

A gyermekgyógyászat feladatai a felnőttkori szív-érrendszeri betegségek megelőzésében a lipid teória változásai tükrében

Dr. Szamosi Tamás, Semmelweis Egyetem ÁOK II. Sz. Gyermekklinika, Budapest

A felnőttkori szív-érrendszeri betegségek nagy részének alapja krónikus gyulladás, az érlemezésedés, amely gyermekkorban kezdődik. A kezdeti elváltozások visszafordíthatók. Az állapot gyakran életmód változtatással befolyásolható. Mindezek alátámasztják a gyermek és serdülőkori megelőzés jelentőségét, ami hazánkban több mint harminc éve szervezeten folyik. Feltehetőleg ez a munka hozzájárult a 45 évnél fiatalabb férfiak szív-érrendszeri halálzásának jelentős csökkenéséhez. A beteg felnőttek utódainál magas szérumszintű koleszterin szint csak ritkán, familiáris hiperkoleszterinémia esetében fordult elő, gyakori volt azonban az alacsony szérumszintű HDL koleszterin szint (legtöbbször az inzulin rezisztencia szindróma részeként) és a fokozott lipid peroxidáció. Miután a széles körben elterjedt koleszterincsökkentő kezelések felnőttkorban sem hozták meg az elvárt eredményt, és a zsírszegény étrend mellett is jelentősen nőtt a gyermek és serdülőkori elhízás gyakorisága, a célzott szűrővizsgálatok-, valamint a gondozás módszereit is változtatni szükséges.

The base of most adult cardiovascular diseases is a chronic inflammation, the atherosclerosis which starts in childhood. Early vessel alterations are reversible. Life style modification seems to be an effective treatment. The organized preventive work has started more than 30 years ago in Hungary and probably may have contributed to the significant decrease of cardiovascular mortality of men before 45 years of age. High serum cholesterol level does not occur frequently in children of young parents with coronary heart disease (only in the case of familial hypercholesterolemia), but low serum HDL cholesterol level (mostly as a part of the insulin resistance syndrome) and increased lipid peroxidation were frequently detected. Because the lack of expected results of the serum cholesterol reducing therapy in adulthood and the widespread increase of childhood obesity after the low lipid diet the change of the screening and care methods seems to be necessary.

BEVEZETÉS

A felnőttkori szív-érrendszeri betegségek, mint a koszorúér betegség, a különböző agyi katasztrófák, a perifériás érbetegségek, illetve a magas vérnyomás általában a már gyermekkorban kezdődő érlemezésedés következményei [1]. A korai gyermek és serdülőkori elváltozások megfelelő kezeléssel visszafejleszthetők [2], gyakran

gyógyszeres beavatkozás nélkül is. Ezt valószínűleg az a tény teszi lehetővé, hogy a gyermekgyógyászok által ellenőrzött életkorban a növekedés az egyik meghatározó tényező, és ez csak az érrendszer állandó változásával valósítható meg. Változás alatt az egész rendszer könnyebben befolyásolható. A gyermekgyógyászok feladata, hogy a veszélyeztetett populáció felkutatása után megfelelő gondozással igyekezzen csökkenteni a felismert rizikót, lehetőleg 16-18 éves kor előtt, mielőtt az érlemezésedéses csomók megjelennek [3], melyek reverzibilitása még vitatott kérdés. A legnagyobb sikerrel kecsegtető megelőzési munka 5-17 éves életkorban végezhető.

A gyermekkori kezdetet a koreai háborúban elhunyt katonák boncolási adatai alapján vetették fel [4], amit a későbbi gyermekboncolási adatok is megerősítettek [5]. Ezt követte Berenson és munkatársai [6] részletes munkája, akik a felvetést bizonyították, kiderítették, hogy a boncolási eredmények nem egyszerűen a hadi események következményei. Hazánkban elsősorban a fiatal férfiak szív-érrendszeri halálzására ekkor megelőzte az amerikai és európai mortalitási adatokat. 1983-ban kezdtük a szervezett gyermekgyógyászati megelőző munkát. Ekkor alakult meg a Magyar Arteriosclerosis Társaság Gyermek Szekciója, melynek tagjai Budapesten és 6 megyében megkezdtek a fiatalokban koszorúér betegséget szenvedettek utódainak célzott szűrővizsgálatát. Azóta ez a munka országszerte elterjedt, majd a szűrővizsgálatokat kiterjesztették a fiatalokban szív-érrendszeri betegséget szenvedett nagyszülők, valamint a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedők utódaira, illetve a szervezett iskolai szűréseken elhízottnak, és/vagy magas vérnyomásosnak talált tanulók vizsgálatára is. Ekkor még az irodalmi adatok alapján azt vártuk, hogy a vizsgálat során a legtöbb esetben magas szérumszintű koleszterinszinteket fogunk találni. Magas szérumszintű koleszterinszintet azonban csak a vizsgálatok kis részében találtunk, olyanoknál, akikről később a jól körülhatárolt heterozigóta familiáris hiperkoleszterinémia betegséget diagnosztizáltuk. Sok esetben találtunk azonban normális szérumszintű koleszterin szintek mellett alacsony HDL koleszterin szinteket [7]. A szérumszintű HDL koleszterin szint és a paraoxonáz enzim kapcsolatát [8] felismerve az akkor még modern módszerrel [9], – amit még ma is számos kutatócsoport alkalmaz, – az oxigén stresszel szorosan összefüggő lipid peroxidációt vizsgáltuk, amit a veszélyeztetettek többségénél igen fokozottnak találtunk. Ennek megfelelően a rizikó felmérésére a szérumszintű koleszterin szint vizsgálata mellett a HDL koleszterin szint és a lipid peroxidáció vizsgálatát javasoltuk 1987-ben az Egyesült Államokban megjelenő Atherosclerosis című folyóiratban [10].

CÉLZOTT SZŰRŐVIZSGÁLATOK MAGYARORSZÁGON

A célzott szűrővizsgálatok során a zsíryanycsere laboratóriumi paraméterein kívül a szénhidrát anyagcserét is teszteltük a hiperinzulinémia és az inzulin rezisztencia felismerését tűzve ki célul. Így jutottunk el számos esetben a normális szérumszint mellett észlelhető inzulin rezisztencia szindróma felismeréséhez, melyben a magas vérnyomás, illetve a magas szérumszint triglicerid szint határozta meg a körképet elhízottakban és néhol soványakban egyaránt. A legfiatalabb gyermek, akinél az inzulin rezisztencia kialakult, 3 éves volt. Mintegy két- három éves házi- orvosokkal, védőnőkkel közös gondozás, életmód változtatás után a különböző rizikó faktorok lényegesen kedvező változását tapasztaltuk még azokban az esetekben is, ahol a körképet zsírmáj, illetve a hipertónia következményeként szemfenéki eltérés tarkította [11].

A KEZELÉS LEHETŐSÉGEI

Gyógyszert ritkán, csak az étrendi változás ellenére 5 mmol/L felett maradó LDL koleszterin szint esetében alkalmaztunk. A familiáris hiperkoleszterinémia statin kezeléssel kapcsolatos több multicenter double blind studyban vettünk részt, melynek eredményei a *Circulation* [12] és a *Journal of Pediatrics* [13] folyóiratokban kerültek közlésre. Az utóbbi, három éves atorvastatin kezelés tanulságait kereső vizsgálat ez évben fejeződött be. Másik ritka oka a gyógyszeres kezelésnek a nem elhízott, sószegény étrendre nem reagáló serdülők hipertóniája volt, akiknél átmeneti periódusban elsősorban különböző sartan-okat adtunk, felismerve a béta blokkolók adása során ebben a korosztályban tapasztalható gyakori hipertrigliceridémiát.

A MEGELŐZÉS LÉPÉSEI

Időközben a megelőzés általános szempontjai folyamatosan változnak. A korábbi elképzelést, mely szerint a szérumszint csökkentése önmagában a rizikó csökkentéséhez, a szív- érrendszeri morbiditás és mortalitás csökkenéséhez vezet, egyre több kritika éri, mivel ezt az elmúlt 30 év eredményei egyértelműen nem igazolták. Általában az érelmeszesedés kialakulásának lipid teóriája nem ad magyarázatot az elmúlt évek számos országban tapasztalható gyermek, illetve serdülő elhízási járványára, ami érthető, mivel a növekedéshez feltétlen szükséges fehérje bevitel állandósága mellett a táplálék zsírtartalmának csökkenése a szénhidrát tartalom növekedésével oldható csak meg, ami az elhízást generálja, aminek rizikója egyre több tanulmány szerint az inzulin rezisztencia kifejlődése is. A tavaly San Diego-ban (USA) tartott nemzetközi táplálkozási konferencia címe szabad fordításban a „koleszterin ellentmondásai” volt, ahol arról beszéltek, hogy a legtöbb esetben a szérumszint emelkedése másodlagos jelensége a szervezetben folyó krónikus gyulladásnak, az érelmeszesedés-

nek [14]. Ugyanott hangzott el az a gondolat is, hogy a szérumszint triglicerid/HDL koleszterin arány a szérumszint LDL koleszterin szintnél lényegesen fontosabb paraméter [15]. A genetikailag igazolt familiáris hiperkoleszterinémias betegek veszélyeztetettségét, esetükben a szérumszint LDL- koleszterin szint meghatározások és befolyásolások jelentőségét senki sem vonta kétségbe.

Mindezek alapján a szérumszint LDL koleszterin szint vizsgálata a célzott szűrővizsgálatok során az esetleges familiáris hiperkoleszterinémia felderítésére fontos, de önmagában a tényleges rizikó felmérésére nem elégséges. Ugyanúgy, mint ahogy nem elégséges az éhgyomri vércukor szint meghatározása sem, mivel az csak a már kialakult diabetes mellitus diagnosztikájához segít hozzá, de nem nyújt a rizikót jelentősen befolyásoló inzulin rezisztenciáról semmiféle információt [11]. A veszélyeztetett gyermekek és serdülők célzott szűrővizsgálata, a veszélyeztetettség befolyásolására irányuló tevékenység hatásosságának le- mérése céljából az következő prevenció lépések szükségesek:

- Anamnézis felvétel és a fizikális vizsgálat után testtömeg indexet, vérnyomást mérünk (szükség esetén 24 órás monitorizálással).
- Éhgyomri vércukor és plazma inzulin szintet szérumszint LDL és HDL koleszterin, valamint triglicerid szintet, apo A-I, apo B és lipoprotein (a) szintet, plazma homocisztein és tiobarbiturát reaktív rendszer (TBARS) szintet, aktív D vitamin szintet mérünk.
- A nemzetközi irodalomban megállapított szintektől eltérő, illetve a 90 percentilis értékeket meghaladó eredmények esetén a szűrést további kivizsgálás követi. Magasabb vérnyomás esetén 24 órás vérnyomás monitorizálás és fundus kamerával végzett szemfenéki vizsgálat, vese funkció felmérés, endokrinológiai és kardiológiai vizsgálat történik. Magas szérumszint koleszterinszint esetén genetikai vizsgálatot végzünk. Elhízás esetén bioimpedancia vizsgálat, hasi ultrahang vizsgálat, endokrinológiai vizsgálat, orális glukóz tolerancia teszt, melyben a terhelés utáni 150 és 180 perces vércukorszint is értékelésre kerül, és a gyermekek vizsgálata vénás kanül segítségével történik a folyamatos stressz elkerülése érdekében. Az inzulin rezisztencia vizsgálatához HOMA indexet számolunk. Extrém elhízás, illetve egyéb jelentős elváltozásra utaló vizsgálati eredmények esetén genetikai vizsgálatot végzünk.

Érelmeszesedés rizikófaktorának jelenléte esetén átlagosan két évig tartó konzultatív gondozást végzünk, mely alatt életmód változtatást, különösen személyre szabott fokozott mozgást és étrendet, valamint a dohányzás minden formájának elkerülését javasoljuk. A gondozás során a gyermeket, illetve serdülőt általában az első két hónap után, majd hathónaponként rendeljük vissza kontroll vizsgálatra, melynek során a talált rizikófaktor mellett a korábban normálisnak talált egyéb tényezőket is ellenőrizzük. Mind a szülővel, mind a vizsgált utóddal részletesen meg-

beszéljük mind előzetesen, mind a kontroll vizsgálatok során a kapott eredményeket, és a gondozásban esetleg szükséges változtatásokat. Tevékenységünket a háziorvossal és a területi védőnővel összehangoljuk, szükség esetén kapcsolatot keresünk a közétkeztetésért, illetve az óvodában, iskolában történő fokozott mozgásért felelős tanárokkal, szervekkel.

Jelenleg az országban gyermekkori prevenciók hálózat működik az Emberi Erőforrások Minisztériuma (EMMI) Egészségügygel Foglalkozó Államtitkársága támogatásával. Az országos gyermek lipid ambulancia hálózat rendelői által helyileg nem megoldható problémák esetén (súlyos zsíryanycsere zavar, homozigóta familiáris hiperkoleszterinémia, statin kezelés beállítása, szemfenéki eltéréseket okozó hipertónia, extrém elhízás stb.), – mint Országos Gyermekgyógyászati Zsíryanycsere Központ, – a klinika hipertónia anyagcsere részlege nyújt segítséget. Ilyenkor a konzultatív gondozást a helyi gyermek lipid ambulanciával közösen végezzük.

KÖVETKEZTETÉSEK

A felsorolt vizsgálatok elvégzése jelentős anyagi ráfordítást igényel. Rég elmúlt az az idő, amikor a döntéshozók azért beszéltek prevencióról, mert úgy gondolták, hogy az nem igényel jelentős anyagi ráfordítást. Az egészségügy sajnos még gyakran tűzoltó jellege is az itt vázolt prevenciók tevékenység költségeinek biztosítása ellen szól. Érdekes azonban elgondolkodni azon, hogy az egyre nehezebben finanszírozható egészségügyi ellátás keretében mennyi a vázolt prevenciók tevékenység tényleges anyagi haszna a prevenciók tevékenység hiányában kialakuló akut ellátással szemben. A mintegy harminc éve folyó tevékenység is hozzájárulhatott más tényezők mellett ahhoz, hogy például Budapesten 1983 óta a statisztikai hivatal kimutatásai szerint drámaian csökkent a 45 év alatti férfiak szív-érrendszeri halálozása (ők 15 év alatt voltak 1983-ban).

Egyre több bizonyíték gyűlik össze arra vonatkozólag, hogy a szív érrendszeri betegségeket okozó érrelmesese-

dés egyike a gyermek és serdülőkorban kezdődő, felnőttkorra átnyúló krónikus gyulladási folyamatoknak, melyek az érpályát veszélyeztetik. A túlnyomórészt felnőttkorban manifesztálódó, későbbi felnőttkorban tüneteket és panaszt okozó krónikus gyulladás megelőzésének egyik legjobb lehetősége a fiatal korban kezdett prevenciók tevékenység. Ezt támasztja alá, hogy:

- ebben az életkorban a különböző vizsgálatok eredményeit még nem befolyásolják lényegesen a már kialakult elváltozások,
- az életmód változtatás különböző feltételeihez a beteg jobban hozzászokik, mint későbbi életkorban,
- a gyógyszeres beavatkozás a növekedés miatt állandóan változó érpálya esetében lényegesen ritkábban szükséges,
- a fiatal életkorban már kialakult elváltozások nagy része reverzibilis.

Tekintettel arra, hogy a rizikófaktorok kimutatására irányuló vizsgálatok gyermek és serdülőkorban legtöbbször még az érbetegséget csak elvétve, vagy minimálisan mutató szervezetben történnek, előfordulhat, hogy például a családi okokból veszélyeztetett fiatalnál az általunk jelenleg alkalmazott módszerekkel nem található eltérés ellenére, részletesebb vizsgálatokkal kimutatható lenne az érrelmesesedés veszélye. Ezt szolgálhatja a részletesebb szív ultrahang vizsgálat is.

A prevenciók tevékenységünk eredményességének legjobb bizonyítéka a megfelelő követéses vizsgálat lenne. Több alkalommal megkíséreltük, de kevés eredménnyel a megfelelő követéses vizsgálat lefolytatását, Budapest és környéke azonban nem egy viszonylag kevés migrációval rendelkező kisváros, mint Bogalusa, így a vizsgálat megszervezése és lefolytatása itt számos nehézségbe ütközik. Amennyiben anyagi háttérét biztosítani tudjuk, úgy felnőttket ellátó intézményekkel tervezett kooperációban a jövőben ismét megkíséreljük az ország különböző helyein lévő gyermek lipid ambulanciákat is bevonva a megfelelő követéses vizsgálat elvégzését.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Holman RL: Atherosclerosis – a pediatric nutrition problem? *Am J Clin Nutr*, (1961), 9: 565-569
- [2] Constantinides P: Overview of studies on regression of atherosclerosis, *Artery*, (1981) 9:30-43
- [3] Belay B, Belamarich P, Racine AD (Kommentár: Szamosi T): A felnőttkori atherosclerosis előjelei gyermekkorban, *Gyermekgyógy Továbbképző Szemle*, (2004), 9: 227-237
- [4] Enos WF, Holmes RH, Beyer J: Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea, *J Am Med Ass*, (1953), 152: 1090-1093
- [5] Sary HC: Changes in components and structure of atherosclerotic lesions developing from childhood to middle age in coronary arteries, *Bas Res Card*, (1994), 89(suppl 1): 17-30
- [6] Berenson GS: *Cardiovascular Risk Factors in Children*, Oxford Univ. Press NY, Oxford, (1980)
- [7] Szamosi T, Keltai M, Romics L, Németh Á: Screening of children with high familial risk of arteriosclerosis, *Acta Paediatr Hung*, (1985) 26: 187-191
- [8] Kudchodkar BJ, Sharp RM, VandeBerg JI, Lacko AG: Relationship between serum paraoxonase activity and serum lipoproteins in Baboons: dietary effects of satu-

- rated fat and cholesterol, In: Szamosi T (ed): Current Trends of the Prevention of Atherosclerosis in Childhood 2, Convention Budapest, 1997, p: 189.
- [9] Yagi K: Assay for serum lipid peroxide level and its clinical significance, In: Yagi K. ed. : Lipid peroxides in biology and medicine, London Acad. Press, (1982), pp: 223-242
- [11] Szamosi T, Gara I, Venekei I, Jávora A, Ceskel R, Knoll J.: Serum lipids, lipid peroxides and the care of children with high risk family history, Atherosclerosis, (1987), 68: 111-115
- [11] Szamosi A, Czinner A, Szamosi T, Sallai Á, Hatunic M, Berla Z, Tomsits E, Almássy Zs, Nolan JJ: Effect of Diet and Physical Exercise Treatment on Insulin Resistance Syndrome of Schoolchildren, J Am Coll Nutr, (2008), 27: 177-183
- [12] De Jongh S, Ose I, Szamosi T, Gagné C, Lambert M, Scott R, Perron P, Dobbelaere P, Saborio M, Tuohy MB, Stepanavage M, Sapre A, Gumbiner M, Mercuri M, Van Trotsenburg P, Bakker HD, Kastelein JJP: Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with Simvastatin, Circulation, (2002) 106: 2231-2237
- [13] Stein EA, Marais AD, Szamosi T, Raal FJ, Schurr D, Urbina EM, Hopkins PN, Karki S, Xu J, Misir S, Melino M: Colesevelam Hydrochloride: Efficacy and Safety in Pediatric Subjects with heterozygous Familial Hypercholesterolemia, J. Pediatr, (2010), 31: 75-79.
- [14] Houston M. (Tennessee): Az American College of Nutrition San Diegoban (USA) tartott konferenciáján elhangzott előadásának a J Am Coll Nutr 2013 októberében megjelent kötetében közölt abstractja
- [15] Sinatra S (Connecticut) és Boarden J (California): Az American College of Nutrition San Diegoban (USA) tartott konferenciáján elhangzott előadásainak a J Am Coll Nutr 2013 októberében megjelent kötetében közölt abstractjai

A SZERZŐ BEMUTATÁSA



Dr. Szamosi Tamás a Budapesti Orvostudományi Egyetem, 1961, klinikai labor vizsgálatok szakvizsga 1965, csecsemő és gyermekgyógyász 1975, a MAT lipidológus orvosa 2003, GCP 2003. Az orvostudomány kandidátusa 1972, habilitált 2005, egyetemi magántanár 2006. Munkahelyek: 1961-1972 BOTE Biokémiai Int. tanársegéd, 1972-

2001 SOTE II. Sz. Gyermekklinika egyetemi tanársegéd, adjunktus, docens, 2001-2003 ugyanott nyugdíjas szaktanácsadó, 2003 novembertől jelenleg is a hypertonia-anyagcsere munkacsoport és a laboratórium vezetője (a munkacsoport egyben a MAT Országos Gyermekgyógyászati Zsírsanyagcsere Központja), a Johann Béla népegészségügyi program PEACH projekt vezetője. 2007-től az „Érelmeszesedés megelőzése gyermek és serdülőkorban” a kurzus szervezője és előadója.

Folytatás a 48. oldalról

A fenti okok miatt az Urológiai Klinika vezetése az ambulancia felújítása, illetve bővítése mellett döntött, amit idén szeptemberben fejeztek be egészségügyi cégek és a Klinika dolgozói által is támogatott alapítvány forrásaiból. **Az urodinamikai laboratórium nem csak megújult, de egy szakambulanciával, illetve egy konzervatív kezelésre (konzervatív, azaz vértelen módszer) alkalmas helyiséggel is bővült.** Mindezt mostantól a megváltozott neve is jelzi: **Semmelweis Egyetem Kontinencia Centrum és Urodinamikai Laboratórium.**

Mostantól lehetőség nyílik rá, hogy egy adott beteg műszeres kivizsgálásával egyidejűleg, egy másik betegnél urológiai szakvizsgálatot vagy konzervatív kezeléseket végezzenek. A kapacitásnövekedés a nagyobb betegforgalom mellett lehetővé teszi, a betegek előre megtervezett, jobban szervezett kivizsgálását, ellátását. Az új, európai szintű kontinencia centrum és urodinamikai laboratórium hazánk egyik legkorszerűbb, minden igényt kielégítő betegellátó egysége lett.