

Balneológia

Módosíthatja-e a balneoterápia a mikro-RNS expressziós szintjét arthrosisban? Összehasonlító vizsgálat térdarthrosisban szenvedő betegek körében (Can balneotherapy modify microRNA expression levels in osteoarthritis? A comparative study in patients with knee osteoarthritis)

Giannitti C, De Palma A, Pascarelli NA, et al. (Levelező szerző: Antonella Fioravanti, Department of Medicine, Surgery and Neuroscience, Rheumatology Unit, Policlinico Le Scotte, University of Siena, Viale Bracci 1, 53100, Siena, Olaszország; e-mail: fioravanti7@virgilio.it): *Int J Biometeorol.* 2017; 61: 2153–2158.

A mikro-RNS-ek rövid, 19–23 nukleotid hosszúságú, fehérjéket nem kódoló, egyszálú RNS-ek, amelyek újabb kutatások szerint részt vesznek a porc homeosztázisában, és szerepük van az arthrosis patogenezisében is. A mikro-RNS-ek kimutathatók a plazmában és az ízületi folyadékban is, és a jövőben lehetséges diagnosztikus biomarkernek és terápiás célpontnak tartják őket.

Az olaszországi vizsgálatba 32, térdarthrosisban szenvedő beteget választottak be. A kontrollcsoport (n = 11) betegek csak a szokásos kezelést kapták (torna, gyógyszer, ízületi hialuronsav-injekció), míg a másik csoport (n = 21) ezenkívül két hét alatt 12 alkalommal balneoterápiában, azaz lokális iszappakolásban és fürdőben is részesült. A fürdő ásványvíze szulfát-, bikarbonát-, kalcium- és magnéziumtartalmú volt. A kezdetben 42 °C fokos iszappakolást 20 percig, a 37 °C fokos fürdőt pedig 15 percig alkalmazták.

A kezelést követően a balneoterápiában részesülő csoport tekintetében szignifikáns javulást észleltek a fájdalom- (VAS-) és a WOMAC-index fájdalom- és funkcióscore-értékeinek tekintetében is. Ugyanebben a csoportban a kezelés végére szignifikáns csökkenést észleltek a miR-155, a miR-181a, a miR-146a (p<0,001) és a miR-223 (p<0,01) mikro-RNS-szintekben, a kontrollcsoportban nem. A két csoport között a kezelést követően szignifikáns különbség mutatkozott a miR-155- és a miR-181a- (p<0,05) szintek tekintetében, a balneoterápiával kezelt csoport javára. A miR-let-7e-szérumszint azonban

egyik csoportban sem változott. A különböző mikro-RNS-mennyiségek meghatározása RT-PCR (valós idejű polimerázláncreakciós) technikával történt.

A balneoterápia kedvező hatása a mechanikai hatás (hidrosztatikai nyomás), a hőhatás (vízhőmérséklet) és a kémiai hatás (a víz és az iszap kémiai összetétele) kombinációjában rejlik.

Mivel egyes mikro-RNS-ek hő- és mechanikai hatásra is érzékenyek, a balneoterápia valószínűleg ezen az úton befolyásolja a szintjüket.

A cikk elsőként világít rá arra, hogy a balneoterápia képes csökkenteni az arthrosis patogenezisében szerepet játszó bizonyos mikro-RNS-ek szintjét. A hatásmechanizmus pontos feltérképezése azonban még további vizsgálatokat igényel.

Kovács Csaba dr.

Hepatológia

A direkt ható antivirális terápia hatékonysága, biztonságossága és a klinikai kimenetel

HCV1-genotípusú fertőzésben: eredmények a spanyol „való világ” vizsgálatából (Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: results for a Spanish real-world cohort)

Calleja JL, Crespo J, Rincón D, et al. ([J. L. Calleja] Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, 28013 Majadahonda, Madrid, Spanyolország; e-mail: joselius.calleja@uam.es):

J Hepatol. 2017; 66: 1138–1148.

A szerzők a spanyol nemzeti adatbázisban regisztrált, 2015. április 1. és 2016. február 28. között direkt ható antivirális (DAA-) kezelésben részesített HCV1-genotípussal fertőzött betegek adatait dolgozták fel. Közülük 1567 kapott *ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir* + *daszabuvir* (OMV/PTV/r + DSV), és 17 758 *ledipasvir/szofoszbuvir* (LDV/SOF) ± ribavirin (RBV) terápiát 12–24 hétig. A két csoport a betegség súlyosság tekintetében nem volt azonos, ezért a két DAA-kezelés összehasonlítására a vizsgálat nem volt alkalmas. (A második csoportban volt a több előrehaladott cirrhotikus beteg.)

Eredmények: A tartós virológiai válasz aránya (HCV-RNS-negativitás 12 héttel a kezelés befejezése után) (SVR12) az

OMV/PTV/r + DSV csoportban 96,8%, az LDV/SOF csoportban 95,8% volt. Multivariáns elemzésben egyedül az alacsony albuminszint társult a terápia hatástalanságával. Nem volt különbség az SVR12-ben sem a fibrosis, sem a HCV-altípus tekintetében. Súlyos mellékhatás és ezzel kapcsolatban a kezelés megszakítása 5,4%-ban, illetve 1,7%-ban jelentkezett az első csoportban, és 5,5%-ban, illetve 1,5%-ban a másodikban. Előzően terápiára teljes válasszal reagáló hepatocellularis carcinómás (HCC) betegekben 30%-os rekurrenciát észleltek. Az új HCC incidenciája 0,93% volt.

Következtetés: Az alkalmazott DAA-szerekkel a spanyolországi mindennapi gyakorlatban elért terápiás eredmények megfeleltek a korábbi randomizált klinikai vizsgálatok adatainak, hasonlóan jó volt a kezelés hatékonysága és biztonságossága. A 4 hetes virológiai válasz cirrhotikusban alacsonyabb volt, mint nem cirrhotikusban, de ez nem volt prediktív az SVR12-t illetően.

Pár Alajos dr.

Sportorvostan

Az edzés mérsékli az oxidatív stresszt és a gyulladást a korosodás és a cardiovascularis betegségek esetén (Exercise modulates oxidative stress and inflammation in aging and cardiovascular diseases)

Sallam N, Laher I. (I. Laher, Department of Pharmacology and Therapeutics, Faculty of Medicine, The University of British Columbia, Vancouver, BC, V6T 1Z3, Kanada; e-mail: ilaher@mail.ubc.ca): *Oxid Med Cell Longev.* 2016; 2016: 7239639.

A fizikai inaktivitás a negyedik vezető halál-ok a világban. A rendszeres testmozgás csökkenti a korral járó szív-ér rendszeri betegségek előfordulását (stroke, coronaria-betegség, szívelégtelenség, arteriosclerosis, perifériás érbetegség, hipertonia, 2-es típusú diabetes mellitus, metabolikus szindróma, vastagbélrák, osteoporosis, sarcopenia, szorongás, agyműködési zavarok), javítja az életminőséget. Nemcsak a klasszikus kockázati tényezők (vérlipidek, magas vérnyomás, obesitas, cukoranyagcsere) csökkentése a hatásmód, hanem az angiogenezis, az endothel progenitor sejtek, az

endothelfunkció, az autonóm idegrendszer kontrollja, az artériás merevség és remodeling is kedvezően változik az edzés hatására.

Az öregedés szoros kapcsolatban van az oxidatív stresszel. A mitokondriumok citokrom-c-oxidáz-aktivitásának csökkenése, a membránjuk peroxidatív károsodása miatt több elektron szabadul ki, mint ROS (reaktív oxigénspeciesek), s ezzel további károsodás és „önrontó kör” alakul ki nemcsak az izmokban, hanem minden szervben. Az antioxidánsok képződésének gátja a csökkent fehérjeszintézis és -helyreállító kapacitás. Az öregedés szabadgyökelmélete szerint a lipidek, a fehérjék és a nukleinsavak is károsodnak, és progrediál a károsodás. Ezek a szervekben is fellelhetők, plazmaszintjükkel mérjük az oxidatív károsodás mértékét. A korral fokozódó krónikus gyulladás következménye a sarcopenia és az elhízás is. Az izomrostok sérülékenyebbek, a sérült helyre immunsejtek áramlanak, gyulladásos mediátorok, reaktív oxigén- és nitrogénspeciesek (RONS) szabadulnak fel a lipoxigenáz, az NADPH-oxigenáz, a xantin-oxidáz, az indukálható nitrit-oxid-szintáz (iNOS) közreműködésével. A sarcopeniás idős még kevesebbet mozog, de hízik. A felszaporodó zsírszövetből gyulladást segítő citokinek (TNF α , IL6, IL1 β) és C-reaktív protein (CRP) szabadul fel, a gyulladást jelző neutrofilek és monocyták száma is nagyobb. Az oxidatív stressz és a gyulladás egymást fedő-segítő folyamatok ilyenkor. A ROS-túltengés stresszkinázok útján redoxszenzitív transzkripciósfaktorokat aktivál, ezek gyulladásos célfehérjék és gyulladásos mediátorok fokozott expresszióját idézik elő, vagyis egy önmagát aktiváló kórfolyamat keletkezik. A tioredoxin-interaktív protein (TXNIP) ilyenkor leválik az inaktív tioredoxinról, így mentesül a ROS-eltakarító fenyegetéstől, és stimulálhatja az IL1 gyulladáshoz vezető citokint. Az antioxidánsok blokkolhatják az IL6 termelődését, ezzel fokozhatják az oxidatív károsodást (!). A krónikus obstruktív tüdőbetegség, az arthritis, az atherosclerosis, a sarcopenia magas oxidatív stresszrel és magas gyulladásosmarker-szinttel jár. Hiába indukálja a ROS a sejtvédő hő sokkfehérje (HSP) és a hem-oxigenáz-szint emelkedését, az egyensúly az oxidatív károsodás/gyulladás felé billen. Az edzés, a rendszeres fizikai aktivitás véd a sarcopenia, az obesitas, a mitokondriumkárosodás ellen, emellett antioxidáns és gyulladáscsökkentő hatással is bír. Főleg a hasi zsírszövet gyulladásos citokinek termel (TNF α), mely folyamat a zsír csökkenésével mérséklődik, még ha a

testsúly nem csökken is. A PGC α – a mitokondriumképzés mesterszabályozója – expressziója fokozódik. Az M1-makrofágok M2-vé alakulnak, ezzel elvész a gyulladást segítő hatásuk. A fokozott adiponektin-áramlás a zsírszövetből véd az apoptózis, a gyulladás, az oxidatív károsodás ellen. Az edzés hatása az izomra: a vérellátás javítása, a rosthipertrófia-erőnövelés, a mitokondriális biogenezis fokozása, ezzel az oxidatív kapacitás növelése, sok gyulladáscsökkentő myokin termelése és felszabadítása, valamint a proinflammatorikus myokinek visszaszorítása – mindezek révén a mitokondriumok öregedése lassul. A rendszeres edzéssel csökken a gyulladáshoz tartozó marker (CRP, TNF α , oldható TNF α -receptor stb.) koncentrációja, nő a gyulladáscsökkentő citokinek (IL10, IL12, IL4, TGF β 1, adiponektin stb.) mennyisége, időskorban is, főleg akikben magas volt a gyulladás és a testzsír. Elsősorban az aerob jellegű edzés, de több vizsgálat szerint a rezisztenciaedzés is kedvező hatásokkal jár – persze egyénenként nagy változatossággal. Az edzés hatásának közvetítése az immunrendszeren át is történik: a gyulladásos monocyták ritkulnak, a type 2 helper sejtek szaporodnak fel a gyulladásos sejtek helyében. A szimpatikus tónus fokozódása, a glükokortikoidhatás is véd a gyulladás ellen. A helyreállító folyamatokat is erősíti az edzés a HSP-k, a chaperon fehérjék útján. Az érendothel a nyíróerő fokozódásával, a VCAM1, az ICAM1 csökkent expressziójával segíti a kedvező edzést. Az edzés antioxidáns hatásai annak ellenére markánsak, hogy a fizikai aktivitás – intenzitástól függően – átmeneti oxidatív stresszrel jár, ami azonban kiváltja a védekezőmechanizmusokat: a ROS-eltakarító (scavenger) enzimek fokozott termelését, amit például a mieloperoxidáz szintjének csökkenése – a lipid-peroxidáció csökkenése – jelez. A helyreállító fehérjék (aktivátor protein-1, peroxiszóma-proliferátor-aktiváló receptor gamma-koaktivátor-1-apf [PGC1 α], nukleáris faktor kappa-B) és nagyszámú társuk révén valószínűleg a sejtek védelme a fokozott elektronsűrűség ellenére. A PGC1 α az egyik kulcsszabályozó, amelyet az aktivált proteinkináz (AMPK) indít be, hogy indítsa a nukleáris respiratory faktor (NRF1) átírását és a DNS-replikáció kulcsszabályozóját, a mitokondriális transzkripciósfaktor A-t. A PGC1 α a glutation-peroxidáz és a SOD2 (antioxidáns fehérjék) expresszióját is segíti. A leginkább vizsgált antioxidáns enzimek a SOD, a kataláz, a GPx, a glutation-transzferáz és a reduktáz. Ezen enzimek szintje sportolóknál magasabb; az edzés minden életkorban és nemből növeli az

antioxidáns védelmet, de például a három SOD-izofórm nem egyformán változik az edzés hatására.

Az ismeretek arra felhaladnak, hogy az együttműködők egyre inkább személyre szabott edzéssel védhessék egészségüket.

A 9 szövegoldalt 402 irodalmi hivatkozással követi.

Apor Péter dr.

Tüdőgyógyászat

Az aszpirinhasználat és az emphysemaszerű tüdőprogresszió longitudinális kohorsz-CT-vizsgálata: A MESA-vizsgálat (A longitudinal cohort study of aspirin use and progression of emphysema-like lung characteristics on CT imaging: The MESA Lung Study) Aaron CP, Schwartz JE, Hoffman EA, et al. (C. P. Aaron, Department of Medicine, Columbia University, PH 9 East Room 105, 630 West 168th Street, New York, NY 10032-3784, Amerikai Egyesült Államok; e-mail: cp2346@columbia.edu); **Chest** 2017 Dec 12. pii: S0012-3692(17)33210-5. [Epub ahead of print]

A krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) és az emphysema patogeneze nem teljesen ismert, de fontos tényezője a gyulladás és a pulmonális véráramlás megváltozása. A fokozott thrombocytaaktiváció részt vesz a gyulladásban, és károsítja az ereket. Továbbá a belőlük felszabaduló platelet factor-4 állatkísérletben fokozza a neutrophil elasztáz indukálta emphysemát. Ebből indult ki a hipotézis, hogy a rendszeres aszpirinszedés lassítani képes az emphysemaprogressziót. A MESA- (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) egy prospektív kohorszvizsgálat volt cardiovascularis megbetegedésben nem szenvedő 6814 személyen; életkoruk 45–84 év. Ehhez járult a MESA Air Pollution Study 257 és a MESA Lung Study 3965, majd még 410 résztvevője. A vizsgáltak egy része rendszeresen aszpirint szedett 3 naponta 81, illetve 300–325 mg adagban. Valamennyi résztvevőnél multidetektoros cardialis CT-vel, a MESA Lung Studyban teljes tüdő-CT-vel követték a folyamatot. Az emphysemát –950 HU alatti voxelértékkel definiálták, és az ez alatti értékű terület százalékát adták meg. Ezenkívül spirometria történt. Figyelembe vett befolyásoló tényezők: életkor, nem, etnikum, képzettség, dohányzás, testmagasság, testsúly, vérnyo-

más, C-reaktív protein, gyógyszerek, orvos által diagnosztizált asztma, Framingham-rizikó-pontszám, az arteria coronaria Agatston-kalciumpontszáma. A kezdéskor a személyek 22%-a szedett rendszeresen aszpirint. Az utóbbiak fele később is rendszeresen szedett 81 mg-ot, 43%-a 300–325 mg-ot, 4%-uk változó adagban, 3%-uk abahagyta. 4257 páciens követek medián 9,3 éven át. Kezdetben emphysema volt kimutatható 2,97%-uknál. Az emphysema átlagos progressziója 10 évre számítva 0,60%. A rendszeres aszpirinszedéknél ez a progresszió 0,34% (CI: -0,60, -0,08), szignifikánsan kisebb. Az eredményt a felsorolt tényezők nem befolyásolták. A progresszió lassulása kifejezettebb volt azoknál, akiknél a spirometria obstrukciót mutatott.

Az átlagos FEV₁-romlás évente 28,9 ml volt, s ez nem különbözött az aszpirint szedők és nem szedők között.

Ez az első vizsgálat, mely az aszpirinszedés és az emphysemaprogresszió összefüggésének tisztázását célozta. Az átlagos populációban tehát a rendszeres aszpirinszedés több, mint 50%-kal lassította 10 év alatt a CT-vel vizsgált emphysemaszerű tüdőelváltozás romlását. A hatás valamennyi alcsoporthoz érvényesült, de nagyobb mértékű volt légúti obstrukció esetében. Mindkét aszpirinadagnál kimutatható volt. A kisebb adag hatásossága amellel szól, hogy a mechanizmus a thrombocytaktiváció csökkenése. A thrombocytaktiváció a tüdőben microvascularis szűkületet okoz. Emphysemában és enyhe COPD-ben a

pulmonalis microvascularis áramlás csökkenése valóban kimutatható. Ennek szerepe van a betegség patogenezisében, és korai emphysemában reverzibilis lehet. Szerepelhet az is, hogy a thrombocytaktiváció fokozza a neutrophilgyulladás. Nem lehet kizárni egyéb mechanizmusokat sem, például az aszpirin COX-1-dependens, prosztaglandinokon érvényesülő gyulladáscsökkentő hatását. A CT-vizsgálatok során nem végeztek a kis légutakra információt adó funkcionális vizsgálatot, és csak teljes belégzésben vizsgáltak. Ám a légzésfunkcióra vonatkozóan nem észlelt hatás alapján valószínűtlen, hogy a mechanizmus a kis légúti levegőcsapadék befolyásolása volna.

Nagy László Béla dr.

MEGHÍVÓ

Japán kutatók előadásai a fukushimai atomkatasztrófa következményeiről

A 2011. március 11-én bekövetkezett földrengés és az azt követő cunami súlyosan károsította a Fukushima Daiicsi (Fukushima I) Atomerőművet. Az erőműből nagy mennyiségű radioaktív anyag jutott a környezetbe, és több tíz kilométeres távolságban okozott radioaktív szennyeződést. A Nemzetközi Nukleáris Eseményskála szerint a legsúlyosabb – 7-es fokozatba sorolt – nukleáris baleset következett be. Korábbi idegsebészeti tudományos együttműködés kapcsán japán kutatók látogatnak a Szent János Kórházba, ahol előadást tartanak.

Időpont: **2018. május 2.** (szerda) **14 óra**

Helyszín: **Szent János Kórház Auditórium** – 1125 Budapest, Diós árok 1–3.

Üléselnök: *Prof. Dr. Julow Jenő*

Program

A Kelet-Japánban történt földrengés és szökőár következményei 2011-ben
Prof. Masami ISHII MD, PhD, az Orvosi és Szociális Jóléti Szövetség elnöke

Tűzoltó tevékenység a Fukushimai Atomerőműben
Manabu HASEGAWA MD, tanácsos, Sürgősségi orvoslás, a Tűz- és Katasztrófavédelmi Ügynökség

A katasztrófavédelemre és a vészhelyzet kezelésére vonatkozó frissített ajánlások Japánban. A 2020-as olimpiai és nemzetbiztonsági fenyegetések orvosi kérdései Délkelet-Ázsiában
Takashi NAGATA PhD, Kyushu Egyetem, Orvostudományi Kar, Speciális Orvosi Kezdeményezés Tanszék, Sürgősségi és Katasztrófavédelmi Osztály

Minden érdeklődőt szeretettel várunk.