, hogy a beteg tisztában legyen a mellékhatásokkal, megfelelő életmódbeli támogatást, oktatást kapjon, és amennyiben három hónap alatt nem érhető el a kellő hatás, a kezelés újraértékelésére van szükség. A testsúlycsökkentő (metabolikus) sebészet célja különböző technikákkal a gyomor kapacitásának csökkentése. Indikációja 40 kg/m² feletti BMI, súlyos társbetegségek esetén 35 kg/m² feletti BMI. Az IDF ajánlásában cukorbetegben 30 kg/m²-es BMI már indikációt képez, amennyiben a megfelelő antihyperglykaemiás kezeléssel nem érhető el a kívánt HbA_{1c}-célérték, főleg ha egyéb jelentős kardiovaszkuláris rizikófaktorok is fennállnak.¹⁰ A svéd SOS study csaknem 15 éves utánkövetési adatai alapján 18–27%-os testsúlycsökkenés volt elérhető, szemben a nem sebészi technikákkal elért 8%-os csökkenéssel. Ebben a vizsgálatban a cukorbetegség visszafejlődésének aránya két év múlva 72%, 10 év múlva 36% volt, szemben a nem sebészi kezelés 21 és 13%-os csökkenésével. Ebben a vizsgálatban a KV mortalitás szignifikánsan alacsonyabb volt a sebészileg kezelt csoportban, annak ellenére, hogy nagyobb volt a kiindulási testsúly, a vérnyomás és többen dohányoztak.²⁶ Egy 74 vizsgálat 19 543 betegét magába foglaló metaanalízis 57,8 hónapos utánkövetése alapján átlagosan 54%-os testsúlycsökkenés mellett a hypertonia remisszió/javulás 63%-os, a diabetes esetében 73%-os és hyperlipidemiánál 65%-os volt.⁷

A kardiovaszkuláris kockázatcsökkentő antihyperglykaemiás terápia

A metformin a legszélesebb körben használt és leginkább elfogadott első vonalbeli terápia, nem okoz testsúlynövekedést, hypoglykaemiát és javíthatja a szív- és érrendszeri végpontokat. Az első ilyen jellegű adatot az UKPDS alvizsgálata szolgáltatta, ahol 753 túlsúlyos betegben a metforminterápia hatására a konvencionális terápiával összehasonlítva 39%-os volt a szívizominfartus relatív kockázatának csökkenése. Egy másik kis vizsgálat hasonlóan jó eredményt hozott glipeziddel összevetve, coronariabetegségben szenvedő cukorbeteg esetén.

További antihyperglykaemiás gyógyszerekkel végzett vizsgálatok inkább csak a hatékonyságra és mellékhatásokra, semmint a KV végpontokra fókuszáltak. Két kivétel azért van. Az egyik a PROactive vizsgálatban a pioglitazon a szívizominfartus, stroke és KV mortalitás alkotta másodlagos végpont szignifikáns, 16%-os csökkenését mutatta, annak ellenére, hogy az aktív csoportban több volt a szívelégtelenség miatti hospitalizáció. A STOP-NIDDM vizsgálatban IGT-s betegekben akarbózterápia mellett nemcsak a manifest cukorbetegség kockázata csökkent szignifikánsan, de a szív- és érrendszeri betegségek kialakulásának relatív rizikója is 49%-kal csökkent. Most folyik Kinában az ACE vizsgálat, annak felderítése érdekében, hogy ez a kedvező hatás kimutatható-e már kialakult cukorbetegség esetén is.

A Nissen metaanalízise által a rosiglitazon esetében kimutatott kedvezőtlen KV hatások miatt az FDA 2008-ban kiadott irányelve alapján az új antihyperglykaemiás gyógyszerek befogadásának alapfeltétele a KV biztonságosság statisztikai bizonyítása prospektív, kemény végpontú vizsgálatok eredményei alapján. A dipeptidil-peptidáz-4-gátlók közül három vizsgálat eredményei már közlésre kerültek. A SAVOR-TIMI 53 vizsgálatban a saxagliptin ischaemiás események vonatkozásában non-inferioritást mutatott a placebóval összevetve, viszont a szívelégtelenség miatti hospitalizáció szignifikánsan gyakoribb volt az aktív csoportban, bár ez nem növelte meg a mortalitást.²⁵ Az EXAMINE vizsgálatba akut coronaria szindrómát követően bevont cukorbetegben is kimutatható volt az allopriptin csoportnak a non-inferioritása a placebóval összevetve. Valamivel itt is több volt – az EXAMINE vizsgálatba bevont betegeknél 28%-ban (vs. SAVOR-TIMI 53-ban 12%) – a szívelégtelenség miatti hospitalizáció. Az EXAMINE betegek 77%-ban (vs. 38%) már átettek szívizominfartuson, illetve 74%-ban (vs. 43%) CABG-műtéten.²⁸ A két vizsgálat eredményeinek közlését követően komoly fejtörést okozott, hogy mi állhat a szívelégtelenség progressziójának hátterében. A brain natriuretic peptid (BNP) a DPP-4 másik szubsztrátja, amely jelentős szerepet játszik a folyadékhomeosztázisban és a vaszkuláris tónusban. A DPP-4 bontja az aktív BNP-t inaktív BNP-re, hatáso-

san csökkentve a plazma cGMP-szintjét, csökkentve a diuresist és natriuresist, gátolva a vasodilatációt. A DPP-4-gátló hatására csökken a BNP lebontása, emelkedik a szintje. A magas proBNP-szint a szívelégtelenség kialakulásának, progressziójának jelzője, de hogy a DPP-4-gátló hatására magasabb szintje hogyan befolyásolja a szívelégtelenséget, ez nem teljesen ismert. Másik DPP-4-szubsztrát a neuropeptid Y, amely az agy és az autonóm idegrendszer neurotranszmittere. A szimpatikus idegrendszer neuronjai által termelt peptid erős érösszehúzó és a zsírszövet gyarapodását is előidézi. Az agyban számos ponton, így a hypothalamusban is termelődik, és szerepet játszik a fokozott étvágyban, a zsír felhalmozódásában, az energiaraktározásban is. A DPP-4-gátló gyógyszer hatására szintje megnövekszik, érösszehúzóást előidézve ronthatja a szívelégtelenség tüneteit. A két vizsgálatba bevont betegek között különbség mutatkozott még a BMI-ben is. A SAVOR-TIMI 53 betegeinél ez az érték átlagosan 31 volt, az EXAMINE vizsgálat betegeinél észlelt átlagosan 28-as értékkel összevetve. Ismerve az obesitas és a szív- és érrendszeri betegségek közötti szoros összefüggést, ennek is lehet jelentősége a szívelégtelenség miatti hospitalizációban észlelt különbségek között.

Harmadikként az ADA 2015. évi kongresszusán jelentették be a szitagliptin non-inferioritását igazolni hivatott TECOS vizsgálat eredményeit. Az elsődleges (összetett KV) végpont szempontjából pozitív eredménnyel zárult, azaz igazolta, hogy a szitagliptin KV szempontból biztonságos, ugyanakkor alkalmazása nem növelte a szívelégtelenség miatti hospitalizáció kockázatát a placebohoz képest. A súlyos hypoglykaemia előfordulása nem különbözött a szitagliptin és a placebo karon. A szitagliptin karon ritkábban kellett kiegészíteni az antihyperglykaemiás terápiát más gyógyszerrel (8,5 vs. 11,6 eset/100 beteg év), illetve bevezetni inzulinkezelést (3,44 vs. 4,85 eset/100 beteg év). Ez a szitagliptin béta-sejteket védő hatását látszik igazolni. A DPP-4-gátlók különböznek egymástól molekulaszervezetben, biohasznosulásban, eloszlásban, metabolizmusban, eliminációban, a gátlás mértékében, idejében és az enzimhez való kötődés szelektivitásában. A szitagliptin gátlási aktivitása és féléletideje a legmagasabb, mivel a nem kovalens hat aminosavat tartalmazó kötőhely erős kötődést tesz lehetővé¹⁴ A linagliptinnel folytatott két vizsgálat (CAROLINA és CARELINA) eredményei 2018-ra várhatók, míg vildagliptinnel ilyen jellegű vizsgálat nem indult. A szintén az inkretin tengelyen ható GLP-1-analóg lixiszenatid és liraglutid injekciós készítményekkel végzett vizsgálatok (ELIXA akut coronaria szindrómás betegeknek, illetve a LEADER vizsgálat) adatai 2016-ra várhatók. Jelenleg nincs olyan vizsgálat, amely a metformint kivéve igazolná, hogy bármelyik antihyperglykaemiás gyógyszercsoport kedvezőbb kardiovaszkuláris hatású a másikkal viszonyítva. Ezért indították a GRADE (Glycemia Reduction Approaches in Diabetes: a Comparative Effectiveness Study) vizsgálatot, metforminnal kombi-

nált négy fontos antidiabetikus gyógyszercsoport (szulfanilurea, DPP-4-gátló és inzulin) összehasonlítására (tolerálhatóság, mikrovaszkuláris szövődmények, kardiovaszkuláris szövődmények, kockázati tényezőkre való hatás, mellékhatás, testsúlyt befolyásoló hatás, hypoglykaemiaelőfordulás, életminőségre való hatás és ár-érték arány).²¹

Az Európai Diabetes Társaság (EASD) 2015 szeptemberében Stockholmban megtartott 51. kongresszusán számoltak be az EMPA-REG OUTCOME vizsgálat eredményeiről. Az SGLT-2-gátló készítmények sorában az empagliflozin volt az első, melynek esetében a kardiovaszkuláris biztonsági vizsgálat eredménye ismertté vált. A tanulmányba összesen 7020 cukorbeteget vontak be, az átlagos megfigyelési idő 3,1 év volt. A betegek az addig alkalmazott antidiabetikus kezelés kiegészítéseként 10, ill. 25 mg empagliflozint vagy pedig placebót kaptak. A vizsgálat kombinált elsődleges végpontja (kardiovaszkuláris halál, nem halálos kimenetelű szívinfarktus és stroke) esetében az empagliflozinnal kezelt körében 14%-os csökkenés volt igazolható, ezzel az első olyan kardiovaszkuláris biztonsági vizsgálat adatai váltak ismertté, mely superioritást igazolt (95%-os konfidenciaintervallumok: 0,74–0,99; $p = 0,04$). Az empagliflozinnal kezelt betegek körében 38%-kal csökkent a kardiovaszkuláris eredetű halálozás, 35%-kal a szívelégtelenség miatti hospitalizáció, valamint 32%-kal a bármilyen eredetű halálozás relatív rizikója.

Az empagliflozin két alkalmazott dózisa között nem mutatkozott érdemi különbség. Az adatok egyelőre értelemszerűen nem utalnak arra, hogy csoportthasról lenne szó. Ugyanakkor kétségtelen, hogy az eredmények pontos magyarázata nem ismert, azonban sem a HbA_{1c} csökkenése, sem a vérnyomás csökkenése, sem a testsúly csökkenése nem látszik magyarázni. Szóba jöhet a fenti tényezők összhatása, ill. a vizsgálat eredményei biztosan az elkövetkező időszak legfontosabb diszkutálandó témájának egyikét képezik majd.²⁹

Hypoglykaemia

A UK Hypoglycemia Study Group adatai szerint az 5–15 éve inzullinnal kezelt 1TDM-es betegekben 110–320 súlyos hypoglykaemia fordul elő /100 betegév, míg az inzullinnal kezelt 2TDM esetén ez csak 10–70/100 betegév.²⁷ Az inzulinszekretagóg szulfanilureák és glinidek is képesek hypoglykaemiát előidézni. A hypoglykaemia a sympathico-adrenalis aktiváció által számos hemodinamikai változást idéz elő, nő a vérnyomás, a szívizom kontraktilitása és a szívfrekvencia, ez a nagy kockázatú posztinfarktusos betegekben ischaemiát idézhet elő. Ehhez társul az endothelfunkció kedvezőtlen változása, a trombocytareaktivitás fokozása, a koaguláció fokozódása, a gyulladással mediátorok szintjének emelkedése, a vér viszkozitásának növekedése, valamint a szérumkáliumszint csökkenése és a QT-idő megnyúlása. Ha egy régóta fennálló cukor-

betegségben szenvedő betegnél még autonóm neuropathia is fennáll, malignus kamrai arrhythmia, akár hirtelen szívhalál is kialakulhat.¹²

Az ACCORD, ADVANCE és VADT vizsgálatokban az intenzív terápiás karon lévő betegekben a súlyos hypoglykaemia gyakrabban fordult elő, bár ez legkevésbé az ADVANCE beteget érintette, mivel itt volt legrövidebb a cukorbetegség fennállási ideje, fiatalabban voltak a betegek, és ritkábban szorultak inzulinkezelésre. Az ACCORD vizsgálatban ugyanakkor nem sikerült egyértelműen igazolni a hypoglykaemia és a fokozott mortalitás kapcsolatát. A súlyos hypoglykaemia a mortalitás rizikófaktora, de érdekes módon az éves mortalitás a súlyos hypoglykaemiát jelentőknél magasabb volt a hagyományos terápiát kapó csoportban, mint az intenzív terápiát kapók között. Nagyon fontos adat, hogy gyakoribb volt a hypoglykaemia jelentés a vércukor-önellenőrzést végzőknél, ugyanakkor az intenzív terápiás csoportban szignifikáns mortalitás-csökkenés volt észlelhető.⁵ Ez felhívja a figyelmet az önellenőrzés fontosságára, ugyanis az évek során csökken a hypoglykaemia alarmizáló jeleinek felismerési képessége a cukorbetegségben. A korai felismerést segíti a vércukormérő készülékek használata, az önellenőrzés. Az ADVANCE vizsgálatban a hypoglykaemia nemcsak a szív- és érrendszeri szövődmények számát, de a mikrovaszkuláris szövődmények, az összehalálozás kockázatát is növelte. A másodlagos értékelésekkel egyértelműen nem sikerült kizárni a hypoglykaemia szerepét a fokozott halálozásban, a vizsgálok szerint a hypoglykaemia egy jelzője a fokozott esendőségnek, a kedvezőtlen klinikai kimenetelnek.³⁰ Az ORIGIN és UKPDS vizsgálatokban is jelentős számban fordultak elő hypoglykaemiás epizódok az aktív, illetve intenzív ágon (1 vs. 0,31/100 beteg év; 1,8%/év vs 0,7%/év), mégsem növekedett a szív- és érrendszerei események száma. Ez azzal magyarázható, hogy ezekbe a vizsgálatokba frissen észlelt cukorbeteg, sőt IGT-s betegek kerültek.

Antihypertenzív terápia 2TDM-ben

A diabetes és hypertonia additív rizikófaktorok, a 2-es típusú cukorbetegségben a hypertonia prevalenciája 70-80%-os. Az elhízás, a kor és a diabeteses nephropathia tovább növeli a hypertonia prevalenciáját. Az együttes előfordulás ugyanakkor növeli a szívizominfarktus, stroke, összsmortalitás, a szívelégtelenség és nephropathia kialakulásának kockázatát is. A MRFIT és UKPDS vizsgálatok a szisztolés vérnyomás emelkedésével a mikro- és makrovaszkuláris események számának növekedését mutatták ki, már 115 Hgmm-es szisztolés vérnyomás felett. A UKPDS vizsgálat agresszív terápiás ágán sikerült csökkenteni ezen események számát, igaz, itt az elért szisztolés vérnyomás 144 Hgmm volt. Az ACCORD vizsgálatban az intenzív terápiás ágon elért 119 Hgmm-es szisztolés érték a standard terápiás ágon elért 133 Hgmm-es értékhez képest nem eredmé-

nyezett különbséget a primer végpontban, csak a másodlagos végpontként meghatározott stroke-kockázat csökkent szignifikánsan. A diabeteses hypertoniás betegek célvérnyomás- és vércukorértéke csak több gyógyszerrel érhető el, amely az ACCORD és ONTARGET vizsgálat adatai szerint megnöveli a mellékhatások számát. Nehéz minden cukorbetegre vonatkoztatható célvérnyomást megadni, de az Eighth Joint National Committee 140/90 Hgmm alatti értéket határoz meg. Ez az érték szerepel az ADA ajánlásában is, míg az EASD/ESC ajánlásban a célérték 140/85 Hgmm alatti. Az ADA ajánlás szerint, ha a betegnek nagy a stroke-kockázata, és nincs coronariabetegsége, akkor csökkenthető 130/80 Hgmm alá a vérnyomása. Társuló nephropathia esetén is 130 Hgmm alá kell csökkenteni a szisztolés értéket. Az előnyben részesített gyógyszer-csoport, különösen az utóbbi esetben az ACE-gátlók, intolerancia esetén ARB-k csoportja. Kombinációjuk viszont nem javasolt, mert nincs járulékos haszna, csak a mellékhatásokat fokozza. A RAAS-gátló szerekkel primer prevencióként végzett intenzív vérnyomáscsökkentés megakadályozza a microalbuminuria kialakulását 2TDM-ben, 1TDM-ben azonban nem. Az ACE-gátlókkal szekunder intervencióként végzett intenzív vérnyomáscsökkentés lelassítja a vesebetegség progresszióját 1TDM-ben és megakadályozta a végstádiumú veseelégtelenség kialakulását. 2TDM-ben a nagy dózisban adott ramipril lassította a renalis és a KV végpontok kialakulását egyaránt. Az ARB-k lassították a microalbuminuria proteinuriává történő progresszióját és a renalis végpontok kialakulását, de a KV halálozást nem befolyásolták. Kardiális szövődmény nélkül a béta-receptor-blokkoló nem az első választandó szer, csakúgy mint a béta-receptor-blokkoló + diuretikum kombináció metabolikus szindróma esetén, bár a vérnyomáscsökkentés sokkal fontosabb, mint a csekély diszmetabolikus hatásuk. Cukorbetegségben az éjszakai vérnyomás gyakran magas, ABPM-mel vezérelve a vérnyomáscsökkentő gyógyszerek esti adagolását kell előnyben részesíteni. Idős betegben, régóta fennálló diabetes esetén 130/80 Hgmm-es vérnyomás alatt a mellékhatások kockázata növekszik, ezért fontos a személyre szabott terápia.¹⁷

Koleszterin, lipoproteinek és a kardiovaszkuláris rizikó 2TDM-ben

A dyslipidaemia cukorbetegségben a szív- és érrendszerei szövődmények kialakulásának nagy kockázati tényezője. A diabeteses dyslipidaemiára a magas trigliceridszint, az alacsony HDL-koleszterin-szint, a kissé emelkedett vagy normális, kisebb és tömötebb, de könnyen glikálódó és oxidálódó, ezért sokkal aterogénebb LDL-koleszterin a jellemző. Annak ellenére, hogy az emelkedett LDL-koleszterin-szint nem a legjelentősebb lipideltérés cukorbetegségben, mégis a lipidcsökkentő terápia elsődleges célpontját jelenti, mivel a klinikai vizsgálatok alapján a sztatinkezelés

ebben a népességben is csökkenti a nagy coronariaesemények számát. Egy metaanalízis során 14 vizsgálatban szereplő, összesen 18 686, döntően 2TDM-ben szenvedő, sztatinnal kezelt, átlagosan 4,3 éven keresztül követett beteg adatait értékelték. Minden 1 mmol/l-es LDL-koleszterin-szint-csökkenés 9%-os ösztörtalítás és 21%-os CV végpont csökkenést eredményezett, és ez az eredmény független volt a kiindulási LDL-koleszterin-szinttől vagy az egyéb lipidparaméterektől.⁸ Az LDL-koleszterin célérték 2,6 mmol/l, míg szív- és érrendszeri szövödmény társulása esetén 1,8 mmol/l. A trigliceridben gazdag lipoproteinek, mint például a VLDL koleszterin szintje gyakran magas cukorbetegben, aterogénnek tűnik, és mint ilyen, a lipidterápia másodlagos célpontja lehet. Ennek ellenére a 2013-as ACC/AHA guideline-ban nem szerepel semmilyen evidence-based ajánlás a hypertriglyceridaemia kezelésére vonatkozóan. A kezelés 5,645 mmol/l-es érték felett javasolt a pancreatitis megelőzése céljából. Klinikai vizsgálatok (VA-HIT, BIP, FILED) sem erősítik a hypertriglyceridaemia kezelésének KV rizikót csökkentő hatását cukorbetegben és nem cukorbetegben egyaránt. Ezekben a vizsgálatokban viszont nem, vagy alig használtak sztatint! A HDL-koleszterin-szint emelése jelenleg nem célja a terápiának.³ Az AIM-HIGH vizsgálatban ismert coronariabetegségben szenvedő, sztatinkezelésben részesülő betegeknek (34% volt cukorbeteg) niacint vagy placebo adtak. Három év után leállították a vizsgálatot, mivel annak ellenére, hogy emelkedett a HDL-koleszterin-szint és csökkent az LDL-koleszterin- és triglicerid-szint, a KV események, az instabil angina miatti hospitalizációk számában nem mutatkozott különbség a két csoport között.² A HDL-koleszterin-szint emelésére így még mindig leginkább az életmódváltás és a fizikai aktivitás növelése ad módot.

2TDM-ben a lipidprofil kontrollja évente javasolt. Fontos a telített zsír és transzsavbevitel csökkentése, szükség esetén testsúlycsökkentés, a rostbevitel és a fizikai aktivitás fokozása. Az ACC/AHA ajánlás szerint, kiindulási értéktől függetlenül a kialakult szív- és érrendszeri betegségtől mentes 41 év feletti cukorbetegben kis dózisú sztatinkezelés javasolt. 40–75 év között nagy dózisú sztatint adása javasolt, amennyiben a számított kockázat nagy.^{1,3}

Aszpirinterápia

A szív- és érrendszerei betegségben szenvedő cukorbetegek szekunder prevencióis elveiben nincs különbség nem cukorbeteg társaikhoz képest, a kis dózisú aszpirin adása indokolt. Primer prevencióis javallattal kis dózisú aszpirin (75–162 mg/nap) adása indokolt azoknak, akiknél a 10 éves kardiovaszkuláris rizikó legkevesebb 10% a vérzésveszély növekedése nélkül (ACC/AHA IIa; ADA C szint). Ez cukorbetegben úgy módosul, hogy már 5–10% közötti 10 éves kardiovaszkuláris rizikónál indokolt (ACC/AHA IIb, ADA E

szint). Az aszpirin biztosan csökkenti a szív- és érrendszerei betegség kialakulásának kockázatát manifeszt KV betegségben nem szenvedő cukorbetegben is, de a hatás pontos mértékét az adatok korlátozott voltára tekintettel felbecsülni nem lehet. Az EASD/ESC 2013-as ajánlása szerint adása kis KV kockázatú diabetesek esetében nem indokolt.

Tünetmentes coronariabetegség kimutatása, kezelése

Annak ellenére, hogy a tünetmentes coronariabetegség kimutatása agresszívabb életmódváltást, gyógyszeres kezelést indokolhat, a tünetmentes, normális EKG-val bíró betegek rutin szűrése nem indokolt, mert a betegség kimenetelét ez nem befolyásolja, amennyiben a rizikófaktorok megfelelően vannak kezelve.¹ A nyugalmi EKG időszakos elvégzése indokolt, tekintettel arra, hogy a UKPDS vizsgálatban frissen diagnosztizált cukorbetegek közül hatból egynél az EKG alapján silent szívizominfarktus volt kimutatható, amely független rizikófaktor a halálos infarktusnak és az ösztörtalításnak.¹¹ Specifikus, fokozott KV rizikót jelző EKG-elváltozások a patológiás q-hullám, a balkamra-hypertrophia, a QT-megnyúlás, az ST-depresszió és a kóros T-inverzió. Ezek az elváltozások előre jelzik az indukálható ischaemiát. Egyéb szűrővizsgálatok a terheléses EKG, boka-kar index vizsgálata, a CT-vel meghatározott coronaria kalcium score (CAC score) és a terheléses szívizom-szcintigráfia. Ez utóbbi és a coronariaesemények között lineáris összefüggés mutatható ki. Cukorbetegben gyakrabban és magasabb CAC score mutatható ki, a prediktív értéke ezekben a betegekben nagyobb, de nincs olyan vizsgálat, amely kimutatná, hogy használata csökkenti a KV események számát. Ennek ellenére az ACC/AHA ajánlás szerint a diabetesek, 40 év feletti betegek rizikóbecslésére alkalmazható.¹⁵ Egy milánói vizsgálat a MiSAD 925 beteg adatai alapján igazolta, hogy a kóros szcintigráfias vizsgálati lelet előre jelzi a kardiális eseményt. CAC score alapján azonosítva a legnagyobb kockázatú betegeket (400 Agaston egység felett), körükben az adverz események egyetlen független prediktora a perfúziós szcintigráfiával kimutatott kiterjedt perfúziós zavar. Az újabb, nem invazív vizsgálati technikák, mint a CT (kalcium score), vagy coronaria-CT rutinszerű elvégzése tünetmentes betegeken szintén nem indokolt, mivel nem nyújt többet, mint a megfelelő rizikóbecslés, viszont szükségtelen coronarographiához, revascularisatiós beavatkozásokhoz vezethetnek.

Következtetések

A 2TDM a hasi elhízással párhuzamos endémiája miatt óriási terhet jelent már ma is a társadalombiztosítás és az egész egészségügy számára. A kardiológiával számos ponton szoros összefüggést mutató természete miatt elengedhetetlen, hogy a kardiológusok diabetoló-

giai ismeretei bővüljenek, és ezáltal hamarabb kerüljön felismerésre a cukorbetegség, és induljon megfelelő, béta-sejt-védő, KV szempontból biztonságos antidiabetikus terápia, a többi nagy rizikófaktor párhuzamos módosítása mellett.

Irodalom

1. **AHA/ADA Scientific Statement.** Update to Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes mellitus in light of Recent Evidence *Circulation* 2015 <http://circ.ahajournal.org>
2. **AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W:** Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy [published correction appears in *N Engl J Med.* 2012; **367**: 189]. *N Engl J Med* 2011; **365**: 2255–2267.
3. **American Diabetes Association.** Standards of medical care in diabetes–2015. *Diabetes Care* 2015; **38** (suppl 1): S1–S89.
4. **Balducci S, Zanuso S, Massarini M, Corigliano G, Nicolucci A, Missori S, Cavallo S, Cardelli P, Alessi E, Pugliese G, Falluca F; Italian Diabetes Exercise Study (IDES) Group:** The Italian Diabetes and Exercise Study (IDES): design and methods for a prospective Italian multicentre trial of intensive lifestyle intervention in people with type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; **18**: 585–595.
5. **Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, Dudl RJ, Ismail-Beigi F, Kimel AR, Hoogwerf B, Horowitz KR, Savage PJ, Seaquist ER, Simmons DL, Sivitz WI, Speril-Hillen JM, Sweeney ME:** The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010; **340**: b4909.
6. **Bray GA, Ryan DH:** Medical therapy for the patient with obesity. *Circulation* 2012; **125**: 1695–1703. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026567.
7. **Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, Bantle JP, Sledge I:** Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009; **122**: 248–256.e5.
8. **Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C:** Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; **371**: 117–125.
9. **Clair C, Rigotti NA, Porneala B, Fox CS, D'Agostino RB, Pencina MJ, Meigs JB:** Association of smoking cessation and weight change with cardiovascular disease among adults with and without diabetes. *JAMA* 2013; **309**: 1014–1021. doi: 10.1001/jama.2013.1644.
10. **Consensus Development Conference Panel:** NIH conference: gastrointestinal surgery for severe obesity. *Ann Intern Med* 1991; **115**: 956–961.
11. **Davis TM, Coleman RL, Holman RR; UKPDS Group:** Prognostic significance of silent myocardial infarction in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 79. *Circulation* 2013; **127**: 980–987.
12. **Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V:** Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care* 2010; **33**: 1389–1394.
13. **Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, Rubino F; International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention:** Bariatric surgery: an IDF statement for obese type 2 diabetes. *Diabet Med* 2011; **28**: 628–642.
14. **Jennifer B. Green, M. Angelyn Bethel, Paul W. Armstrong, John B. Buse, Samuel S. Engel, Jyotsna Garg, M.S., Robert Josse, M.B., B.S., Keith D. Kaufman, Joerg Koglin, Scott Korn, John M. Lachin, Darren K. McGuire, M.H.Sc., Michael J. Pencina, Eberhard Standl, Peter P. Stein, Shailaja Suryawanshi, Frans Van de Werf, Eric D. Peterson, Rury R. Holman, M.B., Ch.B. for the TECOS Study Group:** Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2015; **373**: 232–242.
15. **Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, Foster E, Hlatky MA, Hodgson JM, Kushner FG, Lauer MS, Shaw LJ, Smith SC Jr, Taylor AJ, Weintraub WS, Wenger NK, Jacobs AK:** 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2010; **122**: e584–e636.
16. **Heianza Y, Hara S, Arase Y, Saito K, Fujiwara K, Tsuji H, Kodama S, Hsieh SD, Mori Y, Shimano H, Yamada N, Kosaka K, Sone H:** HbA1c 5.7–6.4% and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of prediabetes and risk of progression to diabetes in Japan (TOPICS 3): a longitudinal cohort study. *Lancet* 2011; **378**: 147–155.
17. **James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC Jr, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT Jr, NarvaAS, Ortiz E:** 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) [published correction appears in *JAMA.* 2014; **311**: 1809]. *JAMA* 2014; **311**: 507–520.
18. **Jha P, Flather M, Lonn E, Farkouh M, Yusuf S:** The antioxidant vitamins and cardiovascular disease: a critical review of epidemiologic and clinical trial data. *Ann Intern Med* 1995; **123**: 860–872.
19. **Leslie WS, Hankey CR, Lean ME:** Weight gain as an adverse effect of some commonly prescribed drugs: a systematic review. *QJM* 2007; **100**: 395–404.
20. **Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, Crow RS, Curtis JM, Egan CM, Espeland MA, Evans M, Foreyt JP, Ghazarian S, Gregg EW, Harrison B, Hazuda HP, Hill JO, Horton ES, Hubbard VS, Jakicic JM, Jeffery RW, Johnson KC, Kahn SE, Kitabchi AE, Knowler WC, Lewis CE, Maschak-Carey BJ, Montez MG, Murillo A, Nathan DM, Patricio J, Peters A, Pi-Sunyer X, Pownall H, Reboussin D, Regensteiner JG, Rickman AD, Ryan DH, Safford M, Wadden TA, Wagenknecht LE, West DS, Williamson DF, Yanovski SZ:** Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 dia-

- betes [published correction appears in N Engl J Med. 2014; 370: 1866]. N Engl J Med 2013; 369: 145–154.
21. Nathan DM, Buse JB, Kahn SE, Krause-Steinrauf H, Larkin ME, Staten M, Wexler D, Lachin JM; GRADE Study Research Group: Rationale and design of the Glycemia Reduction Approaches in Diabetes: a comparative effectiveness study (GRADE). Diabetes Care 2013; 36: 2254–2261.
 22. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Ryden LE, Yusuf S: Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med 2012; 367: 319–328.
 23. Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ, Buse JB, Byington RP, Cohen RM, Goff DC Jr, Malozowski S, Margolis KL, Probstfield JL, Schnall A, Seaquist ER; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Investigators. Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. Diabetes Care 2010; 33: 983–990.
 24. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2013 34: 3035-3087.
 25. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I, for the SAVOR-
 - TIMI 53 Steering Committee and Investigators: Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus N Engl J Med 2013; 369: 1317-1326.
 26. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, Lystig T, Sullivan M, Bouchard C, Carlsson B, Bengtsson C, Dahlgre S, Gummesson A, Jacobson P, Karlsson J, Lindroos AK, Lönroth H, Näslund I, Olbers T, Stenlöf K, Torgerson J, Agren G, Carlsson LM; Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. N Engl J Med 2007; 357: 741–752.
 27. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. Diabetologia 2007; 50: 1140–1147.
 28. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F, for the EXAMINE Investigators: Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2. Diabetes N Engl J Med 2013; 369: 1327-1335
 29. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators: Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.
 30. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, Woodward M, Ninomiya T, Neal B, MacMahon S, Grobbee DE, Kengne AP, Marre M, Heller S; ADVANCE Collaborative Group: Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. N Engl J Med 2010; 363: 1410–1418.

Levelezési cím: dr. Fülöp Tibor
 Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Kardiológiai Intézet
 4032 Debrecen, Móricz Zs. körút 22.
 e-mail: tfulop@med.unideb.hu

NOA 104



Noacid[®]

pantoprazol

Termékeink árváltozásával és rendelkezésével kapcsolatos információért forduljon orvoslátogató kollégáinkhoz, illetve ezekről tájékozódhat az Országos Egészségbiztosítási Pénztár honlapján: www.oep.hu.

Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

További információk:
 Egis Gyógyszergyár Zrt. Belföldi marketing főosztály
 1134 Budapest, Lehel u. 15.
 tel.: 803-22-22, fax: 803-24-59,
 e-mail: marketing@egis.hu, honlap: www.egis.hu
 Lezárás dátuma: 2015. 11. 11.

MB | MAGYAR BRANDS 2014



GLUTÉNMENTES DIÉTA – AZ ÚJ DIVAT?

Dr. Bajor Judit

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Gasztroenterológiai Tanszék

ÖSSZEFOGLALÁS: *A gluténmentes diéta népszerűsége világszerte egyre nő. A gluténasszociált kórképek körében a coeliakia és a búzaallergia mellett a közelmúltban új entitás jelent meg: a nem coeliakiás gluténszenzitivitás (NCGS). A gluténszenzitivitás klinikai képe igen változatos, bélrendszeri és azon kívüli tünetek egyaránt jellemzik. Patomechanizmusa nem ismert, immunmediált, de nem autoimmun vagy allergiás kórképnek tartják. Más búzaalkotórészekkel (pl. amiláz-tripszin inhibitorok és FODMAP) együtt a glutén képes aktiválni a veleszületett immunrendszert, befolyásolni a bélmotilitást és direkt sejtkárosító hatása is van. A nyilvánvalóan gluténfüggő kórképek mellett a gluténmentes diéta jó hatású lehet több betegségben is: pl. psoriasis, schizophrénia, autizmus, irritábilis bél szindróma, gyulladásozó bélbetegségek, fibromyalgia. Ugyanakkor a gluténmentes diéta általános egészségvédő hatása nem bizonyított, sőt, a szakmai kontroll nélkül folytatott diéta káros következményekkel járhat (pl. vitaminhiány, elégtelen rostbevitel).*

Kulcsszavak: *gluténfüggő kórképek, gluténmentes diéta, nem coeliakiás gluténszenzitivitás*

Bajor J: GLUTEN FREE DIET – A NEW TREND?

SUMMARY: *Popularity of gluten free diet has been growing worldwide. Besides celiac disease and wheat allergy, recently a new gluten associated entity has been discovered: the non-celiac gluten sensitivity (NCGS). NCGS is characterized by a heterogeneous clinical picture with intestinal and extraintestinal manifestations. The pathogenesis is largely unknown, it is thought to be immune-mediated, but not autoimmune or allergic disorder. In synergy with other wheat molecules (such as amylase trypsin inhibitors and FODMAPs) gluten is able to stimulate the innate immune system, alter the gut motility and has direct cytotoxic effect. Besides the apparently gluten associated diseases gluten free diet has positive effect in different disorders: psoriasis, schizophrenia, autism, irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease, fibromyalgia. The average health benefit of gluten free diet is not established: self-initiated gluten free diet without medical control may lead to negative nutritional consequences, such as vitamin and fiber deficits.*

Keywords: *gluten-related diseases, gluten free diet, non-celiac gluten sensitivity*

Magy Belorv Arch 2015; 68: 279–284.

A földművelés és növénytermesztés elterjedésével az elmúlt tízezer évben a búza az emberiség egyik fő táplálékává vált. Magas tápértéke, értékes rostjai, vitamintartalma, könnyű és változatos felhasználása, élvezeti értéke tette elsősorban alkalmassá erre. A világ növekvő létszámú népességének ellátására a két világháború között nemzetközi összefogás jött létre a gabonatermelés fokozására és a minőség javítására. A „projekt” sikeres volt: a 20. század végére a világ búzatermelése ötszörösére növekedett. A nemesítés eredménye következtében minőségi változás is bekövetkezett: háttérbe szorult a diploid és tetraploid génállományú ősi búzákat használata, és ma már 95%-ban a hexaploid génállományú ún. kenyérgabonát (*Triticum Aestivum*) termelik. Ennek a búzának jobb a sütési tulajdonságai, amit magasabb glutén- és amiláz-tripszin inhibitor tartalmának köszönhet: a gluténtől válik a tészta keleszthetővé, nyújthatóvá, feldolgozásra alkalmasabbá.³

A glutén a búza tároló fehérjéje, amely gliadinok-

ból és gluteninekből áll. A búza metabolikus fehérjéi közé különböző enzimek, enziminhibitorok (kiemelten az amiláz-tripszin inhibitor) és lektinek tartoznak, amelyek a búzaallergia kialakulásában játszanak szerepet. A búza szénhidrátjai, oldható és oldhatatlan rostjai (fermentable, oligo-di-monosacharides and polyols: FODMAPs) a bélflóra egészségének fenntartásában fontosak, ugyanakkor elégtelenül emésztődve gyomor-bélrendszeri panaszokat válthatnak ki.

A gluténmentes diéta diadalútja

Dacára a gabonafélék sokoldalú hasznosíthatóságának és tápértéknek, az elmúlt években a gluténmentes diéta elképesztő népszerűségegre tett szert, és napjaink sláger diétájává vált.² 2011-ben az amerikai sajtó hívta fel a figyelmet a gluténmentes termékek eladási adataira: 2011-re elérte a 2,6 milliárd dollárt. Ennek alapján megállapítható volt, hogy az amerikai lakosság 15–25%-a

vásárol gluténmentes termékeket.³¹ Mivel a coeliakia előfordulása világszerte 1% körülire tehető, jelentős az önkéntes diétázók aránya. Vajon ők miért választják ezt a drága és sokszor bonyolult diétát? Valóban divatról beszélhetünk: a jelenség kialakulásában nagy szerepe van a médiának és néhány hírességnek, akik a gluténmentes diéta elkötelezett híveivé váltak. Egy 2014-es amerikai felmérés szerint a lakosság 30%-a kerüli a gluténtartalmú ételeket. Legtöbben egészségük fenntartását, erőnlétük fokozását várják tőle, vagy éppen fogyás elérésére, a gyulladás csökkentésére, a depresszió gyógyítására, sőt akár a meddőség vagy pattanások ellen próbálják bevetni. A gluténmentes örület az élsportolók körében még elterjedtebb: egy 2014-es felmérés szerint a megkérdezett 910 atléta 41%-a hisz benne és él vele. Ők erőnlétük fokozását és fáradságuk leküzdését várják tőle. Egy új, kerékpárosok körében végzett felmérés szerint azonban a glutén megvonása nem volt érdemi hatással a teljesítményre, a közérzetre és a gyulladáshoz kapcsolódó markerekre, igaz, a glutén terhelés/megvonás igen rövid volt, csupán hét napig tartott.²³

A glutén hatásai az emberi szervezetre

Számos magyarázat született arra, hogy nem coeliakás egyén miért érezheti jobban magát gluténmentes étrenden: az ún. paleolit teória szerint az emberi szervezet nem adaptálódott a gluténfogyasztáshoz. Úgy vélik, hogy a búza fogyasztása káros hatással van az egészségre, és számos civilizációs betegség (pl. az elhízás, 2-es típusú cukorbetegség, daganatok) kialakulásában játszik szerepet. A búza fogyasztása azonban sokkal régebbi keletű, mint az elhízás problémája, és bizonyos népcsoportokban, pl. a törököknél kifejezetten ritkák ezek a betegségek, pedig étkezésük alapja évezredek óta a búza.⁸

Való igaz, hogy a glutént az emésztőrendszerünk nem tudja teljesen lebontani, és ennek következményeivel számolnunk kell: bizonyított tény, hogy a glutén az innate és adaptív immunrendszer számos komponensét képes befolyásolni, aktiválni (regulatórikus T-sejteket, dendritikus sejteket, monocytákat, macrophagokat stb). Az α -gliadin különböző aminosav-szekvenciái eltérő hatásokat fejtenek ki: egyesek immunogén, mások citotoxikus vagy bélpermeabilitást fokozó hatásúak.^{4, 17, 21, 31} A természetes ölösejtek (NK-sejtek) aktiválása révén nem csupán az epithelialis sejtek károsodásáért, a boholyatrophiaért felelősek, hanem β -sejt-pusztulást is kiválthatnak, így az 1-es típusú diabetes mellitus kialakulásában és progressziójában is szerepük lehet.^{1, 21, 34} Az 1-es típusú cukorbetegség modelljeként szolgáló ún. „non-obese diabetic” egerekben mutatták ki, hogy a glutén elősegíti a betegség kialakulását, a gluténmentes diéta viszont védőhatású.

Újabb intenzív kutatás folyik a glutén opioid hatásával kapcsolatban. A glutén (α -gliadin) nem teljes lebontásából opioid hatású peptidek képződhetnek (gliadinomorfin), amelyek lokálisan és a vér-agy gáton

átjutva, szisztémásan is hatnak, az opioid μ -receptorok aktiválása révén (ún. exorfínok). A bélben kolinerg aktiváció révén fokozott bélmotilitást és hiperszekréciót okoznak, és a béllumenben proinflammatorikus környezetet teremtenek.^{14, 15, 26, 33} A központi idegrendszer befolyásolása által a percepció, a fájdalomérzékelés, a hangulat megváltozásában szerepük lehet. Peters és munkatársai ezzel magyarázzák azt a jelenséget, hogy irritábilis bél szindrómás (IBS) betegekben gluténterhelés hatására a depressziós tünetek fokozódását észlelték. Ugyanezt tapasztalták nem coeliakiás glutén-szenzitív betegek esetén is: randomizált, kettős vak vizsgálatukban már rövid távú gluténterhelés mellett is szignifikáns romlást tapasztaltak a depressziót felmérő kérdőív pontértékeiben.²⁶ Ezek a vizsgálatok akár első lépésnek tekinthetők annak a jelenségnek a magyarázatára, hogy a legtöbb ember közérzete, hangulata miért javul a gluténmentes diéta mellett. A gliadinomorfinok szénhidrátéhséget, addikciót okozó hatására azonban semmilyen eddigi adat nem utal.⁸

A gabonafélék fogyasztásához köthető panaszok kiváltásában a búza egyéb összetevőinek is fontos szerepe van. Az amiláz-tripszin inhibitorok erős aktivátorai az innate immunrendszernek: NK-sejtek az interferon szekrécióját stimulálják, a toll-like receptor 4-en keresztül a monocyták, macrophagok és dendritikus sejtek aktivációját hozzák létre, felelősek az ételallergiáért, és a coeliakia patogenezisében is szerepet játszanak.³² A gabonafélékben (és tejben, gyümölcsökben, hüvelyesekben) megtalálható oligo-di-monoszacharidok, poliolo (FODMAP) rosszul emészthetőek, ezért a bélben fermentálódva gázképződést, hasfeszülést, hasmenést okozva járulhatnak hozzá a tünetekhez.^{14, 17, 34}

Az ételalkotórészekből létrejött opioid peptidek a redox státusz megváltoztatásával epigenetikus változtatásokra is képesek, prooxidáns hatásúak.³³ A bélben fenntartott proinflammatorikus folyamatoknak immunológiai és metabolikus következmények útján számos ún. civilizációs betegség (pl. elhízás, atherosclerosis vagy daganatos betegség) kialakulásában szerepet tulajdonítanak. A bélnyálkahártya egy hatalmas felület, amelyen keresztül a külvilággal érintkezünk. Az ételalkotórészek képesek kóros folyamatokat elindítani, de a folyamat sok más szereplője (immunrendszerünk, bélbaktériumaink) ezeket jelentősen befolyásolják: felerősítik vagy elnyomják. A bélben zajló eseményeket lehetetlen komplexitásuknál fogva nem lehet leszűkíteni egy fehérje hatására, a mozaik sok elemét még nem ismerjük, és a glutén szerepének feltérképezése is további tisztázásra vár.

Gluténfüggő kórképek új osztályozása

Már az 1970-es évek végén leírták, hogy a glutén nemcsak lisztérzékenységben vált ki emésztőszervi panaszokat, de egészen a közelmúltig gluténfüggő kórképeknek csak a coeliakiát és a búzaallergiát tartottuk. A 2011-es a londoni, majd 2012-es müncheni konszen-

zuskonferencián új gluténfüggő kórkép létét ismerte el a tudományos élet: megjelent a nem coeliakiás glutén-szenzitivitás (non-celiac gluten sensitivity, NCGS) mint önálló kórkép.³¹ Patomechanizmusával, prevalenciájával, tünettanával, más kórképekkel való viszonyával kapcsolatban még számos kérdés vár tisztázásra.^{4, 6, 7, 10} Mivel szerológiai jelzője nincs, diagnózisa klinikai tüneteken és a coeliakia és a búzaallergia kizárásán alapul, glutén fogyasztásához köthető, glutén megvonására szűnő panaszok jellemzik.

A tünetek néhány óra, néhány nap után jelentkeznek, és az irritábilis bél szindrómához hasonlóak. Gastrointestinalis tünetek közül a haspuffadás, hasi fájdalom, hasmenés (vagy székrekedés) a jellemző, és számos extraintestinalis tünet társulhat: fejfájás, fáradékonyság, izom- és ízületi fájdalom, szédülékenység, tompultság, végtagszibbadás, hangulatzavar, depresszió, fibromyalgia szindróma, bőrkiütések.³⁴ 2014-ben a témával foglalkozó szakértők ajánlást fogalmaztak meg a kórkép pozitív, nem kizárásos módszerrel történő diagnosztikájára: így születtek meg a Salerno kritériumok.¹¹ Az ajánlás még nagyon új, széles körű elterjedése kissé bonyolult volta miatt kérdéses. A diagnózis felállításához kettős vak, placebokontrollált glutén-terhelést ír elő (8 g glutén/nap) egy hétig, majd 1 hét kimosási idő után crossover módon ismételve. A glutén/placebo bevitel FODMAP és amiláz-tripszin inhibitor mentes kapszula formájában történik, gluténmentes diéta mellett. Pozitívnak tekinthető és az NCGS diagnózisa felállítható, ha a klinikai tünetekben (tüneti pontrendszerrel mérve) 30% különbség van a három fő panasz vonatkozásában.

Gluténmentes diéta – kinek, hogyan?

Coeliakia esetén jelenleg az egyetlen gyógymód az élethosszig tartó, szigorú gluténmentes diéta. Már igen kis gluténmennyiség (10 mg) is képes aktiválni az immunrendszert, és fenntartani az autoimmun folyamatot, így a gluténszennyezéstől és kontaminációtól is tartózkodni kell a betegeknek.¹² Ez sokszor komoly lelki és anyagi terhet jelent számukra, de a tünetek megszűnése és a szövődmények megelőzése céljából ez mindenképpen ajánlatos. Bár a nyálkahártya gyógyulása még klinikai panaszmentesség és negatív szerológia mellett is csak kb. 57–76%-ban következik be, a mortalitásra ez nincs hatással, ugyanakkor az osteoporosis és a lymphoproliferatív daganatok gyakoribbak tartósan fennálló boholykárosodás esetén.^{12, 16}

Dermatitis herpetiformisban a glutén szerepe egyértelműen tisztázott, annak ellenére, hogy a betegek egy részének nincs boholyatrophiája.²⁴ A bőrtünetek megszűnése jól jelzi a diéta eredményességét: a viszkető bőrkiütések diéta mellett lassan, hónapok, néha évek alatt eltűnnek, diétahiba esetén viszont gyorsan kiújulnak.¹²

A nem coeliakiás gluténszenzitiv betegek – bár különböznek a tolerált gluténmennyiségében – tünetei

nagymértékben függenek a glutén bevitelétől. Mivel panaszaik a gluténfogyasztást követően akár azonnal jelentkezhetnek, őket könnyű rávenni a diétára. Gluténszennyezéstől valószínűleg nem kell tartaniuk. A betegek egy része gyakran több étellel szemben intoleráns, és rosszul tűrik a FODMAP-tartalmú ételeket is. Nem tisztázott, hogy ezek a betegek visszatérhetnek-e valaha a normál étrendre. A jelenlegi vélemények alapján 1-2 év gluténmentes diéta után a glutén visszatérhelése fokozatosan, kis adagokban, deszenzibilizálás céljából megkísérélhető. Javasolt elsőként a kisebb gluténtartalmú ősi gabonafélék (alakor, kamut) előnyben részesítése.^{17, 34}

A klasszikus allergiás kórkép, a *búzaallergia* létrehozásában a gluténon kívül a búza más fehérjéi (gluténinek, amiláz-tripszin inhibitorok – 21 különféle antigén) is szerepet kapnak.¹⁶ Az azonnali hiperszenzitivitással járó klasszikus búzaallergia gyermekkorban gyakoribb, felnőttkorban inkább enyhe gastrointestinalis tünetek, puffadás, hasmenés formájában jelentkezik, így az NCGS-től való elkülönítése nehéz.¹⁴ A diagnózis felállításában az allergénspecifikus IgE és a Prick-teszt lehet segítségünkre, de arany standardként továbbra is csak az elimináció és terhelés az elfogadható. Diétája kevésbé megszorító jellegű, hiszen a gabonafélék közül csak a búzát kell kiiktatni.²⁴

A *gluténataxia* glutén által okozott immunmediált kórkép.²⁴ Tünetei nem specifikusak, jellemző az enyhe-közepes fokú törzs- és járási ataxia, dysarthria. Manifeszt gastrointestinalis tünetek csak az esetek kis százalékában vannak jelen. A betegség progresszív lefolyású, a kisagyi Purkinje-sejtek pusztulásának megállításához a korai diagnózis és a diéta elengedhetetlen.¹²

Autizmusban és schizophreniában szenvedő betegekben a glutén- (és kazein-) mentes diéta népszerű, annak ellenére, hogy nincs tudományos bizonyíték ennek hasznára.¹⁴ Az elmélet szerint fokozott permeabilitás mellett a kazein és a gliadin tökéletlen lebontása során képződött opioid hatású peptidok (gliadinomorfín, kazeinomorfín) központi idegrendszeri hatásáról van szó. Autizmos betegekben észlelt fokozott permeabilitás, gliadin és más búzafehérjék elleni antitestek és opioid peptidok jelenléte támogatni látszik ezt az elképzelést.⁹ Egy 2015-ben közölt esettanulmányban egy 14 éves lány esetét írták le, akinek pszichotikus tünetei egyértelműen a gluténfogyasztással voltak összefüggésbe hozhatók.²²

Psoriasisos betegekben a coeliakia előfordulása több, mint kétszer gyakoribb, mint az átlagnépességben. Ennek magyarázata a közös genetikai és immunológiai háttér, amelynek feltérképezése folyamatban van. Feltételezik, hogy egyes búzaantigének immunológiai triggerként szerepelnek egyes psoriasisos betegekben. További vizsgálatok szükségesek, de a betegek egy csoportjában valószínűleg javulás várható a gluténmentes diétától.⁵

Irritábilis bél szindrómában az ételnek fontos szerepe van, a betegek nagy részében a panaszok étkezés-

sel összefüggenek, és számos ételintolerancia észlelhető. Ennek hátterében többféle mechanizmust feltételeznek: az immunrendszer és a „bél idegrendszer” low-grade aktivációját, a bioaktív molekulák és a tökéletlen emésztődés során keletkezett, ozmotikusan aktív anyagok hatását. A bélflóra megváltozása tovább komplikálja az amúgy is bonyolult folyamatokat. Bár a gluténmentes diéta kedvező hatását először hasmenés-predomináns IBS-es betegekben írták le, később Biesiekierski és Carroccio vizsgálata is bizonyította, hogy a tünetekért sokkal inkább a búza egyéb fehérjéi, szénhidrátjai (FODMAP) felelősek, mint a glutén egymagában.^{7, 10} A nem coeliakiás gluténszenzitivitás tünetei sok átfedést mutatnak az IBS-sel, és sokan az NCGS egy csoportját az IBS részének tartják.^{6, 24} A gluténmentes diéta haszna IBS-es betegekben nem egyértelműen bizonyított, míg a FODMAP-diéta az egyik legígéretesebb terápia.^{6, 13} *Gyulladásos bélbetegségben szenvedők* körében kérdőíves felmérés során 0,6%-ban találtak coeliakiát és 4,9%-ban NCGS-t. Ennél jóval nagyobb hányad, 19% próbálta már, 8% jelenleg is tartja a gluténmentes diétát.¹⁹ Glutén megvonása mellett a betegek 65,5%-ának javultak a GI-tünetei, a recidívák gyakorisága 38,3%-ukban csökkent. Érdekesség, hogy a legkifejezettebb javulás a fáradság csökkenésében volt megfigyelhető.

A gluténmentes diéta hatását *fibromyalgiás* betegekben is kipróbálták, és itt is egyértelmű eredményt értek el az életminőség javulásában és a vezető tünetként jelen lévő fáradság csökkentésében – igaz, a betegek nagy része DQ2-pozitív volt, és mindenkinél emelkedett intraepithelialis lymphocytaszám volt észlelhető.²⁰ Ebben a betegcsoportban ritka, hogy valamely szerrel szignifikáns hatást lehet elérni, ezért a gluténmentes diéta hatása igen ígéretes kezelés lehet a betegek egy részében.

Egészséges-e a gluténmentes diéta?

Coeliakiások számára a gluténmentes diéta egyértelműen az egészség visszaállításának és fenntartásának egyetlen jelenlegi lehetséges módja.²⁹ Diéta mellett helyreáll a vékonybél-nyálkahártya boholyszerkezete és a felszívódás, a hiányállapotok rendeződnek. Megfelelő odafigyeléssel a gluténmentes diéta teljes értékű lehet, és a megszorítások ellenére az életminőséget is javítja.²⁴ Ha azonban a diéta bevezetése nem tudatosan, dietetikus segítségével történik, könnyen egyoldalúvá válhat. A leggyakoribb probléma a rostbevitel csökkenése, ami B-vitamin- és vashiánnyal és egyéb nyomelemek hiányával társulhat.^{12, 27, 34} A megfelelő körülmények között feldolgozott „tisztá” zab a legtöbb országban lisztérzékenyek számára is biztonságosan fogyasztható, ez a rostbevitel kiváló forrása lehet, ezenkívül vasban, tiaminban és cinkben is gazdag.^{27, 34}

A gluténmentes diétának bizonyos antiinflammatorikus, immunszuppresszív hatása is van: összességében csökkenti a bélbaktériumok citokintermelését. Ez

kedvező, mert csökkenti a bélben zajló gyulladást, de a káros baktériumok elleni védekezés is sérül. A csökkent rostbevitel, elsősorban a prebiotikus hatású oligofruktóz- és inulinbevitel csökkenése (amelyek forrásai a gabonák) hátrányosan hat a bélflóra összetételére: csökken bizonyos „jó baktériumok”, így a Bifidobacteriumok és a Lactobacillusok száma, és nő egyes oportunistáknak, E. coli és Enterobacteraceae száma.^{18, 30, 34} Természetesen a rost- és prebiotikum-pótlás más forrásból is megoldható, de erre külön figyelmet kell fordítani.

A rostbevitel más szempontból is kiemelt fontosságú: a teljes kiőrlésű gabonák fogyasztásának bizonyítottan szerepe van a koleszterinszint csökkentésében, az atherosclerosis folyamatának lassításában, a glykaemiás kontrollban, az elhízás és a vastagbélrák megelőzésében.^{8, 25} A szénhidrátok és ezzel együtt a gabonafélék száműzése a diétából felkeltette a kardiológusok és anyagcsere-betegségekkel foglalkozó szakemberek aggodalmát, hiszen ez a zsírok arányának növekedésével jár. Felhívják a figyelmet arra, hogy a zsírban gazdag étkezés bizonyítottan számos civilizációs betegség kialakulásában szerepet játszik, míg a gluténmentes diéta általános egészségvédő szerepét nem támasztják alá evidenciák.²⁵

Gluténmentes diéta mellett gyakori probléma a fokozott zsír- és kalóriabevitel, a gluténmentes termékek ilyen szempontból sokszor hátrányosabbak, mint gluténtartalmú párjaik. A gluténmentes gyári termékek sokszor magasabb glykaemiás indexűek, szénhidrát- és zsírtartalmuk nagyobb, több telítetlen zsírsavat tartalmaznak. Konzerváló, ízesítő, állagjavító adalékanyagok kerülése céljából is előtérbe helyezendők a természetesen gluténmentes termékek: hús, hal, zöldségek és gyümölcsök. Fehérjebevitel, ásványi anyag és telítetlen zsírok szempontjából pl. a quinoa, amarant és szója kedvező összetételű, kiválóan helyettesítheti a búzát.^{27, 34}

A gluténmentes diéta mellett általában testsúlynövekedés következik be, amiben coeliakia esetén természetesen szerepe van a gyógyuló nyálkahártya következtében javuló felszívódásnak is, hosszú távon azonban legtöbbször a túlzott kalóriabevitel az ok. Néhány megfigyelés napvilágot látott azzal kapcsolatban, hogy gluténmentes diéta mellett coeliakiás betegekben metabolikus szindróma vagy NASH alakul ki.²⁸ Ennek oka nem ismert, de valószínűleg nem a diéta, hanem az alapterület és a testsúlynövekedés következménye.

Talán paradoxnak tűnik, hogy sokan fogyási céllal kezdenek gluténmentes diétát, és sikert is érnek el – de csak akkor, ha a gabonafélék, tészták helyét nem pótolják más szénhidráttal vagy zsírral az étrendjükben, és komplex életmódváltást hajtanak végre.^{8, 29}

Összefoglaló megjegyzések

A gluténmentes diéta népszerűsége napjainkban rohamosan nő. Ennek hátterében nemcsak a coeliakia gyakoribbá válása és az új gluténasszociált kórképek felis-

merése áll: valódi divathóbortról beszélhetünk. A tudományos világ szerencsére a jelenség tagadása helyett a megismerést választotta: a szakemberek próbálják megérteni, hogy a glutén és más ételalkotók milyen hatásokat váltanak ki szervezetünkben, de ennek a kutatásnak még az elején tartunk. Nagyon fontos azonban, hogy betegeinket jól kalauzoljuk az információk özönében: kerüljük el a szükségtelen étrendi megszorításokat! Törekedjünk arra, hogy a diéta megkezdése csak valós indikációval, orvosi javaslatra, dietetikus segítségével történjen, korrekt diagnózis felállítása után. Az önhatalmúlag megkezdett diéta lehetetlenné teheti a lisztérzékenység diagnózisát, maszkírozhatja a tüneteket, kockáztatja a hosszú távú szövődmények kialakulását, más esetekben pedig felesleges étrendi megszorításokkal terheli a beteget.⁶

Irodalom

- Adlercreutz EH, Weile C, Larsen J, Engkilde K, Agardh D, Buschard K, Antvorskov JC: A gluten-free diet lowers NKG2D and ligand expression in BALB/c and non-obese diabetic (NOD) mice. *Clin Experiment Immunol* 2014; **177**: 391-403.
- Aziz I, Sanders DS: Patients who avoid wheat and gluten: is that health or lifestyle? *Dig Dis Sci* 2014; **59**: 1080-1082.
- Aziz I, Branchi F, Sanders DS: The rise and fall of gluten! *Proc Nutr Soc* 2015; **74**: 221-226.
- Bajor J, Kocsis D, Juhász M: Nem coeliakiás glutén-szenzitivitás – új glutén asszociált entitás? *CEUJGH* 2015; **1**: 14-18.
- Bhatia BK, Millsop JW, Debbaneh M, Koo J, Linos E, Liao W: Diet and psoriasis: part 2. Celiac disease and role of a gluten-free diet. *J Am Acad Dermatol* 2014; **71**: 350-358.
- Biesiekierski JR, Iven J: Non-coeliac gluten sensitivity: piecing the puzzle together. *UEG Journal* 2015; **3**: 160-165.
- Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, Rosella O, Muir JG, Gibson PR: No effects of gluten with self-reported non-coeliac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 2013; **145**: 320-328.
- Brouns FJPH, van Buul VJ, Shewry PR: Does wheat make us fat and sick? *J Cereal Science* 2013; **58**: 209-215.
- Bui T: The relationship of autism and gluten. *ClinTher* 2013; **35**: 578-58.
- Carroccio A, Mansueto P, Iacono G, Soresi M, D'Alcamo A, Cavataio F, Brusca I, Florena AM, Ambrosiano G, Seidita A, Pirrone G, Rini GB: Non-coeliac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. *Am J Gastroenterol* 2012; **107**: 1898-1906.
- Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, Castillejo G, Cellier C, Cristofori F, Magistris L, Dolinsek J, Dietrich W, Francavilla R, Hadjivassiliou M, Holtmeier W, Körner U, Leffler DA, Lundin KEA, Mazzarella G, Mulder CJ, Pellegrini N, Rostami K, Sanders D, Skodje GI, Schuppan D, Ulrich R, Volta U, Williams M, Zevallos VF, Zopf Y, Fasano A: Diagnosis of non-coeliac gluten sensitivity (NCGS): the Salerno experts criteria. *Nutrients* 2015; **7**: 4966-4977.
- Ciacci C, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Ludigsson JF, McGough N, Sanders DS, Woodward J, Leonard JN, Swift GL: The gluten-free diet and its current application in coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *UEG Journal*, 2015, **3**: 121-135.
- Cuomo R, Androozzi P, Zito FP, Passananti V, De Carlo G, Sarnelli G: Irritable bowel syndrome and food interaction. *W J Gastroenterol* 2014; **20**: 8837-8845.
- Czaja-Bulza G: Non-coeliac glutensensitivity – a new disease with gluten intolerance. *Clin Nutr* 2014; **34**: 189-194.
- Daulatzai MA: Non-coeliac gluten-sensitivity triggers gut dysbiosis, neuroinflammation, gut-brain axis dysfunction, and vulnerability for dementia. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2015; **14**: 110-131.
- Elli L, Branchi F, Tomba C, Villalta D, Norsa D, Ferretti F, Roncoroni L, Bardella MT: Diagnosis of gluten related disorders: celiac disease, wheat allergy and non-coeliac gluten sensitivity. *W J Gastroenterol* 2015; **21**: 7110-7119.
- Elli L, Roncoroni L, Bardella MT: Non-coeliac gluten sensitivity: time for shifting the grain? *W J Gastroenterol* 2015; **21**: 8221-8226.
- Galipeau HJ, Verdu EF: Gut microbes and adverse food reactions: focus on gluten related disorders. *Gut Microbes* 2014; **5**: 594-605.
- Herfarth HH, Martin CF, Sandler RS, Kappelman MD, Long MD: Prevalence of gluten-free diet and improvement of clinical symptoms in patients with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2014; **20**: 1194-1197.
- Isasi C, Colmenero I, Casco F, Tejerina E, Fernandez N, Serrano-Vela JJ, Castro M, Villa LF: Fibromyalgia and non-coeliac glutensensitivity: a description with remission of fibromyalgia. *Rheumatol Int* 2014; **34**: 1607-1612.
- Larsen J, Dall M, Antvorskov C, Weile C, Engkilde K, Jøsefsen K, Buschard K: Dietary gluten increases natural killer cell cytotoxicity and cytokine secretion. *Eur J Immunol* 2014; **44**: 3056-3067.
- Lionetti E, Leonardi S, Franzonello C, Mancardi M, Ruggieri M, Catassi C: Gluten psychosis: confirmation of a new clinical entity. *Nutrients* 2015; **7**: 5532-5539.
- Lis D, Stellingwerff T, Kitic CM, Ahuja KD, Fell J: No effects of a short-term gluten-free diet on performance in non-coeliac athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2015; May 12.
- Mulder CJ, van Wanrooij RL, Bakker SF, Wierdsma N, Bouma G: Gluten-free diet in gluten-related disorders. *Dig Dis* 2013; **31**: 57-62.
- Nash DT: Gluten-sensitivity: new epidemic or new myth? Every major change in our diet carries with it the possibility of unforeseen risks. *Am J Cardiol* 2014; **114**: 1621-1622.
- Peters SL, Biesiekierski JR, Yelland GW, Muir JG, Gibson PR: Randomised clinical trial: gluten may cause depression in subjects with non-coeliac gluten sensitivity – an exploratory clinical study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; **39**: 1104-1112.
- Penagini F, DiIullo D, Meneghin F, Mameli C, Fabiano V, Zuccotti GV: Gluten-free diet in children: an approach to nutritionally adequate and balanced diet. *Nutrients* 2013; **5**: 4553-4565.
- Reilly NR, Leibold B, Hulcrantz R, Green PH, Ludvigsson JF: Increased risk of non-alcoholic fatty liver disease after diagnosis of celiac disease. *J Hepatol* 2015; **62**: 1405-1411.

29. **Rostami K, Aldulaimi D, Rostami-Nejad M:** Gluten free diet is a cure not a poison! *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2015; **8:** 93-94.
30. **Sanz J:** Effects on a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult humans. *Gut Microbes* 2010; **1:** 135-137.
31. **Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadivasiliou M, Kaukinen K, Rostami K, Sanders DS, Schumann M, Ulrich R, Villalta D, Volta U, Catassi C, Fasano A:** Spectrum of gluten-related disorders: consensus on a new nomenclature and classification. *BMC Medicine* 2012; **10:** 13-24.
32. **Schuppan D, Zevallos V:** Wheat amylase tripsin inhibitors as nutritional activators of innate immunity. *Dig Dis* 2015; **33:** 260-263.
33. **Trivedi MS, Shah JS, Al-Mughairy S, Hodgson NW, Simms B, Trooskens GA, Crieckinge WV, Deth RC:** Food-derived opioid peptides inhibit cystein uptake with redox and epigenetic consequences. *J Nutr Biochemistr* 2014; **25:** 1011-1018.
34. **Volta U, Caio G, De Giorgio R, Henriksen C, Skodje G, Lundin KE:** Non-celiac gluten sensitivity: a work-in-progress entity in the spectrum of wheat-related disorders. *Best Pract and Res Clin Gastroenterol* 2015; **29:** 491.

Levelezési cím: Dr. Bajor Judit
Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Gasztroenterológiai Tanszék
7624 Pécs, Ifjúság út 13.
e-mail: bajor.judit8@gmail.com

A HEPATITIS C VÍRUS FERTŐZÉS LEFOLYÁSA ÉS KEZELÉSE GYERMEKKORBAN

Dr. Werling Klára

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

ÖSSZEFOGLALÁS: *A hepatitis C vírus fertőzés gyakorisága gyermekkorban 0,1–0,4%. Mindössze 8%-os a vírus spontán eltűnése a vérből. Krónikus hepatitis 50–80%-ban fejlődik ki a gyermekekben. A későbbiekben 4–5%-ban előrehaladott kötőszövet-átépülés alakul ki. Gyermekekben a kezelés korai megkezdése szükséges. Jelenleg a pegilált interferon és ribavirin kombinált kezelést alkalmazzák gyermekkorban, amelynek hatékonysága nem kielégítő. Remélhetőleg a közeljövőben a gyermekek számára is elérhetőek lesznek azok a hatékony és kevés mellékhatással rendelkező szerek, amelyek a felnőtteknél is használatosak.*

Kulcsszavak: *hepatitis C vírus, gyermekkor, krónikus hepatitis lefolyás, kezelés*

Werling K: PROGRESSION AND THE TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C IN CHILDREN

SUMMARY: *The prevalence of hepatitis C virus infection in children varies widely from 0.1-0.4%. Only 8% of children cleared viremia spontaneously. Chronic hepatitis develops in 50-80% of infected children. It can progress to advanced liver fibrosis in 4-5%. Children should be early treated. The current treatment of choice for chronic hepatitis C in children combination pegylated interferon plus ribavirin which efficacy is not optimal. Hopefully efficient and safe drugs will be available in children as in the adult in the near future.*

Keywords: *hepatitis C virus, children, chronic hepatitis, progression, treatment*

Magy Belorv Arch 2015; 68: 285–287.

A hepatitis C vírus (HCV-) fertőzés ritkán fordul elő gyermekkorban.¹⁰ A fejlett országokban 0,1–0,4% a gyakorisága.⁵ Az újszülöttek fertőzésének leggyakoribb módja a HCV-fertőzött anyáról történő átterjedés, amely 2–5%-ban fordul elő. A fertőzés átadásának az esélye nagyobb, ha az anya vérében magas a HCV-szint.¹¹ A gyermekkorban fertőződés másik gyakori módja a fertőzött vérrrel vagy vérkészítménnyel történő átadás.⁸

A felnőttekhez hasonlóan, gyermekkorban is a betegség leggyakrabban tünetmentes. A fertőzést követően a későbbiekben a gyermekek 50–80%-ában krónikus hepatitis alakul ki.³ A szövettani vizsgálat rendszerint mérsékelt krónikus gyulladást mutat, súlyos májkárosodás ritkán fordul elő,¹⁰ de 4–5%-ban progresszív kötőszövet-átépülés fejlődik ki.⁷ Ma még nem ismerjük azokat a tényezőket, amelyek a betegség gyors előrehaladását elősegítik. A HCV-fertőzés következményeként 2–5%-ban hepatocellularis carcinoma is kifejlődhet.⁶

A gyermekek vírusellenes kezelésének megkezdése előtt több tényezőt kell figyelembe venni. A beteg életkora, a betegség lassú progressziója, a vírus spontán eltűnése a vérből és a kezelés várható mellékhatásai mind olyan tényezők, amelyek befolyásolják a terápiás döntést.⁴

Kezdetben interferon- α - (IFN- α -) monoterápiával kezelték a gyermekeket. A későbbiekben ezt ribavirin tablettá adásával egészítették ki. 2008-2009-ben hagyták jóvá a pegilált interferonok (PEG-IFN) használatát ebben az életkorban.⁴ Az elmúlt időszakban jelentek meg olyan összefoglaló tanulmányok, amelyek a különböző kezelések hatásait, mellékhatásait hasonlították össze. A közleményben ezeknek a tanulmányoknak a megállapításait részletezem.

A hepatitis C vírus fertőzés lefolyása gyermekkorban

Gyermekeknél a fertőzést követően, megfelelő immunreakció esetén a HCV spontán eltűnhet a szervezetből. Ez az esetek 8%-ában fordul elő, leggyakrabban 2 és 3 éves életkorig és 3-as genotípus esetén.² Egy vizsgálat szerint a betegek 92%-ában a HCV RNS pozitív maradt. Az esetek 42%-ánál magas, 35%-ánál ingadozó, míg 23%-ánál normális tartományban voltak a májenzimértékek. A betegek 15,4%-a tünetmentes volt, vagy enyhe tünetei jelentkeztek. Egy vizsgálatban a gyermekek 1,8%-ában folyamatosan magas enzimértékek mellett előrehaladott májbetegség tüneteit észlelték ascitisszel, bőrviszketéssel, gastrointestinalis vérzésekkel. A cirrhotikus eseteknél 1a vagy 1b genotípus

fordult elő, az anyák vagy droghasználók voltak vagy HIV-fertőzésük is volt. Vertikális fertőzés esetén 2% a májsugor kialakulásának esélye.²

A nem kezelt betegekben, 10 évvel a fertőzést követően a betegség három kimenetele lehetséges: 1. A vírus spontán eltűnik, enzimek normálisak. 2. Fennálló fertőzés, enyhe betegség. 3. előrehaladott májbetegség kialakulása.²

Egy másik vizsgálat a kezelt és nem kezelt betegek prognózisát hasonlította össze. Míg a vírus spontán eltűnése a nem kezelt betegekben nagyon ritka (8%), addig PEG + RBV terápia mellett a gyógyulási arány elérheti a 92%-ot.¹ Ez az adat a kezelés fontosságát támasztja alá.

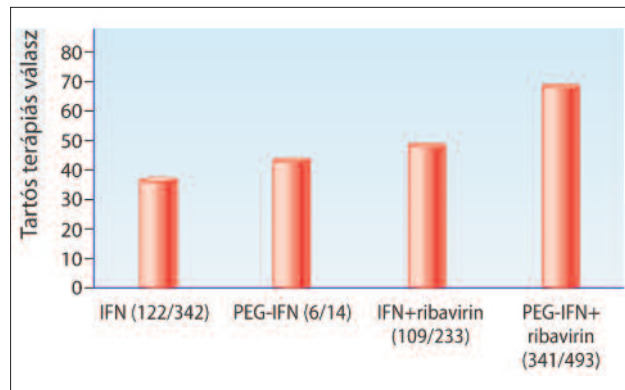
A hepatitis C vírus fertőzés kezelése gyermekkorban

Az elektronikus adatbázisok adatai alapján több olyan összefoglaló tanulmány született, amelyekben a vírusellenes kezelések hatékonyságát hasonlították össze.^{1, 4, 9, 10} Az elmúlt két évtized kezelési stratégiáját áttekintő vizsgálat alapján csak a gyermekek 23%-a kapott kezelést.¹ Huszonhárom, különböző kezelési módot összegző tanulmány szerint a kezelt gyermekek 2–19 évesek voltak.⁴ A fertőzés fennállásának időtartama 1–17 év volt. A vizsgálatokban a betegek IFN- vagy PEG-IFN-monoterápiában részesültek vagy ribavirint (RBV) kaptak a fenti szerek mellé. Az IFN α 2a-t, az IFN α 2b-t heti 3-szor 3–5 ME/m², a lymphoblastoid IFN α -t 3 ME/m² dózisban kapták subcutan injekció formájában. A PEG IFN α 2a 180 μ g-ot a testfelületnek megfelelő dózisban. A PEG-IFN α 2b-t 1–1,5 μ g/kg adagban, a ribavirint 15 mg/kg/nap dózisban kapták. A kezelési idő 48 hét volt, kivéve egy vizsgálatot, ahol 72 hétig adták a gyógyszereket. A kezelt betegek nagy részének fertőzését 1-es, 2-es vagy 3-as genotípusú vírus okozta. Néhány Közép-Keleten végzett tanulmányban fordult elő 4-es genotípus.⁴

A vizsgálatok eredményei alapján megállapítható volt, hogy a ribavirinnel kombinált kezelések hatékonyabbak voltak a monoterápiáknál minden genotípus esetén. Szignifikánsan jobb a gyógyulási arány 1-es genotípusú betegekben és rosszabb 2-es, 3-as genotípus esetén PEG-IFN α -kezeléssel, mint IFN α -monoterápiánál. A legjobb tartós terápiás eredményt (sustained virological response = SVR) a PEG-IFN és RBV kombinált kezeléssel érték el. A különböző tanulmányokban az 1-es genotípus esetén az SVR 22–59%, 2-es, 3-as genotípusnál 80–100%. A legrosszabb gyógyulási arányt a 4-es genotípusú betegekben találták, ahol az SVR ritkán haladta meg az 50%-ot.⁴

Egy másik, 32 vizsgálatot magába foglaló tanulmány eredményei azt mutatják, hogy a kezelési módok fejlődésével miként növekedett az SVR aránya (1. ábra).⁹

A relapszusarányban nem volt különbség a különböző kezelési csoportok között. A vírusátörés leg-



1. ábra. A tartós terápiás válasz arányának növekedése a kezelés fejlődésével

SVR (sustained virological response) = tartós terápiás válasz, a kezelés befejezése után 6 hónappal a beteg vírusmentes

Hu J, Doucette K, Hartling L, Tjosvold L, Robinson J: Treatment of Hepatitis C in Children: a Systematic Review. PLoS ONE 2010; 5: e11542. doi:10.1371/journal.pone.0011542²

gyakrabban IFN-monoterápiánál fordult elő. Nem volt különbség a vírusfertőzés kezelés alatti kiújulásában a különböző kombinált kezelések, valamint a PEG-IFN + RBV és a PEG-IFN-monoterápia között. A 72 hetes kezelés nem volt hatékonyabb a 48 hetesnél.⁴

A kezelés alatt jelentkező mellékhatások

A betegek több, mint 85%-ában észleltek a kezelés alatt valamilyen mellékhatást.¹ A kezelés felfüggesztésére a betegek 7%-ában került sor IFN + RBV és 4%-ánál PEG-IFN + RBV kezelés mellett.⁴ A leggyakoribb mellékhatás az influenzaszerű tünet (65–63%). Testsúlycsökkenés ritkábban fordult elő IFN + RBV kezelésnél (17%), mint PEG-IFN + RBV esetén (48%). Emellett bőrvizketés, pszichiátriai tünetek és az injekció helyén bőrreakciók jelentkeztek. A fenti tünetek szignifikánsan gyakoribbak voltak a PEG-IFN + RBV kezelés mellett.⁴

A laboratóriumi eltérések közül a leukopenia volt a legjelentősebb gyermekekben. 16%-ban IFN + RBV és 36%-ban PEG-IFN + RBV kezelésnél jelentkezett. Anaemia 8–13%-ban, pajzsmirigyműködési zavar 6–12%-ban fordult elő.⁴

Megbeszélés

Az akut HCV-fertőzést követően a gyermekek kevesebb, mint 10%-a gyógyult meg. A folyamatosan fennálló fertőzés esetén a gyermekek nagy részében kezelést igénylő krónikus májgyulladás alakul ki, amelyből a későbbiekben májsugor és májrák is kifejlődhet. Nagyobb valószínűséggel alakul ki progresszív betegség vertikális fertőzés, 1-es genotípusú betegség esetén. Amennyiben a vírus spontán eltűnése nem követ-

kezik be a beteg 3 éves koráig, a vírusellenes kezelés megkezdése megfontolandó. A jelenlegi leghatékonyabb engedélyezett kezelési mód a PEG-IFN + RBV kezelés, de ennek a mellékhatásai kifejezettebbek, mint az IFN + RBV kezelésé. Az orvos mérlegelése szükséges annak eldöntésére, hogy melyik kezelést választja. Ezt befolyásolhatják egyéb fennálló betegségek. A kezelés sikere nagymértékben függ a beteg és a szülők együttműködésétől, az injekció és a gyógyszerek rendszeres adagolásától.

A felnőttek kezelésében az elmúlt években engedélyezésre kerültek olyan közvetlenül a vírusszaporodást gátló gyógyszerek, amelyekkel a betegek 90–100%-a meggyógyítható. Megfelelő gyakorlat és tapasztalatok birtokában várható, hogy ezek az új, igen hatékony gyógyszerek a gyermekek esetében is alkalmazhatók lesznek.

Irodalom

1. **Bortolotti F, Indolfi G, Zancan L, Giacchino R, Verucchi G, Camma C, Barbera C, Resti M, Marazzi MG, Guido M:** Management of chronic hepatitis C in childhood: The impact of therapy in the clinical practice during the first 2 decades. *Digestive and Liver Disease* 2011; **43**: 325-329.
2. **Bortolotti F, Verucchi G, Camma C, Cabibbo G, Zancan L, Indolfi G, Giacchino R, Marcellini M, Marazzi MG, Barbera C, Maggiore G, Vajro P, Bartolacci S, Balli F, Macca-bruni A, Guido M:** Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology* 2008; **134**: 1900-1907.
3. **Chang MH, Ni YH, Hwang LH, Lin KH, Lin HH, Chen PJ, Lee CY, Chen DS:** Long term clinical and virologic outcome of primary hepatitis C virus infection in children: a prospective study. *Pediatr Infect Dis* 1994; **13**: 769-773
4. **El Sherbini A, Mostafa S, Ali E:** Systematic review with meta-analysis: comparison between therapeutic regimens for paediatric chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; **42**: 12-19.
5. **Gerner P, Wirth S, Wintermeyer P, Walz A, Jenke A:** Prevalence of hepatitis C virus infection in children admitted to an urban hospital. *J Infect* 2006; **52**: 305-308.
6. **González-Peralta RP, Langham MR, Andres JM, Mohan P, Colombani PM, Alford MK, Schwarz KB:** Hepatocellular carcinoma in 2 young adolescents with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; **48**: 630-635.
7. **Goodman ZD, Makhlof HR, Liu L, Balistreri W, González-Peralta RP, Haber B, Jonas MM, Mohan P, Molleston JP, Murray KF, Narkewicz MR, Rosenthal P, Smith LJ, Robuck PR, Schwarz KB:** Pathology of chronic hepatitis C in children: liver biopsy findings in the Peds-C Trial. *Hepatology* 2008; **47**: 836-843.
8. **Guido M, Rugge M, Jara P, Hierro L, Giacchino R, Larrauri J, Zancan L, Leandro G, Marino CE, Balli F, Bagni A, Timitilli A, Bortolotti F:** Chronic hepatitis C in children: the pathological and clinical spectrum. *Gastroenterology* 1998; **115**: 1525-1529.
9. **Hu Jia, Doucette K, Hartling L, Tjosvold L, Robinson J:** Treatment of hepatitis C in children: a systemic review. *Plos One* 2010; **5**: e11542. doi: 10.1371/journal.pone.0011542
10. **Rosen I, Kori M, Adiv OE, Yerushalmi B, Zion N, Shaoul R:** Pegylated interferon alfa and ribavirin for children with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2013; **19**: 1098-1103.
11. **Vogt M, Lang T, Frösner G, Klingler C, Sendl AF, Zeller A, Wiebecke B, Langer B, Meisner H, Hess J:** Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *N Engl J Med* 1999; **341**: 866-870.

Levelezési cím: dr. Werling Klára
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
e-mail: werling@freemail.hu

NEM MÁJBETEGSÉGEKHEZ TÁRSULÓ ASCITES DIAGNOSZTIKÁJA ÉS KEZELÉSE

Dr. Herr-Tóth Ildikó, Dr. Gasztonyi Beáta

Zala Megyei Kórház Belgyógyászati Osztály, Zalaegerszeg

ÖSSZEFOGLALÁS: *A nem májbetegséghez társuló hasüregi folyadékképződés felfedezése és kezelése a napi belgyógyászati rutin részét képezi. Az ascites képződésének üteme, mennyisége és összetétele is különböző lehet. Az etiológia felismerése komoly differenciáldiagnosztikai nehézséget jelenthet annak ellenére, hogy a kórisméhez szükséges modern laboratóriumi, képalkotó, mikrobiológiai, sebészeti és patológiai háttér a legtöbb hazai kórházban elérhető. A szerzők áttekintik a nem májbetegségekhez társuló ascites kialakulásáért felelős gyakori és ritkább kórképeket, azok diagnosztikáját és terápiájának alapelveit, melyek a gyakorló orvos számára segítséget nyújthatnak a kórisme pontos felállításában és a páciens mielőbbi célzott kezelésében.*

Kulcsszavak: *nem májbetegséghez társuló ascites, portalis hypertensio, hypalbuminaemia, szérum-ascites albumin gradiens*

Herr-Tóth I, Gasztonyi B: THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF NON-HEPATIC ASCITES

SUMMARY: *The diagnosis and management of non-hepatic ascites is part of the routine medical practice. The velocity, amount and content of ascitic fluid varies. Searching the etiology of non-hepatic ascites may result in differential diagnostic difficulties despite available modern laboratory, imaging facilities and microbiological, surgical or pathological background. Etiology, diagnosis and therapy of non-hepatic ascites is discussed in this review helping the accurate recognition and treatment of patients.*

Keywords: *non-hepatic ascites, portal hypertension, hypalbuminemia, serum-ascites albumin gradient*

Magy Belorv Arch 2015; 68: 288–297.

A hashártyalemezék közt fiziológiásan mintegy 50–70 ml serosus folyadék található. Patológiás folyamatok során a hasüregben nagyobb mennyiségű fluidum halmozódhat fel, ekkor már ascitesről, vagyis hasvízkór-ról beszélünk. Az ascites elkülönítendő más, a hasüregben kórosan megjelenő anyagoktól, mint pl. nyiroktól, epétől, vértől, tumoros vagy hasnyálmirigy-iz-zadmánytól.⁶³

Az ascites képződésének hátterében az esetek 75–80%-ában májcirrhosis okozta portalis hypertensio áll.^{13, 53} A fennmaradó 20–25%-ban a hasüregi folyadék nem májbetegséghez társul. Közleményünkben e ritkább kórok kialakulásának patomechanizmusáról, okairól, elkülönítő diagnosztikai nehézségeiről és kezeléséről szólnak.

A nem májbetegséghez társuló hasvízkór képződésének módja sok esetben hasonló a májzsugorban jelen

lévő kórfolyamatokhoz. Jobbszívfél-elégtelenség és vena portae trombózis esetén a praehepaticus nyomásfokozódás portalis hypertensióhoz vezet. A portalis hypertonia következtében fokozódó zsigeri pangás miatt nő a hidrosztatikus nyomás, ezért a zsigeri kapillárisokba több folyadék filtrálódik, végül ascites jelenik meg.⁶¹ A szérum fehérjeszintjének csökkenésével járó kórképek (pl. nephrosis szindróma, étkezési, felszívódási és emésztési zavarok) esetén a hypalbuminaemia következtében csökken az erekben az onkotikus nyomás, ezért azokba kevesebb filtrált folyadék lép vissza. Ez a folyamat szintén hasvízkórhoz vezet.³ Mind a portalis hypertonia, mind a hypalbuminaemia a hasüregi folyadékképződés mellett intravasalis hypovolaemiát okoz, amely stimulálja a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert, ezáltal másodlagos hyperaldosteronismus, így nátrium- és vízretenció alakul ki. Fokozódik az

Rövidítések: AIDS: szerzett immunhiányos szindróma; ANA: antinukleáris antitest; ANCA: neutrophil granulocytá citoplazma elleni antitest; AT1R: 1-es típusú angiotenzin II receptor; CA-125: cancer antigén 125; CT: komputertomográfia; C1-INH: komplement 1 észteráz inhibitor; dsDNS: kettős szálú dezoxiribonukleinsav; HANO: hereditaer angioneuroticus oedema; FSGS: fokális szegmentális glomerulosclerosis; LMWH: kis molekulatömegű heparin; MRI: mágneses rezonanciás képalkotó; OHSS: ovarialis hiperstimulációs szindróma; PAN: polyarteritis nodosa; SAAG: szérum-ascites albumin gradiens; SLE: szisztémás lupus erythematosus; tbc: tuberculosis

antidiuretikus hormon elválasztása is, ami vízvisszatartáshoz, majd a szérumban hyponatraemiához vezet.^{3, 61}

A tápanyagfelszívódás során a chylomicronok és a nagyon kis sűrűségű lipoproteinek a vékonybélbolyhok centrális nyirokereibe kerülnek, majd onnan a nyirokérhálózat szállítja azokat a vénás rendszerbe. Ha ez az útvonal valamilyen módon sérül, nyirokascites jöhet létre.^{3, 61} Hasvízkórhoz vezethet a peritonealis lemezek fokozott serosus folyadékképzése is, pl. az autoimmun betegségekben kialakuló polyserositisek, fertőzések vagy bizonyos daganatok esetén. A közleményben tárgyalásra kerülő egyéb esetekben valamely anyag (vér, pancreasnedv, epe stb.) kóros hasüregi felhalmozódása áll az ascites hátterében.

Az ascites leggyakoribb okait az 1. táblázatban foglaltuk össze.

Szíveredetű ascites

Szíveredetű hasüregi folyadékképződéssel leggyakrabban krónikus *jobbshívfél-elégtelenség*, restriktív cardiomyopathia és konstrikatív pericarditis kísérelenségeként találkozhatunk. Tartósan fennálló jobbshívfél-elégtelenség esetén pangásos májbetegség, következményes portalis hypertonia, és így ascites alakulhat ki. Ez a hasvízkóros esetek mindössze 2-3%-át teszi ki.⁴⁴ Diagnosztikájában a szívélgtelenség tüneteinek felismerése (dyspnoe, tricuspidalis zőrej, telt jugulum, perifériás oedema, zsigeri pangáshoz társuló étvágytalanság és puffadás, hepatomegalia) elengedhetetlen.^{44, 63} A cardialis eredetű ascites fehérjetartalma >2,5 g/dl, és a szérum-ascites albumingradiens (SAAG) >1,1 g/dl.

Terápiája a szívélgtelenség kezelésével megegyezik, elsősorban kombináltan alkalmazott diuretikumokból áll.^{44, 63}

A restriktív cardiomyopathiát a myocardium merevsége következtében kialakuló diasztolés diszfunkció jellemzi, amelynek hátterében általában myocardialis fibrosis (infarktus), ritkábban infiltratív folyamat (tumor, sarcoidosis, amyloidosis, haemochromatosis, tárolási betegség) szerepel. A betegség gyanúja a látott echokardiográfiás kép (diasztolés diszfunkció, Dopplerrel magas E-hullám, alacsony A-hullám) alapján merülhet fel.^{14, 15} A konstrikatív pericarditis a pericardium gyulladásából és a következményes folyadéképződésből fakadó csökkent compliance-t, illetve abból adódó diasztolés diszfunkciót és a jobb shívfél elégtelenségének tüneteit okozza.² Leggyakrabban vírushirtőzés, shívműtét, irradiáció, krónikus gyulladós betegség [pl. szisztémás lupus erythematosus (SLE), uraemia, malignus betegség] esetén látjuk.² Mind a restriktív cardiomyopathia, mind a konstrikatív pericarditis diasztolés működészavarral és a jobb shívfél elégtelenségének tüneteivel, ennek részjelenségeként ascitesképződéssel, valamint alacsony verőtérfo-gattal jár. A két betegség diagnóziisa és differenciáldiagnóziisa a klinikai tüneteken, fizikális és shívu-ltra-hang-vizsgálatokon alapul, de gyakran komputertomográfiás (CT) vagy mágneses rezonanciás képkalkotó (MRI) vizsgálatra, restriktív cardiomyopathia esetén pedig akár shívizom-biopsziára is szükség lehet.^{15, 38} A két betegség közti legfőbb különbség a pericardium-vastagság, amely konstrikatív pericarditis esetén >4 mm.³⁸ A konstrikatív pericarditis kezelése a pericardiec-

1. táblázat. A májbetegséghez és nem májbetegséghez társuló ascites etiológiai elkülönítése

(Maiya³⁷, illetve McGibbon és munkatársai nyomán³⁹)

SAAG >1,1 g/dl – portalis hypertonia		SAAG <1,1 g/dl	
Magas vena jugularis nyomás	Normál vena jugularis nyomás	Intakt peritoneum	Peritoneumot érintő kórképek
Jobbshívfél-elégtelenség	Budd-Chiari-szindróma	Hypalbuminaemia	Fertőzések betegségek
Konstrikatív cardiomyopathia	Vena portae trombózis	- Nephrosis szindróma	- Bakteriális peritonitis
Restriktív cardiomyopathia	Májmetasztázisok	- Malnutritio	- Tuberculosis peritonei
	Hypothyreosis	- Malabsorptio	- Gombás peritonitis
	Májcirrhosis	- Fehérjevesztő enteropathia	- HIV-asszociált peritonitis
	Alkoholos hepatitis	Kevert kórok	Malignus daganatok
	Fulmináns májélgtelenség	- Pancreatogen ascites	- Primer mesothelioma
		- Biliaris ascites	- Hepatocellularis carcinoma
		- Chylosus ascites	- Lymphoma
		- Ovariumbetegség	- Carcinomatosis peritonei
			Egyéb kórok
			- Vasculitisek
			- Eosinophil gastroenteritis

SAAG: szérum-ascites albumingradiens

tomia², amellyel a szívelégtelenség, s így az ascites is megszűnik. A restriktív cardiomyopathia prognózisa rossz, a terápia általában palliatív.¹⁵

Veseeredetű ascites

A veseeredetű hasüregi folyadékkepződés alapja a vesén át történő fokozott albuminvesztés következtében kialakuló hypalbuminaemia, amely általában nem okoz olyan nagyfokú hasvízkórt, mint a portalis hypertoniával járó kórképek. Ascitest is magába foglaló oedemahajlam elsősorban a nephrosis szindrómával járó vesebetegségeknél jelentkezik. A *nephrosis szindróma* jellemzője a glomerulusok fehérjeáteresztő képességének fokozódása révén megjelenő proteinuria (>3,5 gramm/nap), a következményes hypalbuminaemia, a generalizált oedema és a lipaemia.¹² A háttérben az esetek döntő hányadában (gyermekeknél 90%-ban, felnőtteknél 75%-ban) primer vesebetegség, leggyakrabban a minimal change glomerulopathia áll.⁵² Szintén gyakori kórok a fokális szegmenális glomerulosclerosis (FSGS) és a membranós glomerulonephritis, de ritkábban membranoproliferatív glomerulonephritis, immunglobulin-A nephropathia és mesangiális glomerulonephritis is szerepelhet etiológiájában.¹² Felnőtteknél az esetek kb. 25%-ában másodlagos vesebetegség, főként diabeteses nephropathia okoz nephrosis szindrómát, de lehet az oka SLE, myeloma multiplex, sarcoidosis vagy fertőzőes megbetegedés is.⁵²

A nephrosis szindróma diagnózisa az anamnéziszfelvétel és a fizikális vizsgálattal észlelt jelek (főleg szemhéj körüli perifériás oedema, súlyosabb esetben ascites, hydrothorax) mellett a proteinuria, hypalbuminaemia és magas szérumszterin-szint laboratóriumi igazolásából áll.¹² Fontos a vizeletüledék vizsgálata (vörösvérsejt-cilinderek, lipidcseppek), vizelet- és szérumszterin-elektroforézis (Bence-Jones-fehérje kimutatására, illetve monoklonális gammopathia kizárására), különböző immunszerológiai vizsgálatok elvégzése (komplement, immunglobulinok, antinukleáris faktor, neutrophil granulocytá citoplazma elleni antitest [ANCA], kettős szálú dezoxiribonukleinsav [dsDNS], glomerularis basalmembrán elleni antitest, Sjörger-szindróma antitest A és B, B- és C-vírus-hepatitis, antisztrepitolizin stb.), valamint a tumorkutatás.¹² Amennyiben nem zsugorveséssel állunk szemben, kulcsfontosságú a vesebiopszia, amely definitív szövettani diagnózishoz vezethet.^{12, 52}

A kezelés a szövettani eredménytől függő célzott, általában immunszuppresszív terápiát jelent (szisztémás szteroid, cyclophosphamid, ciclosporin A, azathioprin). Hangsúlyos a normális mennyiségű fehérjét és telített zsírsavakat tartalmazó, sószegény diéta.²⁸ Az oedemaképződésben bizonyították a vese gyűjtőcsatornáiban lévő nátriumcsatornák kóros szerepét, amely kiemeli nagyfokú oedemában a diétás sómegszorítás fontosságát.⁵² Az oedema és ascites bázisterápiája a furosemid (napi 160–180 mg), amelyet súlyosabb eset-

ben parenteralisan, albumininfúzióval együtt alkalmazhatunk, illetve thiazidokkal és káliumpóroló diuretikumokkal kombinálhatunk.²⁸ Terápiarefrakter esetekben folyamatos venovenosus ultrafiltráció is szóba jön.²⁸ Elengedhetetlen a trombózis megelőzése, elsősorban preventív dózisu kis molekulatömegu heparin (LMWH) formájában. Amennyiben az anamnézisben trombózis szerepel, úgy terápiás adagu LMWH vagy tartós orális antikoagulans terápia szükséges.⁵² A hypercholesterinaemia kezelésére elsősorban sztatint ajánlott, amely a glomerulonephritis progresszióját is lassítja.²⁸ Fibrát a myopathia és az akut veseelégtelenség veszélye miatt nem javasolt. A komorbiditásként fellépő hypertonia kezelésére angiotenzinkonvertáz enzim gátlókat és angiotenzinreceptor- vagy kalciumcsatorna-blokkolókat alkalmazhatunk. A prognózis minimal change glomerulopathia esetén jó, az esetek kb. 90%-ában teljes gyógyulás érhető el. Ugyanakkor az FSGS-ben szenvedő felnőtt betegekben 5–10 éven belül végstádiumu vesebetegség lép fel, és tartósan dialízisre szorulnak.^{28, 52} Esetükben a vesetranszplantáció jelentheti a végleges megoldást.

Endokrin eredetű ascites

Endokrinológiai háttérű ascitesszel nagyon ritkán, elsősorban *hypothyreosis*ban találkozhatunk. Az irodalomban eddig kevesebb, mint 100 myxoedemához társuló hasvízkóros esetről számoltak be.³⁰ A pontos patomechanizmus nem ismert, kialakulásával kapcsolatban két feltételezés létezik.³⁰ Az egyik elmélet szerint az ascites oka az alacsony keringő pajzsmirigyhormonszint miatt kialakuló kóros kapillárispermeabilitás és következményes fehérjeextravasatio, valamint a csökkent kompenzatorikus nyirokáramlás és fehérje-visszalépés.⁴⁹ A másik feltevés szerint a hasüri folyadék oka, hogy a bőrben hialuronsav halmozódik fel, amely direkt higroszkópikus hatás révén vezet oedemaképződéshez.¹⁰ Az ascites kémiai vizsgálata során nincs specifikus eltérés, de az esetek döntő többségében az összfehérje-tartalom >2,5 g/dl. A hypothyreosishoz társuló hasvízkór ritka (<4%), de kezelése könnyű, ugyanis a pajzsmirigyhormon pótlásával teljesen megszüntethető.^{30, 63}

Az endokrin eredetű ascites oka lehet az *ovariális hiperstimulációs szindróma* (OHSS) is. A hormonháztartást számos kezeléssel, beavatkozással befolyásolhatjuk, amely időnként nem kívánt mellékhatásokat vált ki. Az OHSS az asszisztált fertilizáció ritka (1–2,2%), de potenciálisan életet veszélyeztető szövödménye.⁸ A kórkép igazolt hypothalamo-hypophyseális petefészkek-elégtelenség, adrenális hyperandrogenaemia, polycystás ovarium szindróma és hypothyreosis esetén gyakrabban fordul elő.¹⁹ Az asszisztált fertilizáció során normális esetben elért kontrollált ovariumstimuláció esetén az ovarium megnagyobbodott (6–10 cm), a Douglas-üregben kevés hasüregi folyadék jelenik meg, és enyhe általános tüneteket (pl. hányingert,

puffadást) okoz.⁸ Hiperstimulációs szindrómában az ovarium extrém nagy (>10 cm), és a panaszok általában 48 órával a humán chorialis gonadotropin stimuláció után jelentkeznek hasi fájdalom, hányinger vagy hasmenés formájában. A következő napokban az értágulat következtében nagy mennyiségű fehérjedús exsudatum halmozódik fel elsősorban a hasüregben, de akár a pleuraürben és a pericardiumban is. Az ascites és hydrothorax dyspnoét és tachycardiát, a pericardialis folyadék szívtamponádot okozhat.⁸ A folyadékextravasatio és a csökkent keringő volumen azotaemiát, súlyosabb esetben anuriát okoz. A véralvadási rendszer a trombotikus tényezők irányába tolódik el, így trombózis, tüdőembólia is kialakulhat.^{8, 19} A diagnosztikát segítheti a laborvizsgálat során észlelt haemokoncentráció, leucocytosis, hyponatraemia, hypokalaemia és beszűkült vesefunkció. Képzővizsgálatok közül elsőként a hasi ultrahangvizsgálat választandó, amelylyel a megnagyobbodott ovarium (>10 cm), számos tüsző és ascites is látható.¹⁹ Az OHSS ellátása nagy odafigyelést és multidiszciplináris megközelítést igényel. Fontos a beteg intenzív monitorozása, szükség szerint a hasüregi vagy mellkasi folyadék lebocsátása, albumininfúziók és vízhajtók adása, a trombózis profilaxisa és az ionpótlás. Az OHSS megelőzésére számos klinikai vizsgálat irányult, amelyek közül elsősorban a gonadotropin releasing hormon agonisták, a ketoconazol, valamint a prednison és metformin együttes alkalmazása tűnik ígéretesnek.⁸ A legfontosabb azonban a korábban említett rizikócsoporthoz azonosítása és gondos követése a stimulációt követően.^{8, 19}

Immunológiai eredetű ascites

A szisztémás autoimmun betegségek leginkább a peritoneumot is érintő polyserositis révén, valamint a tápcsatornát ellátó kis és közepes erek vasculitisének szövődményeként vezethetnek hasüregi folyadékképződéshez. Az ilyen módon keletkező ascites általában nem jelentős mennyiségű, és külön terápiát sem igényel, az alapbetegség eredményes kezelésével megszüntethető.

A *polyarteritis nodosa* (PAN) több szervrendszert is megtámadó nekrotizáló vasculitis. Az esetek mintegy 33–52%-ában az emésztőrendszert is érinti, hasi fájdalmat, hányást, de akár bélelhalást, perforációt is okozhat.²⁶ Tápcsatornai manifesztáció esetén a betegek 50%-a akut műtétre szorul, ekkor a halálozás mintegy 12,5%.²⁷ Klinikailag jelentős ascites megjelenése ritka szövődmény, általában hasi ultrahangvizsgálat során mellékleteként kerül leírásra. A PAN diagnózisa elsősorban klinikai, típusos esetben bőr- (purpura, livedo reticularis, subcutan nodulusok, nekrotikus fekélyek) és perifériás idegrendszeri (mononeuritis multiplex) tünetekkel jár, de gyakori a veseérintettség is.²⁵ A PAN kórisméjéhez nincs specifikus laboratóriumi jelző. A különböző szervi manifesztációkat jelző paraméterek mellett differenciáldiagnosztikai szempontból fontos

lehet az ANCA, antinukleáris antitest (ANA), komplement 3 és 4 és a krioglobulin vizsgálata. Az érintett szervekből, szövetekből (bőr, vese) nyert biopszia megerősítheti a PAN diagnózist.²⁵ Szteroid monoterápiával a PAN-ban szenvedő betegek 50%-a remisszióba kerül. Súlyos belső szervek érintettség esetén a szteroidot cyclophosphammiddal együtt szükséges alkalmazni, így a remissziót elérők aránya akár 90% is lehet.²⁷

A szisztémás autoimmun betegségek között kiemelt jelentőségű *szisztémás lupus erythematosus*ban (SLE) ugyancsak előfordulhat ascites. Az SLE diagnosztikai kritériumrendszere magába foglalja a bőr, nyálkahártyák, ízületek, savós hárttyák, vese, vérképző rendszer és az idegrendszer érintettségét.⁵⁰ A betegség rendkívül változatos klinikai képet mutat, s a kritériumokon kívül más szerveket is érinthet. Gyomor-bél rendszeri érintettségére utalhat a hányinger, hányás, anorexia és a hasi fájdalom.¹⁸ A tünetek háttérben elsősorban a mesenterialis erek vasculitise áll, amely megnyilvánulhat akut pancreatitis, appendicitis, lupus enteritis vagy akár hepatobiliaris betegség formájában, s valamennyi kóros állapotot kísérheti ascites.¹⁸ A súlyosabb esetben kialakuló ischaemiás colitist már jelentősebb mennyiségű hasüregi folyadékképződés jellemzi, a folyamat akár bélelhaláshoz, perforációhoz is vezethet.¹⁸ A primer lupus peritonitis az SLE ritka szövődménye, általában ascites nélkül jelentkezik, és jól reagál kortikoszteroidra, de rapidan is kialakulhat, nagyfokú hasvízkór kíséretében. Ascites ritkán (2,4–4,7%) „lupoid hepatitis” talaján is előfordulhat.⁸ SLE-ben szenvedő betegeknél krónikus ascitist okozhat szívelégtelenség, konstriktív pericarditis, nephrosis szindróma (lupus nephritis), fehérjevesztő enteropathia és lupus peritonitis is.¹⁸ Az ischaemiát okozó vasculitis diagnosztikájában a mesenterialis CT- vagy MR-angiográfia nyújthat segítséget.⁵⁰ Az ascitesmintában alacsony a komplementszint, pozitív az ANA és a dsDNS elleni antitest, ezeket azonban hasüregi folyadékból rutinszerűen nem vizsgáljuk.¹⁸ Aktív SLE-ben észlelt ascites jól reagál kortikoszteroid- és hidroxichloroquin-kezelésre, de ha a háttérben vasculitis áll, cyclophosphamid alkalmazása mindenképpen szükséges.⁶⁰

Az ismeretlen etiológiájú *Behçet-szindróma* jellegzetes klinikai tünetei közé tartoznak a szájüregi visszatérő aphthák (>3/év), a genitális bőrfekélyek, a szemtünetek (uveitis, retina vasculitis) és a bérelváltozások (erythema nodosum, pseudofulliculitis, acneiform nodusok).⁵⁸ Emellett azonban előfordulhatnak a betegnél ízületi panaszok, tromboflebitis migrans, központi idegrendszeri tünetek, valamint tüdő- és veseérintettség is.⁵⁸ A halálozás döntő többsége vascularis szövődménnyel, artériás vagy vénás elzáródással kapcsolatos.³⁵ A vena hepatica trombózisa (Budd–Chiari-szindróma) az alapbetegség egyébként alacsony (3–4%-os) mortalitását 61%-ra növeli.⁵⁸ A Budd–Chiari-szindróma miatt portalis hypertonia és következményes ascitesképződés lép fel. A diagnózishoz hasi és vénás Doppler-ultrahangvizsgálat, bizonytalan esetben CT-

angiográfia szükséges. Kezelési lehetőséget a portocavalis shunt műtét jelent.⁴⁷ Amennyiben a shunt nem működik, illetve a v. portae trombózisa vagy fulmináns hepatitis alakul ki, úgy orthotopicus májtranszplantáció jön szóba.⁴⁷ A Behçet-szindrómára jellemző nagy trombembóliás kockázat miatt élethosszig tartó antikoaguláns terápia indokolt.⁴⁷

Ascites képződhet az immunrendszer egyik örökletes betegségének következményeként is. A *hereditaer angioneuroticus oedema* (HANO) a komplementrendszer aktivációjának gátlásáért felelős komplement 1 észteráz inhibitor (C1-INH) hiányából adódó autoszomalisan domináns öröklődésű betegség, amely bradikininmediált angiooedemával jár.⁴⁵ A betegségre jellemző, hogy valamely triggert (pl. mechanikus stimulust) követően oedema jelentkezik, amely érintheti a bőrt és a nyálkahártyákat, pl. a gége, a légutakat vagy a tápcsatornát.⁴⁶ I-es típusú HANO esetén alacsony a C1-INH-szint és az enzimaktivitás, míg II-es típus esetén normális a C1-INH-szint, viszont alacsony az enzimaktivitás.⁴⁶ A betegek 43–93%-ának hasi panaszja jelentkezhet, kb. 50%-ának visszatérő hasi fájdalom van.²⁹ Tápcsatornai érintettségre utalhat még a hasi görcs, hányás vagy hasmenés is. Valamennyi tünet hátterében részleges vagy teljes béloccusiót okozó bélhali oedema áll. A vékonybelet érintő oedema gyakran társul ascitisszel.²⁹ Az angiooedemás rohamokat általában valamely külső hatás vagy életeseemény váltja ki, pl. stressz, trauma, fertőzés, orvosi beavatkozás (fogászat, műtét, endoszkópia) vagy gyógyszerhatás.²⁹ A betegség kórisméjében a legfontosabb, hogy gondolkodnunk kell rá, ha kortikoszteroidra és antihisztaminra nem reagáló angiooedemában szenvedő beteggel találkozunk. Akut megjelenési formáiban gyakran esik át a beteg sürgősségi műtéti és egyéb invazív beavatkozásokon. A kórtörténet és a családi anamnézis alapos felvétele már felvetheti a HANO gyanúját, amelyet a fizikális vizsgálat során észlelt bőr- vagy nyálkahártyatünetek, illetve a képalkotókkal látott bélhali oedema megerősíthet. Utóbbi kimutatására a hasi ultrahangnál érzékenyebb a hasi CT-vizsgálat.¹⁶ Endoszkópos beavatkozás rohamot provokáló hatása miatt kerülendő. A HANO diagnózisát támasztja alá a szérumban alacsony C1-INH- és komplement 4 szintje, illetve a csökkent C1-INH-aktivitás.²⁹ A betegség terápia az akut fázis kezeléséből és a rohamok megelőzéséből áll. Akut roham esetén a beteg keringésének stabilizálását követően, amennyiben elérhető, parenterális C1-INH-koncentrátum adása indokolt, hiányában friss fagyasztott plazma transzfúziója és antifibrinolyticus kezelés alkalmazható.²⁹ A rohamok megelőzésében fontos a provokáló tényezők kiküszöbölése mellett a rövid és hosszú távú profilaktikus terápia beállítása. Ha a beteg kórelőzményében súlyos, életet veszélyeztető vagy gyakori (hetente, havonta jelentkező) rohamok szerepelnek, akkor hazánkban orális antifibrinolyticumok és androgénszármazékok (danazol) állnak rendelkezésre.²⁹ Műtéti vagy diagnosztikus beavatkozások előtt

rövid távú profilaxisra van szükség, amely történhet az emelt dózisban alkalmazott előbb említett készítményekkel, vagy ahol elérhető, parenterális C1-INH-koncentrátum adásával.²⁹ Terhesség alatt és pubertáskorban profilaktikusan alkalmazható a nanofiltrált humán C1-INH-koncentrátum Cinryze,²⁹ amely hazánkban jelenleg még nincs forgalomban. A HANO-ban szenvedő betegek nyilvántartását és kezelését Magyarországon erre kijelölt centrum végzi.

Táplálkozási és felszívódási zavarokhoz társuló ascites

A fehérje- és energiahiány a krónikus májbetegségek egyik leggyakoribb következménye, ugyanakkor proteín-energia malnutritio révén albuminhiány más betegségekben is kialakulhat. Az ascites képződésének patomechanizmusa ezen esetekben elsősorban a fehérje- és következményes albuminhiányból adódóan a kolloidozmotikus nyomás csökkenése.

A fehérjehiány oka lehet alultápláltság, a per os táplálékbevitel elégtelensége. *Marasmus* esetén általános éhezéstről van szó, vagyis a szervezet összességében kevés táplálékhoz jut. *Kwashiorkor*ban szelektív proteínhiány lép fel a bevitt táplálék minőségi hiányossága miatt, amely steatosishoz és asciteshez vezethet.⁴⁸ Malnutritio veszélye áll fenn, ha az egyén tudatos fogyókúra nélkül három hónapon belül elveszíti kiindulási testsúlyának 10%-át, illetve ha a testtömegindex (body mass index, BMI) <18,5 kg/m².⁴⁸ Általános alultápláltság az alacsony szocioökonómiai státuszú népességben, illetve krónikus senyvesztő betegségben (szívelegtelenség, krónikus obstruktív tüdőbetegség, veseelegtelenség, daganatok stb.) szenvedőknél gyakori.^{24, 48} A fentiekén kívül pszichiátriai kórképek, különösen az *anorexia nervosa* járhat súlyos malnutritióval. Az elsősorban nőknél előforduló, de egyre gyakrabban férfiakat is érintő súlyos testképzavar miatt a beteg egyén kövérnek érzi magát és megtagadja az evést, akár önhánytatást is végez.⁴⁰ A malnutritio diagnózisa anamnéziszívételén és fizikális vizsgálaton alapszik, amelyet a laborvizsgálatok során látható elektrolit-, vérékép- és májfunkciós zavarok megerősíthetnek. Kezelése szupportív, elsősorban roborálás, illetve indokolt esetben pszichoterápia.^{24, 40}

Fehérjehiányhoz, és súlyos esetben akár ascitesképződéshez is vezethet a *fehérje maldigestio*, különösen krónikus pancreatitis esetén, amikor a hasnyálmirigy exokrin működésének zavara miatt elégtelen a bélben a fehérjelebontás. Ha az emésztés akadálytalanul is zajlik, a lebontott peptidok felszívódásával még lehet probléma. *Malabsorptiós zavarok* esetén a bélnyálkahártya funkciója károsodik, ritkán veleszületett, gyakrabban szerzett enzimdefektus vagy akut és krónikus gyulladáshoz vezet. ^{6, 9} Ekkor a vékonybél-nyálkahártya direkt károsodása nemcsak elégtelen felszívódáshoz, hanem a folyamatosan elhaló és leváló nyálkahártyadarabok révén *fehérjevesztő enteropathiá-*

hoz is vezet, amely fokozza a szervezet fehérjehiányát. Így okozhat proteinhiányt és akár ascitest valamennyi vírusos vagy bakteriális enteritis, parazitaferőzés, eosinophil enteritis, Crohn-betegség, coeliakia, Whipple-kór, SLE vagy amyloidosis.^{6,9} A malabsorptio lehet iatrogén is, pl. nagyobb bélreszekciók utáni rövidbél-szindróma esetén.⁹ A nyirok- és vérkeringés károsodása következtében (pl. vasculitisekben) a felszívódott peptidok transzportja is sérül. A felszívódási zavarok diagnosztikája elsősorban a jó anamnézis felvételén és részletes fizikális vizsgálaton alapszik. Ezt a laborvizsgálatok (elektrolitok, lipidek, májfunkció, vércép, vasforgalmi paraméterek meghatározása stb.) egészítik ki. A klinikai gyanút funkcionális vizsgálatokkal (orális vasterhelés, hidrogénkilégzési teszt stb.) megerősíthetjük, de definitív diagnózishoz a képalkotókkal, elsősorban endoszkópia (gasztroduodenoszkópia és vékonybélkapcszula) során látott morfológiai eltérések és biopsziával nyert szövettani elemzések vezethetnek.⁶ A kezelés a fehérjehiány súlyosságától és tüneteitől függően parenterális és per os fehérjepótlásból, valamint a malabsorptióhoz vezető betegség oki terápiájából áll.⁹

Pancreatogen ascites

A hasnyálmirigy betegségei közül mind az *akut* vagy *krónikus pancreatitis* (összes hasvízkóros eset 3-4%-a), mind a *rosszindulatú pancreastumor* (ascites 2-3%-a) járhat hasüregi folyadékképződéssel.^{21,63} A kórismét az adott betegség diagnosztikája mellett segítheti a hasüri folyadék amiláz tartalmának meghatározása, amely pancreatogen ascitesben >1000 IU/ml, az SAAG <1,1 g/dl és a teljes fehérjetartalom >3 g/dl.²¹ A kezelésben az alapbetegség terápiáján kívül a ductus pancreaticus sérülése esetén stentbehelyezés, illetve szomatostatinanalógok alkalmazása jön szóba.²¹

Eosinophil gastroenteritis okozta ascites

Az eosinophil enteritis ritka, tisztázatlan etiológiájú betegség, amelyet gastrointestinalis tünetek mellett a tápcsatorna valamely szakaszának (leggyakrabban gyomor és vékonybél) eosinophil sejtes infiltrációja jellemez, és az eosinophilia minden más oka kizárható. Ez idáig kb. 300 esetet tart számon az irodalom, ezért ritásánál fogva sem egységes diagnosztikus, sem terápiai algoritmus nem létezik.⁴ A tápcsatorna szöveti rétegeinek eosinophil érintettsége alapján három típus, a mucosalis, a muscularis és a serosalis forma különíthető el. Utóbbi exsudatio révén vezethet hasüregi folyadékképződéshez.⁴³ Diagnosztikája nehéz, de gyomor-bél rendszeri tünetek (pl. hányás, hasmenés, hasi fájdalom), eosinophilia és ascites jelenlétekor, amennyiben más kórok kizárható, erre kell gondolnunk. A pontos kóreredet tisztázatlan, kialakulásában elsősorban allergiás és atópiás tényezőknek tulajdonítanak szerepet.⁴ Kezelésében lokális szteroidok mellett leukotriénantagonistákkal és antihisztaminokkal jó hatás érhető el.⁴

Fertőzéshez társuló ascites

A fertőzés okozta ascites esetén leggyakoribb kórok a *tuberculosisban* (tbc) haematogen disszemináció útján kialakuló peritonitis tuberculosa. A tbc előfordulása napjainkban is világszerte nő, mortalitása mintegy 6%-os.³¹ A peritonitis tuberculosa általános tünetei (hasi fájdalom vagy diszkomfort, ascites, fogyás, hepatosplenomegalia) révén komoly differenciáldiagnosztikai problémát okozhat.³¹ Tuberculosisra utalhat, ha a hasüregi folyadékban lymphocytatúlsúlyt látunk és az SAAG >1,1 g/dl, illetve 3 g/dl-nél több fehérjét tartalmaz.¹⁷ Több esetben mutattak ki a szérumban jelentősen emelkedett cancer antigén 125 (CA-125-) szintet tbc-ben.⁶² Képkalkotóval felfedezett hasüregi térfoglalás és elevált szérum-CA-125-szint esetén az ovariumtumor mellett gondolnunk kell tuberculotikus granuloma jelenlétére is, amely laparoszkópos szövettani és mikrobiológiai mintavétellel tisztázható, így elkerülhető a szükségtelen laparotomia. A peritonitis tuberculosa diagnózisa az ascites bakteriológiai vizsgálatán alapul. Kezelése megegyezik a tbc terápiájával, amely 2 hónapig isoniazid, rifampicin, pyrazinamid és ethambutol kombinációt, majd 4-7 hónapig isoniazid és rifampicin együttes alkalmazását jelenti.⁶³ Mortalitása 50% feletti, hajlamosító tényezőként a cirrhosis, diabetes, peritonealis dialízis, a szerzett immunhiányos szindróma (AIDS) és más immun-suppresszív állapotok emelendők ki.⁶³

Ritkábban *nemi úton terjedő betegségek* is okozhatnak ascitest, pl. Chlamydia trachomatis és különböző gombafertőzések. Ezek diagnosztikája leginkább tenyésztésen alapul, kezelése az adott kórokozóra célzott antimikrobás terápiát jelenti. Immunsuppresszív állapotok, pl. *AIDS* és *szisztémás szteroidkezelés* esetén ascites megjelenésekor mindig gondolnunk kell infekcióra is, így elengedhetetlen a mikrobiológiai mintavétel.⁶³

Malignus betegségekhez társuló ascites

Az ún. malignus ascites lehet *perifériás eredetű*, amikor a daganatsejtek közvetlenül a hashártyát szűrik be, tehát a carcinosis részjelensége, pl. gyomor- vagy vastagbélrák esetén. Ekkor a daganatsejtek fehérjedús váladéka a folyadék, amely így értelemszerűen exsudatum. Hasonló módon alakulhat ki hasvízkór ovariumcarcinomában is, amikor a tumorsejtek ún. 1-es típusú angiotenzin-II-receptorokat (AT1R) expresszálnak, így angiotenzin-II révén serkentik a tumornövekedést, érújdonszövetképződést és peritonealis terjedés révén az ascitesképződést is.⁶³ Kezelésében eredményesek lehetnek az AT1R-gátlók.⁵⁹ A diagnosztikát a tumor-marker-vizsgálatokon (CA-125) kívül segítheti az érederetű endothel növekedési faktor mennyiségének mérése, amely mintegy 45-ször nagyobb, mint cirrhosisban.⁶³ Ritkán jóindulatú petefészek-daganatokban is kialakulhat ascites, s ha ezt hydrothorax kíséri, Meigs-szindrómáról beszélünk. A vérszérum CA-125-szintje

ekkor is emelkedett lehet,⁷ így a malignus ovariumtumor kizárása feltétlenül indokolt. Differenciáldiagnosztikai szempontból a képkalkotók nem specifikusak, a kórisméhez ovariumbiopszia szükséges. (Meigszindróma esetén a szövettani vizsgálat benignus ovariumfibromát mutat).⁴² A testüregi folyadékképződés patomechanizmusa nem tisztázott, egyes teóriák szerint közvetlenül a fibroma termeli, illetve a nyirokkeringés akadályozása következtében alakul ki.⁴¹ Más feltételezés szerint a gyulladáshoz vezető citokineknek van szerepe.¹ Tény azonban, hogy a tumor eltávolításával az ascites és a hydrothorax is megszűnik.⁴²

Centrális malignus acitest okozhatnak a májattétet adó vagy vena portaeba terjedő rosszindulatú daganatok. Ha a tumorsejtek betörnek a nyirokkeringésbe, akkor *nyirokeredetű malignus ascites*ről beszélünk.⁶³ Ritkán *primer peritonealis daganat* áll a hasvízkór hátterében, pl. mesenchymalis tumorok, angiosarcoma esetén. A hasüregi folyadékképződést okozó malignus lymphoma ritka. A non-Hodgkin-lymphomák kb. 10%-a érinti a gyomor-bél rendszert, s azok 8–21%-a multifokális.³³ A malignus lymphomák kb. negyede primeren tápcsatornai lymphoma, amelyek leggyakrabban a gyomorban és a vékonybélben helyezkednek el, mindössze 10–20% vastagbél-kiindulású.³⁴ A multiplex szervi infiltrációt mutató, disszeminált peritonealis lymphoma vagy más néven peritonealis lymphomatosis ritka entitás. Tünettanilag és morfológiailag is hasonló megjelenést mutathat a peritonitis tuberculosa, a mesothelioma és a fibromatosis.⁵⁴ Elkülönítésük csak szövettani mintavétellel és immunhisztokémiai vizsgálatokkal lehetséges, kezelésük az adott daganatra specifikus terápiát jelenti. A mintavételi módszerek közt a diagnosztikus laparoszkópia mellett egyre inkább teret hódít az endoszkópos ultrahangvezérelt finomtű-biopszia is.³⁴

Kevert kórok

Az ascitesszel járó esetek kb. 5%-ában a hasüregi folyadékképződést egyszerre több betegség együttes fennállása okozza, pl. májcirrhosis és tbc, májcirrhosis és hepatocellularis carcinoma, vagy májcirrhosis és más fertőzés, illetve daganat esetén.⁶³

Egyéb kóros váladék a hasüregben

Biliaris ascites

Az epét tartalmazó ascites általában iatrogén ártalom révén, a ductus cysticus vagy ductus choledochus sérülése miatt jön létre, leggyakrabban cholecystectomiát követően, de kialakulhat májreszekció vagy májtranszplantáció után is. Az epés ascites makroszkóposan zöldes, bilirubinkoncentrációja >6 mg/dl és az ascites-szérumbilirubin gradiens >1.⁵⁵ Kezelése általában endoszkópos (stentek) vagy intervenciós radiológiai módszerekkel (scleroterapia, ablatio) történik.⁶³

Chylosus ascites

A trigliceridben gazdag, tejszerű szabad hasi folyadékot chylosus ascitesnek nevezzük. A *primer chylosus ascites* ritkán, elsősorban congenitalis lymphaticus dysplasiák esetén jön létre.⁵⁷ A nyirokkeringés egyéb eredetű elzáródása (pl. neoplasia, gyulladás, külső kompresszió) vagy sérülése (pl. műtét, trauma) esetén *szekunder nyirokascites* alakulhat ki.¹¹ A chylosus ascites leggyakoribb oka valamely retroperitonealis műtét kapcsán a nyirokrendszer és a cisterna chyli sérülése, melynek morbiditása nagy.⁵ Az ascitesből történő mintavétel nem mellőzhető. A tejszerű váladék makroszkóposan jellegzetes képet ad, fajsúlya >1020, zsírtartalma 0,4–4%-os, ezen belül is a trigliceridkoncentráció >110 mg/dl.⁶³ A nyirokrendszerbeli elzáródás okának és helyének kiderítésében a képkalkotó vizsgálatok segíthetnek. A hasi ultrahang- és CT-vizsgálat csupán az ascites tényét képes megállapítani, így szükség lehet limfoszcintigráfiára vagy zsíroldékony kontrasztanyaggal végzett hasi CT-re is.⁵¹ Bizonytalan eredetű nyirokcsorgás esetén azonban a klinikai gyakorlatban utóbbiak helyett inkább diagnosztikus laparoszkópia végzendő.⁵¹ A konzervatív kezelés alacsony zsírtartalmú, közepesen hosszú láncú triglicerideket tartalmazó étrenden alapul, amellyel hetek, hónapok alatt visszafogható az ascitesképződés.⁵ Kiegészítő terápiaként a szomatostatinanalogok (octreotid) csökkentik a zsírfel szívódást és fokozzák a nyirokkeringést, hatásuk 24–72 óra alatt alakul ki.³⁶ A kezelés részét képezi az ismételt paracentesis, amely azonban prolongálja a nyirokascites termelődését, illetve növeli a fertőzés kockázatát.³⁶ Ha a konzervatív terápia nem hatásos, ahol intervenciós radiológiai módszerként elérhető, limfográfiával lokalizálható a nyirokvesztési forrás, és scleroterapiát alkalmazva egyben lehetőség nyílik annak zárására is.⁵ Leggyakrabban azonban sebészi beavatkozásra van szükség, amely peritoneovenosus shuntök, valamint transjugularis intrahepaticus portoszisztémás shunt kialakításából áll.^{5, 36}

Véres ascites

A haemorrhagiás ascites vörösvérsejt-tartalma >50 000/mm³. Női páciensben megjelenő véres hasüregi folyadék esetén mindig felmerül annak nőgyógyászati eredete. Az akut kórképek (pl. méhen kívüli terhességben tubaruptura) mellett krónikus betegségek is járhatnak véres hasi folyadékképződéssel. Endometriosisban ezzel elsősorban akkor kell számolnunk, ha az ectopiás méhnyálkahártya a peritoneumon vagy valamely hasüregi szerv peritonealis felszínén implantálódik.⁶⁴ A jelentős folyadékképződés a betegség mechanizmusából (hormondependencia, retrográd menstruáció) adódóan a menstruációhoz köthető.⁶⁴ Endometriosis gyanúja esetén a diagnosztikus laparoszkópia általában nem elkerülhető. A szérumbilirubin szintjének meghatározása endometriosisban magas szenzitivitású, de

alacsony specificitású,^{23, 64} főleg ovarialis neoplasiák-tól kell elkülöníteni az egyébként benignus kórképet. A haemorrhagiás endometriosis okozta ascites kezelése az alapbetegség terápiájával egyezik.²³

Véres hasüregi folyadék esetén mindig gondolnunk kell malignus folyamatra, elsősorban carcinomatosusra, valamint infekció lehetőségére (tuberculosisra). Haemorrhagiás ascites posztoperatív szövődményként (érsérülés, varratelégtelenség) és baleset során (lép- vagy májruptura) is kialakulhat. Utóbbi diagnosztikájában képalkotó eljárások (hasi CT) segíthetnek, a kezelés műtéti.

Az ascites diagnosztikája

Az ascites kórisméjéhez, mint minden más betegség esetén, nélkülözhetetlen a pontos anamnézisz felvétel és a részletes fizikális vizsgálat. Utóbbi során a hasvízkór csak akkor észlelhető, ha a hasüregi folyadék mennyisége legalább 1500 ml. Az ennél kisebb mennyiségű ascites diagnosztikájának „arany standardja” a hasi ultrahangvizsgálat, amellyel akár 100 ml folyadék is kimutatható.^{63, 65}

A kórok tisztázásához elengedhetetlen a vérszérum laboratóriumi elemzése, annak részeként a vérkép, máj-, vese- és pajzsmirigyfunkció, elektrolitok, véralvadási paraméterek, illetve az összfehérje- és albuminszint meghatározása, szükséges továbbá vizeletvizsgálat, valamint indokolt esetben vírusszeroológiai, autoimmun és tumormarker vizsgálatok elvégzése.

Újonnan kialakuló vagy rosszabbodó ascites esetén diagnosztikus paracentesist kell végeznünk, majd a punktatúmnak kémiai, citológiai és bakteriológiai vizsgálatára kerül sor. Minden esetben szükséges a minta fehérvérsejtszámának, fehérjetartalmának és albuminkoncentrációjának meghatározása. Spontán bakteriális peritonitis áll fenn, ha a fehérvérsejtszám (polimorfonukleáris sejtek, PMN) 250/mm³ feletti, amelyet a minta bakteriológiai tenyésztése megerősíthet. A teljes fehérjetartalom meghatározásán alapuló korábbi felosztás (exsudatum vagy transsudatum) helyett a szérum-ascites albumin gradiens (SAAG) használatos, amely a patomechanizmust illetően informatívabb.⁵⁶ A SAAG úgy számolható, hogy az ascites albumintartalmának értékét kivonjuk az azonos napon vett szérum-minta albuminértékéből.³⁹ Portalis hypertóniára utal, ha ez az érték >1,1 g/dl.⁵⁹

A kötelező ascitesvizsgálatok mellett indokolt esetben lehetőségünk van az ascites vörösvérsejtszámának, bilirubin-, amiláz-, koleszterin-, triglicerid-, laktádehidrogenáz- és glükózkoncentrációjának mérésére is (2. táblázat). Klinikai adatok támasztják alá a hasüregi folyadék koleszterintartalmának és carcinoembrionális antigén koncentrációjának összefüggését malignus betegségekkel. Előbbi 1,21 mmol/l, illetve 45 mg/100 ml, utóbbi 2,5 ng/l felett utal daganatra.^{20, 22} Az egyéb kémiai markerek a ritkább kórismék diagnosztikáját segíthetik, amelyeket az adott betegségekkel kapcsolatosan említettünk.

2. táblázat. Az ascites vizsgálata (McGibbon és munkatársai nyomán³⁹)

Kötelezően elvégzendő vizsgálatok

Albumin- és összfehérje-tartalom → SAAG-számítás

Sejtszám és megoszlás → PMN-számítás

Fertőzés gyanúja esetén elvégzendő vizsgálatok

Gram-festés

Leoltás – lehetőség szerint még ágy mellett, hemokultúrák táptalajba

Opcionális vizsgálatok feltételezett diagnózis megerősítésére

LDH és glükóz mérése – másodlagos peritonitis gyanúja esetén

Amiláz-tartalom – pancreatitis gyanúja esetén

Bilirubintartalom – bilieris traktus sérülésének gyanúja esetén

Trigliceridkoncentráció – chylosus ascites esetén

Ziehl-Neelsen-festés – saválló pálcák kimutatása tbc gyanúja esetén

Citológia – malignus betegség gyanúja esetén

SAAG: szérum-ascites albumin gradiens

PMN: polimorfonukleáris sejtek

A paracentesiskor nyert minta bakteriológiai tenyésztését minden újonnan kialakult vagy súlyosbodó ascites esetén kötelező elvégezni.⁶³ A hagyományos táptalajba történő leoltás az esetek felében ad pozitív eredményt, de a siker 80%-ra növelhető, ha már ágy mellett hemokultúrák palackba történik a mintavétel.³⁹

Daganatos betegség gyanújakor a minta citológiai vizsgálata is elvégzendő. Az értékelésnél zavaró tényező lehet a peritonitis, illetve a kemo- vagy radioterápia során leváló atípusos mesothelsejtek.²² A negatív eredményt adhat, ha a minta kevés tumorsejtet tartalmaz, vagy tárolási hibából fakadóan a daganatsejtek autolízisnek indulnak.^{20, 22} A hibafaktorokból adódóan a citológiai vizsgálat szenzitivitása malignus betegség esetén mindössze 50–70%,^{20, 22} hepatocellularis ascites, májjáttétek és lymphoma okozta chylosus ascites esetén csupán 6–13%, de carcinomatosissnál akár 97% is lehet.³⁹

Következtetés

A nem májbetegségekhez társuló hasvízkór eredetének felismerése és az alapbetegség kezelése a mindennapi belgyógyászati orvoslás részét képezi, ugyanakkor gyakran nehézségekbe ütközik. Összefoglalónk célja felhívni a figyelmet a kórkép fontosságára, a differenciáldiagnosztika buktatóira és nem utolsósorban segítséget nyújtani a különböző kórformák elkülönítésében.

Irodalom

1. **Abramov Y, Anteby SO, Fasouliotis SJ, Barak V:** The role of inflammatory cytokines in Meigs' syndrome. *Obstet Gynecol* 2002; **99:** 917–919.
2. **Asher CR, Klein AL:** Diastolic heart failure: restrictive cardio-

- myopathy, constrictive pericarditis and cardiac tamponade: clinical and echocardiographic evaluation. *Cardiol Rev* 2002; **10**: 214-229.
3. **Bacon BL**: Cirrhosis and its complications. In: Harrison TR (szerk.): *Harrison's principles of internal medicine*. 18th ed. McGraw-Hill Book Company, New York, 2011; 2592-2603.
 4. **Baig M, Qadir A, Rasheed J**: A review of eosinophilic gastroenteritis. *J Natl Med Assoc* 2006; **98**: 1616-1619.
 5. **Baiocchi G, Faloppa CC, Araujo RLC, Fukazawa EM, Kumagai LY, Menezes ANO, Badiglian-Filho L**: Chylous ascites in gynecologic malignancies: case report and literature review. *Arch Gynecol Obstet* 2010; **281**: 677-681.
 6. **Banai B**: A vékonybél betegségei. In: Tulassay Zs (szerk.): *A Belgyógyászat alapjai*. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2007; 884-900.
 7. **Benjapibal M, Sangkarat S, Laiwejpithaya S, Viriyapak B, Chaopotong P, Jaishuen A**: Meigs' syndrome with elevated serum CA 125: case report and review of the literature. *Case Rep Oncol* 2009; **2**: 61-66.
 8. **Binder HJ, Ditttrich R, Einhaus F, Krieg J, Müller A, Strauss R, Beckmann MW, Cupisti S**: Update on ovarian hyperstimulation syndrome: Part 2 – Clinical signs and treatment. *Int J Fertil Womens Med* 2007; **52**: 69-81.
 9. **Binder HJ**: Disorders of absorption. In: Harrison TR (szerk.): *Harrison's principles of internal medicine*. 18th ed. McGraw Hill Book Company, New York, 2011; 2460-2476.
 10. **Bonvalet JP, David R, Baglin A, Hatt PY**: Myxedema with inappropriate antidiuresis and hyperaldosteronism. *Ann Med Interne* 1970; **121**: 949-955.
 11. **Browse NL, Wilson NM, Russo F, al-Hassan H, Allen DR**: Aetiology and treatment of chylous ascites. *Br J Surg* 1992; **79**: 1145-1150.
 12. **Cameron JS**: The nephrotic syndrome and its complications. *Am J Kidney Dis* 1987; **10**: 157-171.
 13. **Cardenas A, Arroyo V**: Management of ascites and hepatic hydrothorax. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; **21**: 55-75.
 14. **Chatterjee K, Alpert J**: Constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy: Similarities and differences. *Heart Fail Monit* 2003; **3**: 118-126.
 15. **Chinnaiyan KM, Leff CB, Marsalese DM**: Constrictive pericarditis versus restrictive cardiomyopathy: Challenges in diagnosis and management. *Cardiol Rev* 2004; **12**: 314-320.
 16. **De Backer AI, De Schepper AM, Vandevenne JE, Schoeters P, Michielsen P, Stevens WJ**: CT of angioedema of the small bowel. *AJR Am J Roentgenol* 2001; **176**: 649-652.
 17. **Dülger AC, Karadas S, Mete R, Türkdogan MK, Demirkiran D, Gültepe B**: Analysis of cases with tuberculous peritonitis: A single-center experience. *Turk J Gastroenterol* 2014; **25**: 72-78.
 18. **Ebert EC, Hagspiel KD**: Gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Clin Gastroenterol* 2011; **45**: 436-441.
 19. **Geisthövel F, Christ L, Haibt L, Ochsner A**: Assisted reproductive techniques: risks, contraindications, prognostic factors, therapeutic strategies. *Andrologia* 2003; **35**: 168-169.
 20. **Gerbes AL, Jüngst D, Xie YN, Permanetter W, Paumgartner G**: Ascitic fluid analysis for the differentiation of malignancy-related and nonmalignant ascites. Proposal of a diagnostic sequence. *Cancer* 1991; **68**: 1808-1814.
 21. **Gomez-Cerezo J, Barbado Cano A, Suarez I, Soto A, Rios JJ, Vazquez JJ**: Pancreatic ascites: study of therapeutic opinions by analysis of case reports and case series between the years 1975 and 2000. *Am J Gastroenterol* 2003; **98**: 568-577.
 22. **Gulyás M, Elek G, Molnár M, Szollár L**: Az ascites tumordiagnosztikája: citológiai, carcinoembryonalis antigén- és koleszterinvizsgálat. *Magyar Belorvosi Archivum* 1997; **3**: 312-317.
 23. **Gungor T, Kanat-Pektas M, Ozat M, Zayifoglu Karaca M**: A systematic review: endometriosis presenting with ascites. *Arch Gynecol Obstet* 2011; **283**: 513-518.
 24. **Heimbürger DC**: Malnutrition and nutritional assessment. In: Harrison TR (szerk.): *Harrison's principles of internal medicine*. 18th ed. McGraw Hill Book Company, New York, 2011; 605-612.
 25. **Hernandez-Rodriguez J, Alba MA, Prieto-Gonzalez S, Cid MC**: Diagnosis and classification of polyarteritis nodosa. *J Autoimmun* 2014; **48-49**: 84-89.
 26. **Hervé F, Héron F, Levesque H, Marie I**: Ascites as the first manifestation of polyarteritis nodosa. *Scand J Gastroenterol* 2006; **41**: 493-495.
 27. **Howard T, Ahmad K, Swanson JA, Misra S**: Polyarteritis nodosa. *Tech Vasc Interv Radiol* 2014; **17**: 247-251.
 28. **Humphreys MH**: Mechanisms and management of nephrotic oedema. *Kidney Int* 1994; **45**: 266-281.
 29. **Jalaj S, Scolapio JS**: Gastrointestinal manifestations, diagnosis and management of hereditary angioedema. *J Clin Gastroenterol* 2013; **47**: 813-823.
 30. **Ji JS, Chae HS, Cho YS, Kim HK, Kim SS, Kim CW, Lee CD, Lee BI, Choi H, Lee KM, Lee HK, Choi KY**: Myxedema ascites: Case report and literature review. *J Korean Med Sci* 2006; **21**: 761-764.
 31. **Karanikas M, Konstantinos P, Zarogoulidis P, Mitrakas A, Touzopoulos P, Lyratzopoulos N, Kouklakis G, Courcoutsakis N, Polychronidis A**: Tuberculosis in the peritoneum: not too rare after all case. *Rep Gastroenterol* 2012; **6**: 369-374.
 32. **Kim SW, Frokiaer J, Nielsen S**: Pathogenesis of oedema in nephrotic syndrome: Role of epithelial sodium channel. *Nephrology* 2007; **12**: 8-10.
 33. **Kim YS, Cho OK, Song SY, Lee HS, Rhim HC, Koh BH**: Peritoneal lymphomatosis: CT findings. *Abdom Imaging* 1998; **23**: 87-90.
 34. **Kocjan G**: Cytological and molecular diagnosis of lymphoma. *J Clin Pathol* 2005; **58**: 561-567.
 35. **Koc Y, Güllü I, Akpek G, Akpolat T, Kansu E, Balkanci F, Akkaya S**: Vascular involvement in Behcet's disease. *J Rheumatol* 1992; **19**: 402-410.
 36. **Leibovitch I, Mor Y, Golomb J, Ramon J**: The diagnosis and management of postoperative chylous ascites. *J Urol* 2002; **167**: 449-457.
 37. **Maiya M**: Diagnosis of ascites – Pearls and pitfalls. *Medicine Update* 2011; 385-387.
 38. **Masui T, Finck S, Higgins CB**: Constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy: evaluation with MR imaging. *Radiology* 1992; **182**: 369-373.
 39. **McGibbon A, Chen GI, Peltekian KM, Veldhuyzen von Zanten S**: An evidence-based manual for abdominal paracentesis. *Dig Dis Sci* 2007; **52**: 3307-3315.

40. **Mehler PS, Krantz MJ, Sachs KV:** Treatments of medical complications of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Eat Disord* 2015; **3**: 15.
41. **Meigs JV, Armstrong SH, Hamilton HH:** A further contribution to the syndrome of fibroma of the ovary with fluid in the abdomen and chest: Meigs' syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1943; **46**: 19–41.
42. **Meigs JV:** Pelvic tumors other than fibromas of the ovary with ascites and hydrothorax. *Obstet Gynecol* 1954; **3**: 471–486.
43. **Miyamoto T, Shibata T, Matsuura S, Kagesawa M, Ishizawa Y, Tamiya K:** Eosinophilic gastroenteritis with ileus and ascites. *Intern Med* 1996; **35**: 779–782.
44. **Nemesánszky E:** Az ascites komplex terápiája. *Gyógyszereink* 1998; **48**: 110–115.
45. **Nzeako UC:** Diagnosis and management of angioedema with abdominal involvement: a gastroenterology perspective. *World J Gastroenterol* 2010; **16**: 4913–4921.
46. **Nzeako UC, Longhurst HJ:** Many faces of angioedema: focus on the diagnosis and the management of abdominal manifestations of hereditary angioedema. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; **24**: 353–361.
47. **Orloff LA, Orloff MJ:** Budd-Chiari syndrome caused by Behcet's disease: Treatment by side-to-side portocaval shunt. *J Am Coll Surg* 1999; **188**: 396–407.
48. **Paragh Gy:** Táplálkozási zavarok. In: Tulassay Zs (szerk.): *A Belgyógyászat alapjai*. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2007; 1611–1622.
49. **Parving HH, Hansen JM, Nielsen SL, Rossing N, Munck O, Lassen NA:** Mechanisms of edema formation in myxedema increased protein extravasation and relatively slow lymphatic drainage. *N Engl J Med* 1979; **301**: 460–465.
50. **Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, Bruce IN, Isenberg D, Wallace DJ, Nived O, Sturfelt G, Ramsey-Goldman R, Bae SC, Hanly JG, Sánchez-Guerrero J, Clarke A, Aranow C, Manzi S, Urowitz M, Gladman D, Kalunian K, Costner M, Werth VP, Zoma A, Bernatsky S, Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Jacobsen S, Buyon JP, Maddison P, Dooley MA, van Vollenhoven RF, Ginzler E, Stoll T, Peschken C, Jorizzo JL, Callen JP, Lim SS, Fessler BJ, Inanc M, Kamen DL, Rahman A, Steinsson K, Franks AG Jr, Sigler L, Hameed S, Fang H, Pham N, Brey R, Weisman MH, McGwin G Jr, Magder LS:** Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; **64**: 2677–2686.
51. **Pui MH, Yueh TC:** Lymphoscintigraphy in chyluria, chyloperitoneum and chylothorax. *J Nucl Med* 1998; **39**: 1292–1296.
52. **Révai T:** Nephrosis-syndroma. In: Kakuk Gy (szerk.): *Klinikai nephrológia*. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 2004; 127–137.
53. **Rochling FA, Zetterman RK:** Management of ascites. *Drugs* 2009; **69**: 1739–1760.
54. **Runyon BA, Hoefs JC:** Peritoneal lymphomatosis with ascites. *Arch Intern Med* 1986; **146**: 887–888.
55. **Runyon BA:** Ascitic fluid bilirubin concentration as a key to choleperitoneum. *J Clin Gastroenterol* 1987; **9**: 543–545.
56. **Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, Irving MA, McHutchinson JG:** The serum-ascites albumin gradient is superior to the exsudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 1992; **117**: 215–220.
57. **Servelle M:** Congenital malformation of the lymphatics of the small intestine. *J Cardiovasc Surg* 1991; **32**: 159–165.
58. **Shimizu T, Erlich GE, Inaba G, Hayashi K:** Behcet's disease (Behcet syndrome). *Semin Arthritis Rheum* 1979; **8**: 223–259.
59. **Suganuma T, Ino K, Shibata K, Kajiyama H, Nagasaka T, Mizutani S, Kikkawa F:** Functional expression of the angiotensin II type I receptor in human ovarian carcinoma cells and its blockade therapy resulting in suppression of tumor invasion, angiogenesis and peritoneal dissemination. *Clin Cancer Res* 2005; **11**: 2686–2694.
60. **Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA:** A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999; **38**: 917–932.
61. **Szalay F:** A máj betegségei. In: Tulassay Zs (szerk.): *A belgyógyászat alapjai*. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2007; 962–967.
62. **Thakur V, Mukherjee U, Kumar K:** Elevated serum cancer antigen 125 levels in advanced abdominal tuberculosis. *Med Oncol* 2001; **18**: 289–291.
63. **Tőke J, Tulassay Zs:** Az ascites korszerű kezelése. *Magyar Belorvosi Archivum* 2010; **63**: 419–424.
64. **Ussia A, Betsas G, Corona R, De Cicco C, Koninckx PR:** Pathophysiology of cyclic hemorrhagic ascites and endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2008; **15**: 667–681.
65. **Williams JW, Simel DL:** Does this patient have ascites? How to divine fluid from the abdomen. *JAMA* 1992; **267**: 2645–2648.

Levelezési cím: Dr. Herr-Tóth Ildikó
 Zala Megyei Kórház Belgyógyászati Osztály, Zalaegerszeg
 8900 Zalaegerszeg, Zrínyi Miklós u. 1.
 e-mail: toth.ildiko87@gmail.com

INZULINPUMPA-KEZELÉS MELLETTI INZULINIGÉNY-VÁLTOZÁS 1-ES TÍPUSÚ DIABETESSES BETEG TERHESSÉGE SORÁN. ESETISMERTETÉS

Dr. Bagosi Zoltán, Dr. Oroszlán Tamás, Dr. Bujtor Zoltán, Dr. Gasztonyi Beáta

Zala Megyei Kórház, Belgyógyászati Osztály, Zalaegerszeg

ÖSSZEFOGLALÁS: A szerzők egy 33 éves 1-es típusú diabeteses, inzulinpumpával kezelt betegük terhesség alatti inzulinigény-változását mutatják be. Röviden összefoglalják a terhesség alatti analóginzulin-kezeléssel, valamint a pumpakezeléssel kapcsolatos evidenciákat, bemutattva azt a megváltozott szemléletet is, ami az elmúlt években ezzel kapcsolatban érzékelhető. Az évtizedek óta diabeteses, társbetegségekkel és szemészeti szövőd-ményekkel terhelt nőbeteg közel 10 éve inzulinpumpa-kezelés alatt áll. Bemutatásra került terhességét megelőzően két évvel egészséges gyermeknek adott életet. A vércukornapló adatainak feldolgozása alapján megfigyelhető volt, hogy a terhesség végére az inzulinigény megduplázódott, amelyben a bázisinzulin-igény változása volt kisebb (1,7-szeres emelkedés), míg az étkezési bolusok nagyobb mértékben emelkedtek (2,6-szoros emelkedés). Nem észlelték azt a más szerzők által tapasztalt inzulinigény-csökkenést a 7–12. terhességi hetek között, amelyet a preconceptionálisan nem megfelelő anyagcsere ezen időszakra bekövetkező rendezésével és a progeszteron vérszintjének átmeneti csökkenésével hoznak összefüggésbe. Esetük érdekessége abban rejlik, hogy az étkezési bolusok növekedési ütemét találták erőteljesebbnek a bázisinzulin-igény növekedési üteméhez képest.

Kulcsszavak: inzulinigény, 1-es típusú diabetes mellitus, inzulinpumpa-kezelés, terhesség

Bagosi Z, Oroszlán T, Bujtor Z, Gasztonyi B: CHANGES IN INSULIN REQUIREMENT IN A TYPE 1 DIABETES MELLITUS PREGNANT TREATED WITH INSULIN PUMP THERAPY – CASE REPORT

SUMMARY: The authors show the change of insulin requirement in a 33 year-old type 1 diabetic pregnant. They summarize the evidences of analogue insulin and insulin pump therapy during pregnancy and show the changed evidences in recent years. The patient who suffers from a longstanding type 1 diabetes mellitus with ophthalmic complications uses insulin pump for about a decade. She had an uncomplicated pregnancy two years before this one. It was observed on the basis of the log data processing that the insulin requirement doubled by the end of her 2nd pregnancy. Changes in the basal insulin requirement was relatively mild (1,7x) but the elevation in the bolus insulin need was 2,6x. They haven't found the insulin requirement decrease between the 7-12th week of pregnancy experienced by other authors. The reason of this could be the improvement of the inadequate metabolism in the preconception period and the temporary decrease in serum progesterone level. The curiosity of this case was that the growth of the meal insulin boluses was higher than was observed in basal insulin requirement.

Keywords: insulin requirement, type 1 diabetes, insulin pump therapy, pregnancy

Magy Belorv Arch 2015; 68: 298–302.

Minden nő természetes vágya, hogy egészséges gyermeke szülessen. Ez a vágy a cukorbeteg nők esetében sem kérdőjelezhető meg. 1989-ben a Saint Vincent Deklaráció kimondta, hogy „a várandós cukorbeteg asszonyok kezelésének célja a nem cukorbeteg asszonyok terhességi kimeneteli mutatóinak elérése”.¹

Ismert, hogy a cukorbeteg páciensek terhessége gyakrabban végződik vetéléssel, koraszüléssel, és egyes fejlődési rendellenességek (főleg szívfejlődési rendellenességek) előfordulása szignifikánsabb magasabb a nem cukorbeteg nők terhességével összehasonlítva.⁸ Az is evidencia, hogy ez a különbség az optimá-

Rövidítések: **CSII:** continuous subcutaneous insulin infusion, inzulinpumpa-kezelés, **MDI:** multiple daily injections, napjában többször adagolt inzulin, hagyományos inzulinkezelés, **ICT:** intensive conservative therapy, intenzív konzervatív terápia, **HbA1c:** hemoglobin A1c, glikált hemoglobin érték, **E:** egység, **h:** óra

lis glikémiás kontroll elérésével csaknem eltüntethető.^{1, 20} Terhesség alatt tehát a kifogástalan szénhidrátanyagcsere megteremtése a megszületendő gyermek egészsége érdekében még fokozottabb igény. Ez a törekvés természetesen nemcsak a beteget kezelő orvos igénye, hanem az egészséges gyermekekre vágyó cukorbeteg hölgyé is. Ez a körülmény a folyamatos inzulinigény-változás és a változó hormonális hatás ellenére is megkönnyíti az együttműködést és a közös célt, az egészséges gyermek megszületésének elérését. Tapasztalati tény, hogy a rosszabb anyagcserehelyzete szinte mindig javulást mutat, nyilván köszönhetően a nagyobb mértékű odafigyelésnek, az étrendi és életmódi szabályok pontosabb követésének. Reális elvárás, hogy a megfelelően felkészült centrumokban gondozott cukorbeteg kismamák szülésének kimenetele érdemben ne különbözzön az egészséges asszonyokétól.

Alapvető, hogy már a fogantatás minél tökéletesebb szénhidrátanyagcsere-körülmények között következzen be, így a diabetika mindenképpen gondozó orvosa tanácsa alapján döntsön a gyermekvállalás időzítéséről. Fontos a folyamatos oktatás, az együttműködés, a bizalom teljes mértékű megszerzése, és a megszokottnál gyakoribb orvosi vizitek biztosítása a terhesség ideje alatt.

A minél jobb HbA1c-érték elérését leginkább fenyegető tényező a hypoglykaemia, kivédésének egyik eszköze az analóginzulin-kezelés. A gyors hatású inzulinanalógok közül a lizpro és aszpart inzulinok alkalmazása ma már általánosan elfogadottnak tekinthető a diabetesszel szövődött terhességben.^{13, 17} Bhattacharyya és mtsai hét éven át gyűjtött eredményeiket 2001-ben közzétették. 538 diabeteses nőbeteg (635 terhesség) adatait dolgozták fel, amelyek közül 213 beteg részesült inzulinkezelésben, közülük 138 kapott humán reguláris és 75 beteg lizpro inzulint. Sem az anyai, sem a magzati szövödmények tekintetében nem volt különbség a két csoport között.⁵ Ennél is nagyobb számú, 1265 terhesség kimenetelét vizsgálta egy másik munkacsoport egy 27 tanulmány eredményeit felölelő metaanalízisben, és az eredmények szintén a lizpro inzulin biztonságosságát igazolták.¹¹

Az inzulinpumpa-kezelés (CSII: continuous subcutaneous insulin infusion) egyre elterjedtebb kezelési forma az 1-es típusú cukorbetegség körében. A pumpahasználók száma hazánkban évről évre emelkedik. A pumpakezelésnek – a hagyományos bázis-bolus kezelési rendszerrel szemben – előnyei közé tartozik a kevesebb és kevésbé súlyos hypoglykaemia, kisebb vércukor-variabilitás mellett a kezeléssel járó flexibilisebb életmódból és kevesebb inzulininjekció adásából adódó jobb életminőség is.²⁰ A két kezelési formát (inzulinpumpa versus bázis-bolus rendszer) összehasonlító vizsgálatok egy része a pumpakezelést metabolikus hatásában előnyösebbnek találta,^{4, 16, 18} míg más vizsgálatok nem találtak különbséget a két csoport között.^{15, 24} Egy multicentrikus vizsgálat eredménye azt

igazolta, hogy az inzulinpumpát használó terhes nők alacsonyabb HbA1c-értéket tudtak elérni súlyos hypoglykaemiák és a diabeteses ketoacidosisok számának növekedése nélkül, mint a bázis-bolus rendszert használó társaik, azonban a császármetszéssel befejezett terhességek, a születési súly, a perinatalis mortalitás vagy a congenitalis anomáliák tekintetében nem volt különbség a két csoport között.²²

A terhességben alkalmazott pumpakezelést és a napjában többször adott inzulininjekció-kezelést (MDI) összehasonlító vizsgálatok többsége az anyai és magzati kimenetel mutatóinak tekintetében nem igazolt különbséget.^{6, 9, 22} 2005-ben a Diabetologia Hungarica hasábjain megjelent irányelv, amely az inzulinanalóg- és inzulinpumpa-kezelés diabetesszel társult terhességben történő alkalmazását elemezte, azzal a következtetéssel zárul, hogy 1-es típusú diabeteses, analóginzulin-kezelésben részesülő gravidák esetében prekonceptcionális gondozás során humán inzulinra történő átállítás javasolt. Pumpakezelésben részesülő betegeknek jó anyagcserehelyzet esetén (HbA1c <8,0%) a pumpakezelés folytatását javasolják foszfát-pufferolt kristályos inzulin (Velosulin®) alkalmazásával, míg ha a glikémiás kontroll nem megfelelő (HbA1c >8,0%), akkor napi 5–7-szeri humán gyors hatású inzulin alkalmazásával történő ICT-kezelés beállítása indokolt.² Napjainkban mind a gyors hatású analóg, mind a bázis analóg inzulinok terhességben történő alkalmazásának biztonságosságáról egyre több az adatunk. Így ma már 1-es típusú diabeteses hölgyek terhességének tervezésekor sem az analóginzulin-kezelés humáninzulin-kezelésre történő átállítása, sem az inzulinpumpát használó hölgyek esetében a Velosulin®-ra váltás nem indokolt.

Nem eldöntött kérdés még azonban a mai napig, hogy az inzulinpumpa-kezelés nyújt-e előnyöket a napi többszöri inzulin adásával szemben. 2011-ben jelent meg egy közlemény, melyben Wudi és mtsai 27 inzulinpumpával és 27 napjában többször adott inzulinnal kezelt, 1-es típusú diabeteses asszony 68 terhességének adatait elemezve nem találtak különbséget a két kezelési móddal elért eredmények (anyagcserehelyzet, HbA1c, fő anyai és magzati kimeneteli mutatók) között. Közleményüket azzal zárják, hogy további, nagy betegszámú randomizált kontrollált vizsgálatok szükségesek annak eldöntésére, hogy a CSII- (folyamatos subcutan inzulininfúzió) várandós asszonyokban felülmúlja-e, kiválthatja-e az MDI-kezelést.²⁵

Egyre többen szorgalmazzák szakmai körökben az inzulinpumpa és a folyamatos glükózmonitorozó rendszer terhességben történő együttes használatának nyilvánvalónak tűnő előnyeit igazoló klinikai vizsgálatok elindítását is,^{9, 10} hiszen önmagában a HbA1c nem elegendő paraméter az anyagcserehelyzet pontos megítélésre, szükséges ismerni a napi vércukor-ingadozásokat is.

Irodalmi adatok alapján ismert, hogy a terhesség első időszakában az inzulinigény általában csökken,

majd a várandósság előrehaladásával nő.¹⁴ Madarász és mtsai egy 2011-ben megjelent – hiánypótlónak tekinthető – publikációjában az inzulinigény változását írták le,⁴¹ a munkacsoport gondozásában szült, 1-es típusú diabeteses asszony várandóssága során hagyományos, napjában több alkalommal adott inzulin- és inzulinpumpa-kezelés mellett. Azt találták, hogy a testtömegre számított napi inzulinigény a 11. terhességi héttől a 39. hétig kisebb volt inzulinpumpa-kezelés mellett. Inzulinpumpa-kezelés mellett a várandósság 20. hetéig az inzulinigény csökkenését, majd a 28–36. hetek között annak emelkedését tapasztalták. Hagományos terápia mellett a kezdeti csökkenés nem volt megfigyelhető, az inzulinigény emelkedése pedig már a 22. héten elkezdődött.²³

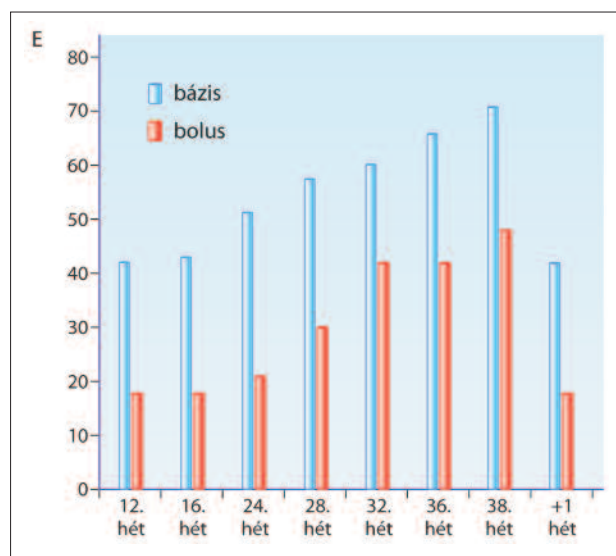
Esetismertetés

Az alábbiakban egy 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegünk terhesség alatti szénhidrátanyagcsere-helyzetének alakulását és inzulinigényének változását mutatjuk be. A fiatal nőbetegnél 1994-ben, 13 éves korában diagnosztizáltak 1-es típusú diabetes mellitust. 2011 óta autoimmun thyreoiditis, következményes hypothyreosis miatt endokrinológiai ellenőrzés alatt áll. Évek óta ismert nonproliferatív diabeteses retinopathiája. 2006 óta inzulinpumpa-kezelésben részesül. Az inzulinpumpa-kezelés indikációja a magas HbA1c-érték, a nagyfokú napszaki vércukor-ingadozás volt. Pumpakezelés mellett HbA1c-értéke javult, vércukor-variabilitása mérséklődött. 2012. 09. 04-én 3610 grammos egészséges fiúgyermeket szült.

Jelen munkánkban a 2. terhesség alatt bekövetkezett inzulinigény-változást mutatjuk be. 2014 májusában 6,8%-os HbA1c-értéke volt, normál tartományban lévő TSH-érték mellett. Terhessége előtt inzulinigénye napi kb. 60 egység (E) lizpro volt.

A 2. terhessége alatti inzulinigény-változást az 1. táblázat mutatja. Az első 12 hétben nem észleltünk inzulinigény-változást, a 12. terhességi hétig a terheséget megelőző inzulinszükségletet tapasztaltuk. Az adatokból látható, hogy a terhesség végére az inzulinigény megduplázódott, amelyben a bázisinzulin-igény változása volt a kisebb (1,7-szeres emelkedés), míg az étkezési bolusok nagyobb mértékben emelkedtek (2,6-szoros emelkedés).

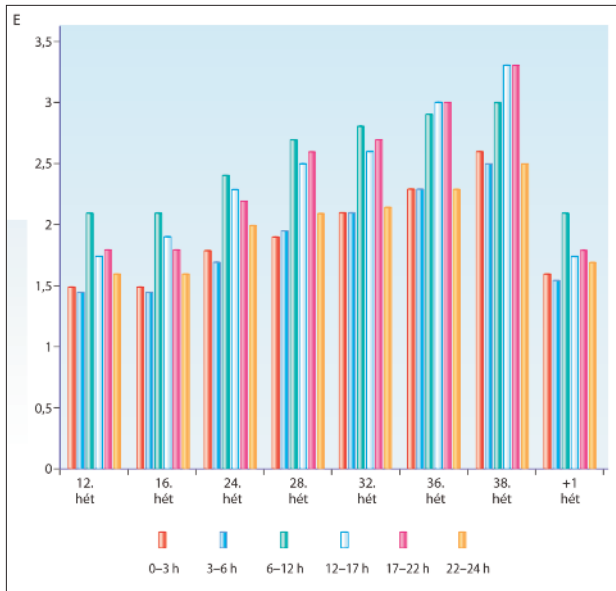
2015. 03. 02-án, a 38. terhességi héten 4110 grammos egészséges leánygyermeket szült. Az előzményben szereplő sectio cesarea, a kedvezőtlen méhészajlet, az elfolyt meconiumos magzatvíz miatt a szülést császármetszéssel fejezték be. A terhesség alatt bekövetkező bolus- és bázisinzulin-igény változását az 1. és 2. ábrán tüntettük fel.



1. ábra. A bázis- és bolusinzulin-igény változása a terhesség alatt

1. táblázat. A bázisütem változása a terhesség alatt (E/h)

	1.										Szülés után (E/h)
	12. hét	14. hét	16. hét	24. hét	26. hét	28. hét	32. hét	34. hét	36. hét	38. hét	
0-3 h	1,5	1,5	1,5	1,8	1,9	1,9	2,1	2,2	2,3	2,6	1,6
3-6 h	1,45	1,45	1,45	1,7	1,8	1,95	2,1	2,2	2,3	2,5	1,55
6-12 h	2,1	2,1	2,1	2,4	2,4	2,7	2,8	2,8	2,9	3,0	2,1
12-17 h	1,75	1,75	1,9	2,3	2,5	2,5	2,6	2,6	3,0	3,3	1,75
17-22 h	1,8	1,8	1,8	2,2	2,2	2,6	2,7	2,8	3,0	3,3	1,8
22-24 h	1,6	1,6	1,6	2,0	2,1	2,1	2,15	2,15	2,3	2,5	1,7
bázisinzulin (E)	42	42	43	51,4	53,2	57,45	60,2	61,3	65,8	70,7	43
étkezésenkénti bolus inzulin (E)	6	6	6	7	7	8-12	10-16	10-16	10-16	15-17	6-7
HbA1c (%)		6,8			6,3				6,8		



2. ábra. A bázisinzulin-igény változása a terhesség alatt

Megbeszélés

Az 1-es típusú diabetesben szenvedő páciens terhességének végigkísérése mindig izgalmas kihívás. Lehetnek olyan sajátos eltérések és előre nem látott nehézségek – mint például egy felső légúti fertőzés vagy egy váratlanul jelentkező technikai probléma a pumpával –, melyek közös megoldása további inspirációt adhat mind a betegnek, mind az orvosnak. Vannak természetesen általános, előre megjósolható szabályszerűségeket is, amelyekre felkészíthetjük a leendő édesanyát, ilyen például a terhesség alatti inzulinigény 2-3-szoros növekedése. Esetünk sem tekinthető egyedinek, kivételesnek e tekintetben, hiszen „menetrendszerűen” megjelent a terhesség 20–22. heténél az inzulinigény növekedése, amely a terhesség végéig folytatódott. Az inzulinigény növekedését egyrészt a terhesség során bekövetkező hormonális változásokkal lehet összefüggésbe hozni. Terhesség során fokozódik a kontra-inzulinális hormonok (humán placentaris laktogén v. humán chorionális szomatomammotropin, pajzsmirigyhormonok, progeszteron) hatása.¹² Emellett szerepet játszik a fokozott anyai lipolízis és az ennek következtében megemelkedett keringési szabadzsírsav-koncentráció, valamint az anyai elhízás szerepe is az inzulinrezisztencia létrejöttében. A zsírszövet felszaporodásából eredően megváltozik az inzulinhatás szempontjából meghatározó citokinek (tumornekrózis faktor-alfa, leptin, rezisztin, adiponektin) szérumszintje és egymáshoz viszonyított aránya.^{3, 12} Mi magunk nem észleltük azt a más szerzők által tapasztalt inzulinigény-csökkenést a 7–12. terhességi hetek között, amelyet a prekonceptionálisan nem megfelelő anyagcsere ezen időszakra bekövetkező rendezésével és a progeszteron vérszintjének átmeneti csökkenésével hoznak összefüggésbe.¹⁸

Esetünk érdekessége inkább abban rejlik, hogy az étkezési bolusok növekedési ütemét találtuk erőteljesebbnek a bázisinzulin-igény növekedési üteméhez képest. Ezt a különbséget elemző vizsgálatot a szakirodalomban nem találtunk. Feltételezéseink szerint egyik oka lehet, hogy a páciens bátrabban mert nyúlni a bolusokhoz, mint az alapritmust adó bázishoz. Ennél megalapozottabb magyarázathoz nagyobb esetszámú, akár étkezési naplóval, folyamatos szöveti glükózmonitorozással és a hormonszintek terhesség alatti követésével egybekötött, randomizált vizsgálatok segítségével juthatnánk.

Irodalom

1. **Diabetes care and research in Europe:** The Saint Vincent Declaration. *Diabet Med* 1990; **7**: 360
2. **Baranyi É, Winkler G:** Inzulinanalóg- és inzulinpumpa-kezelés diabetesszel társult terhességben. *Diabetológia Hungarica* 2005; **13 (Suppl. 3.)**: 37-43.
3. **Baranyi E, Winkler G:** Terhesség és inzulinrezisztencia: elméleti és klinikai kérdések. *LAM* 2008; **18(2)**: 97-102.
4. **Bernasko J:** Insulin pump therapy for pregnancy: a primer. *J Matern Fetal Med* 2012; **25**: 552-557.
5. **Bhattacharyya A, Brown S, Hughes S, Vice PA:** Insulin lispro and regular insulin in pregnancy. *Q J Med* 2001; **94**: 255-260.
6. **Chen R, Ben-Haroush A, Weismann-Brenner A, Melamed N, Hod M, Yogev Y:** Level of glycemic control and pregnancy outcome in type 1 diabetes: a comparison between multiple daily insulin injections and continuous subcutaneous insulin infusions. *Am J Obstet Gynecol* 2007; **197**: 404-405.
7. **Chico A, Salgi I, Garcia-Patterson A, M.D., Santos MD, Adelantado JM, Ginovart, de Leiva A, M.D., Corcoy R:** Glycemic control and perinatal outcomes of pregnancies complicated by type 1 diabetes influence of continuous subcutaneous insulin infusion and lispro insulin. *Diabetes Technol Ther* 2010; **12**: 937-945.
8. **Chung CS, Myriantopoulos NC:** Birth Defects Original Article Series 1975, **11(10)**: 23-38
9. **Combs CA:** Continuous glucose monitoring and insulin pump therapy for diabetes in pregnancy. *J Matern Fetal Med* 2012; **25**: 2025-2027.
10. **De Walk HW, Visser GH:** Insulin during pregnancy, labour and delivery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; **25**: 65-76.
11. **Edson EJ, Bracco OL, Vambergue A, Koivisto V:** Managing diabetes during pregnancy with insulin lispro: a safe alternative to human insulin. *Endocr Pract* 2010; **16**: 1020-1027.
12. **Fuglsang J, Lauszus F, Flyvbjerg A, Ovensen P:** Human placental growth hormone, insulin-like growth factor I and –II, and insulin requirements during pregnancy in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**: 4355-4361.
13. **Gabble SG, Graves CR:** Management of diabetes mellitus complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003; **102**: 857-868.
14. **Garcia-Patterson A., Gich I, Amini, Catalano PM, de Leiva A, Corcoy R:** Insulin requirements throughout pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: three changes of direction. *Diabetologia* 2010; **53**: 446-451.

15. **Garg SK, Walker AJ, Hoff HK, D'Souza AO, Gottlieb PA, Chase HP:** Glycaemic parameters with multiple daily injections using insulin glargine versus insulin pump. *Diabetes Technol Ther* 2004; **6**: 17-19.
16. **Hanaire-Broutin H, Melki V, Bessieres-Lacombe S, Tauber JP, Study Group for the Development of Pump Therapy in Diabetes:** Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens using insulin lispro in type 1 diabetic patients on intensified treatment. A randomized study. *Diabetes Care* 2000; **23**: 1232-1235.
17. **Hirsch IB:** Insulin analogues. *N Eng J Med* 2005; **352**: 174-183.
18. **Hissa MN, Hissa ASR, Bruin VMS, Fredrickson LP:** Comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple insulin injection therapy in type 1 diabetes mellitus: 18-month follow-up. *Endocr Pract* 2002; **8**: 411-416.
19. **Inkster ME, Fahey TP, Donnan PT, Leese GP, Mires GJ, Murphy DJ:** Poor glycosylated hemoglobin control and adverse pregnancy outcomes in type 1 and type 2 diabetes mellitus: systematic review of observational studies, *BMC Pregnancy Childbirth* 2006; **6**: 30.
20. **Jermendy Gy (szerk.):** A Magyar Diabetes Társaság Szakmai irányelve. *Diabetol Hung* 2011; **19**: 5-72
21. **Jovanovic L, Knopp RH, Brown Z, National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study Group:** Declining insulin requirement in the late first trimester of diabetic pregnancy. *Diabetes Care* 2001; **24**: 1130-1136.
22. **Kallas-Koeman MM, Kong JM, Klink JA, Butalia S, Lodha AK, Lim KI, Duan QM, Donovan LE:** Insulin pump use in pregnancy is associated with lower HbA1c without increasing the rate of severe hypoglycaemia or diabetic ketoacidosis in women with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2014; **57**: 681-689.
23. **Madarász E, Tabák Gy Á, Zsirai L, Wudi K, Kerényi Zs, Tamás Gy:** Napjában többször alkalmazott inzulin és inzulinpumpa-kezelés 1-es típusú diabeteses terheségben: változik-e az inzulinigény? *Magy Belorv Arch* 2011; **64**: 344-348.
24. **Tsui E, Barnie A, Ross S, Parker R, Zinman B:** Intensive insulin therapy with insulin lispro. A randomised trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injection. *Diabetes Care* 2001; **24**: 1722-1727.
25. **Wudi K, Madarász E, Vargha P, Tamás Gy, Kerényi Zs:** A folyamatos subcutan inzulinadagoló pumpa kezelés és a napjában többször adott inzulin injekciós kezelés alkalmazásának összehasonlítása terhesség során 1-es típusú cukorbetegségben. *Magy Belorv Arch* 2011; **64**: 335-343.

Levelezési cím: Dr. Bagosi Zoltán
 Zala Megyei Kórház, Belgyógyászati Osztály
 8900 Zalaegerszeg, Zrínyi u. 1.
 e-mail: zbagosi@gmail.com

MELANOMA MALIGNUM A VASTAGBÉL BEN

Dr. Patai Árpád V.^{(1)*} és Csóka Cecília^{(1)*}, Dr. Micsik Tamás⁽²⁾, Dr. Miheller Pál⁽¹⁾, Dr. Csontos Ágnes Anna⁽¹⁾, Dr. Müllner Katalin⁽¹⁾, Dr. Herszényi László⁽¹⁾, Dr. Tulassay Zsolt^(1,3)

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

(2) Semmelweis Egyetem, I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

(3) Magyar Tudományos Akadémia, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

* Ezek a szerzők egyenlő mértékben járultak hozzá ehhez a közleményhez.

ÖSSZEFOGLALÁS: A szerzők két eseten keresztül mutatják be a melanoma malignum (MM) e ritka manifesztációját. Az első esetben egy 68 éves, dohányzó nőbetegnél haematochezia miatt végzett kolonoszkópia során a rectumban C alakú, vérzékeny, morzsalékony, helyenként barnás eltérést azonosítottak, a szövettan MM-et igazolt. Primer tumor nem igazolódott. A második esetben egy 70 éves férfi beteg anamnézisében a jobb parietalis régióból szövettanilag igazolt MM-et távolítottak el. 14 hónappal később elvégzett kontroll CT-vizsgálat multiplex máj- és tüdőáttéteket igazolt, majd három hónappal később anaemia miatt történt kolonoszkópia során a coecumban és a colon transversumban barnás polypusokat találtak, amelyek szövettanilag az MM áttétjeinek bizonyultak.

Kulcsszavak: áttét, melanoma malignum, vastagbél

Patai ÁV, Csóka C, Micsik T, Miheller P, Csontos ÁA, Müllner K, Herszényi L, Tulassay Z: MALIGNANT MELANOMA OF THE COLON

SUMMARY: The authors present two cases of a rare manifestation of malignant melanoma (MM). In case 1, a 68-year-old female patient presented with hematochezia. During colonoscopy a bleeding, friable, partly brownish lesion was identified, histology revealed MM, but no primary tumor was detected. In case 2, a 70-year old male patient had a resection of histologically verified MM from the right parietal region. 14 months later CT scan identified multiple liver and pulmonary metastases. 3 months later the patient underwent colonoscopy because of anemia, and brownish polyps in the cecum and the transversal colon were identified. Histology described metastatic MM.

Keywords: colon, malignant melanoma, metastasis

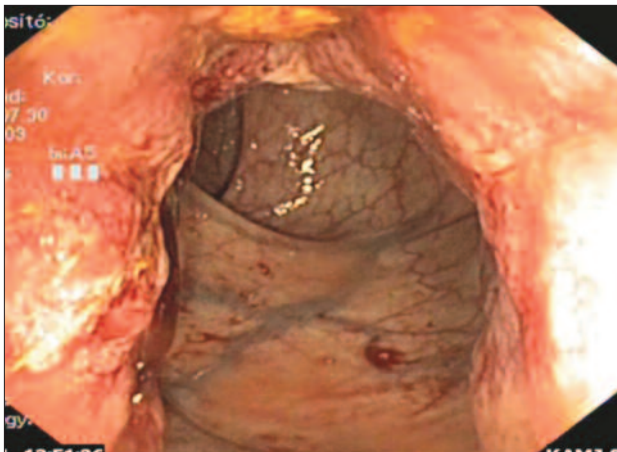
Magy Belorv Arch 2015; 68: 303–306.

A melanoma malignum (MM) a malignus tumorok 1–3%-át teszi ki, világszerte évente több mint 7000 ember hal meg melanoma malignum következtében.^{3,6} A leggyakoribb forma a bőr melanomája, ezután következik a szem, majd a leptomeninx, a szájüreg, az ornyálkahártya, a garat, a nyelőcső, a hörgő, a vagina, illetve az anorectalis régió melanomája.⁹ Összességében a melanomás esetek kb. 20%-a indul ki a nyálkahártyákból, így évenként a diagnosztizált melanomák kb. 3-4%-át alkotják.¹¹ A pozitív családi anamnézis egyértelmű kockázati tényező a melanoma kialakulása szempontjából. Populációalapú tanulmányok során 1–13%-ban észlelték, hogy melanomás betegek első foku rokonai között már előfordult diagnosztizált melanoma.⁷ Az ante mortem felfedezett gastrointestinalis forma a ritka manifesztációk közé tartozik, az esetek 1–4%-ában fordul elő,¹ ugyanakkor a melanomás betegek boncolása során az esetek 60%-ában találnak gastroin-

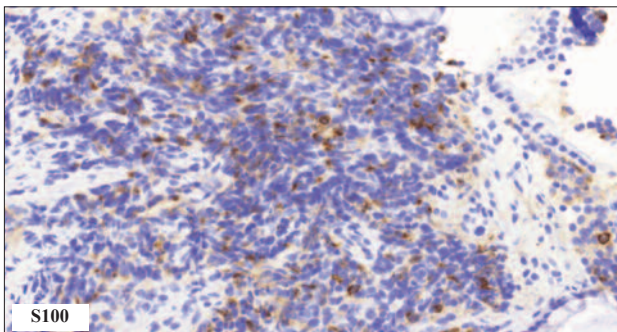
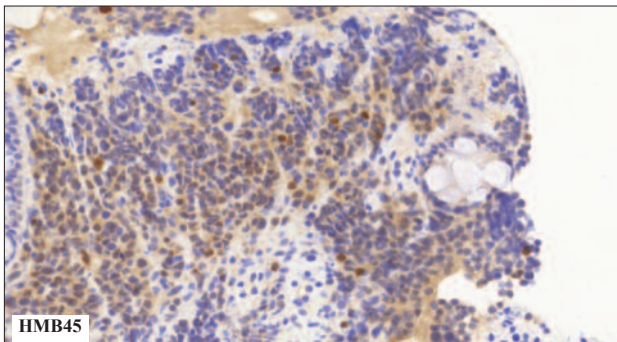
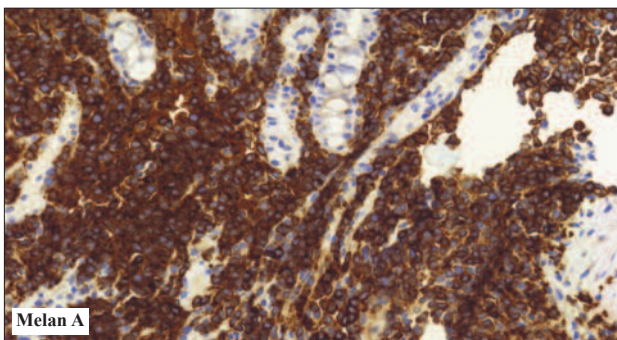
testinalis metasztázist.¹ A melanoma malignum e ritka manifesztációját klinikánk Endoszkópos Laboratóriumában két egymást követő napon előforduló eseten keresztül mutatjuk be.

Esetismertetés

I. eset. A 68 éves, dohányzó nőbeteg anamnézisében leiomyoma miatti hysterectomia és bal ovario-adenectomia, hypertonia, hypercholesterinaemia, pitvarfibrilláció, valamint multinodularis struma szerepel. Haematochezia miatt végzett kolonoszkópia során a rectumban C alakú, vérzékeny, morzsalékony, helyenként barnás eltérést azonosítottunk (*1. ábra*), a szövettani vizsgálat MM-et igazolt (*2. ábra*). A gondos fizikális, bőrgyógyászati, szemészeti, kapszulás endoszkópia, szív UH-vizsgálat primer eredetet nem igazolt. Az ekkor készült staging mellkas-has-kismencede CT-



1. ábra. Melanoma malignum a rectumban (1. eset)



2. ábra. Gastrointestinalis melanoma immunhisztokémiai képei különböző festésekkel

vizsgálaton távoli áttétre utaló eltérés nem igazolódott. Laboratóriumi leleteiből emelkedett S100 protein

(0,25 µg/l) volt kiemelhető. A betegnél R2 abdominoperinealis rectumexstirpatio történt, 13 nyirokcsomóból kettőben igazolódott áttét. BRAF V600E és c-kit mutáció-vizsgálatok negatívnak bizonyultak. A három hónappal később történt PET-CT-vizsgálat a kismedencében többgócú malignus folyamatot, valamint peritonealis érintettséget és jobb inguinalis propagáció lehetőségét írta le. Tekintettel az irrezekábilis, metasztatikus folyamatra, onkoteam szisztémás dacarbazin kemoterápiát javasolt. Három hónap múlva, három széria dacarbazinkezelést követően végzett kontroll mellkas-has-kismedencei CT-vizsgálat a kismedencében kisfokú progressziót, a hasfalban másodlagos propagáció lehetőségét vetette fel. A hasfali subcutan propagáció pontosabb jellemzése céljából hasi lágyrész-UH-vizsgálat történt, ennek során a CT-n leírt képletek egy része nem ábrázolódott. Onkoteam javaslatára az egyik hasfali lágyrész-képlet excíziója történt, a szövettani vizsgálat subcutan nekrotizáló gyulladást véleményezett, amelyet a beteg pitvarfibrilláció miatt adott subcutan LMWH-kezelésével hoztak összefüggésbe. Az első észlelés óta eltelt 13 hónapban a beteg kilenc széria dacarbazinkezelést kapott szövödménymentesen, a legutóbbi staging CT stabil betegséget mutatott.

2. eset. A 70 éves férfi beteg anamnézisében tonsillectomia, appendectomia, allergiás rhinitis, kezelt benignus prostatahyperplasia szerepelt. A beteg fejbőréről, a jobb parietalis régióból 12 x 15 mm-es, szövettanilag igazolt, Clark III-as stádiumú MM-et (Breslow: 0,6 mm) távolítottak el. A tizennégy hónappal később elvégzett kontroll CT-vizsgálat multiplex máj- és tüdőáttéteket igazolt. A máj core-biopszia szövettana melanoma malignum májmetasztázisát igazolta. Az egy hónappal később elvégzett koponya-CT-vizsgálat meningeoma gyanúját vetette fel, MR-vizsgálat a diagnózist megerősítette. A beteg egy széria dacarbazinkezelést kapott. Három hónappal később anaemia, Weberpozitivitás miatt kolonoszkópia történt, amely során a coecumban és a colon transversumban barnás polypus került leírásra (3. ábra), amely szövettanilag az MM



3. ábra. Melanoma malignum áttéte a coecumban (2. eset)

áttétjének bizonyult. A betegnél egy hónap múlva láz és kifejezett anaemia jelentkezett, amelynek háttérében az alapbetegség tumoros eredetét valószínűsítették. Húgyúti fertőzés miatt kombinált antibiotikus és lázcsillapító kezelést kapott, amely mellett lázталanná vált. Anaemiáját szteroidvédelemben négy egység választott vörösvértest-transzfúzió adásával rendezték. Ezután csökkentett dózisban szoros laborkontroll mellett újabb dacarbazinciklust indítottak, de a kúra 4. napján az emelkedő máj- és vesefunkciós paraméterek miatt ezt felfüggesztették. Tekintettel az irrezekábilis metasztatikus folyamatra, a fokozatosan romló laborparaméterekre (anaemizálódás, máj- és vesefunkció), a továbbiakban aktív onkológiai kezelés nem jött szóba, további szupportív kezelést terveztek, de a beteg eltűnt az utánkövetésből.

Megbeszélés

A bélrendszeri melanomák általában metasztatikus eredetűek, a primer forma nagyon ritka. A gastrointestinalis rendszer elsődleges bélmelanomáinak előfordulását egyes szerzők azzal magyarázzák, hogy a melanocyták a nyelőcsőben, a gyomorban, a vékonybélben, valamint az anorectumban normális körülmények között is előfordulhatnak. Ugyanakkor ez nem magyarázza a vastagbél-melanomák keletkezését, ahol egészséges körülmények között nem fordulnak elő melanocyták.¹⁷

Bár klinikailag fontos elkülöníteni a primer melanomát a metasztázistól, sajnos ez nem mindig egyszerű. A két forma elkülönítésében segítenek a Sachs és munkatársai által kidolgozott kritériumok.¹⁵ E kritériumok szerint primer melanoma mellett szól: a szövettanilag igazolt szoliter laesio jelenléte, a távoli metasztázisok hiánya és a diagnózis felállításától számított legalább 12 hónapos betegségmentes túlélés.¹⁵ Az áttétes cutan melanomás betegek 50%-a egy éven belül meghal.⁴ A nyálkahártya-felületeken előforduló melanomák sokkal agresszívabbak, prognózisuk rosszabb: az 5 éves túlélés 20% körül van. A rossz prognózis valószínűleg a késői felfedezéssel, valamint a nyálkahártyák gazdag nyirok- és vérrellátásából következő korai áttétképződéssel áll összefüggésben.

A metasztatikus bélmelanomák legjellemzőbb tünete a vérzés (50%), ezt követi a bélelzáródás (20%), a hasi fájdalom (20%), a súlyvesztés (16%).^{11, 18, 19} A primer formákban a leggyakoribb panasz a hasi fájdalom (58%), illetve a súlyvesztés (50%).¹⁹

Szövettanilag a tumorsejtek változó arányban tartalmaznak epitheloid, illetve orsósejtes komponenset. Szövettani azonosításuk az atípusos melanocyták megjelenésén alapszik, amelyek elsősorban az epithelium basalis rétegében fordulnak elő, és innen „pagetoid” (az epithel felsőbb rétegeibe egysejtesen infiltrálva) módon terjednek a felületesebb rétegek felé.⁵ A tumorsejtek nem mindig tartalmaznak melanin pigmentet, sőt teljesen amelanotikusak is lehetnek.² Immunhisztokémiai eljárások tovább növelik a diagnózis pontos-

ságát. Az S100 fehérje rendkívül érzékeny a melanoma kimutatására, szenzitivitása 90% körül van.^{2, 11} A HMB45 ugyanakkor nagyon specifikus marker, bár a differenciálatlan amelanotikus melanomákban negatív.^{2, 11} Az amelanotikus melanoma endoszkoóposan a GIST-re hasonlít.¹⁶ A melanomák 55%-a mutat némi festődést CD117-tel,¹⁰ viszont a GIST-ek csupán 10%-a mutat S100-pozitivitást (elsősorban idegi differenciálódás esetén).^{8, 19} Az S100, HMB45 és melan A pozitivitás, valamint CD117 negativitás a melanoma diagnózisát erősíti meg.¹²

A primer bélmelanomák elsődleges kezelése a sebészi reszekció, bár fontos szem előtt tartani, hogy a túlélés nem függ a sebészi kezelés radikalitásától.^{11, 14} A kemoterápia, az immunterápia (interferonkezelés), valamint a radioterápia mind adjuváns, mind pedig palliatív kezelés során szóba jön, de a terápia sikeressége mérsékelt.^{11, 14} A primer vastagbél-melanoma prognózisa kedvezőbb, mint a többi mucosalis formáé, ugyanakkor rosszabb, mint a bőrmelanomáé.¹¹ A végbélmelanoma 5 éves túlélése egy amerikai tanulmányban 22% volt,¹³ míg a bőrmelanomáé lényegesen kedvezőbb, elérheti akár a 80%-ot is.⁶

Két esetünkkel egy gyakori betegség ritka manifesztációját mutattuk be, ahol primer manifesztációnál a rendelkezésre álló kevés eset adatai alapján a sebészi kezelés az elsődleges. A rossz prognózis miatt további kutatás szükséges a korai diagnózis felállításához és eredményesebb kezelési stratégiák kidolgozásához.

Irodalom

1. Avital S, Romaguera RL, Sands L, Marchetti F, Hellinger MD: Primary malignant melanoma of the right colon. *Am Surg* 2004; **70**: 649–651.
2. Bacchi CE, Boneth F, Pea M, Martignoni G, Gown AM: HMB-45: a review. *Appl Immunohistochem* 1996; **4**: 73–85.
3. Barth A, Wanek LA, Morton DL: Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases. *J Am Coll Surg* 1995; **181**: 193–201.
4. Chang A, Karnell L, Menck H: The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,846 cases from the past decade. *Cancer* 1998; **83**: 1664–1678.
5. Christova S, Meinhard K, Mihailov I, Alexiev B: Three cases of primary malignant melanoma of the alimentary tract. *Gen Diagnostic Pathol* 1996; **142**: 63–67.
6. Eggermont AM, Spatz A, Robert C: Cutaneous melanoma. *Lancet* 2014; **383**: 816–827.
7. Ford D, Bliss JM, Swerdlow AJ, Armstrong BK, Franceschi S, Green A, Holly EA, Mack T, MacKie RM, Osterlind A: Risk of cutaneous melanoma associated with a family history of the disease. *Int J Cancer* 1995; **62**: 377–381.
8. Hong SS, Min YI, Yang SK, Kim KJ, Byeon JS, Myung SJ, Kim JH, Yu ES: Melanosis of the colon and terminal ileum associated with primary malignant melanoma of the anorectum. *Gastrointest Endosc* 2006; **63**: 886–888.
9. Iijima S, Oka K, Sasaki M, Tateishi Y, Saito H, Sandoh N,

- Nihei T, Kawano H, Kawasaki T, Hakozaiki H, Mori N:** Primary jejunal malignant melanoma first noticed because of the presence of parotid lymph node metastasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; **49**: 319–23.
10. **Janku F, Novotny J, Julis I, Julisova I, Pecen L, Tomancova V, Kocmanova G, Krasna L, Krajsova I, Stork J, Petruzalka L:** KIT receptor is expressed in more than 50% of early-stage malignant melanoma: a retrospective study of 261 patients. *Melanoma Res* 2005; **15**: 251–256.
11. **Khalid U, Saleem T, Imam AM, Khan MR:** Pathogenesis, diagnosis and management of primary melanoma of the colon. *World J Surg Oncol* 2011; **1**: 9–14.
12. **Miettinen M, Lasota J:** Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics. *Pol J Pathol* 2003; **54**: 3–24.
13. **Pantalone D, Taruffi F, Paolucci R, Liguori P, Rastrelli M, Andreoli F:** Malignant melanoma of the rectum. *Eur J Surg* 2000; **166**: 583–584.
14. **Rózsa A, Mellár E, Poczik S, Bánhegyi RJ, Soós P, Liechtenstein Zábrák J, Pikó B, Varga I, Ottlakán A:** A primer melanoma malignum ritka gastrointestinalis lokalizációi. *Magy Seb* 2014; **67**: 9–14.
15. **Sachs D, Lowe L, Chang A, Carson E, Johnson T:** Do primary intestinal melanomas exist? *J Am Acad Dermatol* 1999; **41**: 1042–1044.
16. **Sashiyama H, Tsujinaka Y, Hamahata Y, Tsutsumi O, Hoshino T, Minami Y, Tsunoda Y, Yano M, Sato Y:** Primary amelanotic malignant melanoma of the colon. *Endoscopy* 2010; **42**: E163–E164.
17. **Serin G, Caliskan C, Akalin T, Sezak M:** Colonic malignant melanoma, primary or metastatic. *Turk J Gastroenterol* 2010; **21**: 45–49.
18. **Tak AM:** Metastatic melanoma: a case of unknown site of primary origin. *Internet Journal of Gastroenterology* 2005; **4**. <http://ispub.com/IJGE/4/2/8643>
19. **Tessier DJ, McConnell EJ, Young-Fadok T, Wolff BG:** Melanoma metastatic to the colon: case series and review of the literature with outcome analysis. *Dis Colon Rectum* 2003; **46**: 441–447.

Levelezési cím: Dr. Patai Árpád V.
Szemmelweis Egyetem, II. Sz. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
e-mail: arpad.patai@gmail.com

SALZBURG – NYÁRI ÍNYENCSÉGEK

35 fokok hőmérséklet, tengernyi turista, minden második utcasarkon egy-egy ismert művész, kevés légkondicionáló. A Salzburger Nockerl – nálunk híg piskótának tartanak – kellemes, habos, citromos íze, jegeskávét fagyalttal – és sok-sok zene. Ez Salzburg nyáron.

„Wo ist hier die Musik?” (Hol van itt zene?) – kérdezte egy osztrák turista hölgy a Mirabell parkban. Ebben a pillanatban már meg is szólalt egy katonazenekar, bécsi keringőket fújva. Ahol kis templom, kastély vagy forgalmas utcasarok van, ott Salzburgban szól a zene, és mindenütt van közönsége is. A szmokingos réteg kiszáll luxusautójából és szemrebbenés nélkül keveredik el a rövidujjú ingben – az időjárásnak megfelelően öltözött – lényegesen jobb komfortérzetű nagyérdeművel. A nyári fesztivál mindenkinek ünnep, tengernyi náció zárandokol Salzburgba, a zene Mekkájába, ám a bábeli hangzavar a koncert-opera kezdésekor áhítatos csenddé válik. Legyen az zenerajongó vagy unatkozó milliomos házastárs – mindenkit megérint az a semmi máshoz sem fogható légkör, amely a fesztivált körüllegli. Aki ide eljut, többnyire jelentős energiát és anyagiakat fektet a jegyek beszerzésébe, és ha szerencséje van, akár – viszonylag – olcsó (a budapesti operajegyeknél alig drágább) belépőkhöz is juthat. A falusi turizmus is divatos – Salzburgtól 10 kilométerre már vidéki szállások kaphatók meglepően mérsékelt szobárákkal, például a német határfalvakban. Ha a tűzforró koncerttermekben zakónkat levettük (vagy fel sem vettük), már élvezhetjük is a világ vezető művészeinek vagy a fiatal tehetségek néha igen érett produkcióit.

Valamennyi művészeti ág jelen volt 2015-ben is, úgy a klasszikus, mint a modern kort képviselve. Az utóbbi években a nagy érdeklődés miatt két héttel meg is hosszabbították a fesztivált. Július közepétől a hó végéig egyházi témájú művekből hoztak létre koncertsorozatot. Palestrinától Brucknerig, Bach h-moll miséjétől Beethoven Missa solemniséig tart a spektrum, de ez sem elég. Minden évadban egy speciális vallási téma is szerepel, idén a hinduizmus. Az indiai zene jeles képviselőin kívül Jordi Savall együttese is összeállított egy programot e témakörből. A fesztivál további három fő része a klasszikus és modern zenei sorozat, valamint a színházi előadások. Pierre Boulez 90. születésnapja alkalmából reprezentatív sorozat hangzott el műveiből, többek között valamennyi zongoraműve Pierre-Laurant Aimard és felesége, Tamara Stefanovich előadásában. Aimard, a kortárs zene egyik legjelentősebb képviselője elmondta, hogy számára Boulez zenéje a század második felének egyik legnagyobb vívmánya. Több évtizede játssza darabjait, és a közönség szerencséjére az utóbbi években már szinte klasszikusként fogadja be őket. Salzburg minden évben kortárs operát is bemutat. Kurtág György felkérésükre készülő operájának bemu-

tatója Becket művei alapján sajnos jövőre halasztódik, így egy húsz éve íródott művet újítottak fel: Wolfgang Rihm – a jelenleg legelismertebb osztrák zeneszerző – Mexikó meghódítása című operáját. A szimbolista darab egy férfi és egy nő küzdelmét mutatja be, rávetítve a mexikói életérzésre és hangulatra. A szöveg Antonin Artaud (1896–1948) szürrealista költeményeinek részleteit tartalmazta.

A három fő helyszín közül a Mozarteum koncertterme talán a legmeghittebb. Itt hangzott el Schiff András háromrészes sorozata, amely az „Utolsó szonáták” címet viselte. Különleges koncepciót talált ki „Sir Andras”, amely a zenetörténet egy negyvenéves periódusát ölelte fel. Ez alatt az idő alatt íródott a négy nagy bécsi klasszikus: Haydn, Mozart, Beethoven és Schubert három utolsó szonátája. Hihetetlen időszak ez: az európai zene fejlődése és a klasszika-romantika átmenet szinte kitapintható e művekben. Haydn humora, Mozart a zongorán tökéletesen megvalósuló vokális művészete Beethoven és Schubert mély és nagyformátumú műveihez vezetett el minket. Az 1921-ben készült Bechstein zongora szólalt meg Schiff keze alatt – ez volt Wilhelm Backhaus, a legendás zongorista kedvenc hangszere. Schiff András igen nagy tömeget vonzott közönségtalálkozóján azt is elmondta, hogy koncertciklusával a közönséget egy intellektuális kirándulásra invitálja a XVIII-XIX. század e zeneileg csodás éveiben. A művek analitikus feldolgozása, azok részletes elemzése számára igen fontos, de a közönség ennek csak a gyümölcsét kell, hogy élvezze. Így is történt, és a standing ovation nem maradt el.

A világ nagy zenekarai is megjelentek Salzburgban, de a Bécsi Filharmonikusok egyértelműen a kedvenc. Jelentős próbatétel számukra a nyár: a sok operaelőadáson kívül hangversenysorozatot is tartottak. Kiemelkedő esemény volt – elmondásuk szerint számukra is – Bruckner VIII. szimfóniája a 86 éves Bernard Haitink vezényletével. A közönség nagy dirigens kedvence, Riccardo Muti Verdi Ernaniáját koncert formában vezényelte, valamint a Bécsi Filharmonikusok élén Brahms II. szimfóniáját, amely a zenekar egyik legünnepeltebb produkciója volt.

Az operaelőadásokra szinte lábon elkelnek a jegyek. Bellini Normájának felújítására is összesen két visszamaradt jegyet árultak csupán: darabját 430 euróért. A mezzoszoprán változatot énekelte Cecilia Bartoli, aki nemcsak hangjával, hanem előadó-művészetével is csúcsteljesítményt nyújtott a zürichi opera rendezőpárosának Moshe Leiser és Patrice Caurier döbbenetesen hatásos produkciójában. John Osborn Pollione és Rebeca Olvera Adalgisa alakítása is méltán nagy ünneplést váltott ki.

A Figaro házasságát Sven-Eric Bechtolf színházi

főintendáns szellemesen, humorral vitte színpadra, ki-egyenlített magas színvonalú énekes gárdával. A Fideliót rendező Claus Guth azonban, aki korábban sikeres Mozart produkciókat rendezett Salzburgban, mostani rendezésével harsány, masszív és visszatérő „búú-zásban” részesült, míg a zenei megoldás Franz Welser-Möst irányításával elismerést kapott.

A Budapesti Fesztiválzenekar Bartók és Mahler műveiből állította össze programját, Fischer Ivánt a közönség és a kritika nagy szeretettel fogadta.

A nagy énekes sztárok (Anna Netrebko, Jonas Kaufmann, Juan Diego Florez) mellett feltűnő volt néhány fiatal művész kiugró teljesítménye. Elina Garanca családi okok miatt lemondta fellépéseit, így salzburgi dal-estjét Elisabeth Kulman osztrák mezzoszoprán vette át. Schumann, Schubert, Liszt dalokból összeállított programját a közönség állva ünnepelte. A művésznő, aki néhány operaszerepben (Massenet Hamupipőke, vagy éppen itt Salzburgban Gluck Orfeusz címszerepében) már feltűnést keltett, a továbbiakban dal- és oratórium-énekesnőként kíván működni.

Christiane Karg német szoprán énekesnő eddig néhány operaszerepben volt már hallható Salzburgban, egyetemi tanulmányai színhelyén (Euridice, Zerlina). Dalénekesnői képességei neki sem mindennapiak, ahogy ezt már néhány CD-felvétel is bizonyította. Hugo Wolf és spanyol, francia, amerikai zeneszerzők műveiből egyéni hangvétellű programot szerkesztett, amelyben újra igazolta nem mindennapi talentumát a dalirodalom terén. Bár csak hallhatnánk e két fantasztikus énekesnőt Magyarországon is!

A salzburgi ünnepi játékokról szóló beszámolót még hosszan lehetne folytatni, hiszen se szeri se száma a lélegzetelállítóan színvonalas kísérő rendezvényeknek, művész-közönség találkozóknak, vetítéseknek, a szokatlan hőség ellenére mindenütt, mindenkor teltházzal. Befejezni tehát alig, legfeljebb abbahagyni lehet ezt a betekintést a nyár egyik legszebb zenei fesztiváljának eseményeibe, amelyeknek egy része – hála a kép- és hangrögzítésnek – fennmarad a zenei inyencek nagy élvezetére.

Olga Bezsmertna viszont egy fiatal, ígéretes énekesnő, aki már – ez évben – hazánkban is bemutatkozott. A salzburgi Fidelióban Marcellina szerepét énekelte sikerrel, tavaly pedig a Don Giovanni Donna Elvirájaként debütált Salzburgban. 2012 óta a Bécsi Operaház tagja, ahol a Figaro grófnéjaként és Hindemith Cardillac című operájában mutatkozott be. 2010-ben a kijevi konzervatóriumi végzése után Németországban, Ausztriában nyert zenei versenyt, és a salzburgi Young Singers Project keretében kapott fellépési lehetőséget. A salzburgi fesztivál minden évben énekes- és karmesterprojektek formájában kutatja az új tehetségeket. A művésznő az elkövetkező évekre máris több főszerepet kap Bécsben (Fiordiligi, Rosalinda, Eötvös Péter Három nővér Irinája) és reméljük, hazánkban is hallhatjuk újra.

Dr. Székely György

(Megjelent a Gramofon 2015. őszi számában)

XVI. GASZTROENTEROLÓGIAI TOVÁBBKÉPZŐ KONFERENCIA

Az Orvostudományi Egyetemek, a Magyar Gasztroenterológiai Társaság
és a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium támogatásával

Budapest, 2016. február 12-13.

Konferencia helyszíne: **Marriott Hotel, Budapest**

1052 Budapest, Apáczai Csere János u. 4.

A Konferencia elnöke: **Dr. Tulassay Zsolt** akadémikus, egyetemi tanár

Tudományos információ:

Dr. Herszényi László

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar

II. sz. Belgyógyászati Klinika

1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.

Tel.: 266-0120, fax: 266-4616

e-mail: herszenyi.laszlo@gmail.com

A továbbképzés tudományos bizottsága:

Dr. Altorjay István

Dr. Herszényi László

Dr. Hunyady Béla

Dr. Tulassay Zsolt

Dr. Vincze Áron

Dr. Wittmann Tibor

Szervezési információ:

Bagdi Károly ügyvezető igazgató

Convention Budapest Kft.

1461 Budapest, Pf. 11.

Tel.: 299-0184, -85, -86

kbagdi@convention.hu

PROGRAM

2016. FEBRUÁR 12. PÉNTEK

08.00–08.45 **Regisztráció**

08.45–09.00 **Megnyitó**

09.00–10.20 **I. SZIMPÓZIUM**

Üléselnök: Altorjay István, Wittmann Tibor

1. Heveny hasi kórképek időskorban

Előadó: Bene László

2. Alacsony FODMAP-diéta az IBS-kezelés kulcsa?

Előadó: Juhász Márk

3. A csuklás kezelése

Előadó: Altorjay István

4. Antidepresszáns gyógyszerek hatása a nyelőcső

funkcionális megbetegedéseire

Előadó: Wittmann Tibor

10.20–10.50 **Kávészünet**

10.50–12.10 **II. SZIMPÓZIUM: A PPI 25 éve**

Üléselnök: Tulassay Zsolt, Herszényi László

1. A PPI kulcsszerepe a H. pylori eradikációjában

Előadó: Tulassay Zsolt

2. A sokarcú eosinophil oesophagitis

Előadó: Bajor Judit

3. A gyomorsav-elválasztás gátlásának új útjai

Előadó: Herszényi László

4. Kardiogasztróenterológia

Előadó: Hritz István

12.10–13.00 **III. SZIMPÓZIUM**

Üléselnök: Rác István, Szepes Attila

1. Az endoszkópia és a patológia találkozása:

a nyelőcső-gyomor átmenet adenocarcinómája

Előadó: Szepes Attila

	2. A gyomorrák genetikája Előadó: Patai Árpád	3. Biohasonlók az IBD kezelésében Előadó: Gece Krisztina
	3. Virtuális kórszövetten: a vastagbélpolypusok elkülönítő kórisméje NBI kolonoszkópiával Előadó: Rácz István	
13.00–14.00	Ebédszünet Találkozás a kiállítókkal	
14.00–15.00	IV. SZIMPÓZIUM Üléseknök: Dobó István, Szepes Zoltán	10.00–11.00 VII. SZIMPÓZIUM Üléseknök: Banai János, Mihály Emese
	1. Mikroszkópos colitis Előadó: Szepes Zoltán	1. Klinikai vizsgálatok az IBD kezelésében Előadó: Mihály Emese
	2. Cytomegalovírus-fertőzés gyulladáson bélbetegségben Előadó: Miheller Pál	2. Gyulladásos bélbetegségek mint rákelözö állapotok Előadó: Gyökeres Tibor
	3. Amit a gasztroenterológusnak az IBD sebészetről tudni kell Előadó: Dobó István	3. Emésztőrendszeri betegségek bőrtünetei Előadó: Bata Zsuzsa
15.00–15.30	Kávészünet	11.00–11.30 Kávészünet
15.30–18.30	V. SZIMPÓZIUM Üléseknök: Szalay Ferenc, Pár Gabriella	11.30–12.15 VIII. SZIMPÓZIUM Üléseknök: Gyökeres Tibor, Vincze Áron
	1. Ételallergiák és ételintoleranciák laboratóriumi kórisméje Előadó: Németh Julianna	1. „Szuperételek” – valóság vagy fikció? Előadó: Lakner Lilla
	2. Elhízás és a májrák összetett kapcsolata Előadó: Dank Magdolna	2. Nemek közötti különbség az emésztőrendszeri betegségek megítélésében Előadó: Müllner Katalin
	3. A májcirrhosis heveny rosszabbodása Előadó: Papp Mária	3. Székletátültetés 2016 Előadó: Vincze Áron
	4. Új szempontok a NASH megítélésében Előadó: Pár Gabriella	12.15–13.15 IX. SZIMPÓZIUM Üléseknök: Csatár Éva, István Gábor
	5. Cink és a máj Előadó: Szalay Ferenc	1. Analis intraepithelialis neoplasiák Előadó: Csatár Éva
	6. Orphan betegségek és gyógyszereik Előadó: Eggenhofer Judit	2. A végbélrák kezelésének újabb megközelítése Előadó: István Gábor
	7. Növényi kiegészítők és a máj Előadó: Hagymási Krisztina	3. Vaskezelés IBD-ben Előadó: Palatka Károly
	8. Epeúti betegségek elkülönítése Előadó: Székely György	4. A gyulladásos bélbetegségek kezelésének kockázati tényezői Előadó: Lakatos Péter
	2016. FEBRUÁR 13. SZOMBAT	13.15–14.00 X. SZIMPÓZIUM Üléseknök: Hunyady Béla, Baffy György
09.00–10.00	VI. SZIMPÓZIUM Üléseknök: Gece Krisztina, Molnár Tamás	1. Az idült hepatitis C vírus fertőzés extrahepaticus tünetei Előadó: Hunyady Béla
	1. Biológiai kezelés IBD-ben az adatok tükrében Előadó: Banai János	2. Májcirrhosisos betegek statinkezelése Előadó: Gasztonyi Beáta
	2. A második anti-TNF-kezelés hatékonysága az első hatástalansága után Előadó: Molnár Tamás	3. A NASH kezelése: eredmények és kétségek Előadó: Baffy György
		13.45 Tesztírás, a konferencia zárása, ebéd

XVII. Budapest Diabetes Szimpózium

2016. február 13. szombat 09.00–13.30 óra

Figyelem, új helyszín: Experidance Ház

**Budapest XIV. Ajtósi Dürer sor 19–21.
(ingyenes parkolási lehetőség a környező utcákban és a Dózsa György úton)**

A diabetológia aktuális kérdései

SZERVEZŐK:

Prof. Dr. Halmos Tamás, Prof. Dr. Jermendy György

**09.00–09.30 Érkezés, helyszíni regisztráció (ingyenes)
Az előadások tartama 20 perc + 5 perc diszkusszió**

ÜLÉSELNÖK:

Dr. Jermendy György

09.30–09.55

**Dr. Halmos Tamás: A bél mikrobióta potenciális szerepe az elhízás és a diabetes kialakulásában
09.55–10.20**

**Dr. Gerő László: Újonnan regisztrált inzulinkészítmények
10.20–10.45**

**Dr. Karádi István: Lipideltérések diabetesben – mi legyen a háziorvosi gyakorlat a diagnosztika
és a terápia terén?
10.45–11.10**

Dr. Hidvégi Tibor: Diabetes és jogosítvány. Európai kitekintés – hazai gyakorlat

11.10–11.40 Szünet

ÜLÉSELNÖK:

Dr. Halmos Tamás

11.40–12.05

**Dr. Jermendy György: Miért vált napjainkban központi kérdéssé az antidiabetikumok
kardiovaszkuláris biztonságossága?
12.05–12.30**

**Dr. Winkler Gábor: Az inzulinterápia intenzifikálásának új alternatívája:
bázis inzulin + GLP-1-mimetikum
12.30–12.55**

**Dr. Wittmann István: SGLT-2-gátlás diabetesben: a jelen és a várható jövő
12.55–13.20**

Dr. Kempler Péter: Mérlegen a pioglitazon

Zárszó

13.30 Állófogadás

A rendezvény akkreditált, a részvétel az orvostovábbképzés keretén belül 6 kreditpont értékű.

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

Tájékoztató a szerzőknek

A Magyar Belorvosi Archívum (MBA) szerkesztősége elsősorban klinikai vonatkozású eredeti munkákat vár. Összefoglaló irodalmi referátum, szerkesztőségi közlemény megjelentetésére csak szerkesztőségi felkérés alapján kerül sor. Szívesen adunk helyet a belgyógyászati és határterületeinek működését elősegítő írásoknak, *módszertani leveleknek*. Várunk időszerű, új tudományos eredményekre vonatkozó és a klinikai gyakorlathoz szorosan kapcsolódó *kérdéseket és válaszokat*, kritikai írásokat a „*Levél a szerkesztőhöz*” rovat számára, folyóiratunkra vonatkozó észrevételeket, javaslatokat, *társasági híradásokat*, tervezett rendezvények előrejelzését, kongresszusi beszámolókat, kollégiumok határozatait, *könyvismertéseket és szakmatörténeti írásokat* (pl. megemlékezéseket elődeinkről).

A kéziratokra általánosságban a "Uniform requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (International Committee of Medical Journal Editors. N Engl J Med 1997; **336**: 309-315, friss elektronikus változat: <http://www.ICMJE.org>) előírásai érvényesek. A kézirat benyújtásának feltételei:

- a dolgozatot korábban még nem publikálták (kivéve előadásivonat vagy PhD értekezés formájában),
- a kézirat benyújtását valamennyi szerző jóváhagyta,
- a dolgozat nem sérti a Helsinkai Deklaráció (1975, revízió 2008) előírásait,
- a humán vizsgálatok az illetékes etikai bizottság jóváhagyásával történtek,
- a laboratóriumi állatkísérleteket a vonatkozó szabályzatok szerint végezték.

Szerzőség

Szerző az, aki egy adott munkához alkotó módon járult hozzá, beleértve a tervezést, kivitelezést, ellenőrzést, a dolgozat megírását. Rutinszerűen végzett munkáért (pl. metodikai, laboratóriumi adatok felhasználásáért, technikai asszisztenseknek) köszönetnyilvánítás a célszerű.

Kéziratok elbírálása

A kéziratok elbírálása „peer-reviewing system” szerint történik. A bírálók felkérése és a kézirat közlésre való elfogadásának joga a szerkesztőséget illeti meg.

A kézirat a megjelenésig titkosnak számít. Ennek figyelembevétele vonatkozik a szerkesztőségre, szaklektorokra, a kiadóra stb. egyaránt. A kézirat elbírálási folyamata során információkat csak a szerkesztőség adhat, de csak a szerzőnek és a szaklektoroknak.

A szerző értesítést kap a szerkesztőségétől 1. a kézirat átvételéről (közlésre érkezés időpontja), 2. a szaklektor(ok) véleményéről, amelynek alapján – ha szükséges – készülhet az átdolgozott, kiegészített közlemény, 3. közlésre történő elfogadásáról, 4. a kiadó küldi el a tördelt változatot, melyben a nyomdai hibák korrekciója és egyéb legszükségesebb javítások is elvégezhetők.

Orvosi helyesírás

A gyógyszerkészítmények gyári nevének megadását lehetőleg kerüljük, helyettük a gyógyszerhatóanyagok elnevezését használjuk.

- **Helyesírási alapelvek, ortográfia.** A kéziratot a magyar helyesírás szabályai szerint szerkesztjük, a szakkifejezések írásában az Orvosi helyesírási szótárban (Akadémiai Kiadó) foglaltak az irányadók. Akármelyik (latin vagy magyar) írásmódot alkalmazzuk, lényeges, hogy **az adott kifejezés írásmódja egységes legyen.**
- **Latinos írásmóddal** (de nem angolos latinsággal) írjuk a kettős latin neveket, az anatómiai neveket, a betegségek, elváltozások, tünetek, diagnózisok hagyományos elnevezését, akkor is, ha görög eredetűek (pl. cytoplasma, caryoplasma, gastrum, gastricus, pharyngealis).
- **A magyar helyesírás szerint**, fonetikus javasoljuk általában írni: a társtudományok szakkifejezéseit (kémia, fizika – pl. szén-dioxid, aggregáció), enzimeket (foszforiláz), tudományágakat (hematológia), vizsgálóeszközöket és vizsgálóeljárásokat [elektrokardiográf(ia), biopszia, komputertomográf], gyakori, a köznyelvben is használatos orvosi kifejezéseket (diagnózis, terápia, krónikus, patológia).

Technikai követelmények

A kéziratokat a szokásos A/4-es lapon kérjük kettes sortávolsággal gépelni (1 sorban 60 leütés, egy oldalon 30 sor), két példányban beküldeni. A nyomtatott példányokon kívül a kéziratot elektronikus úton (e-mail: szatmik@bell.sote.hu) vagy CD-n is (a szövegszerkesztő program megjelenésével) be kell küldeni. Kéziratot nem küldünk vissza.

Eredeti munka megírásakor célszerű a következő tagolást követni: *Bevezetés* (célkitűzés, rövid hivatkozás az irodalmi előzményekre), *Betegek és módszerek*, *Eredmények*, *Megbeszélés* (következtetés). A kézirat összterjedelme ne haladja meg a 10–12, szabvány szerint gépelt oldalt.

Illusztrációk

Az ábrákat, táblázatokat kérjük (a hátlapon) számozva, a szerző nevével jelölve mellékelni. A rajzolt ábrák egyszerű vázlata is elegendő a pontos számadatok közlésével és az ábra szövegbeli elhelyezésének pontos megjelölésével.

Ábratípusok:

- **Vonalas ábra, diagram:** a szerző vázlata vagy kívánsága alapján a kiadó által megbízott grafikus rajzolja meg. A szerző az ellenőrzött ábrát aláírásával fogadja el.
- **Fénykép:** *digitális formában, tif vagy jpg kiterjesztéssel kérjük*, lehetőleg minél nagyobb méretben (min. 300 dpi felbontás). Csak kifogástalan minőségű felvétel fogadható el. (Ha mód van rá, szíveskedjenek a háttérre ügyelni, zavaró árnyékok, nem odatarozó tárgyak stb.) Kérjük, hogy ne a Word dokumentumba helyezve vagy PowerPointban elkészítve adják le az ábrákat, mert ezek gyenge felbontásuk miatt nyomdai felhasználásra alkalmatlanok!
- **Röntgenfelvétel:** digitális formában kérjük.

Korábban már publikált ábra csak a szerző és a kiadó engedélye esetén közölhető (a forrás feltüntetésével), vagyis a **mástól átvett ábra, táblázat, fotó stb. közléséhez** (jogi okból) az eredeti kiadvány szerzőjének, illetve kiadójának engedélye szükséges; az engedélyt a Szerzőnek kell beszereznie! Élő személy felismerhető képek közléséhez az illető hozzájárulása szükséges, ennek hiányában jelezni kell a Kiadó számára, hogy a kép feldolgozásakor kitaras szükséges.

Az arab sorszámmal jelölt ábra és táblázat szövege, a kulcsszavak, a köszönetnyilvánítás, az irodalomjegyzék külön-külön lapon szerepeljen.

Összefoglalás

Kérjük a kézirathoz magyar és angol nyelvű, csak a tényszerű adatokat közlő, a dolgozat lényegének megértését lehetővé tevő, 15–20 sor terjedelmű összefoglalást mellékelni (3. személyt használva) külön lapon. Az angol nyelvű összefoglalásban (Summary) a szerzők neve és a dolgozat címe is szerepeljen. Az összefoglalás és a dolgozat címe ne tartalmazzon rövidítéseket. Kulcsszavak megadását magyar és angol nyelven egyaránt kérjük. Az angol kulcsszavakat a *MeSH (Medical Subject Headings)* szótárból kell kiválasztani, és ezek magyar nyelvű megfelelőit kell magyar kulcsszavakként feltüntetni.

Irodalomjegyzék

Az irodalomjegyzék csak a legfontosabb hivatkozásokat tartalmazza, a dolgozat címével együtt, valamennyi szerző nevét felsorolva, a következő módon: **Green J, Jot TS, Gold ML:** Apoptosis and loss of renal tissue. N Engl J Med 1994; **331**: 13-121. A folyóiratok nevének rövidítése az NLM katalógusában látható hivatalos címőrvíditések (NLM's Title Abbreviation) szerint történjen (elérhető: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/>).

Könyv, monográfia idézésének módja: pl. **Wilson SE, Williams RA** (szerk.): Vascular Surgery 2nd ed. Grune Stratton, London, 1986.

Könyvfejezet idézésekor előre kerül a fejezet szerzője és a fejezet címe, majd „In:” után az előző forma, végül az idézett rész első és utolsó oldalszáma. Kongresszusi előadás nyomtatásban megjelent rövidített szövege (abstract) és „személyes közlés” nem idézhető közleményként.

Elektronikus forrás idézésére példa: **Kaul S, Diamond GA:** Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. Ann Intern Med [Internet]. 2006 Jul 4 [cited 2007 Jan 4]; 145: 62-69. Available from: <http://www.annals.org/cgi/reprint/145/1/62.pdf>

Az irodalomjegyzéket az első szerző vezetékneve szerint ábécésorrendben és sorszámozva kérjük, és a szövegben a cikkekre számmal történjen hivatkozás.

Az irodalmi hivatkozások átlagos száma a legszívesebben orvosi folyóiratokban általában <30.

Curriculum vitae

A közlésre elfogadott közlemény első szerzőjétől várunk nagyon tömör, legfeljebb 350 leütés (karakter) terjedelmű életrajzot (munkahely, beosztás, tudományos fokozat, fő tudományos érdeklődési terület) harmadik személyben fogalmazva. A kézirat végén kérjük az első szerző munkahelyi címét, telefon- és faxszámát, illetve e-mail címét közölni.