

Anyagcsere-zavarok

Dikarbonilstressz klinikailag manifeszt kövérségben (Dicarbonyl stress in clinical obesity) Masania, J., Malczewska-Malec, M., Razny, U., et al. (Levelező szerző: Paul J. Thornalley, Clinical Sciences Research Laboratories, Warwick Medical School, University of Warwick, University Hospital, Coventry CV2 2DX, Egyesült Királyság; e-mail: P.J.Thornalley@warwick.ac.uk): *Glycoconj. J.*, 2016, 33(4), 581–589.

Az utóbbi 30 évben az elhízás súlyos népegészségügyi problémává nőtte ki magát. A legtöbb, elhízásnak tulajdonítható halálozás cardiovascularis eredetű. A túlsúlyosság az inzulinrezisztencia kialakulásán keresztül vagy 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) kialakulásához, vagy nem alkoholos zsírmájhoz vezet, ami a nyugati típusú társadalmakban a lakosság 20–40%-át érinti, és következményes cirrhosist, illetve májelégtelenséget okoz. Az áttekintő tanulmány a kövérség és metilglioxál (MGO-) anyagcsere közti összefüggést vizsgálja a göröcső alá.

Genetikai tényezők, diétás hatások és a korai életkor táplálási szokásai mind befolyással vannak a kövérség, illetve az inzulinrezisztencia kialakulására. A glioxaláz 1 (GLO-1) enzim funkcionális kapcsolatban áll az elhízottsággal és a diabetes mellitus (DM). A GLO-1-et emberben kapcsolatba hozták a kövérség antropometriai jellemzőivel (felkarkörfogát, csípőlapátnál a hasfalredő), míg egérben a testsúllyal mutatott összefüggést elemezték alaposabban. Génmanipulált állatokban a GLO-1-hiány testsúlynövekedést, míg túltermelése testsúlycsökkenést idézett elő; a nagy energiatartalmú ételeket előnyben részesítő törzsekben a GLO-1-expresszió relatíve magas; a leptinmutáns (ob/ob) törzsbe tartozó egyedek májbeli GLO-1-aktivitása 80%-kal kisebb, mint a normális törzsben. Ezért feltételezik, hogy a GLO-1 és a dikarbonilstressz (a GLO-1 az MGO lebontásában részt vevő első enzim) funkcionális szerepet játszik a kövérségben.

60 mg/kg/nap MGO infúziója egészséges patkányokban rontotta a glükóztoleranciát, csökkentette a glükóztanszporter GLUT-4 és a foszfoinozitol-3-kináz aktivitását, valamint a zsírszövet inzulinstimulálta glükózfelvételét. (Az endogén MGO-képződést 3–6 mg/kg-ra teszik.) Napi 50–75

mg/kg MGO intraperitonealis adagolva inzulinrezisztenciát indukált egérben, és a hasnyálmirigy β -sejtjeiben gátolta az inzulin indukálta proteinkináz B és az inzulinreceptor-szubsztrát tirozinjának a foszforilációját, miközben növelte a zsírszövetben a szabadzsírsav-koncentrációt. (Ref.: Több egyéb, kevésbé fontos hatást is leírnak, de ezek részletes ismertetésétől eltekintettünk.)

Saját kísérleteikben obes és non obes egészséges egyének két hétig izokalorikus (2300–2400 kcal/nap) diétát kaptak, majd egy éjszakai éhezést követően vért vettek tőlük és meghatározták az MGO, a D-laktát és az egyik leggyakoribb MGO-eredetű glikációs termék, a hidroimidazonon (MG-H1) plazmakoncentrációját. Mind a D-laktát (az MGO glioxalázok általi lebontásának végterméke), mind az MGO-koncentráció szignifikánsan emelkedett volt obes egyénekben, miközben az MG-H1 szintek a két csoportban azonosak voltak. Ebből azt a következtetést vonták le, hogy a kövérség mérsékelt dikarbonilstressz állapotot jelent.

A plazmafehérjék glikált szekvenciáinak vizsgálata, mint a kövérség alatti glikációs nyomás markerei, arra mutatnak, hogy bár a HbA_{1c} mérsékeltén emelkedik, a glikált albumin mennyisége a BMI-index növekedésével párhuzamosan gyakran csökken, miként T2DM-ben is. Az albumin glikációja függ a vércukorértéktől és attól is, hogy az albumin mennyi ideig tartózkodik a plazmában, ami egyrészt a lebontás, másrészt az úgynevezett transzkapillaris kilépési arány (TER) függvénye. Utóbbi emelkedik magas vérnyomás esetén és metabolikus szindrómával szövődött obesitas esetében. A fokozott albuminlebontásra kövérségben nincs bizonyíték.

A szerzők véleménye szerint obesitas esetében a fő MGO-forrás a fokozott glicerinképződés. (Ref.: *A glicerín a szabad zsírsavak észterizálásában játszik kulcsszerepet.*) A kövérségben kialakuló inzulinrezisztenciát a GLO-1-expresszió csökkenése követi, ami végső soron a kialakult hypoxia következménye lenne. A kapcsolatokat a hypoxia által indukálható faktor 1- α adná, ami a GLO-1-expresszió szabályozásában az expresszió csökkenése irányába hat.

A szerzők úgy foglalják össze az áttekintett irodalmi eredményeket (Ref.: *Az idézett dolgozatok egynegyedét a szerzők maguk jegyzik*), hogy kövérségben az MGO-anyagcsere zavart szenved, dikarbonilstressz alakul ki, mert egyik oldalon a fokozott glicerinképződés fokozott MGO-termelődéshez, míg másik oldalon a csökkent GLO-1-expresszió csökkent MGO-lebontáshoz vezet. (Ref.: *A dolgozat*

gyengéje, hogy teljesen figyelmen kívül hagyja az emelkedett zsírsavszint miatt bekövetkező zsírsanyagcsere-zavarokat, amelyek keletkezése a termeléshez és az acetoneképződésen keresztül fokozott MGO-termeléshez vezethetnek.)

Kalapos Miklós Péter dr.

Sportorvostan

A nagy intenzitású állóképességi edzés növeli az edzetlenek éjszakai szívfrekvencia-variabilitását (High-intensity endurance training increases nocturnal heart rate variability in sedentary participants) Nummela, A., Hynynen, E., Kaikkonen, P., et al. (KIHU – Research Institute for Olympic Sports, Rautpohjankatu 6, FIN-40700, Jyväskylä, Finnország; e-mail: ari.nummela@kihu.fi): *Biol. Sport*, 2016, 33(1), 7–13.

Az egészség fenntartása és előmozdítása a heti ötszöri legalább 30 perces mérsékelt intenzitású vagy minimum 3 × 20 perces intenzív fizikai aktivitással érhető el (Circulation, 2007, 116(9), 1081–1093.). Mivel dózis–hatás kapcsolat áll fenn az aktivitás és egészségi hozadék között, az ennél több mozgás (egy bizonyos szintig – referens) további egészségi előnyökkel jár. Az edzés elég intenzív legyen, hogy megzavarja a homeosztázist, és ezzel alkalmazkodásra készítse a szervezetet, így 10 hét alatt akár 10–40%-os növekedés érhető el az aerob kapacitásban, ha az edzés eléggé intenzív (Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 2003, 285(4), H1747–H1752.). A nagy aerob kapacitást jellemzi az alacsony nyugalmi pulzusszám, nagy HRV-variáció főleg a magas frekvenciájú teljesítménytartományban (HFP) a vagusbefolyás jeleként. Az akut terhelés csökkenti a pulzusvariációt, a megállaskor a szimpatikus aktivitás gyorsan csökken az edzettségtől és intenzitástól függő sebességgel. Ez percek–fél napok alatt következik be, az edzettségtől és az intenzitástól függően, és az éjszakai szívfrekvencia-variabilitás jellemezheti az edzés okozta terhelést.

Hús egészséges, nem kövér, de nem edzett férfi és nő 2 × 4 hetes edzésperiódusban vett részt, előtte, közben és utána futószalagon spiroergometriás méréssel, minden edzésnapon éjszakai HRV-méréssel. Az első négy hétben egyenletes terheléssel heti három edzést végeztek 40–40 percig futva az aerob és az anaerob küszöbük közötti

sebességgel, majd a második héten azonos teljesítőképességű két csoportra osztva az egyik csoport folytatta az egyenletes terhelésű edzést, a másik csoport nagy intenzitású intervallumos edzést végzett. Ez utóbbi $3 \times 950\text{--}1150$ méteres, az anaerob küszöb-intenzitásnak megfelelő sebességű kétperces pihenőkkel; 20 perces futás az anaerob küszöbsebességgel, nordic walking felfelé az anaerob küszöb felett $5\text{--}7 \times 2\text{--}3$ percig, $3\text{--}4$ perces pihenéssel. A pulzusszámmal kontrollálták az intenzitást, a megtett utat, a HRV-elemzést Suunto Ltd. készülékekkel. Az egyéni RPE (Borg-skálaérték) is az intenzitás jellemzésére szolgált. A három intenzitáson (1. az aerob küszöb alatt, 3.: az anaerob felett; 2.: a középső zóna) a kontrollok az idő $86\text{--}85\%$ -át, az intervall edzők a $71\text{--}24\%$ -át töltötték, persze az intervall edzők a magas intenzitású zónában 31% -nyi időt futottak a pulzus- és laktátmérések alapján megítélve.

A futássebesség $12\text{--}13,6$ km/h közötti, a pulzus $183\text{--}189$ /perc közötti, a laktátszús $8,3\text{--}12$ mmol/l, az RPE $5,9\text{--}7,9$ között volt. Az aerob kapacitás $38,3\text{--}39,1\text{--}43,9$ ml/kg.perc volt a nagy intenzitású csoportban a három mérési időpontban, az egyenletes edzést végzőkön $38,4\text{--}40,6\text{--}42,3$. Az éjszakai HRV az első négy hétben nem változott. A második négy héten a nagy intenzitású edzést végzőkön a pulzusszám $55,1$ -ről $53,1$ -re csökkent, a kontrolloké nem változott ($53,9\text{--}54,5$ /perc). Az éjszakai LPF $8,4$ -ról $8,6$ -ra, a HPF 5% -kal nőtt, az egyenletes terhelést végző kontrolloké nem változott. Az éjszakai pulzusszám csökkent, a nagy intenzitású intervallumos edzést végzőkön a nagy frekvenciájú szívfrekvencia-variabilitás nőtt.

Az éjszakai szívfrekvencia-szóródás elemzése segíti az edzettségi állapot megítélését.

Apor Péter dr.

Neurológia

Új orális antikoagulánsok: adherencia a való életben (Adherence to non-vitamin-K-antagonist oral anticoagulant medications based on the Pharmacy Quality Alliance measure) McHorney, C. A., Criviera, C., Laliberté, E., et al. (Levelező szerző: Guillaume Germain, Groupe d'analyse Ltée, Montreal, QC, Kanada; e-mail: Guillaume.Germain@analysisgroup.com): *Curr. Med. Res. Opin.*, 2015, *31*(12), 2167–2173.

Hosszú évtizedeken keresztül csak a K-vitamin-antagonisták (KVA) álltak rendelkezésünkre a pitvarfibrilláló betegek stroke-megelőzésére, amelyeknek hatásossága többszörösen igazolódott, mégis számos ok korlátozta adásukat (szűk terápiás ablak, étrendi K-vitamin-interakciók, gyógyszer-interakciók, lassú hatáskialakulás, nagyfokú dózis-hatás variabilitás, lassan múltó gyógyszerhatás, rendszeres INR-laborkontroll): mindezek miatt nagy szükség volt a KVA-k helyettesítésére új típusú orális antikoagulánsokkal (NOAC), kiküszöbölendő ezeket a kedvezőtlen tényezőket.

Ma már több ilyen készítménnyel számolhatunk, a direkt trombingátló dabigatranral és az aktivált X faktort gátló rivaroxabannal, apixabannal, endoxabannal. Hatásuk gyorsan kialakul, fél életidejük rövidebb, stabilabb dózisfüggő antikoaguláns hatással rendelkeznek, nagyfokú kényelmet biztosítanak a betegek számára, mivel labormonitorozásra nincs szükség.

Retrospektív analízissel hasonlították össze a stroke-megelőzés céljából alkalmazott új orális antikoagulánsokat (rivaroxaban, apixaban és dabigatran) a betegek való életben tapasztalt terápiahűsége szempontjából. Az Egyesült Államok 2014-es betegbiztosítási adatai szerint a rivaroxabant szedő betegek adherensebbek voltak, mint a dabigatrant vagy apixabant szedők: a szerzők magyarázatként a napi egyszeri adagolás fontosságát hangsúlyozzák, amelyet egyedül a rivaroxaban alkalmazása tesz lehetővé.

Fischer Tamás dr.

Pulmonológia

Reslizumab fázis 3 vizsgálat rosszul kontrollált asztmás betegeken (Phase 3 study of reslizumab in patients with poorly controlled asthma) Corren, J., Weinstein, S., Janka, L., et al.; Jonathan Corren MD, 10780 Santa Monica Blvd, Ste 280, Los Angeles, CA 90025, Amerikai Egyesült Államok; e-mail: jcorren@ucla.edu): *Chest*, 2016, *150*(4), 799–810.

A cikk egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos fázis 3, multicentrikus vizsgálatról számol be. Placebót 98 beteg kapott, közülük 82 fejezte be a vizsgálatot, a reslizumabot szedő 398 betegből 340. A reslizumab humanizált, monoklonális IgG₄ antitest az interleukin-5 ellen. Intravénásan négyhetente egyszer adták $3,0$ mg/kg

adagban, 16 héten át. Ezt 12 hetes további megfigyelés követte. A betegek életkora $18\text{--}65$ év, közepes adag inhalációs szteroid mellett rosszul kontrolláltak voltak. Megengedett terápia volt a tartós hatású béta-agonista, leukotriénreceptor-antagonista, 5-lipoxigenáz-gátló vagy kromolin. A bazális gyógyszerek a vizsgálat alatt nem változtak. Az elsődleges végpont a FEV₁ (forszírozott kilégzési 1 másodperc térfogat) változása volt. Másodlagos végpontok az ACQ-7 (Asthma Control Questionnaire-7) -pontszám változása, a rövid hatású hörgőtágító-szükséglet, az FVC (forszírozott kilégzési vitálkapacitás) és a vér eosinophil-sejt-száma.

A FEV₁ az aktív csoportban 255 ml-rel nőtt, szemben a placebo 187 ml-ével. Ha különválasztjuk a kiinduláskor 400 eosinophil/μl alatti és a feletti csoportot, akkor a FEV₁-növekedés a nem eosinophil-csoportban $247/215$ ml. Az eosinophilcsoportban viszont reslizumabnál 272 ml, placebo-nál 2 ml! Az eosinophilcsoportban az FVC is 230 ml-rel lett nagyobb, szemben a placebo 55 ml-ével. Az ACQ-7 változása is $-0,858$, szemben a placebo $-0,368$ -ával. Hasonló az eredmény a rövid hatású hörgőtágító-szükségletben. A reslizumab jól tolerálható volt. A komoly mellékhatás mindkét ágban 4% . A vizsgálat nem célozta az eosinophilszámon belül az eredményekkel való összefüggés további számszerűsítését, de a statisztikai számítások szerint a társuló terápia és a kiindulási értékek az eredményt szignifikánsan nem befolyásolták. A reslizumab mellett a vér eosinophil-száma a kiinduláshoz képest csökkent, majd a további megfigyelési periódusban ismét emelkedett.

Az asztma heterogén betegség. Az egyik fenotípusára jellemző a tüdőben, vérben és köpetben magas eosinophilsejt-szám. Az eosinophilek érése, toborzása és aktivációja során kulscitokinnak az interleukin-5.

Jelen vizsgálat célja rosszul kontrollált, de az eosinophil szempontjából nem szelektált betegek vizsgálata volt. Demonstrálta, hogy a reslizumab az eosinophil betegcsoportban mutat jó eredményt. A betegeknek azonban csak 20% -ánál volt az eosinophilsejt-szám $400/\mu\text{l}$ feletti, és a placebo-csoportban csak 13 ilyen beteg volt. Ezért az eredmény magas eosinophilsejt-számú beteganyagban placebokontroll mellett megerősítendő.

(Ref.: Ez a megerősítés megtörtént a párbuzamosan közölt másik vizsgálatban: *Chest*, 2016, 150(4), 789–798.).

Nagy László Béla dr.

Radiológia

Ligamentum falciforme jel (Falciform ligament sign)

Indiran, V., Maduraimuthu, P.
(Department of Radiodiagnosis, Sree Balaji Medical College and Hospital,

7 Works Road, Chromepet, Chennai, Tamilnadu 600044, India;
e-mail: ivraman31@gmail.com):
Abdom. Radiol. (N.Y.),
2016 Nov 28. DOI: 10.1007/
s00261-016-0995-1 [Epub ahead of
print]

A ligamentum falciforme jel (silver jelnek is nevezik) a szabad hasúri levegő radiológiai tüneteinek egyike. Szabad hasi levegő, amelyet a ligamentum falciforme határol. A hasi röntgenfelvételen, a hasi topogramon vagy a komputertomogramon ez a

szalag akkor ábrázolódik, mint vertikális lágyrész-árnyék, ha szabad levegő veszi körül. Bár gyakran látható proximális gastrointestinalis perforációknál, például gyomorfekély, de ábrázolódik distalis perforációknál is, például szigmaperforáció. A CT-képen a falciforme jel felismerése meglehetősen könnyű. A falciforme tünet felismerése a háton fekvő készített felvételeken segíti a diagnózis felállítását, csökkenti a mortalitást.

Az érdekes közleményben topogram és két CT-felvétel látható, valamint öt irodalmi hivatkozás.

Gáspárdy Géza dr.

Pályázati felhívás

Professzor Dr. Fehér János munkássága, szakmai és erkölcsi hagyatéka páratlan és maradandó az orvostudományban. Ezért a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar II. sz. Belgyógyászati Klinika volt igazgatója, „A hepatológiai szabad gyökös és immunológiai vonatkozásai” című program vezetőjének, az Orvosi Hetilap főszerkesztőjének emlékére Alapítvány létesült. Az alapítványt a Fővárosi Bíróság 2011. március 7-én 11.335. sorszám alatt nyilvántartásba vette.

Dr. Fehér János Emléke Alapítvány fő célja: a belgyógyászat, különösen a hepatológia szabad gyökös és immunológiai vonatkozásai témakörök kutatásának fejlesztése, támogatása, illetve ösztönzése oly módon, hogy a fiatal egyetemi oktatók és hallgatók az alapítvány kamatából részesüljenek. Az alapítvány célja olyan orvosok, PhD-hallgatók díjazása, akik kiemelkedő tudományos munkát végeznek és eredményeiket az Orvosi Hetilapban publikálják.

A dolgozatot „**Dr. Fehér János pályázat**” megjelölésével kell benyújtani.

A pályázatot **2017. április 5-ig** lehet beküldeni a Kuratórium elnökének (Dr. Rácz Károly) vagy titkárnak (Dr. Lengyel Gabriella) – Semmelweis Egyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika, 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46. címre.

A pályázathoz mellékelni kell a pályázó önéletrajzát és a dolgozatot.

A díjak odaítéléséről a kuratórium dönt. A díj átadására a Markusovszky ünnepségen kerül sor.

Az ünnepségen a nyertes pályázó maximum 5–10 perces előadásban foglalja össze az eredményeit.