

Anyagcsere-betegségek

Az erek metil-glioxál kiváltotta glikációja: múlt, jelen és jövő (Vascular AGE-ing by methylglyoxal: the past, the present and the future)

Schalkwijk, C. G.

(Department of Internal Medicine, Laboratory for Metabolism and Vascular Medicine, Maastricht University Medical Centre, Peter Debyealaan 25, PO Box 5800, 6202 AZ Maastricht, Hollandia, e-mail: C.Schalkwijk@maastrichtuniversity.nl): *Diabetologia*, 2015, 58(8), 1715–1719.

A diabetes mellitus (DM) gyakorisága világszerte nő. A DM kimenetelét a macro- és microvascularis szövődmények határozzák meg, amelyek kialakulásáért az úgynevezett késői glikációs termékek (AGE-k) a felelősek. A *Diabetologia* lap indulásának 50. évfordulója alkalmából megjelent áttekintő tanulmány a fenti kérdéskört vizsgálja.

Az AGE-képződést, amely egy természetes folyamat, 1912-ben *Maillard* írta le. Az AGE-képződés hyperglykaemiában, hyperlipidaemiában és oxidatív stressz idején nő. Az AGE-k nem semleges anyagok, károsító hatásukat két úton fejtik ki. Egyik az extracelluláris fehérjék aberráns kereszt-kötése, ami érplaszticitás-csökkenést idéz elő, illetve a másik mechanizmus az AGE-receptorok (RAGE) ingerlésén keresztül alakul ki, ami lényegét tekintve egy gyulladás provokálta sejsérüléshez vezet. Míg korábban csak a hosszú élettartamú fehérjék glikációjával számoltak, ma már a sejtben belüli, illetve a rövid élettartamú fehérjék, továbbá a lipidek és a DNS módosítását is elképzelhetőnek tartják.

Nehéz előre jelezni, hogy DM-ben mely betegnél alakul ki érkomplikáció és az milyen súlyos lesz. A HbA_{1c}-szint mérésével kapcsolatos eredmények ellentmondásosak e tekintetben. Újabb tanulmányok a postprandialis vércukorértéket jelentősebb hatásúnak tartják, míg más vizsgálatok szerint az orális glükóztolerancia-teszt (OGTT) jobban előre jelzi a szívbetegség kockázatát. Ebben a képződő metil-glioxánnak (MGO) szerepe lehet. Az MGO egyrészt maga is szövődmények kialakulásához vezet, másrészt a kialakult komplikációkat súlyosbítja. Az étkezés utáni vércukorszint-emelkedések az MGO-n keresztül vezetnének szövődményekhez, és az MGO

a vércukor-ingadozás markánsabb indikátora, mint a HbA_{1c}. Kohorsztanulmány alapján az MGO-eredetű AGE-k és a 2-es típusú DM-ben (T2DM) kialakuló szív- és érrendszeri szövődmények között összefüggés van, míg egy nagy integratív genomvizsgálat alapján a glioxaláz-1 (GLO-1, az MGO lebontásáért felelős enzim) a DM-ben kialakuló szív- és érrendszeri szövődmények tekintetében oki tényező lehet.

Hyperglykaemiában, gyulladásban, hypoxiában és az öregedés során a GLO-1 expressziója csökken (down-regulated), aminek MGO-szint-emelkedés a következménye. Az MGO glikációs terméke, az MG-H1, kötődik a RAGE-hoz, ami a GLO-1 downregulációjához és következményes MGO-koncentráció-emelkedéshez vezet, ami tovább növeli az MG-H1-szintet, vagyis egy öngerősítő gyulladásos folyamat alakul ki.

A hyperglykaemiát úgynevezett metabolikus memória kialakulása követi (ebben epigenetikai változásoknak tulajdonítanak szerepet), ami a jó glykaemiás kontroll esetén is fennmarad. Feltételezik, hogy ebben a folyamatban is szerepet játszik az MGO. Ezért újabban valószínűsítik, hogy terápiás célpontként mind az MGO, mind a GLO-1 szóba jöhet. Az előbbi koncentrációjának csökkentése, míg az utóbbi aktivitásának növelése lehet a terápia célja. E téren egyrészt a glykaemiás kontroll javítása (biogén pancreas, nátrium-glükóz kotranszporter-2- [SGLT-2-] gátlók, dipeptidil-peptidáz-4 enzim gátlása), másrészt farmakológiai befolyásolás (MGO-koncentráció direkt csökkentése piridoxamin- vagy arginintartalmú peptidok alkalmazásával) került javaslatként a képbe. (*Referáló megjegyzése: Az SGLT-2-gátlók hyperglykaemia kiváltása nélkül képesek ketoacidózist provokálni, ami az aceton lebontásán keresztül akár fokozott MGO-képződéshez is vezet.*) Az úgynevezett Nrf-2 (nuclear factor erythroid 2-related factor) induktorok alkalmazásával szóba jöhet a GLO-1-indukció is. (*Referáló megjegyzése: Az Nrf-2 kötődik a GLO-1 gén promoterrégiójában található ARE [antioxidant response element] szekvenciához.*)

Kalapos Miklós Péter dr.

Esetismertetés

Pancytopenia Rendu–Osler–Weber-betegségben és ritka vascularis eltérések (Pancytopenia in a patient

with Rendu–Osler–Weber syndrome and uncommon vascular abnormalities) Binello, N., Gasbarrini, A., Gaetani, E. (Department of Internal Medicine, Agostino Gemelli University Hospital, Catholic University of Sacred Heart, Róma, Olaszország): *Case Rep. Hematol.*, 2016, 2016, Article ID 3016402.

A Rendu–Osler–Weber-betegség (hereditár haemorrhagiás teleangiectasia – HHT) egy ritka autoszomális domináns érbetegség, amelyet multiplex mucocutan teleangiectasiák jellemeznek, visszatérő orr- és gastrointestinalis vérzésekkel és/vagy a szolid szervekben, például a májban, arteriovenosus söntökkel. A szerzők egy 53 éves, ismétlődő orr- és gyomor-bél rendszeri vérző HHT-s betegnél pancytopenia első esetét írják le. A pancytopenia hátterében hyperspleniát diagnosztizáltak. A betegnél az arteria lienalis tágulata coilembolisatióját végezték el, ezt követően a fehérvérsejtek és vérlemezkék száma gyorsan növekedett. Az arteria lienalis aneurysmák extrém ritkák HHT-ben. A szerzők szerint az aneurysma jelentősen hozzájárult a splenomegalia progressziójához és a pancytopenia kialakulásához.

Az 53 éves férfi ismert HHT-s anamnézissel és visszatérő orr- és gyomor-bél vérzéssel került kórházba pancytopenia miatt. A kontrasztanyag CT-képeken a tüdőben, az agyban és a májban érsöntök nem igazolódtak. Egy hónappal a kórházba kerülés előtt a beteg hemoglobinszintje 48 g/l volt, az MCV (mean corpuscular volume) 75,6 fl volt, a fehérvérsejtszám 1970/mm³, míg a trombocytaszám 103 000/mm³. Felvételekor a beteg még pancytopeniás volt (Hb 39 g/l, fvs.-szám 2810/mm³ és trombocytaszám 131 000/mm³). A hyperspleniát tekintették a pancytopenia okának. Az arteria lienalis aneurysma embolisatiója és a vérző duodenum- és jejunum-angiodysplasiák koagulálása után hat nappal a hemoglobinszint 82 g/l-re növekedett, a fvs.-szám 13 540/mm³ és a vérlemezkészám 321 000/mm³ volt. A beteget azóta ambulánsan kezelik. A közleményben egy ábra látható, a hasi CT-képen a lép jelentősen megnagyobbodott, 17 cm hosszú, az arteria lienalis zsákyszerűen tágult (28 mm), a vena portae is tágabb (26 mm).

A publikáció végén öt irodalmi hivatkozás található.

Gáspárdy Géza dr.

Kézsebészet

Idegcsövek a kéz traumás érzőidegkárosodásainak ellátásában.

Áttekintés, továbbá retrospektív tervezési tanulmány egy randomizált-kontrollált multicentrikus tanulmány érdekében (Nervetubes zur Versorgung von traumatischen sensiblen Nervenläsionen der Hand – Übersicht sowie retrospektive Planungsstudie für eine randomisiert-kontrollierte multizentrische Studie)

Neubrech, F., Heider S., Orte, M., et al. (Klinik für Hand-, Plastische und Rekonstruktive Chirurgie – Schwerbrandverletzentzentrum, BG Unfallklinik Ludwigshafen, Ludwig Guttman-Straße 13, D-67071 Ludwigshafen, Németország; e-mail: florian.neubrech@bgu-ludwigshafen.de): **Handchir. Mikrochir. Plast. Chir.**, 2016, 48(3), 148–154.

Perifériás idegsérülések nagy többségben a felső végtagon fordulnak elő. A kéz distalis idegkárosodásainál a terápiás érdeklődés egyre inkább az érzőideg-regeneráció eredményeit kíséri figyelemmel. Az ideghüvely hagyományos, korrekt, primer műtéti egyesítése ellenére az axonok regenerációja gyakran hiányos és a betegeknek legfeljebb egyharmada nyeri vissza a normálhoz közeli szenzibilitást. A perifériás érzőidegek sérülésének gyakori problémája a fájdalmas neuroma kialakulása, amely nem ritkán krónikussá válik és II. típusú komplex regionális fájdalom szindrómában végződhet.

A perifériás ideg teljes átmetszése (a komplett *neurotmesis* – *Seddon* szerint) spontán nem gyógyul. Ilyenkor a jelenlegi terápiás irányelvek szerint mikrosebészeti módszerrel végzett, epineurális varrat elvégzése szükséges. Az idegvégék feszülését pontosan be kell állítanunk, mivel túlnyújtás esetén az identikus axonok találkozása akadályt szenved. Ideghiány esetén autológ idegtranszplantáció végzése szükséges, ilyenkor azonban számolni kell az adóterületen panaszokkal. Emiatt tartják szükségesnek a szakemberek alternatív vagy kiegészítő eljárások kutatását e probléma megoldása céljából.

Az „idegcső” elgondolás a német *The mistocles Glucktől* származik (1853–1942). Az implantálható idegcsöveket ma már leg-

inkább felszívódó anyagokból készítik, amelyekbe vagy a defektussal járó, sérült idegvégéket bújtatják bele, hogy az axonokat a distalis idegvégbe vezessék („tubulizáció”); vagy a másik felhasználási terület, az idegvarrat beburkolása a hegesezés és a neuromaképződés megakadályozása/csökkenése céljából. A modern idegcsöveket szemipermeabilis anyagból készítik, amely lehetővé teszi az oxigén és a neurotrofikus molekulák diffúzióját a lumenbe. Mindez egyrészt a regenerálódó axonok, illetve a kísérő Schwann-sejtek táplálásáról is gondoskodik, másrészt akadályozza az olyan anyagok felszaporodását, mint a tumor-nekrózis-faktor (TNF- α), amely a Schwann-sejtek leépüléséhez vezet. E csövekben nagy számban találhatók a különféle neurotrop peptidok is, amelyek az őssejtekből származnak.

Különböző idegcsöveket ma már számos gyártó kínál: Németországban készül a *Reaxon*®, amely Chitosan tartalmú, és bioaktív felszínnel rendelkezik, amely elősegíti a Schwann-sejtek irányított növekedését. Az idegcsövek ezenfelül vázként (scaffold), illetve hordozóanyagként is szerepelnek, biológiai, biokémiai és biofizikális szövetpótlóként. Ezek alkalmazása nem csupán idegvezető sint képez az axonok vezetése céljából, hanem intravitális szövetképzést (tissue engineering) is megvalósít.

Jelenleg a kereskedelmi forgalomban elérhető implantátumok többnyire kollagén alapanyagúak, felszívódóak és különböző neveken nagy számban elérhetőek. A belső átmérőjük 1,5 és 10 mm között váltakozik, és a kéz valamennyi idegére alkalmazhatók. A gyártók adatai szerint a felszívódási idejük 3–48 hónap között terjed. Az egyetlen, elérhető, nem felszívódó termék polivinilalkoholból készül (*Salutunnel*® – Amerikai Egyesült Államok), azonban a kísérletes és klinikai adatok hiányoznak. Viszonylag új termékek a piacon a Chitosanból (*Reaxon*®) készült német gyártmányú idegcsövek, amelyet a dolgozat szerzői is használtak. A perifériás ideg regeneráció javítását szolgáló további implantátumok kifejlesztése folyamatosan a biomedicinális kutatások középpontjában áll. Másik elképzelhető terápiás lehetőségnek tartják az implantátumhoz kapcsolt elődifferenciált mesenchymalis vagy a neurotrofikus faktorok által termelt őssejteket.

Az eddigi kutatások kimutatták és folyamatosan igazolták, hogy az érzőidegeken 3 cm hosszúságig az idegcsövek jó eredménnyel alkalmazhatók. Egyes kutatók az eljárást sikeresen alkalmazták olyan érző-

ideg-defektusok esetében, ahol az implantátum 5 és 25 cm hosszúságú volt.

A jelenlegi adatok szerint a mozgató (motoros) idegek defektusainál alkalmazott idegcsövek használata ellentmondásos, így – mai tudásunk szerint – a vegyes rostos (motoros-szenzoros) vagy a tisztán motoros idegek defektusainál a csövek alkalmazását, mint egyedüli módszert, még fenntartással kell kezelniük.

A referált munka célja az volt, hogy az érzőideg-regeneráció eredményeit a kéz helyreállított idegsérülései után 2 pont diszkrimináció értékelésével, retrospektív módon regisztrálják.

Összesen 41 beteg 54 idegsérülését tudták vizsgálni. 26 idegnél nem történt idegcső-beültetés, 28 idegnél pedig a varratot beburkolták kollagén idegcsővel (*NeuraGen*®, Amerikai Egyesült Államok). Az összesítésben nem voltak tekintettel a betegek korára és nemére. Az utánvizsgálati időszak különbözött az idegcsővel ellátott csoportja (18 hónap) és a kontrollcsoport (46 hónap) között, határeseti szignifikanciát mutatva ($p = 0,05$). Új idegsérüléseknél neuromás fájdalmak csak egyes idegcső nélkül végzett idegvarratoknál jelentkeztek. Ugyanakkor az idegtörzscsoportban, a sérülés területén, a 16 ellátott idegnél 13 alkalommal (81%) alakult ki ilyen fájdalom.

A statikus 2 pont diszkriminációs vizsgálatot (2PD) gyári műszerrel (Greulich-csilag) végezték a tactilgnosis mérésére. Végezhető a vizsgálat körzővel is, és helyes értékeket kaphatunk, amelyek statisztikai feldolgozásra alkalmasak lehetnek. Jó a tényleges szenzibilis regeneráció kimutatására a *Semmes-Weinstein-teszt* is. Összeségében a betegek felében értek el 10 mm-es vagy ennél jobb értéket. Az eljárásnál az irodalomban leírt szövődmenyeket (idegentest-érzés, protrusio a műtéti heg területén, idegentest-reakció, amely műtéti eltávolítást tett szükségessé) nem tapasztaltak.

(Referáló megjegyzése: Az ismertetett dolgozat korrekt posztoperatív vizsgálati módszerekkel tanulmányozta a hazánkban még kevésbé alkalmazott, a sérült kézi idegeken végzett idegcső-burkolási technikát, gyári, felszívódó csövekkel. Klinikai végeredményei biztatóak. Ezért a referens javasolja az eredeti cikk tanulmányozását minden, idegsérüléseket kezelő kézsebész kollégája számára.)

Bíró Vilmos dr.

Pulmonológia

A terhelési dyspnoe mechanizmusai COPD nélküli tünetes dohányosokon (Mechanisms of exertional dyspnoea in symptomatic smokers without COPD) Elbehairy, A. F., Guenette, J. A., Faisal, A., et al. (Levelező szerző: D. E. O'Donnell Respiratory Investigation Unit, Department of Medicine, Queen's University and Kingston General Hospital, Kingston, ON, Kanada; e-mail: odonnell@queensu.ca): *Eur. Respir. J.*, 2016, 48(3), 694–705.

A krónikusan panaszos (köhögés, köpet vagy dyspnoe) dohányosok egy része nem felel meg a krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) spirográfias kritériumainak. A szerzők 20 olyan beteget vizsgáltak, akiknél a FEV₁ nagyobb volt a kell érték 80%-ánál, a FEV₁/FVC > 0,7 és nagyobb volt, mint a normális alsó határa. Beválasztási kritériumok: köhögés/köpet és/vagy krónikus munkadyspnoe (BMRC) dyspnoepontszám 2 vagy több, vagy a COPD assessment teszt pontszáma 10 vagy több, vagy a basalis dyspnoe index pontszáma 9 vagy több. Továbbá legalább 40 évesek és legalább 20 csomagév a dohányzási anamnézis. Cardiopulmonalis terheléses vizsgálatot végeztek kerékpár-ergométerrel.

Emellett spirográfia, pletizmográfus térfogatmérés, diffúziómeghatározás, kényszerregéses oszcillometria, egy légvételes nitrogénkilégzési teszt történt. A terhelés közben pedig folyamatosan regisztrálták a nyelőcsőben és a gyomorban a respirációs nyomást és a rekeszizom-elektromiográfiát. A kontrollcsoport 20 nem dohányzó, egészséges, életkorban, testsúlyban, testtömegindexben megfelelő személy volt.

A kell értékhez viszonyított csúcs-oxigénfelvétel a dohányos csoportban átlag 78%, a kontrollban 107%. Az elért maximális ventiláció a dohányosoknál 61,4, a kontrolloknál 96,9 l/min, ami azt jelenti, hogy a légzési tartalék a dohányos csoportban nem megtartott (55% szemben a kontroll 74%-ával). Ugyancsak kisebb az elért maximális szívfrekvencia (130, illetve 159/perc). Viszont nem volt szignifikáns különbség az inspirációs kapacitás terhelés alatti változásában (–50 ml, illetve plusz 40 ml), a szén-dioxid légzési ekvivalensében (31,3, illetve 34,4), az oxigénpulzusban (14,3, illetve 15,9 ml/szívverés), az anaerob küszöbben (1,4, illetve 1,6 l/min oxigénfelvételnél lépett fel).

Ellenben a szubmaximális szinten nagyobb volt a dyspnoepontszám, a légzési munka és a rekeszizom munkája (a nyugalmi és a maximális transzdiafragmatikus nyomás aránya). A dohányosokon mind nyugalomban, mind terhelés alatt nagyobb volt a rekeszizom frakcionált inspiratorikus neurális hajtóereje. A kóros terhelési vá-

laszt perifériás légúti funkciózavar magyarázta. Nagyobb volt a resistance-frekvencia dependenciája, 5 és 20 Hz közötti változása (19,4, illetve 12,5%), valamint a rezonanciafrekvencia (14,7, illetve 11,3 Hz). Csökkent a reactance (–1,5, illetve –0,9 l/vízcm). A ventilációdistribúció zavarát mutató nitrogénkilégzési görbe III. fázis meredeksége (3,8, illetve 2,6%/l). A diffúzió nem tért el szignifikánsan. A pletizmográfia mért sztatikus térfogatokban nem volt különbség. A spirográfias paraméterek közül csak a kishörgő-obstrukcióra utaló középkelégzési áramlásban (2,1, illetve 2,4 l/s) volt eltérés.

Ismert, hogy azok a dohányosok, akik nem felelnek meg a COPD nemzetközi kritériumainak, gyakran tünetesek és kóros elváltozások lehetnek a légutakban, tüdőparenchymában és -vasculatúrában. Gyakran kifejezett kis légúti (kisebb 2 mm-nél) gyulladás észlelhető náluk. Ezek az eltérések speciális vizsgálatokkal kimutathatóak és különösen terhelés közben okoznak panaszt, s ennek megfelelően a funkcionális eltérések is terhelés közben kifejezettebbek. Jelen vizsgálat új megállapítása a nagyobb belégzési rezisztív légzési munka, a nyugalmi és terhelési maximális belégzési nyomás arányának és az EMG nyugalmi és terhelési maximális arányának kisebb volta. Utóbbi két paraméter viselkedése meglepetés és magyarázata nem tisztázott.

Nagy László Béla dr.

A Magyar Szabadgyök-Kutató Társaság,
a Semmelweis Egyetem Népegészségtani Intézete,
a Magyar Orvostörténelmi Társaság Fogászattörténelmi Szakosztálya,
MTA Élettudomány Történelmi Munkacsoportja,
Magyar Természettudományi Társulat Tudománytörténelmi Szakosztálya
közös szervezésében
2017. május 19-én pénteken rendez meg a Nagyvárad téri Elméleti tömb
Johan Béla termében

a

„Hazai szabadgyök-kutatások évtizedei és hatása a különböző tudományágak fejlődésére”
című munkaértekezletét.

Szervezők: Prof. Dr. Blázovics Anna és Prof. Dr. Forrai Judit
A rendezvény ingyenes!