

THESIS FOR THE DEGREE OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (Ph.D.)

**Characterization of the Hungarian Reference DNA Biobank.
The role of ACE I/D polymorphism in susceptibility to
metabolic syndrome among Hungarians**

by Szilvia Fiatal MD

Supervisor: Prof. Róza Ádány MD, PhD, DSc



UNIVERSITY OF DEBRECEN
DOCTORAL SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

Debrecen, 2011

Table of contents

ÖSSZEFOGLALÁS	4
SUMMARY	6
LIST OF ABBREVIATIONS	8
INTRODUCTION	9
1. Significance of population based genetic data for preventive medicine	9
2. Need for Hungarian Reference DNA Biobank	10
2.1. Recruitment of the samples to the reference DNA biobank	11
2.2. Construction requirements of the biobank	12
2.3. Handling whole blood samples collected	13
2.4. Standardizing measurement conditions	14
3. Description the biobank	14
4. Benefits and challenges of the Hungarian Reference DNA Biobank	19
5. Genetic epidemiological studies based on the Hungarian Reference DNA Biobank	20
6. Definition and pathogenesis of metabolic syndrome – literature review	22
7. Aims of the studies	25
MATERIALS AND METHODS	26
1. Subjects	26
2. Data collection	26
3. DNA extraction and genotyping	27
4. Statistical analysis	31
RESULTS	32
DISCUSSION	39
CONCLUSIONS	43
ACKNOWLEDGEMENTS	44
REFERENCES	45

KEYTERMS	56
ADDENDUM	57

Összefoglalás

A genetikai vizsgálatok eredményeinek felhasználása a lakosság egészségének javítása és betegségek prevenciója céljából nagymértékben függ a medikális és népegészségügyi diszciplínák tudományos eredményeitől. Miután egy betegségre hajlamosító gén azonosításra került megfelelően kivitelezett epidemiológiai vizsgálatok szükségesek, hogy az adott génvariáns populációs hatása kvantifikálható legyen valamint, hogy lehetővé váljon az adott génvariáns hatását potenciálisan módosító környezeti kockázati tényező(k) azonosítása illetve azok hatásának mérése. A genetikai epidemiológiai vizsgálatokban, a legtöbb esetben az esetcsoportok az adott betegségben nem szenvedő kontroll csoportok jellemző adataival kerülnek összehasonlításra, mely a populációs járulékos kockázat becslésére - ha van egyáltalán - nem alkalmas. Ahhoz, hogy becsülni lehessen egy betegségre hajlamosító gén jelentőségét a magyar lakosság körében ismerni kell a kockázati allél prevalenciáját az általános populációban, amelyhez meghatározott kritériumok alapján kialakított, a magyar lakosságra reprezentatív DNS biobankra van szükség. A közelmúltban, a Háziorvosi Morbiditási Adatgyűjtési Program (HMAP) infrastruktúrájára építve számos epidemiológiai vizsgálat kivitelezésére került sor, melyek keretében lehetővé vált a magyar lakosságra kor, nem és geográfiai eloszlás szempontjából reprezentatív Magyar Referencia DNS Biobank kialakítása. A biobank, mely jelenleg 4267 DNS mintát tartalmaz, számos hazai és nemzetközi vizsgálat számára bocsájtott rendelkezésre populációs kontroll mintacsoportot.

A HMAP-ra alapozva nemrégiben egy keresztmetszeti vizsgálat kivitelezésére is sor került a magyar felnőtt (20-69 év) lakosság körében, melynek célja a metabolikus szindróma prevalenciájának becslése volt. Ezen vizsgálatra építve célul tűztük ki az ACE I/D és AGT M235T génpolimorfizmusok gyakoriságának becslését, továbbá annak tisztázását, hogy van-e bármilyen kapcsolat a metabolikus szindróma és a fenti polimorfizmusok között. A metabolikus szindróma az International Diabetes Federation által javasolt diagnosztikus kritérium rendszernek megfelelően került definiálásra. A vizsgálati kohorsz ($n = 1762$), mely a HMAP populációból került kiválasztásra jól reprezentálja a magyar lakosság kor-, nem-, és földrajzi eloszlását. Az allélfrekvenciák a teljes vizsgálati populációban 0,51 és 0,49 voltak az AGT M235 és 235T illetve 0,47 és 0,53 voltak az ACE I és D allélok esetén. Ezen értékek hasonlóak a kaukázusi népcsoport szakirodalomban is fellelhető adataihoz. A D allél

és a DD genotípus szignifikánsan gyakrabban fordult elő a metabolikus szindrómában szenvedő csoportban, mint a metabolikus szindrómától mentes csoportban (D allél: 0,56 és 0,51, $p = 0,006$, illetve DD genotípus: 31,36% és 25,42%, $p = 0,006$). Az AGT M235T polimorfizmus genotípus megoszlása a vizsgálati csoportokban nem mutatott eltérést. Azon betegek körében, akik esetében a centrális típusú elhízás emelkedett triglicerid és csökkent HDL koleszterol szinttel kombinálva fordult elő az ACE genotípusokkal szignifikáns összefüggés volt detektálható ($p = 0,024$ and $p = 0,022$). Ez alapján feltételezhető az ACE I/D génpolimorfizmus involváltsága a lipid metabolizmusban.

Summary

Translation of the results of genetic studies into meaningful actions in order to improve health and prevent diseases depends on scientific information from medical and public health studies. After a candidate gene is found, well-conducted epidemiological studies are needed to quantify the population impact of the gene variant, as well as to identify and measure the impact of modifiable environmental risk factors on the expression of its effect. Most of the genetic epidemiology studies have compared genotypes of patients in a clinical case series with those of a non-diseased sample of control subjects, so they provide little basis - if any - for risk estimation at population level. In order to characterize the role of disease-specific susceptibility gene variants in the Hungarian population, it is important to know the prevalence of risk alleles in the general population, i.e. genetic epidemiological studies require population-based DNA biobank collected according to well-defined selection criteria. Recently, based on the infrastructure of General Practitioners' Morbidity Sentinel Stations Program (GPMSSP) many epidemiological studies have been performed and in the framework of these studies the Reference DNA Biobank representative for the Hungarian population by age, gender and geographical distribution could be developed. The Hungarian Reference DNA Biobank – presently consists of 4267 samples – has provided population control samples for several national as well as international genetic epidemiological studies.

In the Hungarian population recently a cross sectional study was performed based on GPMSSP to define the prevalence of metabolic syndrome in the Hungarian adult population (20-69 years) as well as to estimate the frequency of ACE I/D and AGT M235T gene polymorphisms and define whether any association exists between metabolic syndrome and these gene polymorphisms in Hungarians. MS was defined according to the latest diagnostic criteria proposed by the International Diabetes Federation. The study population (n = 1762) representing the age and sex distribution of the general Hungarian population were recruited from the GPMSSP. The overall allele frequencies in the representative sample were 0.51 and 0.49 for AGT allele M235 and allele 235T, 0.47 and 0.53 for ACE allele I and allele D, respectively, similar to those published in the literature for Caucasians. The frequency of DD genotype (31.36% vs. 25.42%, $p = 0.006$) and the frequency of D allele (0.56 vs. 0.51,

$p = 0.006$) were significantly higher in the group of patients with metabolic syndrome than in the group free from the syndrome. The distribution of the AGT M235T polymorphism was similar in each group investigated. No relationship was found with any of the separate metabolic components and ACE genotypes, but in case of patients in whom central obesity was combined with elevated TG and low HDL-cholesterol level significant association was shown ($p = 0.024$ and $p = 0.022$), which suggests that ACE I/D polymorphism is likely to be involved in lipid metabolism.

List of abbreviations

AACE - American Association of Clinical Endocrinologists

ACE - angiotensin converting enzyme

AGT – angiotensinogen

AR - attributable risk

EDTA - ethylene-diamine-tetraacetate

GPMSSP - General Practitioners' Morbidity Sentinel Stations Program

GPs - general practitioners

I/D - insertion/deletion

IDF - International Diabetes Federation

LC- Light Cycler

MS - metabolic syndrome

NCEP - National Cholesterol Education Program

NCEP ATP-III - National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

NPHMOS - National Public Health and Medical Officer Service

PAF - population attributable fraction

PAR - population attributable risk

PCR - polymerase chain reaction

RAS - renin angiotensin aldosterone system

SNP - single nucleotide polymorphism

WHO - World Health Organization

Introduction

1. Significance of population based genetic data for preventive medicine

In the 21st century, genetic studies based on human genome play a central role in public health by providing genetic information for disease prediction and prevention. Translation of these results into meaningful actions in order to improve health and prevent diseases depends on scientific information from medical and public health studies. Most of the ‘gene discoveries’ are based on studies of high-risk families or selected population groups. After a candidate gene is found, well-designed epidemiological studies are needed to quantify the population impact of gene variants as well as to identify and measure the impact of modifiable environmental risk factors that interact with gene variants [1, 2].

Family-based or population-based genetic association studies have been performed to determine association between a given genetic variant and a disease, i.e. whether an individual carrying one or two copies of a high-risk variant is at increased risk of developing a disease. Case-control study is the most frequently used design for association studies that compares the frequency of SNP alleles in two well-defined groups of individuals: a) cases who have been diagnosed with the disease under study in a defined population (should be representative of all cases in the population), b) and controls, who are either known to be unaffected, or who have been randomly selected from the same underlying population. The controls should be representative of the source population of the cases, as well. Both of the above mentioned selection methods of controls can be implemented in well designed study. The major problem in case-control studies is ensuring a good match between the genetic background of cases and controls, so that any genetic difference between them is related to the disease under study and not to biased sampling. If the controls do not represent the source population that gave rise the cases, selection bias may occur and as a consequence distribution of genetic or environmental factors of interest among case and control subject is not comparable [3-7].

The advantages of population based case-control studies include the ability to quantify the magnitude of disease risk in a certain population to estimate the population attributable risk (PAR) for the disease due to specified risk factors, and to estimate the absolute risk for disease [8]. In the genetic epidemiology literature most

of the studies published have compared genotypes of patients in a clinical case series with those of a non-diseased sample of control subjects and consequently they provide little basis - if any - for risk estimation at population level [9]. From the public health perspective, a population-based estimate of relative risk is important because it provides the basis for estimating population attributable fraction (PAF) i.e. the proportion of cases that would not occur in the absence of a particular genotype in the population.

Recognizing the power of a population-based approach to search for complex disease susceptibility genes many countries have established population-based biobanks [10]. Population-based biobanks have been defined as a large repositories of donated human DNA collected from volunteers with and without disease, which have been used to identify genes contributing to human diseases [11]. Population-based biobanks can be utilized to estimate allele frequencies in the population because they are comprised of large numbers of randomly selected participants being representative of the population by age, sex and geographical distribution. Quantification of the disease burden attributable to gene variants reported to date is impossible, because genotypes' prevalence in different populations is mostly still unknown [12, 13].

2. Need for Hungarian Reference DNA Biobank

At population level, attributable-risk (AR) is different by alleles, and aside from the co-effects of other alleles and environmental factors, the AR is a function of population allele prevalence [14]. Frequencies of gene variants vary by populations therefore the allele spectrum that is present in a certain population cannot predict directly the risk of a given disease in another population. Thus, in order to estimate the role of disease-specific susceptibility gene variants in the Hungarian population, it is important to know the prevalence of risk alleles in the general population.

Recently, we have performed a structured literature search to give an overview on the occurrence of risk alleles responsible for development of chronic diseases with high public health importance in the Hungarian population. The Hungarian genetic epidemiological studies are typically association studies using case-control design with only some hundreds of cases. The control groups used are mainly sets of non-diseased individuals typically non-randomly selected and consequently not

representative for the Hungarian general population. These studies have not assigned control groups required by exact methodology, thus their conclusions can be accepted with severe restrictions. In fact, the allele frequencies calculated on the basis of results obtained in these studies do not describe the allele-distribution in the general population and their results cannot be applied to define the possible relationship between a given mutation and a disease at population level. It has become obvious that future genetic epidemiological studies require population-based DNA biobank collected by respecting well-defined selection criteria to be representative for the Hungarian general population [15]. It is important to highlight that Hungarian national population-based DNA biobank has been never established before.

2.1. Recruitment of the samples to the reference DNA biobank

Population-based disease registry such as General Practitioners' Morbidity Sentinel Stations Program (GPMSSP) provides the most accomplished way for generating the reference sample by a cost-effective way. The Hungarian GPMSSP was established in 1998 by the School of Public Health, University of Debrecen and the National Public Health and Medical Officer Service (NPHMOS) in order to monitor the prevalence and incidence of chronic non-communicable diseases of great public health importance (hypertension, diabetes mellitus, liver cirrhosis, ischemic heart disease, acute myocardial infarction, stroke, and malignancies of respiratory tract, the colon and coecum, the breast, the cervix, and the prostate) [16]. At the initial phase of the program, individuals from four counties involved were (Hajdú-Bihar, Győr-Moson-Sopron, Szabolcs-Szatmár-Bereg and Zala Counties) according to strict selection criteria to ensure the adequate representation of both Eastern and Western Hungary. Later, data collection was extended to additional regions of the country (two counties from Central Hungary, Komárom-Esztergom and Bács-Kiskun joined the program in 2002, followed by Baranya from Southern Transdanubia and Heves from Northern Hungary in early 2004.)

Recently, based on the infrastructure of GPMSSP many epidemiological studies have been performed. Development of the reference DNA biobank representative for the Hungarian population by age, gender and geographical

distribution, took place in several stages within the framework of these epidemiological studies.

The fundamental purpose of DNA sample collection was to create a reference sample suitable for characterizing the frequency of genetic variations predisposing diseases with high public health importance. The individuals of the reference population were randomly chosen from the source-population by the general practitioners (GPs) by using a predetermined algorithm. In the first step of the multi-stage sampling the sample sizes were defined on the basis of age and sex distribution of the participating counties population. In the second step, the practice specific sample sizes were calculated in a given county on the basis of the participating practices' age and sex distribution. In the third step individuals were chosen from the source-population by systematic random sampling [17-19].

According to the method of systematic random sampling every k^{th} individuals of practice were selected. The number of k , which is the selection interval, was defined as a ratio of the practice size and the sample size (n). Individuals of the practice were ordered by gender and age, ranking forward males, and in a gender group ranking forward the younger. Random number of x was selected between 1 and k . The first sampled item was x and every k^{th} thereafter is selected in a cyclical manner until a sample of n units is obtained. Individuals hospitalized or living in institutions (e.g. social services) were excluded by GPs prior to sampling.

The general practitioners also have collected data on demographic characteristics (e.g. age and sex), anthropometric parameters (e.g. body weight, height, waist circumference) and have performed complete physical examinations and collected blood for laboratory investigations. Blood samples were also collected in EDTA anticoagulant tubes for DNA analysis.

2.2. Construction requirements of the biobank

2.2.1. Representativeness

The study cohorts of epidemiological studies used for development of reference DNA biobank were created on the basis of the population size of the counties, and the age and sex distribution of the county in the given year (details see

below – Description of biobank). The three stratifying variables were: age, sex and geographic region. Participating counties were selected in a way to represent both the eastern and the western part of the country. In recruiting family practitioners for the GPMSSP, participating practices were required to be representative of all practices in their home counties in terms of both settlement size and geographical location. The study sample consists of persons registered with participating family practitioners at any given time.

2.2.2. Sufficient Sample Size and Power

According to the so called “Common Disease Common Variant” hypothesis the chronic diseases are caused by a mixture of common gene variants with small effects. For common diseases individual contributions of these genes would have odds ratios less than two, even odds ratios of 1.2 to 1.5 can be important to detect and quantify. Thus in designing biobanks, it is essential to ensure that they are capable of detecting the small effect sizes that are plausible under this hypothesis. Therefore, accurate power calculations are needed to determine sample size requirements. For qualitative traits sample size can be estimated by calculating the minimum number of subjects needed to detect the desired increase in disease risk. The following inputs were used for sample size estimation: the minimum effect we would like to be able to show being significant if exists, the prevalence among non-exposed, the allocation exposed/non-exposed, type I error, power.

2.3. Handling whole blood samples collected

Blood samples anticoagulated by EDTA were collected and transferred within 3 hours into the county institutions of NPHMOS. The collected blood samples were stored in polypropylene centrifuge tubes in freezer, mostly at -86 °C (at least under -20 °C). Then, for DNA extraction and genetic analysis, blood samples were transferred from the county institution of NPHMOS to the Department of Preventive Medicine, University of Debrecen.

DNA extraction was carried out by using MagNA Pure LC DNA Isolation Kit–Large Volume (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) according to the

manufacturer's instructions. The quality of extracted DNA was assessed by its yield and purity. DNA specimens derived from whole blood usually provided high quality genomic DNA. After extraction specimens were divided into aliquots to prevent freeze-thaw cycles. Long-term storage is done at -80 °C and short term storage is done at 4 °C.

2.4. Standardizing measurement conditions

Standard implementation of blood pressure measurement, blood tests and physical examination are important parts of a valid (genetic)epidemiological study. Consequently in order to eliminate possible bias general practitioners and their assistants had to undergo training where they acquired basic methodological requirements. Clinical parameters were measured in only one (reference) laboratory in each case. Standardized conditions of blood tests, physical examination, blood pressure and waist circumference measurement, the details of quality assurance and quality control of epidemiological studies underpinning DNA sampling can be found in the addendum.

3. Description the biobank

3.1. Population based biobank

One major class of biobanks is designated as “population-based” biobanks in which subjects are sampled from a defined target population with no explicit attempt to over- or under sample subjects based on a current disease status, enrolling large number of individuals. This set of controls is representative of the general population as a whole may therefore be used as a reference or general control series and compared to the sets of cases. Thus population-based biobanks provide powerful platforms for future genetic epidemiological research to be undertaken more effectively at relatively low cost.

3.1.1. Establishment of reference control for genetic epidemiological studies mapping genetic differences in susceptibility to cardiovascular diseases

The source population of the study involved males and females older than 20 years from districts of Győr-Moson-Sopron, Hajdú-Bihar, Szabolcs-Szatmár-Bereg and Zala counties participating in GPMSSP in 2001. Sample size was determined by the population size of the counties, and their distribution by age and gender of the year 1999: 1196 individuals were drawn from source population. This sample size was enough to evaluate the prevalence of risk factors' genes involved in cardiovascular diseases with high accuracy. Participants from the counties were as follows: Győr-Moson-Sopron: 286; Hajdú-Bihar: 351; Szabolcs-Szatmár-Bereg: 362; Zala: 197. DNA preparation could be accomplished technically in 1184 cases (Table 1). Demographical data and body weight, body height, lipid profile of the individuals/ participants are available.

County	Male		Female		Total	
	n	%	n	%	n	%
Hajdú-Bihar	171	14.4	187	15.8	358	30.2
Szabolcs-Szatmár-Bereg	168	14.2	187	15.8	355	30.0
Győr-Moson-Sopron	127	10.7	157	13.2	284	24.0
Zala	86	7.3	101	8.5	188	15.9
Total	552	46.7	632	53.2	1185	100

Table 1: Sex distribution and geographical location of the population recruited in 2001 for genetic epidemiological study of cardiovascular disease.

3.1.2. Control group collected during a cross-sectional study of “The occurrence and clinical characteristics of metabolic syndrome among the adult Hungarian population “

In this study the source population involved males and females between the age of 20 and 69 from districts of 8 counties (Baranya, Bács-Kiskun, Győr-Moson-Sopron, Hajdú-Bihar, Heves, Komárom-Esztergom, Szabolcs-Szatmár-Bereg és Zala) participating in GPMSSP in the year of 2005. The planned sample size was 2006 individuals aged 20-69 years. Beside the determination of alleles occurrence involved in metabolic syndrome (according to the criteria of International Diabetes Federation (IDF)) among Hungarian adults between the age of 20 and 69 years , this sample size provided the detection of the indicator parameter, pathological HDL-cholesterol level with 20-25% deviation (previously estimated occurrence was 4.8 %); this parameter has the lowest frequency among the factors according to the criteria of National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP-III) accepted also by the Metabolic Workgroup of the Hungarian Diabetes Society.

Participants from the counties were as follows: Baranya: 237; Bács-Kiskun: 313; Győr-Moson-Sopron: 260; Hajdú-Bihar: 316; Heves: 188; Komárom-Esztergom: 188; Szabolcs-Szatmár-Bereg: 328; Zala: 176. One thousand eight hundred and nineteen persons (91%) from the invited volunteered to participate in the study (Table 2), DNA preparation could be accomplished technically in 1783 cases. Available data were demographical data, lipid profile, body weight and height, waist circumference, blood pressure, medical treatment/drug administration record, serum levels of creatinin, urea, liver enzymes and glucose, verified presence of hypertension, obesity.

County	Male		Female		Total	
	n	%	n	%	n	%
Baranya	102	5.7	120	6.7	222	12.5
Bács-Kiskun	149	8.4	164	9.2	313	17.6
Győr-Moson-Sopron	109	6.1	134	7.5	243	13.6
Hajdú-Bihar	117	6.6	140	7.9	257	14.4
Heves	86	4.8	95	5.3	181	10.2
Komárom-Esztergom	69	3.9	80	4.5	149	8.4
Szabolcs-Szatmár-Bereg	137	7.7	138	7.7	275	15.4
Zala	72	4.0	71	4.0	143	8.0
Total	841	47.2	942	52.8	1783	100

Table 2.: Sex distribution and geographical location of the population recruited in 2005 for the cross sectional study on metabolic syndrome.

3.2. Disease specific biobank

Other major class of biobanks is designated as “disease specific“, which includes samples and information from a large number of cases of a specific disease. “Disease specific” biobanks may be combined with appropriate set of controls to provide a foundation for powerful case-control studies.

3.2.1. Group established during the study of " Mapping the care of type II diabetes mellitus in GP practice"

This study implied the population of 11 counties’ practices (Baranya, Borsod-Abaúj-Zemplén, Bács-Kiskun, Győr-Moson-Sopron, Hajdú-Bihar, Heves, Komárom-Esztergom, Nógrád, Szabolcs-Szatmár-Bereg, Szolnok, Zala) participating in

GPMSSP program as a source population; patients involved were above 35 years, suffered from type 2 diabetes mellitus (based on database of 31st December, 2006), but were not hospitalized or had been not living in community home at time of the study. Calculated number of participants from counties according to the county population distribution were as follows: Baranya: 196; Borsod- Abaúj-Zemplén: 82; Bács-Kiskun: 133; Győr-Moson-Sopron: 87; Hajdú-Bihar: 60; Heves: 104; Komárom-Esztergom: 95; Nógrád: 93; Szabolcs-Szatmár-Bereg: 261; Szolnok: 85; Zala: 225. DNA preparation could be accomplished technically in 1300 cases (Table 3). Available data were demographical database, lipid profile, body weight and height, waist circumference, blood pressure, HbA1c blood level, serum levels of creatinin, urea, CRP, ALP, liver enzymes, glucose (fasting), verified presence of hypertension, obesity.

County	Male		Female		Total	
	n	%	n	%	n	%
Baranya	88	6.8	77	5.9	165	12.7
Borsod-Abaúj-Zemplén	35	2.7	38	2.9	73	5.6
Bács-Kiskun	59	4.5	53	4.1	112	8.6
Győr-Moson-Sopron	35	2.7	42	3.2	77	5.9
Hajdú-Bihar	28	2.2	30	2.3	58	4.5
Heves	50	3.8	49	3.8	99	7.6
Komárom-Esztergom	27	2.1	38	2.9	65	5.0
Nógrád	41	3.2	47	3.6	88	6.8
Szabolcs-Szatmár-Bereg	116	8.9	158	12.2	274	21.1
Szolnok	41	3.2	38	2.9	79	6.1
Zala	110	8.5	100	7.7	210	16.2
Total	630	48.5	670	51.5	1300	100.0

Table 3 .: *Sex distribution and geographical location of the population recruited for the cross-sectional study on care of type II diabetes mellitus*

4. Benefits and challenges of the Hungarian Reference DNA Biobank

Potential benefits of population-based Biobank in Hungary can be summarized as follows:

- a. Establishing a well-defined biobank according to strict criteria can provide the most acceptable estimation on allele frequencies and genotype prevalence of human genetic variants for the Hungarian population. Population-based allele frequencies and genotype prevalence are necessary for measuring the

contribution of genetic variation to human disease susceptibility and for assessing population attributable risk.

- b. It can also facilitate future research on gene–disease associations of genetic variants by facilitating estimation of genetic susceptibilities that lead to the development of multifactorial diseases and the quantification of identified major genetic risk and environmental susceptibility factors for common diseases having multifactorial origin; and description of major gene-environment and gene-gene interactions
- c. Make this resource available to the biomedical research community as a whole. In order to reach this goal recently we plan to join the pan-European network of *Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure*.
- d. Despite the health and research benefits, the biobank - as other repositories - has a number of ethical, legal, and social implications (ELSI). Some of these very important issues include proper informed consent procedures, protection of donor confidentiality, regular public consultation, etc. [12].

5. Genetic epidemiological studies based on the Hungarian Reference DNA Biobank

The following genetic epidemiological studies have used DNA samples from the Hungarian reference DNA Biobank as control group until now:

1. Study on the association of insertion/deletion polymorphism of angiotensin-1 converting enzyme and metabolic syndrome in Hungarian adults [20].
2. Identification of multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression [21].

Recently, second-generation genome wide association study of 4,533 celiac disease cases and 10,750 controls has been performed in international collaboration. Furthermore in the second follow-up stage 113 selected SNPs with $PGWAS < 10^{-4}$, and 18 SNPs from 14 known loci, in 7 independent follow-up cohorts comprising of 4,918 celiac cases and 5,684 controls were genotyped. All individuals were of European ancestry. As a member of this collaborative work we have participated in forming a group of 1067 population controls selected from our DNA biobank. As a result of this study variants from 13 new regions reached genome wide significance (P

combined $<5 \times 10^{-8}$), most contain immune function genes (*BACH2*, *CCR4*, *CD80*, *CIITA/SOCS1/CLEC16A*, *ICOSLG*, *ZMIZ1*) with *ETSI*, *RUNX3*, *THEMIS* and *TNFRSF14* playing key roles in thymic T cell selection. A further 13 regions had suggestive association evidence.

3. Fine mapping of the CELIAC2 locus on chromosome 5q31-q33 in the Finnish and Hungarian populations [22].
4. Cost-effective HLA typing with tagging SNPs predicting celiac disease risk haplotypes in the Finnish, Hungarian, and Italian populations [23].
5. IL23R in the Swedish, Finnish, Hungarian and Italian populations: association with IBD and psoriasis, and linkage to celiac disease [24].
6. Linkage and association study of FcγR polymorphisms in celiac disease [25].
7. Association study of the IL18RAP locus in three European populations with celiac disease [26].
8. The shared CTLA4-ICOS risk locus in celiac disease, IgA deficiency and common variable immunodeficiency [27].
9. Myosin IXB gene region and gluten intolerance: linkage to celiac disease and a putative dermatitis herpetiformis association [28].
10. Association of the 8.1 ancestral MHC haplotype with colorectal cancer risk [29].
11. Modulation of the risk of coronary sclerosis/myocardial infarction by the interaction between factor XIII subunit A Val34Leu polymorphism and fibrinogen concentration in the high risk Hungarian population [30].

6. Definition and pathogenesis of metabolic syndrome – literature review

The term “metabolic syndrome, (MS)” was introduced about two decades ago to identify a cluster of clinical symptoms such as hypertension, hyperglycaemia, central obesity with abdominal fat deposition and dyslipidaemia, manifesting in high triglyceride level and low high-density lipoprotein concentration [31]. Many health organizations (WHO, NCEP, AACE, and IDF) have provided diagnostic criteria to identify patients with metabolic syndrome. The most widely used are the NCEP ATP III definition and the IDF criteria. According to ATP III metabolic syndrome exists when three or more of the risk determinants are present: fasting plasma glucose ≥ 6.1 mmol/l, blood pressure $\geq 130/85$ mmHg, triglyceride ≥ 1.7 mmol/l, high-density lipoprotein cholesterol < 1.0 mmol/l in men and < 1.3 mmol/l in women; waist circumference > 102 cm in men, > 88 cm in women [32]. The IDF has recently established a consensus definition of the metabolic syndrome (Table 4) [33]. Though various current criteria of MS differ in the details studies performed in the previous years showed that MS is a highly prevalent disorder throughout the developed countries [34, 35]. According to NHANES III survey based on ATP III definition the prevalence of MS in the US ranges between 15-25% in adults, increases with age both in men and women and reaches almost 45% for subjects aged above 60 years [36]. In Hungary using ATP III criteria the prevalence of MS among men and women in the age groups of 20-34, 35-54 and 55-69 are 12%, 6% and 30% and 26%, 42 % and 43%, respectively [37]. These results are very similar to prevalence data measured in other developed countries [36, 38, 39].

The coincidence of above mentioned cardiovascular risk factors issues in complex metabolic failure which worsens the life expectancies of the affected people. A recent meta-analysis provided evidence on the association of MS with increased risk of diabetes, cardiovascular disease and all-cause mortality [40].

IDF definition of the metabolic syndrome	
Central obesity	Waist circumference: Men: ≥ 94 cm Women: ≥ 80 cm
at least any two of the following four factors:	
Raised TG level	≥ 1.7 mmol/l (150 mg/dl) or specific treatment for this lipid abnormality
Reduced HDL-cholesterol	< 1.03 mmol/l (40 mg/dl) in males < 1.29 mmol/l (50 mg/dl) in females or specific treatment for this lipid abnormality
Raised blood pressure	$\geq 130/85$ mmHg or treatment of previously diagnosed hypertension
Raised fasting plasma glucose	≥ 5.6 mmol/l (100 mg/dl) or previously diagnosed type 2 diabetes

Table 4.: The IDF consensus definition of metabolic syndrome [33]

It is well known that MS has a complex pathogenesis in which interactions are involved between certain susceptibility genes and several environmental exposures, including smoking, physical inactivity, a high calorie diet rich in saturated fat, trans-fatty acids and refined sugars. The genetic background of MS is strongly suggested by familiar aggregation of the syndrome, the high concordance rates between monozygotic twins and the difference in prevalence among various ethnic groups [41]. Siblings of family members with type 2 diabetes mellitus are up to 4 times more likely to develop type 2 diabetes mellitus than in the general population. Furthermore genome scans have identified various chromosomal regions with strong linkage to metabolic syndrome [42, 43].

In the complex pathophysiology of MS the most important alterations which are inevitable feature of the metabolic failure are: changed cell insulin sensitivity, metabolic failure of adipocytes, failure of lipid metabolism, increased activity of sympathetic nervous system, microangiopathy and disturbances of hypothalamus-hypophysis-adrenal axis [44]. Consequently the metabolic pathways which are involved in the development of MS are exceedingly diverse so there are plenty of candidate genes may be implicated in the pathogenesis of MS [45-51]. The renin-angiotensin system (RAS) is an important regulator of renal electrolyte homeostasis and blood pressure, and it is also involved in the pathological changes in organ damage through modulation of gene expression, growth, fibrosis, and inflammatory response [52, 53] (Figure 1).

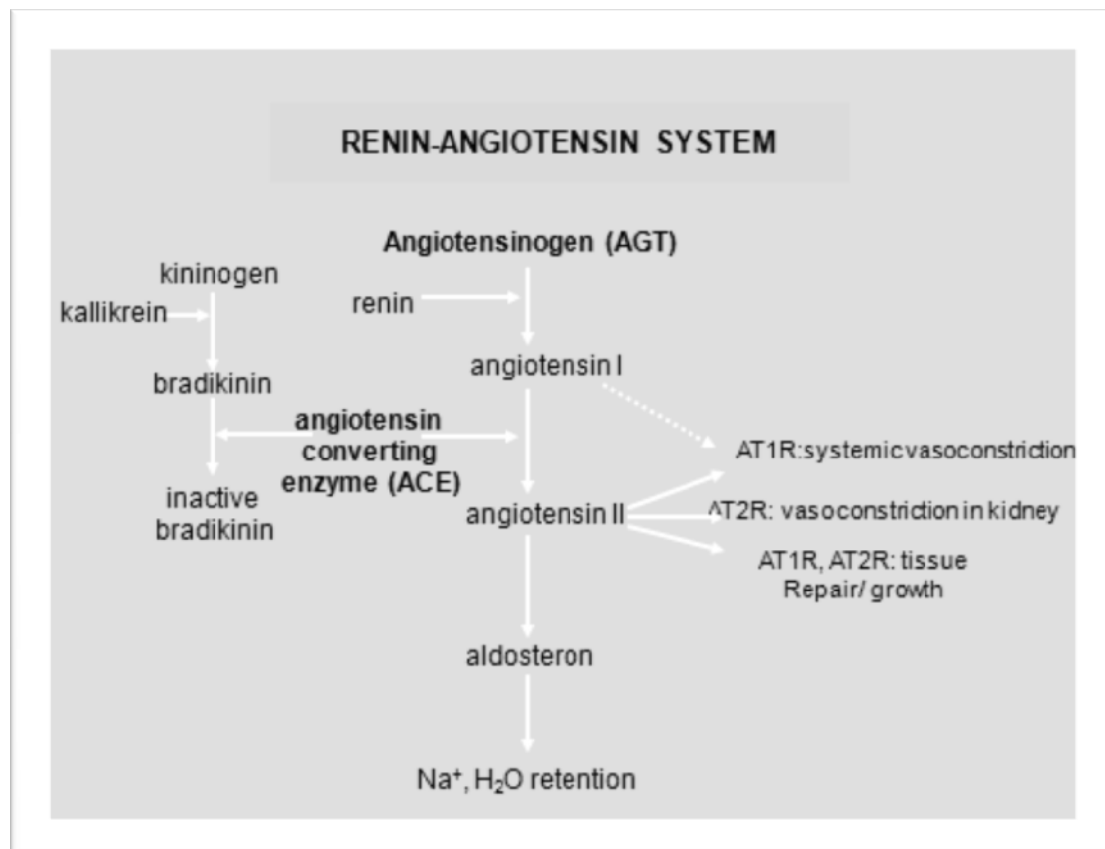


Figure 1.: Renin, that normally secreted in response to underperfusion of the kidneys (not shown) cleaves the decapeptide angiotensin I from angiotensinogen, and angiotensin I is converted to angiotensin II by angiotensin converting enzyme (ACE). The angiotensin II peptide exerts its biological effects by binding to various subtypes of angiotensin receptors. ACE metabolizes a number of other peptides including the vasodilator peptide bradykinin to inactive metabolites. Thus functionally, the enzymatic actions of ACE potentially result in increased vasoconstriction and decreased vasodilatation.

The RAS may also be involved in the development of atherosclerosis and insulin resistance as it is suggested by the finding that ACE inhibitor therapy reduces the prevalence of both of these disorders [54]. Two RAS polymorphisms have been extensively discussed in the literature: angiotensin-converting enzyme (ACE) insertion/deletion (I/D), angiotensinogen (AGT) M235T. The deletion allele of ACE gene and 235T variant of the AGT gene have showed to be associated with higher blood pressure level and found more often in hypertensive than normotensive individuals [48, 49, 55-58]. Concerning the effect of these polymorphisms on the development of MS contradictory findings were reported. Studies based on Asian and Hispanic populations showed significant association between ACE I/D polymorphism and MS [48, 49, 58], while other studies on Brazilian, Slovak and Greek population groups reported no effect on MS development [48, 49, 57, 59, 60].

7. Aims of the studies

In our studies we aimed to characterize the Hungarian Reference DNA Biobank representing the Hungarian population by age, gender and geographic distribution and to demonstrate the role of ACE I/D and AGT M235T polymorphisms in susceptibility to metabolic syndrome in the Hungarian population.

The questions addressed by our work:

1. What is the frequency of ACE I/D, AGT M235T gene polymorphisms in the Hungarian population?
2. Does remarkable association exist between these polymorphisms and MS?
3. Do any of these polymorphisms correlate with metabolic variables in a representative sample of Hungarians?

Materials and methods

1. Subjects

In the Hungarian population recently a cross sectional study was performed based on GPMSSP to define the prevalence of metabolic syndrome among Hungarians [37]. In the source-population of the study all 20-69 year old Hungarian citizens registered with the 59 general practitioners of the eight participant counties (Baranya, Bács-Kiskun, Hajdú-Bihar, Heves, Győr-Moson-Sopron, Komárom-Esztergom, Szabolcs-Szatmár-Bereg and Zala) were included. The counties were selected to represent both the eastern and the western part of the country and the planned sample size was 2006 people. It makes possible to detect with a 20-25% divergence the frequency of the pathologic HDL-cholesterol level estimated to be the less frequent alteration among MS criteria indicators on the basis of earlier surveys carried out in the Hungarian adult (aged between 20 and 69) population [61].

The study population representing the Hungarian adult population on the basis of geographic, age and sex distribution was chosen from the source-population by coincidence. The sampling frame of the survey was formed by volunteers aged between 20 and 69 (based on data on 31st December 2005) who don't live in social institutions from the eight participating counties' practice. The general practitioners excluded the sick living in institutions (social services etc.) prior to the sampling. As the first step of the multi-stage sampling the participating counties population's sample sizes on the basis of age and sex distribution were defined. As the second step the practice specific sample sizes in a given county on the basis of the participating practices' age and sex distribution were calculated. As the third step 2006 persons from the source-population were chosen by concentric systematic random sampling.

2. Data collection

The GPs have collected data on demographic characteristics (age and sex), anthropometric parameters (body weight, height, waist circumference), performed complete physical examinations and collected blood for laboratory testing to define the levels of blood components taken into consideration for the diagnosis of MS. The triglyceride, HDL-cholesterol and glucose levels were determined from sera isolated

from native venous blood samples collected after overnight fasting. Blood samples were also collected in EDTA anticoagulant tubes for DNA analysis. Standard instruments were provided for GPs to measure waist circumference (circumferential waist measuring device) and blood pressure (calibrated mercury sphygmomanometer) and they were instructed to follow standard protocols.

MS was defined according to the latest and widely used diagnostic criteria proposed by IDF. The study participants were first divided into two groups as with MS (MS +) and without MS (MS-). The MS + group was classified into subgroups on the basis of the combination of different pathological parameters meeting MS criteria.

The study protocol was approved by the Ethic Committee of the University of Debrecen and informed consent was obtained from all participants.

3. DNA extraction and genotyping

DNA was extracted from peripheral blood samples of the subjects using MagNA Pure LC DNA Isolation Kit–Large Volume (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) according to the manufacturer's instructions. PCR and genotyping with melting curve analysis were performed by LightCycler real time PCR system (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) at a final volume of 20 µl using primers and LC Red 640 and fluorescein labeled oligonucleotides (Table 5).

ACE I/D	stock solution	in 20 µl
PCR H ₂ O [#]	-	7,8µl
MgCl ₂ [#]	25 mmol/l	3,2µl
dimethyl-sulfoxide [*]	5X	2µl
LC DNA Master Hybridization Probes [#]	10X	2µl
sense primer ^{\$}	10 µmol/l	1µl
antisense primer ^{\$}	10 µmol/l	1µl
donor probe ^{\$}	4 µmol/l	0,5µl
acceptor probe ^{\$}	4 µmol/l	0,5µl
DNA	0,02µg/µl	2µl

AGT 235Met→Thr	stock solution	in 20 µl
PCR H ₂ O [#]	-	9,6µl
MgCl ₂ [#]	25 mmol/l	2,4µl
dimethyl-sulfoxide [*]	5X	-
LC DNA Master Hybridization Probes [#]	10X	2µl
sense primer ^{\$}	10 µmol/l	1µl
antisense primer ^{\$}	10 µmol/l	1µl
donor probe ^{\$}	4 µmol/l	1µl
acceptor probe ^{\$}	4 µmol/l	1µl
DNA	0,02µg/µl	2µl

Table 5.: Reaction mix for genotyping of ACE I/D and AGT 235 Met→Thr gene polymorphisms ([#]Roche Molecular Biochemicals^{} Sigma Chemical Company, St. Louis, USA, ^{\$} TIB MolBiol, Berlin, Germany)*

The PCR protocols used to identify ACE I/D and AGT M235T polymorphisms mainly based on previously described protocols [62, 63]. The melting curves were genotyped by two investigators, blind to subjects' metabolic phenotype. Reagent blanks were included in all runs to identify the presence of contamination and obviate false positive results. Sequences of oligonucleotides (primers and probes) used for genotyping are shown in Table 6.

AGT	nucleotide sequences
sense primer	5'CTC TAT CTG GGA GCC TT 3'
antisense primer	5'GTT TGC CTT ACC TTG GAA3'
donor probe	5'CCC TGA <u>T</u> GG GAG CCA GTG— <i>FL</i> 3'
acceptor probe	5' <i>LC Red640</i> -GAC AGC ACC CTG GCT TTC AAC AC— <i>PH</i> 3'

ACE	nucleotide sequences
sense primer	5'CTG GAG ACCACTCCC ATC CTT TCT3'
antisense primer	5'GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA3'
donor probe	5' <u>C</u> GT <u>G</u> AT ACA GTC ACT TTT ATG— <i>FL</i> 3'
acceptor probe	5' <i>LC Red640</i> -GGT TTC GCC AAT TTT AT CCA GCT CTG-- <i>PH</i> 3'

*Table 6.: Sequences of primers and probes and the applied fluorochromes used in genotyping with LightCycler Real Time PCR (place of mismatches are underlined)
Fl = fluorescein, LCRed640 = LightCycler Red 640, PH = phosphate*

Cycling and melting curve analysis conditions for AGT gene were the following: after initial denaturation at 94°C for 45s, 55 cycles were performed in a Light CyclerTM using a temperature profile of 94°C 0 s, 57°C 15 s and 72°C 25 s with a temperature transition rate of 20 °C/s. Cycling and melting curve analysis conditions for ACE gene were the following: after initial denaturation at 95 °C for 60s 50 cycles were performed using a temperature profile of 95 °C 3 s, 61 °C 20 s and 72 °C 30 s with a temperature transition rate of 20 °C/s. Fluorescence was measured at the end of each annealing phase. After the amplification, melting curves were generated with heating the samples at 95 °C for 60 s using a ramping rate of 20 °C/s, holding them at

40 °C for 1 min in order to get maximum hybridization, then slowly heating the reaction mixtures up to 85 °C with a temperature transition rate of 0.4 °C/s. Fluorescence intensity was monitored simultaneously with slow heating. Melting curves were converted into melting peaks by plotting the negative derivative of the fluorescence signal against the temperature (Figure 2).

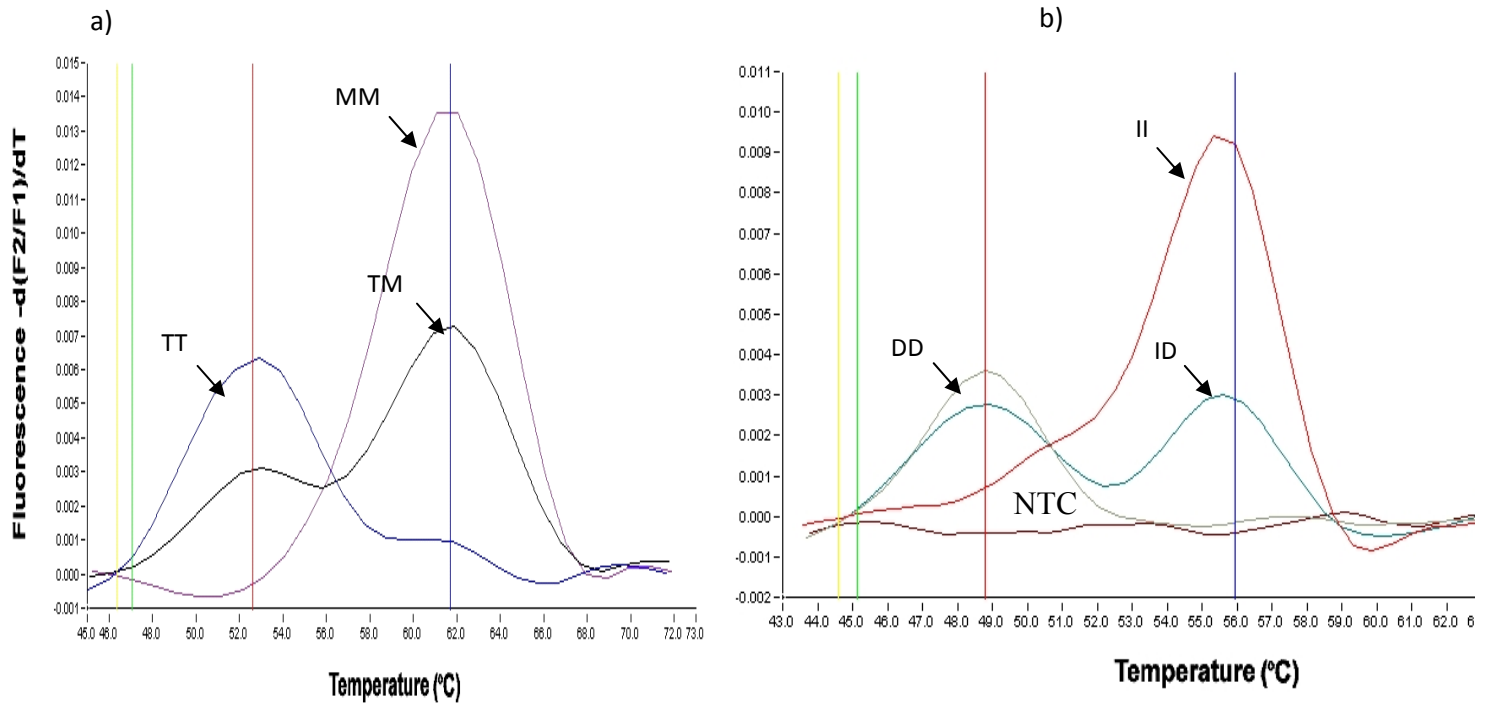


Figure 2.: Melting curves of a) AGT M235T wild (MM), heterozygote (TM), mutant (MM) and b) ACE wild (II), heterozygote (ID), mutant (DD) genotypes, NTC-non-template control

4. Statistical analysis

Normally distributed parameters are presented as means (and $\pm$ SD) for different groups and subgroups in both genders and were compared with Student t test. Logarithmic transformation of BMI and reciprocal square root transformation of average systolic blood pressure were used to achieve normal distribution. The overall allele frequencies of the study populations are calculated from the overall genotype distributions according to gene counting method with the following formula:

$$f(A) = (X + Y)/2$$

$$f(a) = (Z + Y)/2$$

where:

$f(A)$ and $f(a)$ = allele frequency of the two alleles (wild and mutant)

X = frequency of homozygotes for one allele

Z = frequency of homozygotes for the other allele

Y = frequency of heterozygotes

Deviations from Hardy-Weinberg proportions were tested with a chi-square goodness-of-fit approach. Statistical difference in genotype distribution and also allele frequencies among study groups/subgroups were assessed by χ^2 test. A multiple logistic regression model was used to estimate the effect of genotypes on the likelihood of MS and its different components. Age and sex do not influence the genetics of an individual, thus matching cases and controls by these properties were not necessary. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. STATA software 9.2 (College Station, Texas) was used to perform statistical analysis.

Results

Variables	Males			Females		
	with MS	without MS	p	with MS	without MS	p
	n=325 (39.3 %)	n=504 (60.8%)	-	n=316 (33.9%)	n=617 (66.1%)	-
Age (year)	50.3(12.2)	41.4(13.5)	<0.0001	53.1(10.9)	43.3(13.4)	<0.0001
BMI (kg/m ²)	31.2(4.41)	25.9(4.2)	<0.0001	31.2(5.2)	25.5(5.1)	<0.0001
WC (cm)	108.9(10.9)	93.5(12.1)	<0.0001	106.5(12.7)	93.5(12.1)	<0.0001
SBP (mmHg)	136.6(16.7)	126.2(15.5)	<0.0001	137(16.2)	121.7(16.6)	<0.0001
DBP (mmHg)	84.2(10.02)	80.4(8.51)	<0.0001	83.34(8.41)	77.67(8.83)	<0.0001
Glucose (mmol/l)	5.86(2.5)	4.6(1.2)	<0.0001	5.4(8.03)	4.38(1.12)	<0.0001
TC (mmol/l)	5.3(1.2)	4.9(1.02)	<0.0001	5.36(1.2)	4.9(0.93)	<0.0001
TG (mmol/l)	2.9(2.86)	1.28(0.9)	<0.0001	2.1(1.43)	1.04(0.43)	<0.0001
HDL-C (mmol/l)	1.1(0.3)	1.41(0.46)	n.s.	1.24(0.31)	1.68(0.44)	n.s.

Table 7.: Clinical and biochemical characteristics of the two study groups (with and without MS) divided by sex. MS: metabolic syndrome, n: number of individuals, BMI: body mass index, WC: waist circumference, SBP: average systolic blood pressure, DBP: average diastolic blood pressure, TC: total cholesterol, TG: triglyceride HDL-C: HDL-cholesterol; all data are expressed as mean (standard deviation); n.s.= non-significant difference

One thousand eight hundred and nineteen persons (91%) from the invited volunteers to participate in the study; 1762 blood samples were technically suitable for DNA isolation and genotyping. Six hundred and forty-one persons had MS whereas 1121 did not meet the above-mentioned IDF criteria. Clinical and laboratory characteristics of these two groups (MS + and MS -) are presented in Table 7.

The prevalence of MS in the two sex groups was slightly different ($p = 0.02$). Beside central obesity as the essential requirement of the MS diagnosis the most frequent finding among the metabolic components was the raised blood pressure or treatment of previously diagnosed hypertension (87%); 50% ($n=320$) of the patients had two and 35% ($n=224$) of the patients had three metabolic abnormalities besides central obesity. All metabolic components were observed in 15% ($n=97$) of the patients (as shown in table 11). The most frequent component combination was central obesity, dyslipidaemia and hypertension (21%).

The frequency of ACE II, ID and DD genotypes were 19.5% ($n= 125$), 49.1% ($n=315$) and 31.4% ($n=201$) in the group of patients with MS and 23.1% ($n=259$), 51.5% ($n=577$) 25.4% ($n=285$) in patients without MS, respectively. The frequency of DD genotype (31.36% vs. 25.42%, $p=0.006$) and the frequency of D allele (0.56 vs. 0.51, $p=0.006$) were significantly higher in the group of MS patients than in the MS - group (Table 8). The distribution of AGT M235M, M235T and T235T genotypes in the MS + group were 27.5% ($n=176$), 48.8% ($n=313$), 23.7% ($n=152$) while 25.4% ($n=285$), 51.4 % ($n=576$), 23.2% ($n=260$) in the group without MS, respectively. Similar distribution of AGT genotypes was found in the two study groups (data not shown).

ACE genotypes	Subjects with MS	Subjects without MS
II	19.5% (n=125)	23.1% (n=259)
ID	49.1% (n=315)	51.5% (n=577)
DD	31.4% (n=201)*	25.4% (n=285)*
ACE alleles frequencies		
I	0.44	0.49
D	0.56 *	0.51*
II: insertion/insertion; ID: insertion/deletion, DD: deletion/deletion, *.p=0.006		

Table 8.: Distribution of ACE genotypes and alleles in groups with and without MS.

The overall allele frequencies in the sample representative for the Hungarian adult population were 0.51 and 0.49 for AGT allele M235 and allele 235T, 0.47 and 0.53 for ACE allele I and allele D, respectively, and similar to those published in the literature for Caucasians. Genotype frequencies (Figure 3.) were all in accordance with the Hardy-Weinberg equilibrium (AGT: $\chi^2=0.39$, $p=0.53$; AGT: $\chi^2=0.6$, $p=0.43$). The genotype frequencies were also assessed in males and females. The genotype and allele distribution were found not significantly different between males and females (data not shown).

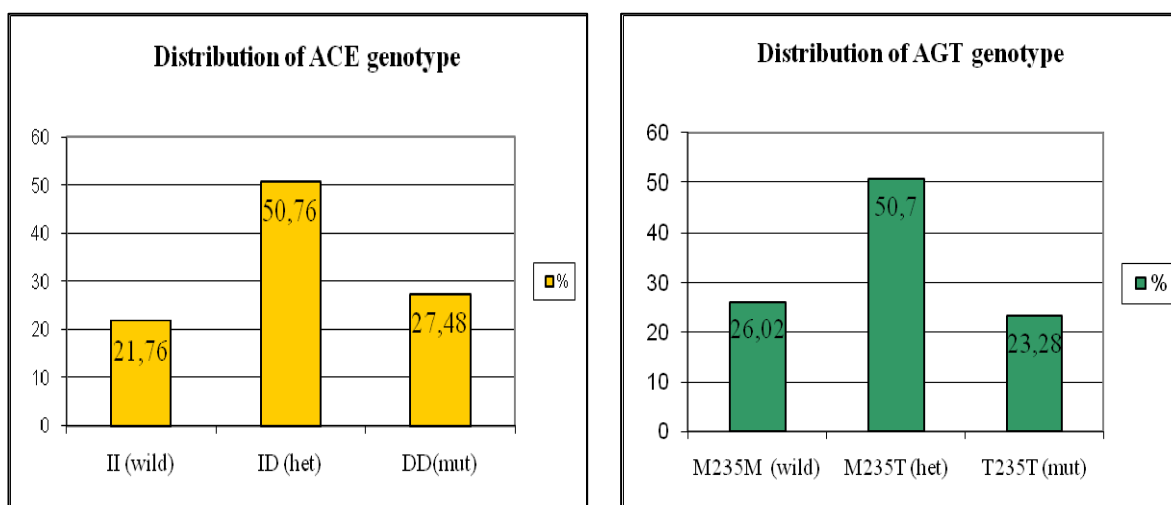


Figure 3.: The overall allele frequencies in the sample representative for the Hungarian adult population.

Table 9 shows the result of logistic regression model which revealed association of DD genotype with MS (OR=1.46, 95% CI=1.10-1.93, $p=0.008$). This result indicates that subject with DD genotype compared to II genotype has 46% higher risk for developing MS. Adjustment for the confounding effect of obesity did not modify these values.

Genotype	OR	95% CI	
		lower limit	upper limit
ID	1.13	0.88	1.46
DD*	1.46	1.10	1.93

Table 9.: Association between metabolic syndrome and ACE genotypes. The II genotype was considered as reference. Data are crude odds ratios (OR). * $p=0.008$

No significant relationship with any of the metabolic components and ACE genotypes were found (Table 10).

Metabolic Syndrome Components	ACE genotypes		
	II	ID	DD
Central obesity	19.5 % (n=125)	49.1% (n=315)	31.4% (n=201)
HT	20.2% (n=113)	48.6% (n=272)	31.2% (n=175)
GIT	21.74% (n=55)	48.22% (n=122)	30.04% (n=76)
TG	19.3% (n=95)	50.30% (n=248)	30.4% (n=150)
HDL-C	17.3% (n=68)	51% (n=201)	31.7% (n=125)

Table 10.: The frequency of different components of metabolic syndrome in subgroups classified on the basis of ACE genotype. II: insertion/insertion; ID: insertion/deletion, DD: deletion/deletion, data in brackets are number of individuals, HT: high blood pressure or treatment, GIT: glucose intolerance or treatment, TG: high triglyceride or treatment: HDL-C: low HDL-cholesterol or treatment.

The prevalence of different component combinations according to different ACE genotypes is shown in Table 11. Among patients having central obesity, elevated TG and low HDL-cholesterol level significant association with ACE DD genotype was shown. The DD genotype subjects in this subgroup have 2.7 times higher risk (OR: II vs. DD; 95% CI: 1.14-6.31, p=0.024) for developing MS compared to those with II genotype. Furthermore, significant association was found when dyslipidaemia was combined with high blood pressure. Both ID (OR=1.7, 95% CI: 1.02 - 2.9, p=0.038) and DD (OR=1.9, 95% CI: 1.1-3.3, p=0.022) genotypes increased the risk of developing MS. Although when central obesity was combined

with elevated TG, low HDL-cholesterol level, high blood pressure and glucose intolerance, the odds ratio did not show elevated risk (II vs. ID: OR=1, 95% CI:0,59-1,69 , II vs. DD: OR=1, OR=1, 95% CI:0,57-1,83). The AGT M235T gene polymorphism was not associated with MS as an entity or any of its components.

Metabolic Components		ACE genotypes			OR (95% CI, p)	
		II	ID	DD	II vs. ID	II vs. DD
Central obesity +	TG↑ + HDL↓	7 (10.8)	35 (53.8)	23 (35.4)	2.19 (0.96-4.97, n.s.)	2.7 (1.14-6.31, 0.024)
	TG ↑+ HT	33 (26.4)	53 (42.4)	39 (31.2)	0.7 (0.42- 1.05, n.s.)	0.9 (0.57-1.5, n.s.)
	TG↑ + GIT	1 (25)	2 (50)	1 (25)	-	-
	HDL↓ + HT	11 (18.1)	31 (50.8)	19 (31.1)	1.2 (0.6-2.4, n.s.)	1.4 (0.6- 2.9, n.s.)
	HDL ↓+ GIT	0 (0)	1 (100)	0 (0)	-	-
	HT + GIT	13 (20.31)	29 (45.31)	22 (34.38)	0.95 (0.49-1.85, n.s.)	1.36 (0.67-2.73, n.s.)
	TG↑+ HDL↓ + HT	19 (13.9)	74 (54)	44 (32.1)	1.7 (1.02-2.9, 0.038)	1.9 (1.1-3.3, 0.022)
	TG↑+ HDL ↓+ GIT	4 (36.4)	5 (45.4)	2 (18.2)	0.53 (0.142-1.9, n.s.)	0.39 (0.07-2.16, n.s.)
	TG↑ + GIT + HT	10 (18.5)	30 (55.6)	14 (25.9)	1.29 (0.627-2.68, n.s.)	1.11 (0.49-2.53, n.s.)
	HDL↓ + GIT + HT	6 (27.3)	6 (27.3)	10 (45.45)	0.42 (0.14-1.32, n.s.)	1.33 (0.48-3.68, n.s.)
	TG↑+ HDL↓ + GIT + HT	21 (21.7)	49 (50.5)	27 (27.8)	1.0 (0.59-1.69, n.s.)	1.0 (0.57-1.83, n.s.)

Table 11:. ACE genotype distributions (n; %) among individuals with MS according to combinations of metabolic components. II: insertion/insertion; ID: insertion/deletion, DD: deletion/deletion, data are number of individuals, TG↑: high triglyceride/treatment: HDL↓: low HDL-cholesterol/treatment, GIT: glucose intolerance /treatment, HT: high blood pressure/treatment. n.s.: non-significant difference

Discussion

Estimating the risk for complex disorders (without a clear pattern of inheritance), describing the distribution of genetic traits in populations and evaluating the role of genetic factors in disease occurrence requires 'larger' studies and genetic information of unrelated people. Information on prevalence of gene variants, genotype-phenotype correlations, and gene-gene and gene-environment interactions can be collected systematically by epidemiologic studies conducted in populations resembling those to which inferences will be drawn. The Hungarian Reference DNA Biobank is the first relatively large-scale, population-based sample collection in Hungary to obtain such a data. These data and future genetic epidemiological analyses will serve as an important reference for examinations of gene–disease associations, for calculation of attributable risk, and for use as a reference by researchers in the design of further studies to discover associations of alleles and genotypes with common diseases.

Determination of the prevalence of genetic polymorphisms associated with common diseases of public health importance in the Hungarian population is a critical first step in evaluating the genetic epidemiology of complex diseases. These prevalence estimates can be used in predicting sample size requirements for future epidemiologic studies to evaluate genetic determinants of susceptibility to chronic and infectious diseases, the severity of disease, and interactions with other risk factors.

The GMSSP is the only nationally representative, population-based sample survey that systematically collects morbidity data on a large number of individuals in Hungary. The GPMSSP based DNA bank will be an important next step toward identifying genetic variants that can help to estimate disease susceptibility.

We have examined the distribution ACE I/D and AGT M235T gene polymorphisms in a sample representative for Hungarian adult population (n=1762) consisting of 641 patients with MS according to the IDF criteria and 1121 subjects without MS in a cross sectional study. Our study population approximates well the age and sex distribution of Hungarian adults aged 20-69. Thus the allele frequencies calculated from the observed genotype distributions of this reference population can be considered representative for the Hungarian adult population. The risk allele prevalences are changing from one population to other. The 235T allele of AGT gene

is the most frequent among the African (0.8-0.9) and Asian populations (0.65-0.75) and less frequent among the Caucasian populations (0.35-0.4). The D allele of ACE gene are the most frequent among the Africans (0.6-0.7) and Caucasians (0.5-0.63) and less frequent among and Asian populations (0.27-0.4) [64].

The gene polymorphisms investigated in the study have been selected on the basis of their previously reported associations with MS. Many studies have investigated associations between these polymorphisms and separate components of MS as well as with MS as defined on the basis of ATP III criteria. Our results are in accordance with those of some previous studies in other non-Caucasian populations. Alvarez-Aguilar *et al* reported that the DD genotype of ACE gene increases susceptibility to MS in Mexican population [58]. Lee and Tsai have showed that DD genotype of ACE confers an increased risk factor for MS with dyslipidaemia and albuminuria in the Chinese population [48]. In contrast, no significant associations between ACE gene I/D polymorphism and MS were found in Brazilian population of European ancestries [57]. On the basis of the contradictory findings it was supported that the allele frequency of ACE gene varies according to ethnic group. Our observation that D allele is associated with MS confirmed that ACE I/D polymorphism has effect on the development of MS also in the European population.

The effect of the AGT M235T polymorphism on metabolism has also been studied. Pollex *et al* investigated the possible genetic determinants of metabolic syndrome in aboriginal Caucasians [65]. They have chosen only polymorphisms that were previously found to be associated with individual components of MS in this population but they have not found any association between AGT M235T polymorphism and MS [65]. Thomas *et al* also investigated this AGT polymorphism for a possible role in modulating various components of the metabolic syndrome in Chinese subjects. There was limited evidence to suggest that the AGT M235T polymorphism may be associated with certain disturbances in lipid metabolism [49].

Both the ACE D allele and AGT M235T polymorphism were reported formerly to influence susceptibility to hypertension [66, 67]. Therefore we have expected an association between the polymorphisms and elevated blood pressure but our investigation failed to detect any significant association of the polymorphism with this disorder.

Dyslipidaemia in MS is characterized by high triglyceride levels and/or low high-density lipoprotein concentration. Subjects with DD and ID genotype were found

in this study to have significantly higher prevalence of dyslipidaemia. These results suggest that renin-angiotensin system may play role in lipid metabolism and the role on lipid metabolism is more prevalent than its effect on regulation of blood pressure. Although it is an unexpected finding, it can be interpreted as genes coding all components of RAS are found to be expressed in adipose tissue [68], which may have multiple functions including prostaglandin production and adipose tissue lipolysis [65, 67]. ACE inhibitor therapy has been shown to induce improvements in atherosclerosis and insulin resistance and by this means lowering the risk of developing diabetes [69], which suggests that the RAS pathway has significant impact not only on vascular functions but also on metabolic traits, and the activation of RAS may promote the development of dyslipidaemia and diabetes.

Among other RAS pathway components AGT is synthesized not only in the liver but also in adipose tissue and it is known to regulate the growth of adipose tissue. AGT T235T gene polymorphism is linked to visceral obesity and insulin resistance in Japanese females, and carrying this genotype confers increased risk for obesity related diseases in Japanese women [70]. Another study concluded that AGT may play a role in insulin resistance [71].

We have increased the homogeneity of study groups with MS by sub-grouping them according to clinical phenotype. This breakdown resulted in smaller sample sizes. Nevertheless some of the subgroups were large enough to detect significant differences in genotype distribution of ACE I/D polymorphism. Although there was no evidence that any of the RAS polymorphisms may be associated with individual components of the syndrome there was evidence that ACE I/D gene polymorphism affects the clustering of the components of metabolic syndrome. Furthermore there was consistent evidence showing the ACE I/D polymorphism and dyslipidaemia including increased frequency of D allele containing genotypes in the metabolic syndrome group where all had central obesity and dyslipidaemia combined.

In population genetics, an association may be due to confounders including population stratification (or confounding by ethnicity). Differing SNP allele frequencies in ethnically different strata of a population lead to a spurious association or 'mask' an association by artificially modifying allele frequencies in cases and controls when there is no real association. In our study the cases and controls do not differ in their ethnic backgrounds thus population stratification does not arise. We tested our study population for Hardy Weinberg equilibrium and we did not get any

departure from it i.e. the genotypes are in HW equilibrium. It implies also that population stratification do/may not arise in our population.

Another key determinant of quality in an association study is sample size. Finding common genes with small effect size (OR of 1.2 - 1.5) and detecting it with high power requires relatively large sample size. It was calculated in advance that our sample size of approximately 1800 was required large enough to obtain power 80 % to detect an effect of size 1.2 or greater. One of the weaknesses of our study that it was a so called „single gene study”. However the characterization of the genetics of complex traits such as MS is much more complicated. Many combinations of susceptibility alleles at several loci in a particular individual are possible, thus the risk of MS cannot be predicted from the separate effect of each variant. Because of the above mentioned genetic heterogeneity an individual polymorphisms may have low predictive value for complex human diseases. Numbers of polymorphisms in many genes may need to be assayed to have clear understanding of genetic influences on MS risk. Beside construction of prediction models that estimate the effects of multiple susceptible gene variants, the investigation of gene-gene and gene-environment interactions also must be considered.

Conclusions

Based on our former study it was essential to accomplish a national population-based DNA biobank representing the Hungarians by age, sex and geographical distribution. This collection of DNA samples we have developed can be used in future genetic epidemiological studies as a reference control. By using this population-based biobank we carried out the first genetic association study that shows relationship between ACE gene I/D polymorphism with MS among the Hungarian adults. It was revealed that D allele is associated with increased susceptibility for developing MS but no association have found between AGT M235T polymorphism and metabolic syndrome. No relationship was found with any of the separate metabolic components and ACE genotypes, but in case of patients in whom central obesity was combined with elevated TG and low HDL-cholesterol level significant association was shown. In the near future in order to provide a valid predictive model for risk assessment it would be necessary to quantify environmental factors which can interact and thereby modify the effect of gene variants on the development of MS.

Acknowledgements

I am grateful to my Ph.D. supervisor, **Prof. Róza Ádány** for her help, and guidance to dive into the field of genetic epidemiology and public health genomics.

Thank you very much for **Zsuzsa Tóth** and **Sándorné Bana** helping me in DNA preparation and genotyping.

I would like also to express my gratitude to **Réka Tóth** for the assistance in the field of molecular biology.

I offer my regards to all **my colleagues** in the Department of Preventive Medicine who supported me in any respect during the completion of Ph.D.

I would like to thank **my husband** for helpful advice, to **my two sons**, to **my parents** and other family members for their infinite patience which enabled this work to be finished.

References

1. Guttmacher, A.E. and Collins, F.S., Genomic medicine--a primer. *N Engl J Med*, 2002. 347(19): p. 1512-1520.
2. Collins, F.S. and Guttmacher, A.E., Genetics moves into the medical mainstream. *Jama*, 2001. 286(18): p. 2322-2324.
3. Rothman, K.J. and Greenland, S., Modern epidemiology. 2nd ed. 1998, Philadelphia (Pa.): Lippincott-Raven. XIII, 737.
4. Wacholder, S., McLaughlin, J.K., Silverman, D.T., and Mandel, J.S., Selection of controls in case-control studies. I. Principles. *Am J Epidemiol*, 1992. 135(9): p. 1019-1028.
5. Wacholder, S., Silverman, D.T., McLaughlin, J.K., and Mandel, J.S., Selection of controls in case-control studies. II. Types of controls. *Am J Epidemiol*, 1992. 135(9): p. 1029-1041.
6. Wacholder, S., Silverman, D.T., McLaughlin, J.K., and Mandel, J.S., Selection of controls in case-control studies. III. Design options. *Am J Epidemiol*, 1992. 135(9): p. 1042-1050.
7. Lewis, C.M., Genetic association studies: design, analysis and interpretation. *Brief Bioinform*, 2002. 3(2): p. 146-153.
8. Yang, Q., Khoury, M.J., Friedman, J.M., and Flanders, W.D., On the use of population attributable fraction to determine sample size for case-control studies of gene-environment interaction. *Epidemiology*, 2003. 14(2): p. 161-167.
9. Khoury, M.J., Human genome epidemiology a scientific foundation for using genetic information to improve health and prevent disease. 2004, New York: Oxford University Press. 549.
10. Lander, E.S., Linton, L.M., Birren, B., Nusbaum, C., Zody, M.C., Baldwin, J., et al., Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 2001. 409(6822): p. 860-921.
11. Corrigan, O., Biobanks: can they overcome controversy and deliver on their promise to unravel the origins of common diseases? *Med Educ*, 2006. 40(6): p. 500-502.
12. Swede, H., Stone, C.L., and Norwood, A.R., National population-based biobanks for genetic research. *Genet Med*, 2007. 9(3): p. 141-149.

13. Burke, W., Khoury, M.J., Stewart, A., and Zimmern, R.L., The path from genome-based research to population health: development of an international public health genomics network. *Genet Med*, 2006. 8(7): p. 451-458.
14. Myles, S., Davison, D., Barrett, J., Stoneking, M., and Timpson, N., Worldwide population differentiation at disease-associated SNPs. *BMC Med Genomics*, 2008. 1: p. 22.
15. Fiatal, S. and Ádány, R., A népegészségügyi szempontból jelentős betegségekre hajlamosító genetikai mutációk előfordulása a magyar populációban. *Népegészségügy*, 2009. 87(3): p. 185-194.
16. Szeles, G., Voko, Z., Jenei, T., Kardos, L., Pocsai, Z., Bajtay, A., et al., A preliminary evaluation of a health monitoring programme in Hungary. *Eur J Public Health*, 2005. 15(1): p. 26-32.
17. A magyar lakosság szív-és érrendszeri megbetegedésekre hajlamosító genetikai eltéréseinek feltérképezését célzó genetikai epidemiológiai vizsgálatok referencia populációjának, illetve referencia DNS-minta készletének kialakítása és jellemzése (Magyar referencia populáció genetikai epidemiológiai vizsgálatokhoz) Vizsgálati protokoll.
18. A metabolikus szindróma előfordulásának, klinikai jellegzetességeinek vizsgálata a felnőtt magyar lakosság körében (Háziorvosi Morbiditási Adatgyűjtés Program) Vizsgálati protokoll.
19. A II. típusú diabetes ellátásának feltérképezése a háziorvosi gyakorlatban (Háziorvosi Morbiditási Adatgyűjtés Program) Vizsgálati Protokoll.
20. Fiatal, S., Szigethy, E., Szeles, G., Toth, R., and Adany, R., Insertion/deletion polymorphism of angiotensin-1 converting enzyme is associated with metabolic syndrome in Hungarian adults. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*
21. Dubois, P.C., Trynka, G., Franke, L., Hunt, K.A., Romanos, J., Curtotti, A., et al., Multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression. *Nat Genet.* 42(4): p. 295-302.
22. Koskinen, L.L., Einarsdottir, E., Korponay-Szabo, I.R., Kurppa, K., Kaukinen, K., Sistonen, P., et al., Fine mapping of the CELIAC2 locus on chromosome 5q31-q33 in the Finnish and Hungarian populations. *Tissue Antigens*, 2009. 74(5): p. 408-416.

23. Koskinen, L., Romanos, J., Kaukinen, K., Mustalahti, K., Korponay-Szabo, I., Barisani, D., et al., Cost-effective HLA typing with tagging SNPs predicts celiac disease risk haplotypes in the Finnish, Hungarian, and Italian populations. *Immunogenetics*, 2009. 61(4): p. 247-256.
24. Einarsdottir, E., Koskinen, L.L., Dukes, E., Kainu, K., Suomela, S., Lappalainen, M., et al., IL23R in the Swedish, Finnish, Hungarian and Italian populations: association with IBD and psoriasis, and linkage to celiac disease. *BMC Med Genet*, 2009. 10: p. 8.
25. Sareneva, I., Koskinen, L.L., Korponay-Szabo, I.R., Kaukinen, K., Kurppa, K., Zibera, F., et al., Linkage and association study of Fcγ3R polymorphisms in celiac disease. *Tissue Antigens*, 2009. 73(1): p. 54-58.
26. Koskinen, L.L., Einarsdottir, E., Dukes, E., Heap, G.A., Dubois, P., Korponay-Szabo, I.R., et al., Association study of the IL18RAP locus in three European populations with coeliac disease. *Hum Mol Genet*, 2009. 18(6): p. 1148-1155.
27. Haimila, K., Einarsdottir, E., de Kauwe, A., Koskinen, L.L., Pan-Hammarstrom, Q., Kaartinen, T., et al., The shared CTLA4-ICOS risk locus in celiac disease, IgA deficiency and common variable immunodeficiency. *Genes Immun*, 2009. 10(2): p. 151-161.
28. Koskinen, L.L., Korponay-Szabo, I.R., Viiri, K., Juuti-Uusitalo, K., Kaukinen, K., Lindfors, K., et al., Myosin IXB gene region and gluten intolerance: linkage to coeliac disease and a putative dermatitis herpetiformis association. *J Med Genet*, 2008. 45(4): p. 222-227.
29. Toth, E.K., Kocsis, J., Madaras, B., Biro, A., Pocsai, Z., Fust, G., et al., The 8.1 ancestral MHC haplotype is strongly associated with colorectal cancer risk. *Int J Cancer*, 2007. 121(8): p. 1744-1748.
30. Bereczky, Z., Balogh, E., Katona, E., Pocsai, Z., Czuriga, I., Szeles, G., et al., Modulation of the risk of coronary sclerosis/myocardial infarction by the interaction between factor XIII subunit A Val34Leu polymorphism and fibrinogen concentration in the high risk Hungarian population. *Thromb Res*, 2007. 120(4): p. 567-573.
31. Reaven, G.M., Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988. 37(12): p. 1595-1607.

32. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*, 2001. 285(19): p. 2486-2497.
33. Alberti, K.G., Zimmet, P., and Shaw, J., The metabolic syndrome--a new worldwide definition, in *Lancet*. 2005. p. 1059-1062.
34. Ford, E.S., Giles, W.H., and Mokdad, A.H., Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. *Diabetes Care*, 2004. 27(10): p. 2444-2449.
35. Ardern, C.I., Katzmarzyk, P.T., Janssen, I., and Ross, R., Discrimination of health risk by combined body mass index and waist circumference. *Obes Res*, 2003. 11(1): p. 135-142.
36. Ford, E.S., Giles, W.H., and Dietz, W.H., Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Jama*, 2002. 287(3): p. 356-359.
37. Szigethy, E.Z.V., G. Jermendy, J. Nadas, G. Paragh, G. Blasko, L. Kardos, T. Hidvegi, A. Horvath, R. Adany, G. Szeles, The epidemiology of metabolic syndrome in the hungarian adult population. *Diabetes & Vascular Disease Research*, 2007. 4(1).
38. Ford, E.S. and Giles, W.H., A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care*, 2003. 26(3): p. 575-581.
39. Eriksson, J., Taimela, S., and Koivisto, V.A., Exercise and the metabolic syndrome. *Diabetologia*, 1997. 40(2): p. 125-135.
40. Ford, E.S., Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care*, 2005. 28(7): p. 1769-1778.
41. Roche, H.M., Phillips, C., and Gibney, M.J., The metabolic syndrome: the crossroads of diet and genetics. *Proc Nutr Soc*, 2005. 64(3): p. 371-377.
42. Langefeld, C.D., Wagenknecht, L.E., Rotter, J.I., Williams, A.H., Hokanson, J.E., Saad, M.F., et al., Linkage of the metabolic syndrome to 1q23-q31 in Hispanic families: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study Family Study. *Diabetes*, 2004. 53(4): p. 1170-1174.

43. Kissebah, A.H., Sonnenberg, G.E., Myklebust, J., Goldstein, M., Broman, K., James, R.G., et al., Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000. 97(26): p. 14478-14483.
44. Kékes, E., Czuriga I., The metabolic syndrome - clinical appearance, diagnosis, pathomechanism. *Lege Artis Med.*, 2004. 14((1)): p. 7-16.
45. Hamid, Y.H., Rose, C.S., Urhammer, S.A., Glumer, C., Nolsoe, R., Kristiansen, O.P., et al., Variations of the interleukin-6 promoter are associated with features of the metabolic syndrome in Caucasian Danes. *Diabetologia*, 2005. 48(2): p. 251-260.
46. Steinle, N.I., Kazlauskaitė, R., Imumorin, I.G., Hsueh, W.C., Pollin, T.I., O'Connell, J.R., et al., Variation in the lamin A/C gene: associations with metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004. 24(9): p. 1708-1713.
47. Frederiksen, L., Brodback, K., Fenger, M., Jorgensen, T., Borch-Johnsen, K., Madsbad, S., et al., Comment: studies of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma gene in the Danish MONICA cohort: homozygosity of the Ala allele confers a decreased risk of the insulin resistance syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87(8): p. 3989-3992.
48. Lee, Y.J. and Tsai, J.C., ACE gene insertion/deletion polymorphism associated with 1998 World Health Organization definition of metabolic syndrome in Chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2002. 25(6): p. 1002-1008.
49. Thomas, G.N., Tomlinson, B., Chan, J.C., Sanderson, J.E., Cockram, C.S., and Critchley, J.A., Renin-angiotensin system gene polymorphisms, blood pressure, dyslipidemia, and diabetes in Hong Kong Chinese: a significant association of the ACE insertion/deletion polymorphism with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2001. 24(2): p. 356-361.
50. McCarthy, J.J., Meyer, J., Moliterno, D.J., Newby, L.K., Rogers, W.J., and Topol, E.J., Evidence for substantial effect modification by gender in a large-scale genetic association study of the metabolic syndrome among coronary heart disease patients. *Hum Genet*, 2003. 114(1): p. 87-98.
51. Dallongeville, J., Helbecque, N., Cottel, D., Amouyel, P., and Meirhaeghe, A., The Gly16-->Arg16 and Gln27-->Glu27 polymorphisms of beta2-adrenergic

- receptor are associated with metabolic syndrome in men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. 88(10): p. 4862-4866.
52. Matsusaka, T., Hymes, J., and Ichikawa, I., Angiotensin in progressive renal diseases: theory and practice. *J Am Soc Nephrol*, 1996. 7(10): p. 2025-2043.
 53. Nicholls, M.G., Richards, A.M., and Agarwal, M., The importance of the renin-angiotensin system in cardiovascular disease. *J Hum Hypertens*, 1998. 12(5): p. 295-299.
 54. Ferrannini, E., Seghieri, G., and Muscelli, E., Insulin and the renin-angiotensin-aldosterone system: influence of ACE inhibition. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1994. 24 Suppl 3: p. S61-69.
 55. Nikzamir, A., Nakhjavani, M., Golmohamadi, T., and Dibai, L., Association of Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism with metabolic syndrome in iranians with type 2 diabetes mellitus. *Arch Iran Med*, 2008. 11(1): p. 3-9.
 56. Nagi, D.K., Foy, C.A., Mohamed-Ali, V., Yudkin, J.S., Grant, P.J., and Knowler, W.C., Angiotensin-1-converting enzyme (ACE) gene polymorphism, plasma ACE levels, and their association with the metabolic syndrome and electrocardiographic coronary artery disease in Pima Indians. *Metabolism*, 1998. 47(5): p. 622-626.
 57. Costa, L.A., Canani, L.H., Maia, A.L., and Gross, J.L., The ACE insertion/deletion polymorphism is not associated with the metabolic syndrome (WHO Definition) in Brazilian type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2002. 25(12): p. 2365-2366; author reply 2366-2367.
 58. Alvarez-Aguilar, C., Enriquez-Ramirez, M.L., Figueroa-Nunez, B., Gomez-Garcia, A., Rodriguez-Ayala, E., Moran-Moguel, C., et al., Association between angiotensin-1 converting enzyme gene polymorphism and the metabolic syndrome in a Mexican population. *Exp Mol Med*, 2007. 39(3): p. 327-334.
 59. Millionis, H.J., Kostapanos, M.S., Vakalis, K., Theodorou, I., Bouba, I., Kalaitzidis, R., et al., Impact of renin-angiotensin-aldosterone system genes on the treatment response of patients with hypertension and metabolic syndrome. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2007. 8(4): p. 181-189.
 60. Sivakova, D., Lajdova, A., Basistova, Z., Cvicelova, M., and Blazicek, P., ACE insertion/deletion polymorphism and its relationships to the components

- of metabolic syndrome in elderly Slovaks. *Anthropol Anz*, 2009. 67(1): p. 1-11.
61. Csaszar, A., Kekes, E., Abel, T., Papp, R., Kiss, I., and Balogh, S., Prevalence of metabolic syndrome estimated by International Diabetes Federation criteria in a Hungarian population. *Blood Press*, 2006. 15(2): p. 101-106.
 62. Malin, R., Wirta, V., Hiltunen, T.P., and Lehtimäki, T., Rapid detection of angiotensinogen M/T235 polymorphism by fluorescence probe melting curves. *Clin Chem*, 2000. 46(6 Pt 1): p. 880-881.
 63. Somogyvari, F., Szolnoki, Z., Marki-Zay, J., and Fodor, L., Real-time PCR assay with fluorescent hybridization probes for exact and rapid genotyping of the angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism. *Clin Chem*, 2001. 47(9): p. 1728-1729.
 64. Staessen, J.A., Ginocchio, G., Wang, J.G., Saavedra, A.P., Soubrier, F., Vlietinck, R., et al., Genetic variability in the renin-angiotensin system: prevalence of alleles and genotypes. *J Cardiovasc Risk*, 1997. 4(5-6): p. 401-422.
 65. Pollex, R.L., Hanley, A.J., Zinman, B., Harris, S.B., Khan, H.M., and Hegele, R.A., Metabolic syndrome in aboriginal Canadians: prevalence and genetic associations. *Atherosclerosis*, 2006. 184(1): p. 121-129.
 66. Sethi, A.A., Nordestgaard, B.G., and Tybjaerg-Hansen, A., Angiotensinogen gene polymorphism, plasma angiotensinogen, and risk of hypertension and ischemic heart disease: a meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003. 23(7): p. 1269-1275.
 67. Agerholm-Larsen, B., Nordestgaard, B.G., and Tybjaerg-Hansen, A., ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta-analyses of small and large studies in whites. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000. 20(2): p. 484-492.
 68. Engeli, S., Gorzelniak, K., Kreutz, R., Runkel, N., Distler, A., and Sharma, A.M., Co-expression of renin-angiotensin system genes in human adipose tissue. *J Hypertens*, 1999. 17(4): p. 555-560.
 69. Pepine, C.J. and Cooper-Dehoff, R.M., Cardiovascular therapies and risk for development of diabetes. *J Am Coll Cardiol*, 2004. 44(3): p. 509-512.
 70. Takakura, Y., Yoshida, T., Yoshioka, K., Umekawa, T., Kogure, A., Toda, H., et al., Angiotensinogen gene polymorphism (Met235Thr) influences visceral

- obesity and insulin resistance in obese Japanese women. *Metabolism*, 2006. 55(6): p. 819-824.
71. Guo, X., Cheng, S., Taylor, K.D., Cui, J., Hughes, R., Quinones, M.J., et al., Hypertension genes are genetic markers for insulin sensitivity and resistance. *Hypertension*, 2005. 45(4): p. 799-803.

Register Number: DEENKÉTK /207/2011.

Item Number:

Subject: Ph.D. List of Publications

Candidate: Szilvia Fiatal

Neptun ID: QBII75

Doctoral School: Doctoral School of Health Sciences

List of publications related to the dissertation

1. **Fiatal, S.**, Szigethy, E., Széles, G., Tóth, R., Ádány, R.: Insertion/deletion polymorphism of angiotensin-1 converting enzyme is associated with metabolic syndrome in Hungarian adults.

J. Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst. Epub ahead of print (2011)

DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1470320310394231>

IF:1.6 (2010)

2. Dubois, P.C.A., Trynka, G., Franke, L., Hunt, K.A., Romanos, J., Curtotti, A., Zhernakova, A., Heap, G.A.R., Ádány, R., Aromaa, A., Bardella, M.T., van, d.B.L.H., Bockett, N.A., Concha, E.G.d.I., Dema, B., Fehrmann, R.S.N., Fernández-Arquero, M., **Fiatal, S.**, Grandone, E., Green, P.M., Groen, H.J.M., Gwilliam, R., Houwen, R.H.J., Hunt, S.E., Kaukinen, K., Kelleher, D., Korponay-Szabó, I., Kurppa, K., MacMathuna, P., Mäki, M., Mazzilli, M.C., McCann, O.T., Mearin, M.L., Mein, C.A., Mirza, M.M., Mistry, V., Mora, B., Morley, K.I., Mulder, C.J., Murray, J.A., Núñez, C., Oosterom, E., Ophoff, R.A., Polanco, I., Peltonen, L., Platteel, M., Rybak, A., Salomaa, V., Schweizer, J.J., Sperandio, M.P., Tack, G.J., Turner, G., Veldink, J.H., Verbeek, W.H.M., Weersma, R.K., Wolters, V.M., Urcelay, E., Cukrowska, B., Greco, L., Neuhausen, S.L., McManus, R., Barisani, D., Deloukas, P., Barrett, J.C., Saavalainen, P., Wijmenga, C., Heel van, D.A.: Multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression. *Nature Genet.* 42 (4), 295-302, 2010.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ng.543>

IF:36.377

3. **Fiatal S.**, Ádány R.: A népegészségügyi szempontból jelentős betegségekre hajlamosító genetikai mutációk előfordulása a magyar populációban. *Népegészségügy* 87 (3), 185-194, 2009.



List of other publications

4. Tóth, R., **Fiatal, S.**, Petrovsky, B.É., McKee, M., Ádány, R.: Combined effect of ADH1B rs1229984, rs2066702 and ADH1C rs1693482/ rs698 alleles on alcoholism and chronic liver diseases.
Dis. Markers. "accepted by publisher", 2010.
IF:1.723
5. Tóth, R., Pocsai, Z., **Fiatal, S.**, Széles, G., Kardos, L., Petrovsky, B.É., McKee, M., Ádány, R.: ADH1B*2 allele is protective against alcoholism but not chronic liver disease in the Hungarian population.
Addiction. 105 (5), 891-896, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2009.02876.x>
IF:4.145

Total IF: 43,845

Total IF (publications related to the dissertation): 37,977

The Candidate's publication data submitted to the Publication Database of the University of Debrecen have been validated by Kenezy Life Sciences Library on the basis of Web of Science, Scopus and Journal Citation Report (Impact Factor) databases.

05 October, 2011



List of lectures and posters

1. Fiatal Szilvia, Pocsai Zsuzsanna, Széles György, Ádány Róza: Magasvérnyomásra hajlamosító angiotenzinogén és angiotenzin konvertáz enzim genotípusok gyakorisága a magyar populációban. Népegészségügyi Tudományos Társaság XIV. Nagygyűlése, Szeged, 2005. április 20-22. (előadás)
2. Gaál Zsolt, Pataki Piroska, Kántor Irén, Pocsai Zsuzsanna, Fiatal Szilvia, Ádány Róza Andrew T. Hattersley, Sian Ellard, Somogyi Anikó: GCK-MODY mutáció vizsgálata egy családban Népegészségügyi Tudományos Társaság XIV. Nagygyűlése, Szeged, 2005 április 20-22., (előadás)
3. Szilvia Fiatal, György Széles, Endre Szigethy, Róza Ádány : Insertion/deletion polymorphism of angiotensin -1 converting enzyme is associated with metabolic syndrome in Hungarian adults. A Debreceni Egyetem Orvos-és Egészségtudományi Centrum és az MTA DAB Orvostudományi és Biológiai Szakbizottságának tudományos ülése, 2008 (poszter)
4. Fiatal Szilvia, Szigethy Endre, Széles György, Tóth Réka, Ádány Róza: Az angiotenzin-konvertáz enzim ins/del polimorfizmusa fokozza a metabolikus szindrómára való fogékonyságot a magyar felnőtt lakosság körében DEOEC Egészségtudományok Doktori Iskola Ph.D. hallgatóinak 2009.évi szimpóziuma, (előadás)
5. Fiatal Szilvia, Szigethy Endre, Széles György, Tóth Réka, Ádány Róza, Az angiotenzin-konvertáz enzim ins/del polimorfizmusa fokozza a metabolikus szindrómára való fogékonyságot a magyar felnőtt lakosság körében Népegészségügyi Képző- és Kutatóhelyek Országos Egyesülete III. Konferenciája 2009.szeptember 24-26. (előadás)
6. Fiatal Szilvia, Ádány Róza A népegészségügyi szempontból jelentős betegségekre hajlamosító genetikai mutációk előfordulása a magyar populációban DE OEC Egészségtudományok Doktori Iskola Ph.D. hallgatóinak 2010.évi szimpóziuma, (előadás)

Keyterms

public health genomics, biobanks, allele frequency estimation, metabolic syndrome, ACE I/D polymorphism

Kulcsszavak

népegészségügyi genomika, biobankok, allélfrekvencia becslése, metabolikus szindróma, ACE I/D polimorfizmus

Addendum

**A MAGYAR LAKOSSÁG SZÍV- ÉS ÉRRENDSZERI
MEGBETEGEDÉSEKRE HAJLAMOSÍTÓ GENETIKAI
ELTÉRÉSEINEK FELTÉRKÉPEZÉSÉT CÉLZÓ GENETIKAI
EPIDEMIOLÓGIAI VIZSGÁLATOK REFERENCIA
POPULÁCIÓJÁNAK, ILLETVE REFERENCIA DNS-MINTA
KÉSZLETÉNEK KIALAKÍTÁSA ÉS JELLEMZÉSE**
(Magyar referencia populáció genetikai epidemiológiai vizsgálatokhoz)

MINTAGYŰJTÉSI PROTOKOLL

TARTALOMJEGYZÉK

TARTALOMJEGYZÉK.....	59
RÉSZTVEVŐK	60
DE OEC Népegészségügyi Iskola, Megelőző Orvostani Intézet.....	60
ÁNTSZ Győr-Moson-Sopron Megyei Intézete	60
ÁNTSZ Hajdú-Bihar Megyei Intézete.....	61
ÁNTSZ Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Intézete	61
ÁNTSZ Zala Megyei Intézete.....	61
HÁZIORVOSOK.....	63
Győr-Moson-Sopron megye	63
Hajdú-Bihar megye.....	64
Szabolcs-Szatmár-Bereg megye	65
Zala megye	66
A VIZSGÁLAT RÖVID ISMERTETÉSE	67
A vizsgálat célja, haszna	67
A vizsgálat szükségességének indoklása	67
Vizsgálati populáció.....	68
Gyűjtendő adatok/anyagok	68
Azonosítást szolgáló adatok, demográfiai adatok.....	68
Vizsgálati anyag.....	69
A vizsgálatban résztvevő háziorvosok feladatainak részletezése	69
Megyei ÁNTSZ intézetek feladatainak részletezése	71
Népegészségügyi Iskola feladatainak részletezése	72
A VIZSGÁLAT IDŐBENI ÜTEMEZÉSE	73
MELLÉKLETEK.....	74
Tájékoztató levél	75
Beleegyezési nyilatkozat	76
Adatlap	- 78 -
Útmutató az Adatlap kitöltéséhez.....	- 79 -

RÉSZTVEVŐK

DE OEC Népegészségügyi Iskola, Megelőző Orvostani

Intézet

Dr. Ádány Róza, a Népegészségügyi Iskola igazgatója, a vizsgálat szakmai felügyelője, feladata a vizsgálat szervezeti, anyagi és szakmai előkészítése, részvétel a tervezésben, az értékelésben és az eredmények közlésében

(tel: (52) 417 267, adany@jaguar.dote.hu)

Dr. Kardos László, a vizsgálat statisztikusa, feladata a Vizsgálat analízis tervének elkészítése, az adatok statisztikai elemzése, részvétel az eredmények közlésében

Pocsai Zsuzsa, a molekuláris biológiai vizsgálatok szakmai irányítója, feladata a szakmai előkészítés, részvétel a tervezésben, az értékelésben és az eredmények közlésében

(tel: (52) 411 717/5208 mellék; pocsai@jaguar.dote.hu)

Dr. Széles György, az epidemiológiai vizsgálatok szakmai irányítója, feladata a szakmai előkészítés, részvétel a tervezésben, az értékelésben és az eredmények közlésében

(tel: (52) 460 190/7428 mellék; gy.szeles@sph.dote.hu)

Dr. Vokó Zoltán, a vizsgálat epidemiológiai konzulense, feladata részvétel a szakmai előkészítésben, értékelésben és az eredmények közlésében

Tóth Edit Zsuzsa, a vizsgálat laborasszisztense

ÁNTSZ Győr-Moson-Sopron Megyei Intézete

(9002 Győr, Jósika u. 16. Tel: /96/ 418 044)

Dr. Bajtay András, megyei tisztifőorvos, a mintavétel szakmai felügyelője, részvétel a szervezeti előkészítésben, a tervezésben és az eredmények közlésében.

Hamburger István, megyei koordinátor, feladata a mintavétel végrehajtásának irányítása, kapcsolattartás a vizsgálatban résztvevő háziorvosokkal, valamint a vizsgálat szakmai irányítóival.

ÁNTSZ Hajdú-Bihar Megyei Intézete

(4028 Debrecen, Rózsahegyi u. 4. Tel: /52/ 420 022)

Dr. Pásti Gabriella, megyei tisztifőorvos, a mintavétel szakmai felügyelője, részvétel a szervezeti előkészítésben, a tervezésben és az eredmények közlésében.

Dr. Fodor Mária, megyei koordinátor, feladata a mintavétel végrehajtásának irányítása, kapcsolattartás a vizsgálatban résztvevő háziorvosokkal, valamint a vizsgálat szakmai irányítóival.

ÁNTSZ Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Intézete

(4401 Nyíregyháza, Árok u. 41. Tel: /42/ 438 316)

Dr. Kósa Zsigmond, megyei tisztifőorvos, a mintavétel szakmai felügyelője, részvétel a szervezeti előkészítésben, a tervezésben és az eredmények közlésében.

Dr. Tokár Zsuzsanna, megyei koordinátor, feladata a mintavétel végrehajtásának irányítása, kapcsolattartás a vizsgálatban résztvevő háziorvosokkal, valamint a vizsgálat szakmai irányítóival.

ÁNTSZ Zala Megyei Intézete

(8900 Zalaegerszeg, Göcseji u.24. Tel: /92/ 312 162)

Dr. Papp Elemér, megyei tisztifőorvos, a mintavétel szakmai felügyelője, részvétel a szervezeti előkészítésben, a tervezésben és az eredmények közlésében.

Parragi Katalin, megyei koordinátor, feladata a mintavétel végrehajtásának irányítása, kapcsolattartás a vizsgálatban résztvevő háziorvosokkal, valamint a vizsgálat szakmai irányítóival.

HÁZIORVOSOK

A kiválasztott háziorvosok, illetve háziorvosi praxisok esetében vizsgálatba vonandó személyek száma látható nem és korcsoportok szerinti bontásban.

Győr-Moson-Sopron megye

			20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-X	Összes
Dr. Patyi Olga	Győr-Ady város	férfiak	6	7	5	4	6	6	5	4	4	3	2	3	3	58
		nők	8	6	7	6	8	8	7	7	5	6	5	4	3	80
Dr. Horváth Anna	Mosonmagyaróvár	férfiak	5	4	4	4	4	5	4	4	2	3	2	1	0	42
		nők	3	3	2	2	2	3	2	2	3	2	1	1	1	27
Dr. Pardi Éva	Kajárpec	férfiak	2	1	1	1	2	1	1	1	1	0	1	0	0	12
		nők	2	2	1	1	1	1	2	1	0	1	1	1	1	15
Dr. Szalai László	Osli	férfiak	1	2	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	10
		nők	1	1	1	1	1	2	1	1	1	0	0	1	1	12
Dr. Takács Julianna	Darnózseli	férfiak	3	1	2	1	1	2	1	1	0	1	1	0	0	14
		nők	3	2	1	1	2	1	1	1	1	1	2	0	0	16

A kiválasztott házi orvosok, illetve házi orvosi praxisok esetében vizsgálatba vonandó személyek száma látható nem és korcsoportok szerinti bontásban.

Hajdú-Bihar megye

			20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-X	Összes
Dr. Erdei István	Debrecen	férfiak	4	5	4	4	5	5	4	3	3	3	2	2	2	46
		nők	3	4	4	4	4	4	3	4	4	4	4	3	3	48
Dr. Babály Sándor	Debrecen	férfiak	6	4	5	4	4	4	4	3	2	2	2	1	0	41
		nők	7	4	4	4	4	4	4	3	2	2	2	2	1	43
Dr. Juhász Endre	Hajdúnánás	férfiak	4	3	3	2	3	3	2	2	2	2	1	1	1	29
		nők	4	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	1	35
Dr. Békési László	Biharkeresztes	férfiak	3	3	2	2	2	2	1	2	1	1	1	0	0	20
		nők	2	2	1	1	3	3	2	1	2	2	2	1	0	22
Dr. Bodnár Ilona	Kismarja	férfiak	2	2	1	1	2	2	1	1	1	1	0	1	0	15
		nők	1	2	2	1	2	2	2	2	1	0	0	1	1	17
Dr. Baji Sándor	Hortobágy	férfiak	2	2	2	2	2	2	2	1	1	0	1	0	0	17
		nők	2	2	2	2	2	2	1	1	1	2	1	0	0	18

A kiválasztott háziiorvosok, illetve háziiorvosi praxisok esetében vizsgálatba vonandó személyek száma látható nem és korcsoportok szerinti bontásban.

Szabolcs-Szatmár-Bereg megye

			20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-X	Összes
Dr. File János	Kék	férfiak	2	2	2	2	1	2	2	1	1	0	1	0	0	16
		nők	1	2	2	1	1	1	2	2	2	1	2	1	0	18
Dr. Dovalovszky Erzsébet	Mátészalka	férfiak	4	4	3	3	4	4	2	2	2	2	1	1	0	32
		nők	3	3	2	4	5	4	3	2	2	2	2	2	1	35
Dr. Komoróczy Péter	Bököny	férfiak	3	3	2	2	3	1	1	1	1	1	0	1	0	19
		nők	3	2	3	1	2	2	1	2	1	2	1	2	1	23
Dr. Rácz József	Nábrád	férfiak	2	1	2	2	2	2	2	1	0	1	0	0	0	15
		nők	2	2	1	2	1	2	1	1	1	1	1	0	1	16
Dr. Együd Ágnes	Nyíregyháza	férfiak	6	6	5	4	5	5	3	3	2	2	3	1	2	47
		nők	6	5	4	4	4	5	4	3	3	4	3	2	3	50
Dr. Dobai Csilla	Nyíregyháza	férfiak	5	4	3	4	5	5	4	3	3	3	2	2	0	43
		nők	5	5	4	4	6	5	4	3	4	3	3	2	0	48

A kiválasztott háziiorvosok, illetve háziiorvosi praxisok esetében vizsgálatba vonandó személyek száma látható nem és korcsoportok szerinti bontásban.

Zala megye

			20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-X	Összes
Dr. Simon Mária	Zalaegerszeg	férfiak	1	3	1	1	2	1	2	1	2	1	1	1	1	18
		nők	1	2	2	1	3	2	2	1	1	1	2	2	1	21
Dr. Percs Erika	Zalaegerszeg	férfiak	3	1	2	2	2	2	1	2	0	1	1	1	0	18
		nők	3	2	1	2	2	2	1	2	2	2	1	0	1	21
Dr. Hámori Zsolt	Nagykanizsa	férfiak	3	2	2	2	3	3	2	2	1	1	1	0	0	22
		nők	2	1	2	2	3	2	3	2	2	2	1	2	0	24
Dr. Literáti-Nagy Ferenc	Nagylengyel	férfiak	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	0	1	16
		nők	2	1	1	1	2	3	1	1	2	2	2	0	1	19
Dr. Simon Attila	Surd	férfiak	2	2	1	1	2	3	2	1	1	1	0	1	0	17
		nők	2	3	2	2	1	1	2	2	1	1	1	2	1	21

A VIZSGÁLAT RÖVID ISMERTETÉSE

A vizsgálat célja, haszna

A lipidmetabolizmust előnytelenül befolyásoló és következményesen szív- és érrendszeri megbetegedésekre hajlamosító genetikai eltérések általános gyakoriságának jellemzésére alkalmas referencia populáció, illetve az ebben involvált személyek DNS mintáiból referencia minta kialakítása Magyarországon, a Háziorvosi Morbiditási Adatgyűjtés Programban (HMAP) résztvevő Győr-Moson-Sopron, Hajdú-Bihar, Szabolcs-Szatmár-Bereg és Zala megyei háziorvosi praxisokból véletlenszerűen kiválasztott, a magyar populációt reprezentáló egyének közreműködésével. A vizsgálat eredményeinek felhasználásával egyrészt a szív- és érrendszeri megbetegedésekre hajlamosító genetikai eltérések bizonyos formái – a lipidmetabolizmusban szerepet játszó ma ismert gének variánsai – általános előfordulási gyakoriságának jellemzésére, részben összehasonlító genetikai epidemiológiai vizsgálat elvégzésére nyílik lehetőség Magyarországon.

A vizsgálat szükségességének indoklása

A fejlett ipari országokban elvégzett epidemiológiai és genetikai epidemiológiai vizsgálatok eredményei alapján a fiatal felnőtt korban manifesztálódó kardiovaszkuláris betegségek esetében ma már általánosan elfogadott az a kóreredetet értelmező koncepció, miszerint e betegségek permisszív környezeti és szerzett vagy öröklött genetikai tényezők együtthatásának eredményeként alakulnak ki (Pekkanen et al, Am J Epid, 1994, 139:155-165). Ezen genetikai tényezők között, gyakoriságukat tekintve, kiemelt jelentőséggel bírnak a lipidmetabolizmusban involvált fehérjék génjeinek előnytelen variánsai és defektusai, melyek a lipidháztartás zavarához, következményesen szív-érrendszeri megbetegedésekhez vezetnek (Tervahauta et al, Atherosclerosis, 1993, 10:34-36). A magyar lakosság körében a szív- és érrendszeri megbetegedések okozta korai (65. életév betöltése előtt bekövetkező) halálozás napjainkban úgy a férfiak, mint a nők körében az EU átlag háromszorosa (Vargáné Hajdú P, Ádány R, Népegészségügy, 2000, 81:4-26). Jelenleg csak kockázatnak kitett populáción nyert genetikai vizsgálatok eredményei állnak rendelkezésre a magyar lakosságra vonatkozóan. Az eredmények értelmezése, az egyes génvariánsok egyedi

vagy kombinált előfordulásához rendelhető genetikai kockázat mértékének megállapítása csak az átlagpopulációval való összehasonlítás alapján lehetséges. Jelen vizsgálatunkkal ezt a populációt szeretnénk kialakítani. A genetikai veszélyeztetettség korai kimutatása a kardiovaszkuláris betegségek prevenciójának új lehetőségét nyitja meg azáltal, hogy az egyén számára a betegség megelőzését vagy késleltetését biztosító életvezetési tanácsok, szükség esetén megelőző gyógyszeres kezelés adható akár már kora gyermekkorban, ill. fiatal felnőttkorban is.

Vizsgálati populáció

A vizsgálat célpopulációja a HMAP-ban résztvevő Győr-Moson-Sopron, Hajdú-Bihar, Szabolcs-Szatmár-Bereg és Zala megyei háziiorvosi praxisokhoz tartozó 20 éves és annál idősebb férfi és női lakosság. A célpopulációból a HMAP-ban résztvevő megyék lakosságszáma és a lakosság 1999. évi kor és nem szerinti eloszlása alapján került meghatározásra a vizsgálati populáció nagysága: 1196 fő. Ez a mintanagyság lehetővé teszi, hogy a szív- és érrendszeri megbetegedések rizikógénjeinek előfordulási gyakoriságát nagy pontossággal meghatározhassuk a magyar populációban. A vizsgálatba vonandó személyek száma az alábbiak szerint alakul az egyes megyékben: Győr-Moson-Sopron megye: 136 férfi, 150 nő; Hajdú-Bihar megye: 168 férfi, 183 nő; Szabolcs-Szatmár-Bereg megye: 172 férfi, 190 nő; Zala megye: 91 férfi, 106 nő. A vizsgálatban ténylegesen résztvevő személyek kiválasztása véletlenszerűen, előzetesen meghatározott algoritmus alapján a háziiorvosok által történik (lásd a háziiorvosok feladatai fejezetben).

Gyűjtendő adatok/anyagok

Azonosítást szolgáló adatok, demográfiai adatok

Valamennyi egyénhez, illetve mintához (mintapárhoz) adatlap töltendő ki, melyen a háziiorvosi praxist az ÁNTSZ kód azonosítja. Egy adott praxison belül minden beteghez tartozik egy törzskartonszám. A törzskartonszám és az ÁNTSZ kód alapján a vizsgálatok eredményei és a személyek adatai összekapcsolhatók a személyek azonosítása nélkül. A demográfiai adatok közül a vizsgált személy nemén kívül a születési év és hónap kerül rögzítésre. Az Adatlapon fel kell tüntetni továbbá a mintavétel idejét, valamint az adatlap, illetve a minta megyei ÁNTSZ intézetbe történő továbbküldésének idejét is.

Vizsgálati anyag

A genetikai vizsgálatok EDTA-val alvadásgátolt vénás vér perifériás limphocytáiból származó genomiális DNS mintán történnek, míg natív vérminta (illetve abból szeparált szérum) szükséges a lipidparaméterek (lásd később) meghatározásához. A mintavétel a házi orvosok vagy a házi orvosi praxisban dolgozó asszisztens által történik. Személyenként 5-5 ml natív és EDTA-val alvadásgátolt vérminta levétele szükséges.

A vizsgálatban résztvevő házi orvosok feladatainak részletezése

A vizsgálatban résztvevő házi orvosoknak (ill. asszisztensüknek) öt feladata van:

1. a praxishoz tartozó 20 éves és idősebb lakosok közül megadott algoritmus alapján a vizsgálatban résztvevők kiválasztása és felkérése a vizsgálatban való részvételre;
2. vérvétel;
3. az adatlap kitöltése;
4. a vizsgálati anyag és az adatlap továbbítása a megyei ÁNTSZ intézetbe;
5. a vizsgálati eredmények közlése azon személyekkel, akik ezt a beleegyezési nyilatkozatban kérték.

1. A vizsgálatban résztvevők kiválasztása, felkérés a vizsgálatban való részvételre és a beleegyezési nyilatkozat aláírása

A házi orvosok feladata, hogy az életkor és nem szerint meghatározott vizsgálati személyeket (a listát minden házi orvos a vizsgálat kezdetekor kézhez kapja) véletlenszerűen kiválasszák a praxisukból. A kiválasztás módja a következő:

1. mindkét nem esetében az adott korcsoportához tartozó személyeket családi nevük szerint alfabetikus sorrendbe kell rendezni,
2. majd az egyes listákról elsőként a negyedik személy kerül kiválasztásra. Az ugyanehhez a korosztályhoz és nemhez tartozó további személyek kiválasztása mindig a névsor vége felé haladva hármalt lépve történik, azaz a második kiválasztott személy sorszáma 7-es. A hárommal történő lépegetést mindaddig folytatni kell, amíg az adott korosztályhoz és nemhez tartozó szükséges létszámot el nem érik.

3. Abban az esetben, ha a lista végére érve nincs meg a szükséges számú részpopuláció, akkor a névsor elejéről kell folytatni a lépegetést. Ha esetleg olyan személyre esik a választás, aki már korábban ki lett választva, akkor a névsorban az eggyel mögötte lévő személyt kell beválasztani, majd a lépegetést innen kell folytatni.
4. Ha a kiválasztott személy a vizsgálatban való részvételt visszautasítja vagy nem jelenik meg a vérvétel idején, akkor az alfabetikus névsorban a mögötte lévő személyt kell felkérni a vizsgálatban való részvételre. Ha ez a személy már korábban kiválasztásra került, akkor a névsorban őt közvetlenül követő egyént kell kiválasztani.

Az előzőekben ismertetett mintaválasztási módszert kell követni mindegyik korcsoport esetében.

A háziorvosok feladata, hogy a kiválasztást követően a Népegészségügyi Iskola munkatársai által elkészített tájékoztató levelet a kiválasztott személyekhez eljuttassa. A levél kipostázásához szükséges felbélyegzett borítékot a Népegészségügyi Iskola biztosítja a háziorvosok részére. A levél célja, hogy a lakosokat tájékoztassa a vizsgálat céljáról, módszeréről és a várt eredményekről, mindezzel növelve a részvételi hajlandóságot. A vizsgálatban való részvételhez **két beleegyezési nyilatkozatot kell aláíratni** a résztvevőkkel. A résztvevő és a háziorvos által aláírt beleegyezési nyilatkozatok közül az egyiket a résztvevő személynek kell átadni, míg a másik aláírt nyilatkozatot a háziorvosnak kell megőriznie. **A beleegyezési nyilatkozatok aláíratása nélkül vérvétel nem végezhető.** A beleegyezési nyilatkozatot a Népegészségügyi Iskola készíti el és postázza a háziorvosoknak.

2. Vérvétel

A háziorvosoknak **minden hét egy adott napjára** – melyet a megyei ÁNTSZ intézetek koordinátorával egyeztettek – kell a vizsgálati személyeket behívni és elvégezni a vérvételt. A vizsgálatban való részvételt vállaló minden egyes személytől 5ml EDTA-val alvadásgátolt és 5ml natív **éhgymri** vénás vért kell venni. A vérvételi csövekre olvashatóan **rá kell írni a praxist azonosító ÁNTSZ kódot**, valamint a **vizsgálati személy törzskartonszámát**. Az ehhez szükséges címkéket a Népegészségügyi Iskola szolgáltatja. Az **EDTA-val alvadásgátolt vérmintákat** alapos, de kíméletes – az EDTA beoldódását biztosító – összerázás után a **natív**

vérmentával együtt 3 órán belül a megyei ÁNTSZ intézetbe kell juttatni, ahol a minták előzetes feldolgozása és átmeneti tárolása történik.

3. A vizsgálati anyag és az Adatlap a megyei központok felé történő továbbítása

A háziorvosok feladata, hogy az adatlapokat és a vérmentákat a mintavételt követő 3 órán belül eljuttassák a megyei ÁNTSZ intézetbe; amennyiben ennek akadály van, a megyei ÁNTSZ koordinátorától kell kérni segítséget.

4. Vizsgálati eredmények közzé tétele azon vizsgálati személyek számára, akik ezt a beleegyezési nyilatkozat aláírásakor kérték

Abban az esetben, ha a vizsgálatban résztvevő személy a beleegyező nyilatkozat aláírásakor jelezte, hogy a genetikai vizsgálat eredményéről tájékoztatást szeretne kapni, a háziorvos az eredményt és annak rövid értelmezését a Népegészségügyi Iskolától megkapja és saját hatáskörében ad tájékoztatást arról a vizsgálatban résztvevő személyeknek.

Megyei ÁNTSZ intézetek feladatainak részletezése

A vizsgálat megyei központjainak feladata a mintavételt végző háziorvosokkal való kapcsolattartás, valamint a mintavétel, -szállítás, -kezelés és összegyűjtés végrehajtásának megszervezése és irányítása. A központok feladata a háziorvosok által beküldött vizsgálati minták és adatlapok fogadása, a vérmenták részleges feldolgozása, valamint azok megfelelő tárolása a Népegészségügyi Iskolába történő elszállításig. A megyei központok a vizsgálatban résztvevő háziorvosokkal egyeztetett napokon biztosítják a vérmenták és az adatlapok fogadását, ill. szükség esetén a háziorvosoknak a minta szállításában segítséget nyújtanak. A beérkezett **EDTA-val alvadásgátolt vérmentát** 15 ml-es műanyag csavaros csövekben centrifugálás nélkül, fagyasztócímkével ellátva, **fagyasztva (legalább -20°C-on, de lehetőség szerint -86°C-on)** kell tárolni. (A műanyag csöveket és fagyasztócímkéket a Népegészségügyi Iskola biztosítja a megyei ÁNTSZ intézetek számára.) A natív vérmentát le kell centrifugálni és a szeparált **szérumot -20°C-on** szintén fagyasztva, fagyasztócímkével ellátva kell tárolni a Népegészségügyi Iskolába történő szállításig. A címkékre a **praxist azonosító ÁNTSZ kódot**, valamint a **vizsgálati személy törzskartonszámát**

kell ráírni. A vizsgálati anyaggal együtt beküldött vizsgálati adatlapokat praxisonként zárható helyen kell tárolni.

Népegészségügyi Iskola feladatainak részletezése

A Népegészségügyi Iskola feladata:

- a vizsgálat szakmai előkészítése, tervezése;
- a vizsgálati protokoll részletes kidolgozása és annak egyeztetése a résztvevő megyei ÁNTSZ intézetek vezetőivel, ill. koordinátoraival, valamint a tervezett vizsgálatok ismertetése a közreműködő családorvosokkal;
- a Tájékoztató levelek, a Beleegyezési nyilatkozatok, valamint az Adatlapok elkészítése és a azoknak a résztvevő háziorvosokhoz történő eljuttatása a megyei ÁNTSZ intézetek közreműködésével;
- a vérminták elszállítása a megyei ÁNTSZ intézetekből a genetikai analízis helyszínére, a Debreceni Egyetem Megelőző Orvostani Intézetébe;
- a genetikai vizsgálatok kivitelezése, valamint a vizsgálat során képződött adatok elemzése és az eredmények közlése a családorvosokkal, ill. az ÁNTSZ megyei intézetekkel;
- a szakmai/szakirodalmi közlés előkészítése.

A VIZSGÁLAT IDŐBENI ÜTEMEZÉSE

		2001.						2002.							
	Feladat/tevékenység	VII.	VIII.	IX.	X.	XI.	XII.	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.
1.	ELŐKÉSZÍTÉS														
1.1.	Vizsgálattervezés														
1.2.	Szakmai konzultáció														
1.3.	Vizsgálathoz szükséges nyomtatványok postázása														
2.	LEBONYOLÍTÁS														
2.1.	Vérvétel														
2.2.	Vérminták eljuttatása a megyei központokba, DEOEC NI MOI-ba														
3.	VIZSGÁLATI MINTÁK FELDOLGOZÁSA														
3.1.	A vérminták genetikai vizsgálata														
4.	ÉRTÉKELŐ KONFERENCIA, EREDMÉNYEK TERJESZTÉSE														
4.1.	Az előzőleg kért vizsgálati eredmények háziorvosokhoz történő eljuttatása														
4.2.	Értékelő konferencia														
4.3.	Hazai, nemzetközi konferenciákon való részvétel, tudományos folyóiratokban történő publikáció														

MELLÉKLETEK

- 1. Tájékoztató levél**
- 2. Beleegyezési nyilatkozat**
- 3. Adatlap**
- 4. Útmutató az Adatlap kitöltéséhez**

Tájékoztató levél

Tisztelt Hölgym/Uram!

A szív- és érrendszeri betegségek napjainkban mind a fejlett országokban, mind hazánkban igen jelentős népegészségügyi problémát jelentenek: ezek a betegségek okozzák az összes halálozásoknak kb. a felét. E betegségek közé tartozik a **magasvérnyomás**, a **szívkoszorúér-betegségek** és a **szélütés** (agyvérzés) is. A jelenleg rendelkezésre álló tudományos adatok alapján nagy a valószínűsége annak, hogy e betegségek kialakulásában a környezeti, életmódbeli tényezők mellett az öröklött tényezőknek is igen nagy szerepe van. Ezeknek az öröklött tényezőknek időben történő felismerésével és a megfelelő kezelés elkezdésével, valamint bizonyos életmódbeli szokások szükségszerű megváltoztatásával a szív- és érrendszeri betegségek kialakulásának fokozott kockázatát csökkenteni tudjuk, valamint sikeresen késleltethető, esetleg megakadályozható e betegségek szövődményeinek kialakulása is. Sajnos jelenleg a magyar lakosság esetében kevés információ áll rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy milyen fentebb említett öröklött /genetikai/ eltérések, milyen gyakorisággal és milyen súllyal állnak a veszélyeztetettség hátterében. A jelen vizsgálatban való részvétele aktívan hozzájárulhat ahhoz, hogy e betegségek kialakulásával kapcsolatban több ismeret álljon rendelkezésünkre hazánkban.

Ezúton tájékoztatjuk, hogy a Debreceni Egyetem Népegészségügyi Iskolája és az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat Győr-Moson-Sopron, Hajdú-Bihar, Szabolcs-Szatmár-Bereg és Zala megyék néhány háziiorvosi praxisában a szív- és érrendszeri megbetegedések kialakulására hajlamosító örökletes /genetikai/ eltérések feltérképezéséhez vizsgálatot végez. Ennek során a magyar lakosság kor és nem összetételének megfelelő csoport kerül véletlenszerű kiválasztásra, a fentebb említett háziiorvosi praxisok 20 év feletti lakosaiból.

Örömmel tájékoztatjuk, hogy a vizsgálati csoportba Ön és háziorvosa is bekerült, s ezúton kérjük a vizsgálatba való részvételre. A vizsgálat **éhgyomri** vérvételből áll, mely során 10 ml vér levételére kerül sor, steril körülmények között, az Ön háziorvosa által. A levett vért háziorvosa a megyei ÁNTSZ intézetén keresztül a Debreceni Egyetem Népegészségügyi Iskola Megelőző Orvostani Intézetébe juttatja el, ahol a genetikai vizsgálatokat elvégzik. A vizsgálatok időpontját az alábbiakban közli Önnek háziorvosa. A vizsgálatot csak írásos beleegyezése esetén lehet elvégezni. Az Ön személyére vonatkozó adatokat a személyiségi jogokat védő törvényi előírások szigorú betartásával kezeljük, illetéktelenek az Ön adataihoz nem férhetnek hozzá. Ha Ön azt nem kéri, a vizsgálat egyetlen résztvevője (kutató, asszisztens stb.) sem tudja az Ön vizsgálati eredményét személyével összekötni. Abban az esetben, ha Ön tudni szeretné a genetikai vizsgálat eredményét, azt a Beleegyezési nyilatkozaton jelezze. A vizsgálatok végeztével az eredményt háziorvosa ismerteti és megbeszéli Önnek.

Kérjük, a vizsgálatot ne utasítsa vissza, s a megjelölt időpont valamelyikén jelenjen meg háziorvosánál. Résztvételével jelentősen segíti a népegészségügy harcát e pusztító népbetegséggel szemben saját és embertársai érdekében. Megértését, támogatását tisztelettel köszönjük.

Debrecen, 2012. február 21.

Dr. Ádány Róza
igazgató
Népegészségügyi Iskola

Dr. Háziorvos

Dr. Papp Elemér
megyei tisztifőorvos

Beleegyezési nyilatkozat

„A MAGYAR LAKOSSÁG SZÍV- ÉS ÉRRENDSZERI MEGBETEGEDÉSEKRE HAJLAMOSÍTÓ GENETIKAI ELTÉRÉSEINEK FELTÉRKÉPEZÉSÉT CÉLZÓ GENETIKAI EPIDEMIOLÓGIAI VIZSGÁLATOK REFERENCIA POPULÁCIÓJÁNAK, ILLETVE REFERENCIA DNS-MINTA KÉSZLETÉNEK KIALAKÍTÁSA ÉS JELLEMZÉSE” VIZSGÁLATBAN VALÓ RÉSZVÉTELHEZ

Kijelentem, hogy a háziorvos ismertette velem a következőket a *Magyar lakosság szív- és érrendszeri megbetegedésekre hajlamosító örökletes (genetikai) eltéréseinek feltérképezését célzó genetikai epidemiológiai vizsgálatok referencia populációjának, illetve referencia DNS-minta készletének kialakítása és jellemzése* vizsgálatról:

A Debreceni Egyetem Népegészségügyi Iskolája és az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat Győr-Moson-Sopron, Hajdú-Bihar, Szabolcs-Szatmár-Bereg és Zala megyék kiválasztott háziorvosi praxisaiban a szív- és érrendszeri megbetegedések kialakulására hajlamosító örökletes (genetikai) eltérések hazai előfordulásának minél pontosabb feltérképezéséhez szükséges referencia csoport kialakítását végzi. A vizsgálat célja a szív- és érrendszeri megbetegedések kialakulására hajlamosító ma ismert genetikai eltérések gyakoriságának feltárása Magyarországon, háziorvosi praxisokból véletlenszerűen kiválasztott, a magyar populációt reprezentáló lakosok segítségével. A vizsgálat eredményeként a szív- és érrendszeri megbetegedésekre hajlamosító genetikai eltérések bizonyos formáinak – a szervezet zsíryanycseréjében szerepet játszó ma ismert gének variánsainak – feltérképezésére és azok szerepének értelmezésére nyílik lehetőség Magyarországon.

A vizsgálatok lebonyolításához szükséges vérvétel (2 vérvételi csőbe összesen 10 ml vér levétele) néhány percet vesz igénybe. A vizsgálatban való részvétel önkéntes, minden hátrányos következmény nélkül visszautasítható.

A felmérésben résztvevők személyiségi jogait védő törvényi előírásoknak megfelelően az adatokat titkosan kezelik, azokhoz semmilyen személy, vagy hatóság nem férhet hozzá az érintett személy engedélye nélkül. A résztvevő személyét azonosító információkat – mint például a név és lakcím – a háziorvos által az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat megyei intézetébe küldött adatlap nem tartalmazza, az adatfeldolgozást végzők az adatokat nem tudják személlyel összekapcsolni. A vizsgálat során nyert adatokat a Debreceni Egyetem Népegészségügyi Iskola kutatócsoportjának munkatársai dolgozzák fel a Debreceni Egyetem Etikai Kódexének minden előírását tiszteletben tartva.

Megértettem a háziorvos által a fenti kérdésekről adott információkat és önként veszek részt a vizsgálatban. Minden indoklás nélkül, bármikor elállhatok a vizsgálatban való részvételi szándékomtól, és ez nem jelent számomra semmiféle hátrányt a későbbiekben.

Teljes mértékben elégedett vagyok a vizsgálattal kapcsolatos tájékoztatással és az ebben való részvételemmel kapcsolatos esetleges kérdéseimre adott válaszokkal.

Aláírás dátuma: 2001. ____

Résztvevő aláírása: _____

Háziorvos aláírása: _____

Résztvevő neve: _____

Háziorvos neve: _____

(nyomtatott betűkkel)

(nyomtatott betűkkel)

A genetikai vizsgálat eredményéről háziorvosomon keresztül

tájékoztatást kérek / nem kérek tájékoztatást.

(A megfelelőt kérjük aláhúzni)

Adatlap

**„A MAGYAR LAKOSSÁG SZÍV- ÉS ÉRRENDSZERI MEGBETEGEDÉSEKRE
HAJLAMOSÍTÓ GENETIKAI ELTÉRÉSEINEK FELTÉRKÉPEZÉSÉT CÉLZÓ
GENETIKAI EPIDEMIOLÓGIAI VIZSGÁLATOK REFERENCIA POPULÁCIÓJÁNAK,
ILLETVE REFERENCIA DNS-MINTA KÉSZLETÉNEK KIALAKÍTÁSA ÉS
JELLEMZÉSE” VIZSGÁLATHOZ**

A praxis ÁNTSZ kódja:

Háziorvos neve: _____

Törzskartonszám:

Vérvétel ideje: év hónap nap
 óra perc

Az Adatlap és vérminta megyei ÁNTSZ intézetbe történő szállításának időpontja

év hónap nap
 óra perc

A vizsgálatba vont személy

neme: ☐ (1=férfi; 2=nő)

születési éve, hónapja: év hónap

testsúly: kg

testmagasság: cm

Megjegyzés:

házi orvos aláírása

Útmutató az Adatlap kitöltéséhez

Az Adatlapon szolgáltatandó adatok két csoportra oszthatók:

1. Azonosítást szolgáló adatok
2. Demográfiai adatok

Azonosítást szolgáló adatok

A háziorvos azonosítása az ÁNTSZ kód (9 karakterű mező) és a háziorvos nevének megadásával történik, mely mezők kitöltése az Adatlapon értelemszerű. A vizsgálatban résztvevő személyt a négyjegyű törzskartonszám azonosítja, melyet a 4 karakterű mezőbe kell beírni. Az Adatlapon fel kell tüntetni a vérvétel időpontját, valamint a vérminta megyei ÁNTSZ intézetekbe történő továbbküldésének az időpontját is (év, hónap, nap, óra, perc).

Demográfiai adatok

Elsőként a vizsgálatban résztvevő személy nemét kell megadni, férfi esetében 1-es, míg nő esetében 2-es kódot kell írni a megadott mezőbe. A születési adat esetében csak a vizsgálatban résztvevő személy születésének évét és hónapját kell megadni, a testsúlyra és testmagasságra vonatkozó adatok közlése a kiválasztott személy saját bevallása alapján történik.

Az Adatlapon található **Megjegyzések** rovatba bármilyen a vizsgálattal vagy vérvétellel kapcsolatos megjegyzések feljegyzésre kerülhetnek (pl. a vérminta nem éhgyomri stb.).

A METABOLIKUS SZINDRÓMA ELŐFORDULÁSÁNAK, KLINIKAI JELLEGZETESSÉGEINEK VIZSGÁLATA A FELNÖTT MAGYAR LAKOSSÁG KÖRÉBEN

***(HÁZIORVOSI MORBIDITÁSI ADATGYŰJTÉS
PROGRAM)***

VIZSGÁLATI PROTOKOLL

RÉSZTVEVŐ SZERVEZETEK

DE OEC Népegészségügyi Kar, Megelőző Orvostani Intézet

DE OEC ÁOK, I. sz. Belgyógyászati Klinika

Magyar Diabetes Társaság

Sanofi-Aventis Zrt.

*Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat Baranya, Bács-Kiskun, Győr-
Moson-Sopron, Hajdú-Bihar, Heves, Komárom-Esztergom, Szabolcs-Szatmár-Bereg
és Zala Megyei Intézetei*

KUTATÁSVEZETŐK

Prof. Dr. Ádány Róza

Prof. Dr. Paragh György

Prof. Dr. Jermendy György

Dr. Széles György

Dr. Vokó Zoltán

CÍM

Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrum

Népegészségügyi Kar

Biostatistikai és Epidemiológiai Tanszék

4028 Debrecen Kassai u. 26/b

Tel/fax: 52/460-190

E-mail: gy.szeles@sph.dote.hu, z.voko@sph.dote.hu, szigethy@dote.hu

TARTALOMJEGYZÉK

TARTALOMJEGYZÉK	- 81 -
RÉSZTVEVŐK	- 82 -
DE OEC Népegészségügyi Kar, Megelőző Orvostani Intézet	- 82 -
ÁNTSZ Megyei Intézetei	- 82 -
Háziorvosok	- 86 -
A VIZSGÁLAT CÉLJA ÉS HASZNA	- 88 -
Célok	- 88 -
Haszon	- 88 -
HÁTTÉR	- 89 -
VIZSGÁLAT TÍPUSA	- 96 -
VIZSGÁLATI POPULÁCIÓ, MINTAVÉTEL	- 96 -
A forráspopuláció leírása	- 96 -
Mintanagyság, mintaválasztás	- 96 -
A vizsgálat formája	- 98 -
GYŰJTENDŐ ADATOK KÖRE	- 100 -
Azonosítást szolgáló adatok	- 100 -
Demográfiai adatok	- 101 -
Megbetegedési adatok, kezelési, gyógyszereszedési adatok	- 101 -
Fizikális és laboratóriumi vizsgálati adatok	- 101 -
Egészségmagatartási és szociális-gazdasági adatok	- 102 -
FELADATOK RÉSZLETEZÉSE	- 103 -
Háziorvosok	- 103 -
1. <i>Felkérés a vizsgálatban való részvételre és a beleegyező nyilatkozat aláírása</i>	- 103 -
2. <i>Kérdőívek kiosztása, begyűjtés, segítségnyújtás a kitöltésben</i>	- 104 -
3. <i>Vérnyomásmérés</i>	- 104 -
4. <i>Fizikális vizsgálat</i>	- 105 -
5. <i>Vérvétel</i>	- 105 -
6. <i>Adatszolgáltatás</i>	- 105 -
Megyei ÁNTSZ intézetek feladatainak részletezése	- 106 -
1. <i>Programkoordináció</i>	- 106 -
2. <i>Minőségellenőrzés</i>	- 107 -
DE OEC MOI, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Magyar Diabetes Társaság, Sanofi-Aventis Zrt.	- 107 -
1. <i>Vizsgálattervezés</i>	- 107 -
2. <i>A vizsgálat szakmai irányítása</i>	- 108 -
3. <i>Adatbevitel, adatkezelés</i>	- 108 -
4. <i>Az adatok statisztikai elemzése</i>	- 108 -
5. <i>Az eredmények közzlése</i>	- 108 -
6. <i>Forrásteremtés</i>	- 109 -
MINŐSÉGBIZTOSÍTÁS	- 110 -
Az adatkezelő programba épített minőségbiztosítási elemek	- 110 -
Célzott minőségbiztosítási ellenőrzések	- 110 -
A vizsgálati minta létrehozásának minőségellenőrzése	- 111 -
ADATKEZELÉS ÉS STATISZTIKAI ANALÍZIS	- 112 -
Adatkezelés	- 112 -
Statisztikai analízis	- 112 -
FELSZERELÉSI IGÉNY	- 114 -
Háziorvosok	- 114 -
Megyei ÁNTSZ intézetek	- 114 -
Megelőző Orvostani Intézet	- 114 -
KOMMUNIKÁCIÓS TERV	- 115 -
ÜTEMTERV	- 116 -
ETIKAI KÖVETELMÉNYEK	- 117 -
A VIZSGÁLAT KORLÁTAI	- 118 -
A diagnosztikus vizsgálatok elvégzése során felmerülő hibák	- 118 -
A részvétel visszautasításából eredő hibák	- 118 -
MELLÉKLETEK	- 120 -
IRODALOMJEGYZÉK	- Hiba! A könyvjelző nem létezik. -

RÉSZTVEVŐK

DE OEC Népegészségügyi Kar, Megelőző Orvostani Intézet

Szakmai felügyelők: Prof. Dr. Ádány Róza a DE OEC Népegészségügyi Kar, Megelőző Orvostani Intézet igazgatója, Prof. Dr. Jermendy György a Magyar Diabetes Társaság elnöke és Prof. Dr. Paragh György a DE OEC I. sz. Belgyógyászati Klinika igazgatója, Prof. Dr. Blaskó György a Sanofi-Aventis Zrt. képviselője

Program irányítói: Dr. Széles György és Dr. Vokó Zoltán, DE OEC Népegészségügyi Kar, Megelőző Orvostani Intézet, Biostatistikai és Epidemiológiai Tanszék

Program kutatási asszisztense: Szigethy Endre, DE OEC Népegészségügyi Kar, Megelőző Orvostani Intézet, Biostatistikai és Epidemiológiai Tanszék

Program statisztikusa: Dr. Kardos László, DE OEC Népegészségügyi Kar, Megelőző Orvostani Intézet, Biostatistikai és Epidemiológiai Tanszék

Program informatikai menedzser: Jenei Tibor, DE OEC Népegészségügyi Kar, Megelőző Orvostani Intézet, Biostatistikai és Epidemiológiai Tanszék

ÁNTSZ Megyei Intézetei

ÁNTSZ Baranya megyei intézete

Dr. Brázay László, megyei tiszti főorvos, a Vizsgálat megyei koordinátora, feladata a Vizsgálat szervezeti előkészítése, részvétel a tervezésben és az eredmények közlésében

Dr. Fekete Zsuzsanna, megyei koordinátor, feladata a Vizsgálat végrehajtásának az irányítása, kapcsolattartás a vizsgálat megyei minőségbiztosítási felelősével és informatikai felelősével, valamint a vizsgálat irányítóival

Schmidt Gabriella, megyei minőségbiztosítási felelős, feladata a háziorvosok adatszolgáltatásának minőségellenőrzése, kapcsolattartás a háziorvosokkal, a vizsgálat megyei koordinátorával és a vizsgálat irányítóival

Dr. Le Hung, megyei informatikai felelős, feladata az elsődleges adatkezelés, adatbevitel és informatikai feladatok, kapcsolattartás a háziorvosokkal, a vizsgálat megyei koordinátorával és a vizsgálat informatikai menedzserével

ÁNTSZ Bács-Kiskun megyei intézete

Dr. Városi Zsuzsanna, megyei tiszti főorvos, a Vizsgálat megyei koordinátora, feladata a Vizsgálat szervezeti előkészítése, részvétel a tervezésben és az eredmények közlésében

Dr. Lehoczki Károly, megyei minőségbiztosítási felelős, feladata a háziorvosok adatszolgáltatásának minőségellenőrzése, kapcsolattartás a háziorvosokkal, a vizsgálat megyei koordinátorával és a vizsgálat irányítóival

Szabóné Huszár Erika, megyei informatikai felelős, feladata az elsődleges adatkezelés, adatbevitel és informatikai feladatok, kapcsolattartás a háziorvosokkal, a vizsgálat megyei koordinátorával és a vizsgálat informatikai menedzserével

ÁNTSZ Hajdú-Bihar megyei intézete

Dr. Pásti Gabriella, megyei tiszti főorvos, a Vizsgálat megyei koordinátora, feladata a Vizsgálat szervezeti előkészítése, részvétel a tervezésben és az eredmények közlésében

Dr. Matolayné Szabó Éva, megyei koordinátor, feladata a Vizsgálat végrehajtásának az irányítása, kapcsolattartás a vizsgálat megyei minőségbiztosítási felelősével és informatikai felelősével, valamint a vizsgálat irányítóival

Dr. Kohut Zsuzsanna, megyei minőségbiztosítási felelős, feladata a háziorvosok adatszolgáltatásának minőségellenőrzése, kapcsolattartás a háziorvosokkal, a vizsgálat megyei koordinátorával és a vizsgálat irányítóival

Káplár Annamária, megyei informatikai felelős, feladata az elsődleges adatkezelés, adatbevitel és informatikai feladatok, kapcsolattartás a háziorvosokkal, a vizsgálat megyei koordinátorával és a vizsgálat informatikai menedzserével

ÁNTSZ Heves megyei intézete

Dr. Gombkötő György, megyei tiszti főorvos, a Vizsgálat megyei koordinátora, feladata a Vizsgálat szervezeti előkészítése, részvétel a tervezésben és az eredmények közlésében

Szeremi Mária, megyei koordinátor, feladata a Vizsgálat végrehajtásának az irányítása, kapcsolattartás a vizsgálat megyei minőségbiztosítási felelősével és informatikai felelősével, valamint a vizsgálat irányítóival

Dr. Szőkefalvi-Nagy Ildikó, megyei minőségbiztosítási felelős, feladata a háziorvosok adatszolgáltatásának minőségellenőrzése, kapcsolattartás a háziorvosokkal, a vizsgálat megyei koordinátorával és a vizsgálat irányítóival

Kovács István Zoltán, megyei informatikai felelős, feladata az elsődleges adatkezelés, adatbevitel és informatikai feladatok, kapcsolattartás a háziorvosokkal, a vizsgálat megyei koordinátorával és a vizsgálat informatikai menedzserével

ÁNTSZ Győr-Moson-Sopron megyei intézete

Dr. Paller Judit, megyei tisztí főorvos, a Vizsgálat megyei koordinátora, feladata a Vizsgálat szervezeti előkészítése, részvétel a tervezésben és az eredmények közlésében

Dr. Ág László, megyei minőségbiztosítási felelős, feladata a háziorvosok adatszolgáltatásának minőségellenőrzése, kapcsolattartás a háziorvosokkal, a vizsgálat megyei koordinátorával és a vizsgálat irányítóival

Hamburger István, megyei informatikai felelős, feladata az elsődleges adatkezelés, adatbevitel és informatikai feladatok, kapcsolattartás a háziorvosokkal, a vizsgálat megyei koordinátorával és a vizsgálat informatikai menedzserével

ÁNTSZ Komárom-Esztergom megyei intézete

Dr. Grosschmid Sándor, megyei tisztí főorvos, a Vizsgálat megyei koordinátora, feladata a Vizsgálat szervezeti előkészítése, részvétel a tervezésben és az eredmények közlésében

Brenner Ágnes, megyei koordinátor, feladata a Vizsgálat végrehajtásának az irányítása, kapcsolattartás a vizsgálat megyei minőségbiztosítási felelősével és informatikai felelősével, valamint a vizsgálat irányítóival

Dr. Csajági Sára, megyei minőségbiztosítási felelős, feladata a háziorvosok adatszolgáltatásának minőségellenőrzése, kapcsolattartás a háziorvosokkal, a vizsgálat megyei koordinátorával és a vizsgálat irányítóival

Vida Gergely, megyei informatikai felelős, feladata az elsődleges adatkezelés, adatbevitel és informatikai feladatok, kapcsolattartás a háziorvosokkal, a vizsgálat megyei koordinátorával és a vizsgálat informatikai menedzserével

ÁNTSZ Szabolcs-Szatmár-Bereg megyei intézete

Dr. Kósa Zsigmond, megyei tisztí főorvos, a Vizsgálat megyei koordinátora, feladata a Vizsgálat szervezeti előkészítése, részvétel a tervezésben és az eredmények közlésében

Zsitnyár Péter, megyei koordinátor, feladata a Vizsgálat végrehajtásának az irányítása, kapcsolattartás a vizsgálat megyei minőségbiztosítási felelősével és informatikai felelősével, valamint a vizsgálat irányítóival

Dr. Tokár Zsuzsanna, megyei minőségbiztosítási felelős, feladata a háziorvosok adatszolgáltatásának minőségellenőrzése, kapcsolattartás a háziorvosokkal, a vizsgálat megyei koordinátorával és a vizsgálat irányítóival

Paul Zsuzsanna, megyei informatikai felelős, feladata az elsődleges adatkezelés, adatbevitel és informatikai feladatok, kapcsolattartás a háziorvosokkal, a vizsgálat megyei koordinátorával és a vizsgálat informatikai menedzserével

ÁNTSZ Zala megyei intézete

Dr. Kvarda Attila, megyei tiszti főorvos, feladata a Vizsgálat szervezeti előkészítése, részvétel a tervezésben és az eredmények közlésében

Parragi Katalin, megyei koordinátor, feladata a Vizsgálat végrehajtásának az irányítása, kapcsolattartás a vizsgálat megyei minőségbiztosítási felelősével és informatikai felelősével, valamint a vizsgálat irányítóival

Dr. Menyhárt Ildikó, megyei minőségbiztosítási felelős, feladata a háziorvosok adatszolgáltatásának minőségellenőrzése, kapcsolattartás a háziorvosokkal, a vizsgálat megyei koordinátorával és a vizsgálat irányítóival

Horváth Gabriella, megyei informatikai felelős, feladata az elsődleges adatkezelés, adatbevitel és informatikai feladatok, kapcsolattartás a háziorvosokkal, a vizsgálat megyei koordinátorával és a vizsgálat informatikai menedzserével

Háziorvosok

Baranya megye

1. Dr. Oberling János
2. Dr. Princz János
3. Dr. Jóbi Anikó
4. Dr. Rajnai Gabriella
5. Dr. Taubert Karolin

Bács-Kiskun megye

1. Dr. Ádám András
2. Dr. Bíró Gáspár
3. Dr. Dull István
4. Dr. Gyuresik Klára
5. Dr. Hajdú Zoltán
6. Dr. Hamvas Imre
7. Dr. Molnár Márta
8. Dr. Nagy Magdolna
9. Dr. Vezendi Béla

Győr-Moson-Sopron megye

1. Dr. Molnár István
2. Dr. Szalai László
3. Dr. Pardi Éva
4. Dr. Patyi Olga

Hajdú-Bihar megye

1. Dr. Kiss Attila
2. Dr. Szerze Péter
3. Dr. Tálas Ágnes
4. Dr. Békési László
5. Dr. Oláh Csaba
6. Dr. Újhelyi István
7. Dr. Földes Iván
8. Dr. Szikora Miklós

Heves megye

1. Dr. Csábi László

2. Dr. Fülöp Tibor
3. Dr. Kertész Miklós
4. Dr. Nagy Éva
5. Dr. Nagy Krisztina
6. Dr. Román Sándor
7. Dr. Singlár Zoltán
8. Dr. Tóth Attila

Komárom-Esztergom megye

1. Dr. Török Endre
2. Dr. Bíró Mária Magdolna
3. Dr. Kálmán József
4. Dr. Hamvas József
5. Dr. Tutervai István
6. Dr. Bulhardt István
7. Dr. Gréczi Katalin
8. Dr. Hargitai Zoltán
9. Dr. Prigya Zsolt
10. Dr. Takács Ilona
11. Dr. Tímár Anna

Szabolcs-Szatmár-Bereg megye

1. Dr. Dobai Csilla
2. Dr. Dovalovszki Erzsébet
3. Dr. Együd Ágnes
4. Dr. File János
5. Dr. Gerzon László
6. Dr. Gulya Erzsébet
7. Dr. Harsányi Béla
8. Dr. Veres Attila

Zala megye

1. Dr. Venczel István
2. Dr. Németh László
3. Dr. Bódis István
4. Dr. Barabás Enikő
5. Dr. Literati-Nagy Ferenc
6. Dr. Lákovics Anna
7. Dr. Madarász Zsuzsanna
8. Dr. Hámori Zsolt
9. Dr. Percs Erika
10. Dr. Czipóth Magdolna
11. Dr. Baán Attila

A VIZSGÁLAT CÉLJA ÉS HASZNA

Célok

1. A metabolikus szindróma kialakulásának háttérében álló egyéni, ill. környezeti tényezők vizsgálata a Háziiorvosi Morbiditási Adatgyűjtési Program (HMAP)–ban résztvevő háziiorvosi praxisokhoz tartozó 20-69 éves felnőtt lakosság körében.
2. A vizsgálatba bevont megyék lakosságának kor- és nem szerinti eloszlása alapján képzett, véletlenszerűen kiválasztott, a magyar 20-69 éves felnőtt lakosságot reprezentáló vizsgálati populáción a metabolikus szindróma magyarországi prevalenciájának meghatározása.
3. A tünetegyüttes összetevőinek ellátásában alkalmazott kezelési protokollok feltérképezése: az ellátásba bevont szakemberek köre, a gyógyszeres és nem gyógyszeres terápiák jellegzetességei.
4. A magyar háziiorvosi gyakorlatban a metabolikus szindróma diagnózisában alkalmazott kritériumrendszerek használatának feltérképezése.

Haszon

1. Megbízható adatok állnak rendelkezésre a metabolikus szindróma gyakoriságát, valamint a diagnosztikus kritériumrendszerben szereplő összetevők előfordulását illetően.
2. Számszerűsíteni lehet, hogy milyen kapcsolat van a metabolikus szindróma és az egyéni (pl. biológiai tulajdonságok, magatartás, képzettség), illetve környezeti tényezők (pl. gazdasági, fizikai) között.
3. Feltárhatók a tünetegyüttes és összetevőinek ellátásában/gondozásában jellemzően használt gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelési módok, azok területi különbségei.
4. Lehetőség nyílik az egyéni veszélyeztetettség pontosabb becslésére és a metabolikus szindrómára hajlamosító genetikai eltérések gyakoriságának jellemzésére a magyar felnőtt lakosság esetében, mellyel tovább bővül az elvégezhető epidemiológiai vizsgálatok spektruma.
5. Megtalálhatjuk azokat a fokozott kockázatú mutációval rendelkező egyéneket, akiknél a káros környezeti hatások csökkentésével megelőzhető lehet számos multifaktoriális, környezeti és genetikai meghatározottsággal jellemezhető betegség és azok szövődményeinek kialakulása.

HÁTTÉR

A fejlett gazdasággal rendelkező ipari társadalmakban az életkörülmények jelentősen megváltoztak az utóbbi évszázadban. A hirtelen életmódváltás a népesség körében a fizikai aktivitás csökkenését, a magas energiatartalmú táplálékok bőséges fogyasztását, gyakori stresszhelyzeteket, legális drogok (alkohol, nikotin, koffein) egyre szélesebb körben és egyre fiatalabb életkorban történő fogyasztását eredményezte. E környezeti tényezők jelentős hatással vannak a lakosság egészségi állapotára.

Mindezek következtében az elhízás gyakoriságának növekedése járványszerű méreteket öltött a legtöbb fejlett országban – így hazánkban is – az elmúlt évtizedekben. A 2000-es Országos Lakossági Egészségfelmérés (OLEF) eredményei szerint a nők 27,9%-a volt túlsúlyos és 20,4%-a elhízott, ugyanezek az arányok férfiaknál 38,3%, illetve 18,4%.

A 2003-as OLEF adatai alapján a nők 29%-a, míg a férfiak 38%-a túlsúlyos. Minden ötödik felnőtt elhízottnak tekinthető.

Az elhízás különösen a visceralis – azaz hasi elhízási – forma esetében a kórosan átalakult zsírszövetnek kulcsszerepe van az inzulinrezisztencia kialakításában.

Molekulárbiológiai és epidemiológiai vizsgálatok eredményei igazolják, hogy a vázizomzatban, zsírsejtekben, a májban és a pancreas β -sejtjeiben olyan celluláris defektusok észlelhetők, amelyek a szénhidrát anyagcsere teljes zavarát eredményezik, következményesen hatással vannak a lipidmetabolizmusra is. A gátolt glukóztranszport és glukóztárolás mellett az inzulinreceptor működése is zavart szenved, csökken a vérellátás a végtagok izomzatában.

Az inzulinrezisztencia közvetve a lipidanyagcsere zavarát is eredményezi: a kóros mesenteralis zsírsejtekből szabad zsírsav (FFA) szabadul fel, amely a vázizomzatban a glukóztranszport-aktivitás gátló hatása révén, a glukóz inzulin jelenléte ellenére sem jut be a sejt belsejébe, így a vázizomzatban csökken a glikogénszintézis. A zsírszövetből szabad zsírsav áramlik a máj felé, ami elősegíti a májban a very low density lipoprotein (VLDL)-termelést és nő a trigliceridkoncentráció, lipidanyagcsere zavart okozva inzulinrezisztenciában. A magas triglicerid- és szabadzsírsav-szint gátolja az endotheliumban az áramlás mediálta vasodilatációt. Hyperinsulinaemiában Na^+ - és vízretenció, valamint fokozott értónus alakul ki, majd a szimpatikus aktivitás növekedése vasoconstrictiót idéz elő, így megjelenik a hipertónia két fő komponense: a térfogatnövekedése és a perifériás rezisztencia emelkedése.

A hipertónia, a hyperinsulinaemia, a szabad zsírsav önmagában is endotheldiszfunkciót okozó tényezők, de a kóros zsírsejtekből még más érkárosító citokinek és trombogén anyagok is felszabadulnak, melyek együttesen okozzák a kialakuló atherogen szövődményeket.

Eddigi vizsgálati eredmények alapján igazolt, hogy a hipertónia, az elhízás, a dyslipidaemia, a hyperinsulinismus és a csökkent glükóztolerancia (impaired glucose tolerance - IGT) a „jéghegy csúcsai” csupán, a mélyben a hyperinsulinaemia, inzulinrezisztencia rejtőzik. A látszólag szerteágazó klinikai tünetek közötti oki kapcsolatot Reaven ismertette 1988-ban a Banting-emlékelőadáson, és megalkotta a metabolikus szindróma koncepcióját.

A jelenlegi álláspont szerint a metabolikus szindróma sokarcú, számos komponensből álló tünetegyüttes. Sokan törekedtek a szindróma genetikai hátterének tisztázására, de önálló „X-szindróma” gén ma még nem ismert. Ugyanakkor a metabolikus szindróma egyes komponensei genetikai hátterének elemzése során számos pozitív összefüggést igazoltak az eddigi genetikai epidemiológiai vizsgálatok, melyek közül az egyik legnagyobb jelentőséggel a 2-es típusú diabetes mellitus (DM) bír.

Az elhízás szintén multifaktoriális eredetű, genetikai és környezeti tényezők együttes hatására jön létre. Homozigóta ikerpárban az örökletes tényező gyakorlatilag 100%-ban érvényesül. Az örökletes diabetogének elindítják, az elhízás fokozza az inzulinrezisztenciát.

A magasvérnyomás betegség kialakulásában a genetikai tényezők hatása jelentős. Az angiotenzinogén (AGT) és angiotenzin konvertáz enzim (ACE) gének terméke a renin-angiotenzin rendszer része, amely a szervezet só-, víz háztartásának és az érpálya állapotának szabályozásán keresztül részt vesz a vérnyomás beállításában. Az AGT gén Met235Tre mutációja esetén a géntermék (angiotenzin) mennyiségén keresztül kihat a szervezet vérnyomására. Irodalmi adatok alapján a mutáns allél emelkedett angiotenzin szinttel hozható összefüggésbe és bizonyos környezeti hatásokkal együtt emelkedett vérnyomás kialakításának hátterében áll. Az ACE gén inszerciós/deléciós polimorfizmusa esetén egy 287 bázispár hosszúságú DNS szakasz deléciója fokozza a szérum ACE aktivitását, amely fokozott angiotenzin I→angiotenzin II átalakulást eredményez, ami az aldoszteron szintézisének növekedésén keresztül fokozza a vese nátrium reabszorpcióját, amely ha tartósan fennáll, emelkedett vérnyomáshoz vezet.

Genetikai epidemiológiai adatok alapján a lipoprotein lipáz (LPL) enzimet kódoló gén két jellemző polimorfizmusa tehető felelőssé a LPL enzim koncentrációjának változásában. A Ser447Tre polimorfizmus során a nonsense mutáció eredményeképpen a fehérje lánc terminálódik, mely funkcióját veszített enzimet eredményez, ami fenotípusosan a triglicerid szint 8%-os átlagos csökkenésében nyilvánul meg. Kaukázusi populációban a heterozigóta

hordozók gyakorisága 17-20%. A LPL gén másik jellemző mutációja a Gly188Glu, mely az enzim aktivitását meghatározó dimerizációt csökkenti. A mutáció előfordulása kaukázusi populációban igen alacsony (0,04-0,2%), azonban genetikai epidemiológiai vizsgálatok alapján az enzim aktivitását 53%-kal csökkenti, következményesen a plazma triglicerid koncentrációját 78%-kal emeli, ami a szív- és érrendszeri megbetegedések kialakulásának kockázatát 4,9 szeresére fokozza.

Napjainkban elvégzett genetikai epidemiológia vizsgálatok a peroxiszóma proliferátor aktiváló receptor (PPAR) alpha gén Lys162Val missense mutációját egyértelműen a metabolikus X szindróma hátterében álló jellemző génváltozatként határozzák meg. Pozitív összefüggést lehet kimutatni a PPAR alpha zsírsav oxidáció, valamint a zsírsavnak az adipocitákban való tárolásának elősegítése között.

Számos adat szól amellett, hogy a szindróma, illetve annak egyik fontos biológiai reprezentánsa, az inzulinrezisztencia valamennyi etnikai csoportban megjelenik, változó frekvenciával. A szindróma elterjedtségére utaló adat lehet az észak-amerikai lakosság körében végzett reprezentatív felmérés, ahol az IGT előfordulását a 65 évesnél idősebb lakossággörében 30-40%-osnak találta. A különböző észak-Amerikába emigrált etnikai csoportok között a diabetes prevalenciája szignifikánsan nagyobb, mint az ott élő európai származású lakosságban. Tekintettel arra, hogy a kivándorlás zömmel a XIX. század második felében ment végbe, azaz jelenleg 4-5. generáció él ott, a környezeti tényezők szerepe feltehetően már alárendelt jelentőségű. Feltételezhető, hogy a magasabb diabetes prevalencia hátterében döntően genetikai okok állnak.

Az USA-ban a metabolikus szindróma prevalenciája 21,8% a 20 évesnél idősebb felnőtt lakosság körében, míg a 60 évnél idősebbek körében a gyakoriság 43,5%-os.

Magyarországon az eddig végzett szűrővizsgálati eredmények szerint a metabolikus szindróma az elhízott és/vagy hipertóniás egyének 68,5%-ban fordul elő.

Eriksson és munkatársai áttekintő közleményében kifejtett véleménye szerint az európai lakosság 25-35%-ban észlelhető metabolikus szindróma.

A kórkép népegészségügyi jelentősége hazánkban ismeretlen, vélhetően a lakosság jelentős részét érinti. Ismert tény, hogy a magyar lakosság körében a szív- és érrendszeri megbetegedések okozta korai (65 éves életkor előtti) halálozás az EU átlag háromszorosa mindkét nem esetében. A primer prevenció és a korai diagnózis egyszerű és könnyen kivitelezhető, a fokozott kockázatnak kitett egyének esetében kezdeti stádiumban az életmód megváltoztatásával a tünetek és a kórkép kialakulása megállítható ill. késleltethető, előrehaladottabb állapotban megfelelő kezeléssel megelőzhetőek a szív- és érrendszeri

katasztrófák bekövetkezett. A metabolikus szindróma, mint a szívérrendszeri megbetegedések legfontosabb meghatározó tényezője, gyakoriságát illetően jelenleg nem állnak rendelkezésre megbízható adatok Magyarországon. Ahhoz, hogy a nemzetközi viszonylatban igen kedvezőtlen szívérrendszeri betegségek miatti korai halálozást kedvezően befolyásoló a magas kockázatúakra irányuló hatékony prevenciós stratégiát tudjunk kidolgozni, elengedhetetlen, hogy meghatározzuk a fokozott kockázatnak kitettség gyakoriságát, és azonosítsuk meghatározó tényezőit, így jelen vizsgálat hiánypótlónak tekinthető.

A Háziorvosi Morbiditási Adatgyűjtés Program (HMAP)

A Háziorvosi Morbiditási Adatgyűjtés Program (HMAP) hazánkban az első reprezentatív igényű, nemzetközi elvárásokhoz igazított morbiditás regisztrációs/monitorozó program, amely a Debreceni Egyetem Népegészségügyi Iskola (DE-OEC NI) és az ÁNTSZ között 1997. november 1-jén létrejött együttműködési szerződés keretei között 1998 májusában indult el a DE-OEC NI és négy megyei ÁNTSZ intézet, illetve a csatlakozó háziorvosi praxisok részvételével. Az első fázisban szerzett tapasztalatok alapján és a program sikeréből kiindulva az adatgyűjtésnek az ország minél több régiójára történő kiterjesztése érdekében az elmúlt években további négy megye csatlakozott a programhoz. A programban résztvevő háziorvosokat a megyei intézetek vezetői, illetve programkoordinátorai választották ki, alapvető szempontnak tekintve, hogy a résztvevő praxisok az adott megyében található háziorvosi praxisokat településnagyság és geográfiai szempontból egyaránt reprezentálják.

A Háziorvosi Morbiditási Adatgyűjtés Program (HMAP) –ban gyűjtött morbiditási adatok feldolgozása során kapott eredmények azt mutatják, hogy a program indulásakor bevont négy megyében megyénkénti elemzést végezve a kiválasztott betegségek többségében, így a magasvérnyomás, a szélütés és a cukorbetegség esetében is, az idősebb korcsoportok felé haladva a betegségek gyakorisága a nyugati megyékben magasabb volt, mint a keleti megyékben.

A prevalencia elemzést korcsoportonként elvégezve, a magasvérnyomás prevalenciája a nyugati megyékben a 65-74 éves férfiaknál közel 50%-nak adódott, míg a keleti megyékben a 40%-ot sem érte el. A 65-74 éves nők esetében a magasvérnyomás gyakorisága meghaladta a 60%-ot a két nyugati megyében és Hajdú-Biharban, míg az ugyanezen korosztályba tartozó szabolcsi nők csak mintegy felének volt magasvérnyomása. Mind a négy megyében a magasvérnyomásban szenvedő nők aránya már 45 éves kortól magasabb a férfiakhoz viszonyítva.

A 45 éves és idősebb korosztályba tartozó férfiaknál a cukorbetegség gyakorisága szignifikánsan magasabbnak adódott a nyugati, mint a keleti megyékben. A legnagyobb különbséget a 65-74 éves korosztályban figyeltük meg, ahol a cukorbetegség gyakorisága 12% fölött volt a nyugati, ezzel szemben 8% alatt maradt a keleti megyékben. A női lakosságra vonatkoztatva a magas vérnyomás gyakoriságához hasonlóan Hajdú-Bihar megye a nyugati megyékkel közel azonos cukorbetegség prevalenciával jellemezhető, mindhárom megye 65-74 éves korosztályba tartozó női lakosainál a gyakoriság meghaladta a 12%-ot.

A program indulásakor megfigyelt keleti és nyugati országrészt képviselő megyék gyakorisági mutatói közötti különbség a legtöbb betegségnél a program kiterjesztését követően is megmaradt; Bács-Kiskun és Heves megyék a keleti, míg Baranya és Komárom-Esztergom a nyugati országrészt reprezentáló megyék lakossága körében mért prevalenciához hasonló értékeket mutatott.

Hasonlóan a prevalencia adatok elemzéséhez az új megbetegedések gyakoriságának meghatározására is sor került megyei szinten, 10 éves korcsoportos bontásban. A prevalencia adatok elemzésénél megfigyelt jelenség, miszerint a nyugati megyék idősebb korosztályaiban magasabb a betegségek gyakorisága, mint a keleti megyékben, nem minden megbetegedésnél volt érvényes az incidencia adatok esetében.

Az újonnan észlelt magasvérnyomás esetek gyakorisága jelentős eltérést mutat a megyék viszonylatában mind a férfiaknál, mind a nőknél, a legnagyobb mértékű különbség az 55-64 éves korosztályban figyelhető meg. Az 55 évesnél idősebb korcsoportokban a szabolcsi férfiak és nők körében a magasvérnyomás incidenciája másfél-kétszer nagyobb volt a többi megyéhez viszonyítva.

A cukorbetegség vonatkozásában kiugróan magas (23%/év) incidencia figyelhető meg az 55-64 éves Zala megyei férfiaknál, mely mintegy kétszerese a többi megyében – kivéve Szabolcs-Szatmár-Bereg megyét – élő hasonló korú férfiakhoz viszonyítva. A férfiaknál megfigyelt 55-64 éves korcsoportbeli incidencia kiugrás nemcsak a Zala, hanem a Szabolcs-Szatmár-Bereg, valamint a Győr-Moson-Sopron megyei nőket is érinti. A legalacsonyabb arányszámot mindkét nemnél Komárom-Esztergom és Bács-Kiskun megyékben találtuk szinte minden korosztályban.

A legtöbb megbetegedés incidenciája a HMAP indulásakor csatlakozott négy megyében 1999 óta nem mutat kedvező irányú változást, sőt néhány megbetegedésnél a gyakoriság változása igen kedvezőtlen.

Az új magasvérnyomás megbetegedés gyakoriságának 1999-től kezdődött csökkenő tendenciája a Győr-Moson-Sopron megyei 35-74 éves férfiaknál 2001/2002-ben megtört és minden vizsgált korcsoportban határozott emelkedést mutat. Mindenképpen kiemelendő, hogy a másik három megye középkorú férfiainál a megfigyelési időszak kezdetétől emelkedést mutat az új magasvérnyomás megbetegedés gyakorisága. Az 55-64 éves korcsoportban markáns regionális eltérés figyelhető meg 1999 és 2003 között a magasvérnyomás incidenciáját illetően.

A HMAP-ra épített Rejtett Morbiditás Vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy a rejtett magasvérnyomás betegség gyakorisága jelentősebb a keleti megye esetében, ahol mindkét nemben meghaladta a 10%-ot. A vizsgálat során Szabolcs-Szatmár-Bereg megyében felfedezett nagyobb mértékű rejtett morbiditás azt eredményezte, hogy a keleti megye lakosságánál az újonnan felfedezett esetekkel korrigált magasvérnyomás prevalencia magasabbnak adódott mindkét nem vonatkozásában. Fontos megemlíteni, hogy a keleti megyéből a HMAP-ban résztvevő háziorvosi praxisokhoz tartozó 55-64 éves magasvérnyomásban szenvedő férfi lakosainak 27, míg női lakosainak 17%-át e vizsgálat során tártuk fel. Zala megyében ezen értékek 16, illetve 10%-nak adódtak.

A cukorbetegség esetében a rejtett morbiditás mértéke rendkívül magas (az ismert esetek számának közel fele) a Zala megyében élő 55-64 éves férfiaknál, így az újonnan felfedezett esetekkel korrigált diabetes prevalencia érték igen magas, közel 18%. A rejtett cukorbetegség gyakorisága a keleti megyében csak a nők esetében volt magasabb. Mindkét megye férfi és női lakosságánál a korrigált diabetes prevalencia meghaladta a 14%-ot ebben a korosztályban. Mindenképpen kiemelendő, hogy a fent bemutatott becslések a rejtett morbiditás vizsgálatban újonnan feltárt esetek közül csak a definitív (éhgyomri vércukorszint $> 7,8$ mmol/l) cukorbetegséggel jellemezhető eseteket tartalmazzák. Mindkét megyében rendkívül magas volt az újonnan felfedezett cukorbetegségben szenvedő esetek aránya: Zala megyei cukorbeteg férfiak 29, nők 18, Szabolcs-Szatmár-Bereg megyei férfiak 24, míg a nők 26%-ánál a betegség nem volt ismert a háziorvos által.

Egy másik 2004-ben végrehajtott vizsgálat a hipertónia ellátás feltérképezését célozta a háziorvosi praxisokhoz tartozó 55-64 éves korosztályban, szervesen ráépülve a Rejtett Morbiditás Vizsgálat módszertanára és eredményeire. A vizsgálatban az RMV-ben közreműködött 35 háziorvosi praxis vett részt.

A vizsgálat eredményeit tekintve megállapítható, hogy alacsony a megfelelően beállított vérnyomással rendelkezők aránya, különösen férfiaknál, Szabolcs-Szatmár-Bereg megyében,

valamint nem megfelelő compliance-el bírók körében. A nők esetében a compliance kedvezőbb, különösen Zala megyében. Egyértelmű kapcsolat van a compliance és a sikeres vérnyomás beállítás között. A ritkább vérnyomásmérés csökkenti a sikeres vérnyomás beállítás esélyét. A társbetegségek jelenléte azonban nincs hatása a vérnyomás megfelelő beállítására.

A 60-64 éves hipertóniában szenvedőknek mintegy 35%-kal nagyobb az esélye az 55-59 évesekhez viszonyítva, hogy vérnyomásuk megfelelően van beállítva. A Zala megyében élő 55-64 éveseknek mintegy 30%-kal nagyobb az esélye a szabolcsiakhoz viszonyítva, hogy vérnyomásuk megfelelően van beállítva.

VIZSGÁLAT TÍPUSA

A prevalencia adatok gyűjtésére, valamint a tünetegyüttes és összetevőinek ellátásában/gondozásában jellemzően használt gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelési módok feltérképezésére, valamint egyes feltételezett kockázati tényezőkre vonatkozóan keresztmetszeti vizsgálatot végzünk.

VIZSGÁLATI POPULÁCIÓ, MINTAVÉTEL

A forráspopuláció leírása

Az alapsokaság a 2005. január 1-jén Magyarországon lakó 20-69 éves magyar állampolgárok. A forráspopulációt a HMAP-ban résztvevő nyolc megye (Baranya, Bács-Kiskun, Győr-Moson-Sopron, Hajdú-Bihar, Heves, Komárom-Esztergom, Szabolcs-Szatmár-Bereg és Zala) háziorvosi praxisaiba tartozó 20-69 éves férfi és női lakosság alkotja.

Mintanagyság, mintaválasztás

A vizsgálati minta tervezett elemszáma 2006 fő.

Ez a mintanagyság lehetővé teszi, hogy a metabolikus szindróma az International Diabetes Federation metabolikus szindróma kritériumrendszerében (IDF) foglaltak mellett, a National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP-III) és a Magyar Diabetes Társaság Metabolikus Munkacsoportja (MDT MM) kritériumrendszerében a legkisebb gyakorisággal bíró indikátor-paraméter, a kóros HDL-koleszterinszint korábbi vizsgálatok alapján becsült gyakoriságát (4,8%) 20-25%-os eltéréssel detektálhassuk, illetve a vizsgált gének polimorfizmusainak előfordulását meghatározhassuk a magyar felnőtt (20-69 éves) populációban.

A vizsgálati populáció a forráspopulációból véletlenszerűen kerül kiválasztásra. A vizsgálat mintavételi keretét a nyolc megye HMAP-ban résztvevő, vizsgálatra jelentkezett 65 praxisához tartozó, 20-69 éves (2005. december 31-i dátum alapján), nem intézményben élő személyek alkotják. A praxishoz tartozó, intézményben (szociális otthon stb.) élő betegek kizárása a mintavételt megelőzően a háziorvos által történik. A többlépcsős mintavétel első lépésében meghatározzuk a vizsgálatba bevont megyék lakosságának kor- és nem szerinti

eloszlása alapján képzett, megyei mintanagyságokat. Második lépésben egy adott megyében a részvételt vállaló háziorvosok praxisainak kor és nem szerinti eloszlása alapján meghatározzuk a praxisspecifikus mintanagyságokat. Harmadik lépésben történik a forráspopulációból történő cirkuláris szisztematikus véletlen mintavétellel a 2006 személy kiválasztása. Mivel előzetes tapasztalatok szerint a nem és a kor befolyásolhatja a felmérés célparamétereit, a praxison belüli kiválasztásnál nem és kor szerint arányos mintavételre törekszünk. Ennek legegyszerűbb, könnyen implementálható megoldása a cirkuláris szisztematikus mintavétel, amikor a praxishoz tartozó személyek nem és kor szerint előzetesen rendezett listáján minden x . személy kerül kiválasztásra. Az x ., az ún. kiválasztási intervallum a praxisnagyság és a hozzá tartozó mintanagyság hányadosaként számolható. Nem és kor szerint sorba rendezzük egy adott praxis betegeit, a két nem közül a férfiakat, illetve nemeken belül a fiatalokat sorolva előre, majd a praxislétszám alapján kiszámítjuk a kiválasztási intervallumot:

$$I = \frac{L}{n} = \frac{\text{A praxis 20 - 69 éves lakossága}}{\text{a praxishoz tartozó 20 - 69 éves mintanagyság}},$$

Ezt követően kijelöljük az 1 és L közötti véletlen számot (V). A V , $V+I$, $V+2I$, ..., $V+(n-1)*I$ lépések jelölik ki azokat a személyeket, akiket be kell választani a mintába. Mivel cirkuláris szisztematikus mintavételt használunk, az utolsó személyt újra az első követi a sorban, ha a lista végéhez érve még nem érjük el a szükséges n mintanagyságot.

A vizsgálati személyek tervezett száma a megyék lakosságának kor- és nem szerinti eloszlása alapján az alábbiak szerint alakul:

Baranya megye: 116 férfi, 121 nő;

Bács-Kiskun megye: 151 férfi, 162 nő;

Győr-Moson-Sopron megye: 129 férfi, 131 nő;

Hajdú-Bihar megye: 154 férfi, 162 nő;

Heves megye: 89 férfi, 99 nő;

Komárom-Esztergom megye: 92 férfi, 96 nő;

Szabolcs-Szatmár-Bereg megye: 159 férfi, 169 nő;

Zala megye: 86 férfi, 90 nő.

A vizsgálat formája

A metabolikus szindróma és komponensei diagnosztizálásához az IDF nemzetközi konszenzuson alapuló kritériumrendszerét használjuk (1. sz. táblázat).

1. sz. táblázat: A metabolikus szindróma IDF szerinti diagnosztikus kritériumrendszere

Centrális elhízás	Haskőrfogat: Férfiaknál: ≥ 94 cm Nőknél ≥ 80 cm
--------------------------	--

Az alább felsorolt körülmények és kóros eltérések közül további kettő jelenléte

Emelkedett trigliceridszint	≥ 1.7 mmol/L (150 mg/dL) vagy kezelésben részesül az emelkedett triglicerid szint miatt
Csökkent HDL-koleszterin szint	< 1.03 mmol/L (40 mg/dL) férfiaknál < 1.29 mmol/L (50 mg/dL) nőknél vagy kezelésben részesül a csökkent HDL-koleszterin szint miatt
Emelkedett vérnyomás	$\geq 130/85$ Hgmm vagy korábban diagnosztizált magasvérnyomás betegség miatti kezelés
Emelkedett vércukorszint	Éhgyomri vércukorszint ≥ 5.6 mmol/L (100 mg/dL) vagy kórelőzményben dokumentált 2-es típusú cukorbetegség

A kutatási projekt kiterjed annak vizsgálatára, hogy a különböző szervezetek által ajánlott diagnosztikus kritérium rendszerek alkalmazása mennyiben befolyásolja a gyakorisági becsléseket. A vizsgálat során az előbb említett IDF kritérium rendszer mellett az ATP-III kritériumrendszereket alkalmazzuk (2. táblázat)

2. sz. táblázat: A metabolikus szindróma ATP-III diagnosztikus kritériumrendszere

Vérnyomás érték	≥ 130/85 Hgmm
Elhízás (visceralis)	>102 cm fű >88 cm nő
Emelkedett éhomi vércukorszint (Glukózintolerancia / inzulinrezisztencia)	≥ 6,1 mmol/l (≥ 110 mg/dl)
Emelkedett trigliceridszint	≥ 1,7 mmol/l (≥ 150 mg/dl)
Csökkent HDL-koleszterin szint	< 1,03 mmol/l (<40 mg/dl) fű < 1,29 mmol/l (<50 mg/dl) nő
DIAGNÓZIS FELTÉTELE	5-ből három kockázati tényező jelenléte

A metabolikus szindróma háziorvosi praxisokban történő diagnosztikájában, gyógyszeres és nem gyógyszeres terápiájában használatos jellemző módszerek, protokollok, a kezelésben történő jellemző változások és azok okainak felmérése fizikális vizsgálattal, vérnyomásméréssel, laboratóriumi vizsgálatok, vizsgálati adatlap és kérdőív segítségével történik. A vizsgálatokat a Háziorvosi Morbiditási Adatgyűjtés Programban résztvevő mintegy 65 Baranya, Bács-Kiskun, Győr-Moson-Sopron, Hajdú-Bihar, Heves, Komárom-Esztergom, Szabolcs-Szatmár-Bereg és Zala megyei háziorvos végzi, a praxisukhoz tartozó 20-69 éves férfi és női lakosok körében.

A vérnyomásmérés standardizált higanyos vérnyomásmérőkkel, standard körülményeket biztosítva kerül kivitelezésre. A háziorvosi praxisokban található higanyos vérnyomásmérőket kalibrálást követően visszajuttatjuk a háziorvosokhoz, illetve abban az esetben, ha a vérnyomásmérő állapota nem teszi lehetővé annak hitelesítését, új, hitelesített higanyos vérnyomásmérőt bocsátunk a háziorvos rendelkezésére. A vérnyomásmérés után kerül sor a vizsgálati adatlap ide vonatkozó részének a kitöltésére.

A fizikális vizsgálat haskörfogat, testsúly és testmagasság mérésével, standardizált eszközök segítségével (lásd a feladatok részletezésénél) történik, melyet a háziorvos, illetve annak asszisztense végez el. A haskörfogat mérésére minden háziorvos számára egységes mérőeszközt biztosítunk és a mérés pontos technikájáról részletes tájékoztatást és képzést tartunk.

A metabolikus szindróma diagnózisának felállításához szükséges kóros lipidértékek (szérum-triglicerid; szérum-HDL-koleszterin), illetve a kóros éhomi vércukorérték meghatározása minden, a vizsgálatba kiválasztott személy esetében megtörténik függetlenül az említett kórformák fennállásától. Mindezekon túl a szívérrendszeri megbetegedések kockázatának szempontjából meghatározó jelentőséggel bíró egyéb laboratóriumi paraméterek is meghatározásra kerülnek (inzulin, CRP, kreatinin, húgysav, Se GOT, GPT, γ GT, alkalikus foszfatáz). A metabolikus szindróma fennállása esetén molekuláris genetikai vizsgálatokat végzünk, melyek során az AGT, ACE, LPL, PPAR alpha gének jellemző mutációinak gyakoriságát határozzuk meg.

A vérvételhez szükséges eszközöket a kutatást vezető bocsátják az orvosok rendelkezésére a vizsgálat kezdetét megelőzően. A laboratóriumi vizsgálatokat a debreceni Labexpert Kft. akkreditált laboratóriuma végzi. A genetikai vizsgálatokat a Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrum, Népegészségügyi Kar, Megelőző Orvostani Intézete végzi.

A vizsgálatban résztvevő egyének mindegyikétől önkitöltős kérdőív segítségével további adatokat gyűjtünk az alábbi témákban: vélt egészség, táplálkozási szokások, fizikai aktivitás, dohányzás, alkoholfogyasztás, iskolai végzettség, társadalmi/gazdasági/szociális helyzet, foglalkozás, pszichoszociális erőforrások, korlátozottság, családi anamnézis (2-es típusú DM, szív- és érrendszeri megbetegedések), terhességi cukorbetegség, születési súly.

GYŰJTENDŐ ADATOK KÖRE

Az adatgyűjtés, illetve a jelentés a vizsgálati adatlapon, illetve önkitöltős kérdőíven történik *(lásd melléklet)*. A vizsgálati adatlap struktúrája a hibalehetőségek minimalizálása érdekében a háziorvosok által már megszokott, a HMAP-ban alkalmazott forma adaptációja a jelen vizsgálat célkitűzéseire.

Azonosítást szolgáló adatok

A vizsgálati adatlapon a háziorvosi praxist az ÁNTSZ kód azonosítja. Egy adott praxison belül minden személyhez tartozik egy törzskartonszám. A vizsgálatban résztvevő személyének azonosítása nélkül a törzskartonszám és az ÁNTSZ kód segítségével az egy személyhez kötődő adatok összekapcsolhatók.

Demográfiai adatok

Demográfiai adatok közül csak a vizsgálati személy neme és a születési éve kerülnek jelentésre a vizsgálati adatlapon.

Megbetegedési adatok, kezelési, gyógyszereszedési adatok

A vizsgálatban a metabolikus szindróma és összetevőinek gyakoriságával, illetve a tünetegyüttes és összetevőinek ellátásában/gondozásában jellemzően használt gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelési módok feltérképezésével kapcsolatosan történik az adatgyűjtés.

A megyei intézet munkatársai a háziorvos rendelkezésére bocsátják a résztvevő praxisból kiválasztásra került törzskartonszámok listáját. Minden kiválasztott törzskartonszámhoz tartozik egy vizsgálati adatlap (*lásd melléklet*), amit a háziorvosnak az elvégzett vizsgálatok (vérnyomásmérés, fizikális vizsgálat, laboratóriumi vizsgálatok) eredményeinek ismeretében ki kell töltenie. Az adatlapon jelölni kell, hogy az adott személynél a vizsgálat időpontjában vagy azt megelőzően a metabolikus szindróma, illetve annak egyes összetevői (elhízás, hipertónia, glukóztolerancia, dyslipidaemia) fennállnak-e. Amennyiben már ismert esetről van szó, rögzíteni kell az adatlapon a diagnózist megállapító egészségügyi intézményt (háziorvos, szakrendelés, kórház, stb.), a diagnózis felállításának kritériumait és az annak érdekében elvégzett vizsgálatokat, az alkalmazott terápia részletes bemutatását (gyógyszeres és nem gyógyszeres egyaránt), a terápiába bevont szakemberek felsorolását (orvos-pszichológus-dietikus-diabetológus-gyógytornász), és az esetleges kontroll vizsgálatok időpontjait.

Fizikális és laboratóriumi vizsgálati adatok

A metabolikus szindróma diagnózisának megállapításához vérnyomásmérésre, antropometriai adatok (testsúly, testmagasság, haskörfogat) mérésére és vérvételre van szükség.

A háziorvosok a vérnyomás értékét standardizált vérnyomásmérés(ek)e)t követően állapítják meg (*lásd a Feladatok részletezése fejezetben*). A fizikális vizsgálat során mérni kell a haskörfogatot, a testsúlyt és a testmagasságot. A mért vérnyomás-, és antropometriai értékeket dokumentálni kell a vizsgálati adatlapon.

A glukóztolerancia, valamint a dyslipidaemia diagnózisának a megállapításához 6 ml éhgyomri vénás vér vételére van szükség. A vért a levételt követően legkésőbb 3 órán belül a minták elsődleges feldolgozását végző akkreditált laboratóriumba kell eljuttatni, ahol a

szérum szeparálása és a minták átmeneti tárolása történik. A levett vérmintákat a megyei ÁNTSZ intézetek gyűjtik be és biztosítják a minták elsődleges feldolgozását és tárolását.

A genetikai vizsgálatokhoz 6 ml EDTA-val alvadásgátolt vénás vér szükséges, amelyet szintén a minták elsődleges feldolgozását (fagyasztást) végző akkreditált laboratóriumba kell eljuttatni. A vizsgálat a perifériás limphocyták genomiális DNS mintáján történik.

A megyei akkreditált laboratóriumokban összegyűjtött mintákat a vizsgálatokat végző Labexpert Kft munkatársai szállítják el a laboratóriumi meghatározásokat végző akkreditált laboratóriumba, illetve a DE OEC Népegészségügyi Kar Megelőző Orvostani Intézetébe. A Labexpert Kft. akkreditált laboratóriuma végzi a szérum mintákból triglicerid, HDL-koleszterin, LDL-koleszterin, éhomi glukóz és inzulin, CRP, kreatinin, húgysav, GOT, GPT, γ GT, alkalikus foszfatáz koncentrációk meghatározása történik.

Azokban az esetekben, amikor a metabolikus szindróma diagnózisa igazolást nyer, a DE OEC Népegészségügyi Kar Megelőző Orvostani Intézetében genetikai vizsgálatok során meghatározzuk az AGT, ACE, LPL, PPAR alpha gének jellemző mutációinak gyakoriságát.

A vérvételt a háziorvosok vagy a háziorvosi praxisban dolgozó asszisztensek végzik.

A laboratóriumi eredményeket a vizsgálatot végző Labexpert Kft. visszajuttatja a háziorvosi praxisokba, ahol a háziorvos illetve annak asszisztense az adatokat átvezeti a vizsgálati adatlapra.

Egészségmagatartási és szociális-gazdasági adatok

A vizsgálatban résztvevő egyének mindegyikéről önkitöltős kérdőív segítségével további adatokat gyűjtünk az alábbi témákról: vélt egészség, táplálkozási szokások, fizikai aktivitás, dohányzás, alkoholfogyasztás, iskolai végzettség, társadalmi/gazdasági/szociális helyzet, foglalkozás, korlátozottság, társas támogatottság, családi anamnézis (DM, CVD), terhességi cukorbetegség, születési súly.

FELADATOK RÉSZLETEZÉSE

Háziorvosok

A háziorvosoknak hat feladatuk van, melyek az alábbi sorrendben teljesítendőek:

- 1.) a praxisukból a vizsgálati mintába beválasztott 20-69 éves lakosok felkérése a vizsgálatban való részvételre a Megelőző Orvostani Intézet által megküldött lista alapján,
- 2.) kérdőívek kiosztása, begyűjtése, segítségnyújtás a kitöltésben,
- 3.) vérnyomásmérés,
- 4.) fizikális vizsgálat lebonyolítása,
- 5.) vérvétel,
- 6.) adatszolgáltatás.

1. Felkérés a vizsgálatban való részvételre és a beleegyező nyilatkozat aláírása

A háziorvosok feladata, hogy a megyei intézetekhez eljuttassák azon személyek törzskartonszámát, akik a 2005.12.31. dátumnak megfelelően a 20-69 éves korcsoportba tartoznak. A háziorvosok feladata, hogy a Megelőző Orvostani Intézet munkatársai által elkészített tájékoztató levelet és kérdőívet a praxisukhoz tartozó, a vizsgálat irányítói által a törzskartonszám lista alapján előzetesen kiválasztott 20-69 éves férfiakhoz és nőkhez eljuttassa. A levél célja, hogy a lakosokat tájékoztassa a vizsgálat körülményeiről, céljairól, módszeréről és a várt eredményekről, mindezzel növelve a részvételi hajlandóságot. A vizsgálatban résztvevő háziorvosoknak a vérnyomásmérés, fizikális vizsgálat és a vérvétel tervezett időpontjait el kell küldeniük a megyei központba a vizsgálat minőségbiztosítási felelősének a nevére. A vérvétel időpontjáról a háziorvosnak egyeztetnie kell a megyei központ munkatársával a mintaszállítás megszervezése érdekében. A részvételi arányt növelendő, a háziorvosok feladata, hogy vagy személyesen ők vagy asszisztenseik otthonukban keressék fel azokat a praxisba tartozó személyeket, akik a megadott időpontban nem jelentek meg a rendelőben és végezzék el a szükséges vizsgálatokat. A metabolikus szindróma diagnózisának felállítása céljából elvégzendő vizsgálatokat (antropometriai vizsgálat, vérnyomásmérés, vérvétel) a háziorvos vagy a vizsgálatot megelőző képzésen résztvevő, praxisához tartozó asszisztens is elvégezheti. A vizsgálatban való részvételhez két beleegyező nyilatkozatot kell aláírni a résztvevőkkel. A résztvevő és a háziorvos által aláírt beleegyező nyilatkozatok közül az egyiket a résztvevő személynek át kell adni, míg a másik

aláírt nyilatkozatot a háziorvosnak jól zárható helyen öt évig kell tárolnia. A beleegyező nyilatkozatok aláírása nélkül sem a fizikális vizsgálat, sem a vérvétel, sem a kérdőívfelvétel nem végezhető el. A beleegyező nyilatkozatot és a kérdőívet a Megelőző Orvostani Intézet készíti el és továbbítja a megyei intézetek felé, akik eljuttatják azokat a háziorvosoknak.

2. Kérdőívek kiosztása, begyűjtés, segítségnyújtás a kitöltésben

A háziorvosok feladata, hogy a vizsgálatra jelentkező személyektől elkérjék a korábban átadott, kitöltött kérdőíveket. Amennyiben a kérdőív nem került kitöltésre és/vagy nem áll rendelkezésre, a háziorvos a nála lévő tartalék kérdőívekből átad egyet a vizsgált személynek, illetve szükség esetén segítséget nyújt annak kitöltésében. A kitöltött kérdőívek összegyűjtésére legkésőbb a laboratóriumi vizsgálat eredményének háziorvosi praxisba érkezéséig sor kell, hogy kerüljön. Az összegyűjtött kérdőíveket a vizsgálati adatlappal együtt kell a megyei ÁNTSZ intézetébe eljuttatni.

3. Vérnyomásmérés

A vérnyomásmérés a praxisokban található, hitelesített higanyos vérnyomásmérővel történik. Minden vizsgálatra jelentkező személynél – még az ismert hipertóniás betegeknél is – a vérnyomásmérést a délelőtt folyamán kell elvégezni, 8.00 és 13.00 óra között. Mivel a dohányzás, a kávé és alkoholfogyasztás, valamint az erőteljes fizikai munka a vérnyomás értékeket lényegesen befolyásolja, a kiválasztott személyeknek kiküldött tájékoztató levélben megkérjük őket arra, hogy e tevékenységeket a vizsgálatot megelőző egy órában mellőzzék. A vérnyomásmérés lebonyolítása előtt a páciensnek nyugodt körülmények között néhány percig ülnie kell olyan székben, mely a hát kényelmes alátámasztását biztosítja. A kar izmainak ellazult állapotban kell lenniük, a könyökhajlatnak a szív magasságában (4. intercostális tér) kell elhelyezkednie. A vérnyomásmérő mandzsetta szélessége 13-15 cm, míg a hossza 30-35 cm kell, hogy legyen. Vastagabb karú emberek esetében az előbb említettől nagyobb méretű mandzsettára lehet szükség ahhoz, hogy a kar teljes körfogatát átfogjuk. A mandzsettát a jobb karra kell felhelyezni és a pulzus eltűnéséhez képest mintegy 30 Hgmm-rel magasabbra kell rövid idő alatt gyorsan felfújni, majd lassan körülbelül 2 Hgmm/sec sebességgel le kell engedni. Ez idő alatt a brachiális artéria felé helyezett sztetoszkóp segítségével a Korotkoff hangokat kell azonosítani. Az a nyomásérték melynél az első hang hallható a szisztolés vérnyomásérték. A diasztolés vérnyomásértéket a sztetoszkópban hallható hang (V. fázis) eltűnése jelzi. Mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomást minden vizsgálatra jelentkező személynél egy napon két alkalommal egymást legalább 3 perccel követő mérés formájában

el kell végezni. A két különböző időpontban mért értékeket és azok időpontját a vizsgálati adatlapon fel kell tüntetni.

4. Fizikális vizsgálat

Az első vérnyomásmérés alkalmával fizikális vizsgálatot is el kell végezniük a háziorvosoknak a metabolikus szindróma kritériumrendszerében szereplő *centrális elhízás* észlelése céljából. A testsúly mérése a háziorvosi praxisokban található személyi mérlegek segítségével történik meg. A testsúly mérését lábbeli és felsőruházat levételét követően kell elvégezni. A testmagasság mérése szintén lábbeli nélkül történik, kihúzott háttal, egyenesen tartott fejjel a háziorvosi praxisokban található mérőeszköz segítségével. Haskörfogatot a csípőlapát felső pereme és az utolsó borda közé eső szakasz felezőjénél – a középső hónaljvonalban levő távolságot tekintve –, vízszintes síkban kell megmérni felsőruházat nélkül, kihúzott háttal, a hasfal bőrének benyomása nélkül, normál kilégzést követően. A méréshez a Megelőző Orvostani Intézet bocsátja rendelkezésre a mérőeszközt.

5. Vérvétel

A vérvételhez szükséges eszközök közül a vacutainer vérvételi csöveket a Megelőző Orvostani Intézet bocsátja a háziorvosok rendelkezésére.

A háziorvosoknak minden hét egy adott napjára – melyet előzetesen a megyei ÁNTSZ intézetek koordinátoraival egyeztettek – kell a vizsgálati személyeket behívni és elvégezni a vérvételt. A vizsgálatban való részvételt vállaló minden egyes személytől 6 ml EDTA-val alvadásgátolt és 6 ml natív éhgyomri vénás vért kell venni. A vérvételi csövekre rá kell ragasztani a DE NI munkatársai által rendelkezésre bocsátott, kinyomtatott a praxist azonosító ÁNTSZ kódot, valamint a vizsgálati személy törzskartonszámát tartalmazó címkéket. Az EDTA-val alvadásgátolt vérmintákat alapos, de kíméletes – az EDTA beoldódását biztosító – összerázás után a natív vérmintával együtt 3 órán belül a minták előzetes feldolgozását végző laboratóriumba kell juttatni, ahol a feldolgozást követően a minták átmeneti tárolása történik. A minták szállításáról a megyei ÁNTSZ intézet gondoskodik. Abban az esetben, ha a vérvétel és a vérnyomásmérés közvetlenül egymást követően kerül kivitelezésre, a vérvétel nem előzheti meg a vérnyomásmérést.

6. Adatszolgáltatás

A háziorvosok feladata az adatszolgáltatás a megyei ÁNTSZ intézetek felé. A háziorvosoknak a rendelkezésükre bocsátott 'Vizsgálati adatlapon' kell elküldeni a vérnyomásmérés, a

fizikális vizsgálat és a vérvétel eredményeit, a fennálló betegség típusával kapcsolatos információt, az elvégzett vizsgálatok időpontját, valamint az azonosító és demográfiai adatokat. Az adatlapra rá kell ragasztani a DE NI munkatársai által rendelkezésre bocsátott, kinyomtatott a praxist azonosító ÁNTSZ kódot, valamint a vizsgálati személy törzskartonszámát tartalmazó címkéket. Az adatszolgáltatás egyszerűsítése miatt az egy páciensre vonatkozó összes eredményt meg kell várni, és csak ezután kell elküldeni a vizsgálati adatlapot a megyei központba.

Megyei ÁNTSZ intézetek feladatainak részletezése

A vizsgálat megyei központjainak fő funkciói:

- 1) Programkoordináció
- 2) Minőségellenőrzés

1. Programkoordináció

A megyei ÁNTSZ intézetek koordinációs funkcióit az alábbi feladatok teljesítésén keresztül látja el:

- Az adott megyébe tartozó, vizsgálatban résztvevő háziorvosokkal való folyamatos kapcsolattartás.
- Megszervezi a háziorvosi praxisok adattovábbítását.
- A vizsgálatban résztvevő háziorvosi praxisokban használt higanyos vérnyomásmérők összegyűjtése, hitelesítése és annak a háziorvosokhoz történő visszajuttatása.
- Egyeztet a háziorvosokkal a vérvételek időpontját illetően.
- A központok feladata a vizsgálati minták szállítása az átmeneti tárolást végző megyei akkreditált laboratóriumba. A megyei központok a vizsgálatban résztvevő háziorvosokkal egyeztetett napokon biztosítják a vérminták megyei laboratóriumba szállítását. A háziorvostól két darab vacutainer csőben 12 ml vér érkezik: 6 ml EDTA-val alvadásgátolt vér és 6 ml natív vér. Az EDTA-val alvadásgátolt vért 15 ml-es műanyag csavaros (sárga kupakos) csövekben centrifugálás nélkül fagyasztócímkével ellátva, fagyasztva (legalább -20°C-on, de lehetőség szerint -86°C-on) kell tárolni. A natív vérmintákat le kell centrifugálni és a szeparált szérumot -20°C-on szintén fagyasztva, fagyasztócímkével ellátva kell tárolni a laboratóriumi elemzést végző intézetbe történő szállításig. A

műanyag csöveket és a fagyasztócímkéket a Megelőző Orvostani Intézet biztosítja az előzetes feldolgozást végző laboratóriumok részére.

- Biztosítja a háziorvosok által beküldött adatlapok és kérdőívek fogadását, illetve azok praxisonként zárható helyen való tárolását.
- Megszervezi a vizsgálat irányítói és a résztvevő háziorvosok részvételével a vizsgálat indítása előtt tartandó, tájékoztató és oktatási célú megbeszélést.
- A vizsgálat időtartama alatt felmerülő, helyi problémákat haladéktalanul jelzik a vizsgálat irányítóinak.

2. Minőségellenőrzés

A megyei központ minőségbiztosítási felelőse két alkalommal célzott ellenőrzést hajt végre a vizsgálatban résztvevő, és az adott megyébe tartozó valamennyi háziorvosnál. Az ellenőrzés kiterjed a vérvételi, vérnyomásmérési, fizikális vizsgálatra vonatkozó protokoll betartásának és az adatlap megfelelő kitöltésének, valamint a jelentett páciensek közül véletlenszerűen kiválasztott 2 személy háziorvosi dokumentációjának vizsgálatára.

DE OEC Megelőző Orvostani Intézet, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Magyar Diabetes Társaság, Sanofi-Aventis Zrt.

Feladataik az alábbiak:

1. vizsgálattervezés,
2. a vizsgálat szakmai irányítása,
3. adatbevitel, adatkezelés
4. az adatok statisztikai elemzése,
5. az eredmények közzlése,
6. forrásteremtés.

1. Vizsgálattervezés

A DE OEC Megelőző Orvostani Intézet Biostatistikai és Epidemiológiai Tanszék feladata a vizsgálati protokoll részletes kidolgozása és annak egyeztetése a DE OEC I. sz. Belgyógyászati Klinika, a Magyar Diabetes Társaság, a Sanofi-Aventis Zrt., valamint a résztvevő megyei ÁNTSZ intézetek vezetőivel. A protokollban megfogalmazott feladatoktól

és azok módszertanától való eltérés csak a vizsgálat szakmai irányításáért felelős személyek írásos beleegyezése esetén lehetséges.

2. A vizsgálat szakmai irányítása

A Háziorvosi Morbiditási Adatgyűjtés Programban a vizsgálat szakmai felügyelői, irányítói, valamint a jelen vizsgálatban is résztvevő megyei intézetek és azok dolgozóival kialakult jó munkakapcsolat a jelen vizsgálat sikerének egyik kulcsa. A Megelőző Orvostani Intézet a vizsgálatban résztvevő összes ÁNTSZ megyei intézet rendelkezésére bocsátja a haskőrfogat mérésére használt mérőeszközt, valamint az adatok/eredmények jelentéséhez szükséges nyomtatványokat. Az Iskola feladata a vizsgálatok (vérnyomásmérés, fizikális vizsgálat, vérvétel) előtti képzés megszervezése és lebonyolítása, melynek célja az eszközös vizsgálatok standard körülmények közötti kivitelezésének biztosítása, valamint tájékoztatás a háziorvosok adattovábbítását illetően.

3. Adatbevétel, adatkezelés

A metabolikus szindróma előfordulásának, diagnózisának, terápiájának vizsgálata adatállományának kezeléséhez egy, a HMAP-ban már jól bevált adatkezelő software-hez kapcsolódó új alegység kerül kifejlesztésre. A vizsgálatban résztvevő praxisok törzsadatai már szerepelnek az adatkezelő software-ben, így azok ismételt felvitele szükségtelen. A háziorvos által beküldött vizsgálati adatlapokon szereplő minden adatot (kivéve a praxisok törzsadatait) be kell vinni az újonnan készített alegységbe.

4. Az adatok statisztikai elemzése

A vizsgálat során képződött adatok elemzését a Megelőző Orvostani Intézet Biostatistikai és Epidemiológiai Tanszékének munkatársai végzik. Részletesebb leírást lásd az *'Adatkezelés és statisztikai analízis'* fejezetben.

5. Az eredmények közzélése

A DE OEC Megelőző Orvostani Intézet, I. sz. Belgyógyászati Klinika, a Magyar Diabetes Társaság, a Sanofi-Aventis Zrt. és a megyei ÁNTSZ intézetek feladata, hogy a vizsgálat eredményeit megismertesse a résztvevő háziorvosokkal, a lakossággal és az egészségpolitikusokkal. A vizsgálat szakmai felügyelőinek és irányítóinak feladata, hogy az eredményeket mind hazai, mind nemzetközi konferenciákon ismertesse. További feladata a Megelőző Orvostani Intézetnek, hogy hazai és nemzetközi tudományos folyóiratokban

közlje a vizsgálat eredményeit. Egy-egy közlés első szerzője az a személy, aki a vizsgálat szakmai felügyelőivel és irányítóival való egyeztetést követően a közleményt megírja. Társszerzők a vizsgálat irányításában, szervezésében, eredményeinek értékelésében és interpretálásában aktívan résztvevő személyek. A vizsgálat szakmai felügyelőinek és irányítóinak joga, hogy a programmal kapcsolatos bármelyik közleménynek társszerzői legyenek, s joguk és kötelességük a közlemény kéziratának alapos revíziója. A közlemények köszönetnyilvánítási részében fel kell tüntetni az adatszolgáltatást végző háziorvosok nevét, akik speciális (adott praxist kiemelten érintő) közlemények esetében társszerzői joggal rendelkeznek.

Minden egyéb kérdésben a Debreceni Egyetem publikációs etikai kódexének előírásai követendők.

6. *Forrásteremtés*

A vizsgálat költségeit az NKFP-1/0003/2005 számú NKFP pályázatból, valamint a Magyar Diabetes Társaság 10 M Ft és a Richter Gedeon Rt. 1 M Ft. támogatásából fedezzük. A vizsgálati minták szállításával kapcsolatos költségeket a résztvevő megyei ÁNTSZ intézetek saját keretükből fedezik.

MINŐSÉGBIZTOSÍTÁS

Az adatkezelő programba épített minőségbiztosítási elemek

- Az adatkezelő programba csak a Háziiorvosi Morbiditási Adatgyűjtés Programban definiált ÁNTSZ kódú háziiorvosi praxissal kapcsolatosan vihető be adat.
- Kategorikus változók esetén csak létező kategóriák, folytonos változók esetén pedig csak bizonyos tartományba eső értékek bevitelét teszi lehetővé a program.
- A vérnyomásmérések dátuma meg kell, hogy egyezzen az adatfelvétel dátumával, valamint az I/A és I/B mérések dátumának meg kell egyeznie.
- Abban az esetben, ha az adatlapon a 4., 12., 20., 28., és 37. kérdésekre adott válasz kódja „1” a gyógyszerterápiát kitöltése kötelező.
- A 38., 39., és 40. kérdések akkor és csak akkor kerülhetnek kitöltésre, ha a 8.vagy 16.vagy 32.vagy 24. kérdésekre adott válasz kódja „1”.
- A gyógyszeres kezelés kezdetének dátuma nem lehet későbbi, mint az adatfelvétel dátuma.
- A metabolikus szindróma és egyes komponensei diagnózisának megállapítása céljából végrehajtott vizsgálatok időpontja nem lehet későbbi, mint az adatfelvétel dátuma.

Célzott minőségbiztosítási ellenőrzések

A megyei központ minőségbiztosítási felelőse célzott ellenőrzést hajt végre a vizsgálatban résztvevő és az adott megyébe tartozó valamennyi háziiorvosnál. Az ellenőrzés kiterjed a vérnyomásmérés, fizikális vizsgálat és a vérvétel protokoll szerinti betartásának, valamint a jelentett páciensek közül véletlenszerűen kiválasztott 2 személy háziiorvosi dokumentációjának a vizsgálatára. A vizsgálatban résztvevő háziiorvosoknak a vérnyomásmérés és a vérvétel tervezett időpontjait el kell küldeniük a megyei központba a vizsgálat minőségbiztosítási felelősének a nevére. A megyei minőségbiztosítási felelős a megadott időpontok közül véletlenszerűen kiválaszt két alkalmat, amikor a célzott ellenőrzést végrehajtja. Így minden háziiorvos kétszer esik át ellenőrzésen a vizsgálat teljes időtartama alatt. Az ellenőrzéseket a kitöltött és aláírt Minőségellenőrzési adatlapok másolatainak a vizsgálat irányítóhoz történő eljuttatásával igazolja a megyei minőségbiztosítási felelős. Az adatlapok eredeti példányait a megyei központban kell megőrizni. Abban az esetben, ha egy háziiorvosnál többszöri konzultációt követően is sorozatosan hibás adatszolgáltatás fordul elő,

a megyei minőségbiztosítási felelős ezt jelzi a megyei koordinátor felé, aki az esetről tájékoztatja a vizsgálat irányítóit, akik a vizsgálat szakmai felügyelőjével konzultálva megtagadhatják a tiszteletdíj kifizetését és kizárhatják a háziorvost a további adatszolgáltatásból, súlyosabb esetben a Háziorvosi Morbiditási Adatgyűjtés Programból is.

A vizsgálati minta létrehozásának minőségellenőrzése

A megyei intézetek minőségellenőrei ellenőrzést végeznek a vizsgálatba bevonni kívánt, de részt nem vevő személyek egy részénél. A vizsgálat célja annak felderítése, hogy az illetékes háziorvos megtett-e mindent a kérdéses személyek vizsgálatba történő bevonása érdekében. Az ellenőrzésbe bevonandó személyek azonosításához szükséges praxis azonosító számokat és törzskarton számokat a Megelőző Orvostani Intézet adja meg a megyei intézetek számára.

ADATKEZELÉS ÉS STATISZTIKAI ANALÍZIS

Adatkezelés

A háziorvosok a Vizsgálati adatlapokat heti rendszerességgel küldik a megyei ÁNTSZ intézetbe. A postai úton eljuttatott vizsgálati adatlapokon nem található olyan adat vagy információ melynek felhasználásával a háziorvoson kívül bárki képes lenne egy adott praxishoz tartozó személyt azonosítani. A vizsgálat megyei központjai a vizsgálati adatlapokat, kérdőíveket idegen személyek számára nem hozzáférhető, jól zárható helyen tárolják, azokat havi rendszerességgel a felmérés vezetőjének eljuttatják. A beküldött minőségellenőrzési adatlapok eredeti példányát szintén jól zárható helyen tárolják a megyei ÁNTSZ intézetekben. Az elküldött adatlapok és kérdőívek rögzítése a Megelőző Orvostani Intézetben történik, ahol az adatokból részben a központi számítógép merevlemezére, részben külső adathordozóra biztonsági másolat készül. Az adathordozókat, valamint a megyei központok által eljuttatott minőségellenőrzési adatlapok másolati példányait a vizsgálat irányítói jól zárható helyen tárolják. A Népegészségügyi Iskola központi server-én tárolt adatok csak a vizsgálat szakmai felügyelője, irányítói, informatikai menedzsere és statisztikusa számára hozzáférhetők. Az adatok védelmének további biztosítéka, hogy a Népegészségügyi Iskola épületébe csak mágneskártyával és saját kóddal rendelkező személyek juthatnak be.

Statisztikai analízis

A vizsgálati adatlapok és a kérdőívek adattartalmának megfelelő adatbázisokat a praxisazonosító és a törzskartonszám alapján egyesíteni kell. A nem egyesíthető rekordokról hibajegyzék készül. Az egyesített adatbázis személyenként tartalmazza a vizsgálati alanyok alapadatait (megye, praxis, törzskartonszám, születési év), a metabolikus szindróma és komponenseinek státuszát. Minden változóról érték- ill. tartományellenőrzés, az egész adatbázisról konzisztencia-ellenőrzés készül. A feltárt hibák közül a javíthatók – jegyzőkönyvezés mellett – kijavításra kerülnek, a nem javíthatók és az egyesítési hibajegyzék visszajelzésre kerül az adatkezelési folyamat előző állomásának, ahol megtörténik a hibák javítása vagy továbbítása az adatkezelési folyamat még korábbi állomására. A végleg javíthatatlan hibás bejegyzések az adatbázisban "hiányzó érték" bejegyzésre cserélődnek, a végleg nem egyesíthető rekordokat az egyesített adatbázis nem tartalmazhatja. Az ellenőrzési

folyamat során olyan kimutatások készülnek, amelyek egyben a változók alapvető statisztikai leírását is megadják.

Az elemzéshez a Stata programcsomagot, míg a grafikus ábrázoláshoz a Stata és az Excel programot használjuk.

FELSZERELÉSI IGÉNY

Háziorvosok

A háziorvosok adatszolgáltatásához szükséges vizsgálati adatlapot, a kérdőívet és a vérvételhez szükséges eszközöket a Megelőző Orvostani Intézet bocsátja a vizsgálatban résztvevő háziorvosok rendelkezésére.

Megyei ÁNTSZ intézetek

A megyei intézeteknek a feladatkörükből adódóan a minőségellenőrzési feladatok elvégzéséhez szükséges adatlapokra van szükségük. A minőségellenőrzési adatlapokat szintén a Népegészségügyi Iskola bocsátja az intézetek rendelkezésére.

Megelőző Orvostani Intézet

A *Háziorvosi Morbiditási Adatgyűjtés Program* adatbázisának kezelését jelenleg a Népegészségügyi Iskola központi serverén végzik, mely alkalmas a jelen vizsgálatban képződött adatok tárolására és feldolgozására is. Az adatok feldolgozásához és interpretálásához szükséges számítógépes programcsomagok a Megelőző Orvostani Intézetben rendelkezésre állnak.

KOMMUNIKÁCIÓS TERV

A háziorvosokkal a közvetlen kapcsolatot a vizsgálat megyei koordinátorai és minőségbiztosítási felelősei tartják. Indokolt esetben a háziorvosok közvetlenül a Vizsgálat irányítóival illetve a vizsgálat informatikai menedzserével lépnek kapcsolatba.

A megyei központok koordinátorai, minőségbiztosítási és informatikai felelősei közötti mindennapi munkakapcsolat lehetővé teszi a vizsgálat lebonyolítása során felmerülő problémák azonnali megoldását.

A megyei központok koordinátorai közvetlen és folyamatos kapcsolatot tartanak fenn a vizsgálat irányítóival. Az informatikai problémák megoldása végett a megyei informatikai felelős folyamatos kapcsolatot tart fenn a vizsgálat informatikai menedzserével.

A vizsgálat kezdését megelőzően vizsgálatindító megbeszélésre kerül sor a megyei intézetekben. Ezen a megbeszélésen kerül sor a vizsgálat bemutatására és a vérnyomásmérés, valamint a vérvétel standard körülmények közötti kivitelezését biztosító oktatásra. A megbeszélésen részt vesznek a vizsgálat szakmai felügyelői, irányítói, informatikai menedzsere, a megyei intézeteknek a jelen vizsgálatban dolgozó munkatársai, valamint a háziorvosok és asszisztenseik.

A Vizsgálat lezárását követően zárókonferenciára kerül sor a megyei intézetekben, ahol a háziorvosok, valamint a vizsgálatban résztvevő kutatók részvételével ismertetésre kerülnek a vizsgálat eredményei, tapasztalatai, illetve minden a vizsgálatban résztvevő háziorvos személyre szólóan megkapja a praxisára vonatkozó eredményeket.

ÜTEMTERV

		2006.												2007							
	Feladat/tevékenység	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.	IX.	X.	XI.	XII.	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.
1.	ELŐKÉSZÍTÉS																				
1.1.	Vizsgálattervezés																				
1.2.	Szakmai konzultáció																				
1.3.	Vizsgálatindító megbeszélés, oktatás																				
1.4.	Vizsgálathoz szükséges eszközök és nyomtatványok postázása																				
2.	LEBONYOLÍTÁS																				
2.1.	Vérnyomásmérés, vérvétel, fizikális vizsgálat																				
2.2.	Vizsgálati adatlapok eljuttatása a megyei központokba																				
2.3.	Minőségellenőrzések végrehajtása																				
2.4.	Adatbevitel és adatkezelés																				
3.	ADATELEMZÉS, ÉRTÉKEKÉLÉS																				
3.1.	Statisztikai analízis																				
4.	ZÁRÓKONFERENCIA, EREDMÉNYEK TERJESZTÉSE																				
4.1.	Zárókonferencia																				
4.2.	Hazai, nemzetközi konferenciákon való részvétel, lakossági fórumok, tájékoztató kiadványok szerkesztése																				

ETIKAI KÖVETELMÉNYEK

A vizsgálatban résztvevő személyek mindegyike a vizsgálatot megelőzően tájékoztató levelet kap, amiben a vizsgálat rövid leírása található, illetve egy beleegyező nyilatkozatot ír alá, melyben szándékát fejezi ki a vizsgálatban való részvételre.

Minden olyan személy, akinél a vizsgálat során kerül diagnosztizálásra a metabolikus szindrómája vagy annak valamely alkotóeleme, további vizsgálaton esik át és kezelésben részesül.

A vizsgálat biztosítja a résztvevő személyek teljes anonimitását. A vizsgálati dokumentumok, valamint az adatbázis csak a vizsgálatban résztvevő kutatók számára válik hozzáférhetővé.

A vizsgálat a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Tudományos Tanács Kutatásetikai Bizottságának engedélyével kerül lebonyolításra. Minden egyéb kérdésben a Debreceni Egyetem vizsgálati etikai kódexének előírásai az irányadók.

A VIZSGÁLAT KORLÁTAI

A diagnosztikus vizsgálatok elvégzése során felmerülő hibák

A vizsgálat validitásának egyik legmeghatározóbb eleme a vérnyomásmérés, a vérvétel és a fizikális vizsgálat standard, azaz minden háziiorvosi praxisban ugyanolyan módon történő kivitelezése. Az ebből adódó torzítás kiküszöbölésére a vizsgálat kezdetét megelőzően a vizsgálatban résztvevő háziorvosoknak és asszisztenseiknek oktatáson kell részt venniük, ahol elsajátítják a vizsgálatokkal szemben támasztott alapvető módszertani elvárásokat. A vérnyomásmérés kivitelezése a WHO ajánlások figyelembevételével történik (biztosítva ezzel a vizsgálat eredményének nemzetközi összehasonlíthatóságát), míg a vérvétel és a fizikális vizsgálat az orvosi praxis szakmai szabályai szerint történik. Az előadások keretében elhangzott képzési anyagot minden háziorvos nyomtatott, könnyen használható formában is megkapja. A kiadvány vázlatos formában tartalmazza a vizsgálatok elvégzésének egyes lépéseit és megfelelő módszertanát, melyek betartása elengedhetetlen a vizsgálat eredményének hitelessége szempontjából.

A metabolikus szindróma meghatározó tényezőivel kapcsolatos adatok gyűjtését önkitöltős kérdőív segítségével végezzük. Az adatok hitelessége nagymértékben függ a kiválasztott vizsgálati személyek motiváltságától, melyet hivatott biztosítani a háziorvosok által kiküldött tájékoztató levél. Mindezek mellett a háziorvos vagy asszisztense a vizsgálat kezdetét megelőző oktatás során megismeri az önkitöltős kérdőív felépítését és tartalmát, így a kérdőív kitöltése során esetlegesen felmerülő problémákat hatékonyan tudja orvosolni. A jelen vizsgálatban használt önkitöltős kérdőív egy korábbi HMAP-ra épülő felmérésben kidolgozott és tesztelt eszköz továbbfejlesztett változata. A vizsgálatot megelőző oktatás mellett a megyei minőségbiztosítási felelősök által végrehajtott célzott minőségellenőrzési vizsgálatok is az eredmények megbízhatóságát hivatottak biztosítani.

A részvétel visszautasításából eredő hibák

A vizsgálatban résztvevő háziorvosok a Tájékoztató levél kiküldésével időben értesítik a praxisukhoz tartozó, mintába beválasztott 20-69 éves lakosokat a vizsgálatról. A Tájékoztató levél röviden leírja a vizsgálat céljait, megindokolja annak szükségességét, vázolja módszertanát és a várt eredményeket, valamint kihangsúlyozza a résztvevők személyes adatainak titkosságát. Ennek ellenére várhatóan bizonyos mértékű torzítást fog eredményezni a nyolc megye háziiorvosi praxisaiban észlelhető válaszmegtagadás. E torzítás

minimalizálásának egyik biztosítéka a háziorvos vagy az asszisztense és a praxisába tartozó személyek között régóta fennálló kapcsolat, a személyes adatok titkosságának garantálása, valamint a vizsgálat lebonyolítását végző kutatócsoport és az adatszolgáltatást végző háziorvosok között kialakult folyamatos munkakapcsolat. Mindezek mellett a nagyobb részvételi arányt biztosítandó, a háziorvos vagy asszisztense az otthonában keresi fel a praxisba tartozó személyt és végzi el a vérnyomásmérést, valamint a vérvételt, abban az esetben, ha a felkért időpontban a páciens nem jelenik meg a rendelőben.

A korábbi vizsgálatokban tapasztalt válaszmegtagadási arányból kiindulva a mintaválasztás során a tervezett minta nagyságát 30%-kal megnöveljük, és az ennek megfelelő számú törzskartonlistát juttatjuk el a háziorvosnak. A háziorvosokat arra kérjük, hogy tegyenek meg mindent annak érdekében, hogy praxisukhoz allokált mintanagyságot teljesítsék.

MELLÉKLETEK

- I. Tájékoztató levél**
- II: Beleegyezési nyilatkozat**
- III. Minőségellenőrzési adatlap**

I. Tájékoztató levél

Tisztelt Hölgyem/Uram!

Örömmel tájékoztatjuk, hogy a Debreceni Egyetem OEC Megelőző Orvostani Intézete az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat, Debreceni Egyetem OEC I. sz. Belgyógyászati Klinika, a Magyar Diabetes Társaság, a Sanofi-Aventis Zrt. évtizedes lemaradást pótolva Baranya, Bács-Kiskun, Győr-Moson-Sopron, Hajdú-Bihar, Heves, Komárom-Esztergom, Szabolcs-Szatmár-Bereg és Zala megyék néhány háziorvosi praxisában a metabolikus szindróma előfordulásának, klinikai jellegzetességeinek vizsgálatát indítja el. A metabolikus szindróma és egyes alkotórészeinek (magasvérnyomás, a cukorbetegség, elhízás, magas vérzsírszint) gyakoriságát minél pontosabban kívánjuk feltérképezni az említett nyolc megye 20-69 éves férfi és női lakosainak körében.

A hatékony betegségmegelőzés tervezéséhez elengedhetetlen, hogy a legfőbb népbetegségek gyakoriságáról megfelelő információval rendelkezünk. A jelen vizsgálatban célzott betegség illetve annak összetevői az egyik legnagyobb népegészségügyi problémát jelentik ma Magyarországon. A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján nagy a valószínűsége annak, hogy a lakosság egy részénél, e betegségek panaszt nem vagy alig okozva, lappangó formában már az orvoshoz fordulás előtt fennállnak. A betegségek időben történő felismerésével és a megfelelő kezelés elkezdésével sikeresebben tudjuk megakadályozni e betegségek késői következményeit, szövődményeit. A jelen vizsgálatban való részvétele aktívan hozzájárulhat ahhoz, hogy e betegségek korán felismerésre, kezelésre kerüljenek.

A vizsgálatba háziorvosa és így Ön is kiválasztásra került. A felmérésben vérnyomásmérésre, vérérvételre és egy egyszerű, fizikális vizsgálatra (testsúly, testmagasság, haskörfogat mérés) kerül sor. A vizsgálat kezdetekor háziorvosa felkéri Önt arra, hogy a megadott időpontok valamelyikében keresse fel rendelőjében. Beleegyezése esetén megméri vérnyomását, vért vesz Öntől és egyszerű vizsgálatot is végez. A vizsgálatok elvégzése mindössze néhány percet vesz igénybe. A vérnyomásmérés, valamint az egyszerű orvosi vizsgálat eredményét háziorvosa azonnal közli Önnel, a vérmintát pedig az arra kijelölt laboratóriumba küldi. A vérérvétel eredményét a laboratóriumi vizsgálat elvégzését követően szintén közli Önnel háziorvosa, aki ha orvosi kezelést lát szükségesnek az eredmények ismeretében, azt el is indítja. A háziorvos minden eredményt az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat megyei intézetébe küld.

Az Ön személyére vonatkozó adatokat teljesen titkosan kezeljük.

A vizsgálatban való részvételét nagyon fontosnak ítéljük, megértését és türelmét köszönjük.

Debrecen, 2006. január 30.

Dr. Ádány Róza	Háziorvos	Dr. Jermendy György	Dr. Paragh György	Dr. Kósa Zsigmond vagy Dr. Pásti Gabriella megyei tisztifőorvos
DE OEC Megelőző Orvostani Intézet igazgatója		Magyar Diabetes Társaság Elnöke	DE OEC I. sz. Belgyógyászati Klinika	

II. Beleegyezési nyilatkozat

A METABOLIKUS SZINDRÓMA ELŐFORDULÁSÁNAK, KLINIKAI JELLEGZETESSÉGEINEK VIZSGÁLATÁBAN VALÓ RÉSZVÉTELHEZ

Kijelentem, hogy a háziorvosom ismertette velem a következőket a metabolikus szindróma előfordulásának, klinikai jellegzetességeinek vizsgálatáról:

A Debreceni Egyetem OEC Megelőző Orvostani Intézete, az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat, a Debreceni Egyetem OEC I. sz. Belgyógyászati Klinika, a Magyar Diabetes Társaság, a Sanofi-Aventis Zrt. Baranya, Bács-Kiskun, Győr-Moson-Sopron, Hajdú-Bihar, Heves, Komárom-Esztergom, Szabolcs-Szatmár-Bereg és Zala megyék néhány háziorvosi praxisában metabolikus szindróma előfordulásának, klinikai jellegzetességeinek vizsgálatát végzi. A vizsgálat célja a metabolikus szindróma és egyes alkotórészei (magasvérnyomás, a cukorbetegség, elhízás, magas vérsírszint) gyakoriságának minél pontosabb feltérképezése az említett nyolc megye 20-69 éves lakosainak körében. A vizsgálat hasznaként megbízható adatok képződnek az ország nyolc megyéjében a metabolikus szindróma és egyes alkotórészeinek (magasvérnyomás, a cukorbetegség, elhízás, magas vérsírszint) gyakoriságát illetően.

A vizsgálatok lebonyolítása néhány percet vesz igénybe. A részvétel önkéntes minden hátrányos következmény nélkül visszautasítható.

A felmérésben résztvevők személyiségi jogait védelmező törvényi előírásoknak megfelelően adataikat titkosan kezelik, azokhoz semmilyen személy, vagy hatóság nem férhet hozzá az érintett személy engedélye nélkül. A résztvevő személyét azonosító információkat – mint például a név és lakcím – a háziorvos által az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat megyei intézetébe küldött vizsgálati adatlap és kérdőív nem tartalmazza, az adatfeldolgozás során az adatokat nem lehet személytel összekapcsolni, a személyes adatokhoz csak a háziorvos fér hozzá. A vizsgálat során nyert adatokat a Debreceni Egyetem Népegészségügyi Iskola kutatócsoportjának munkatársai dolgozzák fel a Debreceni Egyetem Etikai Kódexének minden előírását tiszteletben tartva.

Megértettem a háziorvos által a fenti kérdésekről adott információkat és önként veszek részt a vizsgálatban. Minden indoklás nélkül, bármikor elállhatok a vizsgálatban való részvételi szándékomtól, és ez nem jelent számomra semmiféle hátrányt a későbbiekben.

Teljes mértékben elégedett vagyok a vizsgálattal kapcsolatos tájékoztatással és az ebben való részvételemmel kapcsolatos esteleges kérdéseimre adott válaszokkal.

Aláírás dátuma: 2006. ____ ____

Résztvevő aláírása: _____

Háziorvos aláírása: _____

Résztvevő neve: _____
(nyomtatott betűkkel)

Háziorvos neve: _____
(nyomtatott betűkkel)

IV. Minőségellenőrzési adatlap

(METABOLIKUS SZINDRÓMA ELŐFORDULÁSÁNAK, KLINIKAI JELLEGZETESSÉGEINEK VIZSGÁLATA)

A HÁZIORVOS NEVE:

PRAXIS ÁNTSZ KÓDJA:

MEGYE:

ELLENŐRZÉS DÁTUMA:ÉV.....HÓ.....NAP

ELLENŐRZÉS SORSZÁMA:

VÉRNYOMÁSMÉRÉS

1. Törzskartonszám:

Hiba:.....

.....

.....

2. Törzskartonszám:

Hiba:.....

.....

.....

VÉRVÉTEL

1. Törzskartonszám:

Hiba:.....

.....

.....

2. Törzskartonszám:

Hiba:.....

.....

.....

FIZIKÁLIS VIZSGÁLAT

1. Törzskartonszám:

Hiba:.....
.....
.....

2. Törzskartonszám:

Hiba:.....
.....
.....

BEJELENTETT KÉT SZEMÉLY ELLENŐRZÉSE

1. Törzskartonszám:

Hiba:.....
.....
.....

2. Törzskartonszám:

Hiba:.....
.....
.....

Minőségellenőr neve:.....

.....
aláírás

AZ ELLENŐRZÉS SZEMPONTJAI:

1. A vérnyomásmérés, a vérvétel és a fizikális vizsgálat a lefektetett módszertani irányelvek szerint történt-e?
2. A jelentett személyeknél a háziorvosi dokumentációban rögzített vérnyomásértékek és laboratóriumi eredmények megegyeznek-e a vizsgálati adatlapon rögzítettekkel?
3. A jelentendő betegségek közül van-e olyan, amely szerepel a háziorvosi vagy egyéb orvosi dokumentációban, de jelentésre nem került?
4. A jelentett esetekről közölt információ megfelelő-e?
5. A bejelentett személy neve, születési ideje helyesen lett-e kitöltve a vizsgálati adatlapon?

A II. TÍPUSÚ DIABETES ELLÁTÁSÁNAK FELTÉRKÉPEZÉSE A HÁZIORVOSI GYAKORLATBAN

***(Háziorvosi Morbiditási Adatgyűjtés
Program)***

Vizsgálati Protokoll

RÉSZTVEVŐ SZERVEZETEK

DE OEC Népegészségügyi Kar, Megelőző Orvostani Intézet, Biostatistikai és

Epidemiológiai Tanszék

GlaxoSmithKline Kft

Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat

KUTATÁSVEZETŐK

Prof. Dr. Ádány Róza

Dr. Széles György

Dr. Vokó Zoltán

CÍM

Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrum

Népegészségügyi Kar

Biostatistikai és Epidemiológiai Tanszék

4028 Debrecen Kassai u. 26/b

Tel/fax: 52/460-190

E-mail: gy.szeles@sph.dote.hu, z.voko@sph.dote.hu, hu.nagyattila@gmail.com,
oroszib@gyor.antsz.hu

TARTALOMJEGYZÉK

<u>TARTALOMJEGYZÉK</u>	- 2 -
<u>RÉSZTVEVŐK</u>	- 4 -
DE OEC Népegészségügyi Kar, Megelőző Orvostani Intézet	- 4 -
ÁNTSZ Regionális és Kistérségi Intézetei	- 4 -
Háziorvosok	- 4 -
<u>HÁTTÉR</u>	- 5 -
A 2-es típusú diabetes mellitus népegészségügyi jelentősége	- 5 -
Patogenezis	- 6 -
Kockázati tényezők	- 8 -
Kórlefolyás és prognózis	- 9 -
Epidemiológia	- 10 -
Prevenció fontossága, lehetőségei	- 13 -
Kezelés, gondozás	- 14 -
A diabetes kezelésének szakmai irányelve Magyarországon	- 17 -
<u>A VIZSGÁLAT CÉLJA ÉS HASZNA</u>	- 18 -
Célok	- 18 -
Haszon	- 18 -
<u>VIZSGÁLAT TÍPUSA</u>	- 19 -
<u>VIZSGÁLATI POPULÁCIÓ, MINTAVÉTEL</u>	- 19 -
A forráspopuláció leírása	- 19 -
Mintanagyság, mintaválasztás	- 19 -
A vizsgálat formája	- 21 -
<u>GYŰJTENDŐ ADATOK KÖRE</u>	- 22 -
Azonosítást szolgáló adatok	- 22 -
Demográfiai adatok	- 22 -
Megbetegedési adatok, kezelési, gyógyszereszedési adatok	- 23 -
Fizikális és laboratóriumi vizsgálati adatok	- 23 -
Egészségmagatartási és szociális-gazdasági adatok	- 24 -
<u>FELADATOK RÉSZLETEZÉSE</u>	- 24 -
Háziorvosok	- 24 -
1. <i>Felkérés a vizsgálatban való részvételre és a beleegyező nyilatkozat aláírása</i>	- 24 -
2. <i>Kérdőívek kiosztása, begyűjtés, segítségnyújtás a kitöltésben</i>	- 25 -
3. <i>Vérnyomásmérés</i>	- 25 -
4. <i>Fizikális vizsgálat</i>	- 26 -
5. <i>Vérvétel</i>	- 26 -
6. <i>Adatszolgáltatás</i>	- 27 -
7. <i>Visszahívás</i>	- 27 -
Regionális/kistérségi ÁNTSZ intézetek feladatainak részletezése	- 27 -
1. <i>Programkoordináció</i>	- 28 -
2. <i>Minőségellenőrzés</i>	- 28 -
DE OEC, Népegészségügyi Kar, Megelőző Orvostani Intézet, Biostatistikai és Epidemiológiai Tanszék	- 29 -
GlaxoSmithKline Kft.	- 29 -
1. <i>Vizsgálattervezés</i>	- 29 -
2. <i>A vizsgálat szakmai irányítása</i>	- 29 -
3. <i>Adatbevitel, adatkezelés</i>	- 30 -
4. <i>Az adatok statisztikai elemzése</i>	- 30 -
5. <i>Az eredmények közlése</i>	- 30 -
6. <i>Forrásteremtés</i>	- 30 -
<u>MINŐSÉGBIZTOSÍTÁS</u>	- 31 -
Az adatkezelő programba épített minőségbiztosítási elemek	- 31 -
Célzott minőségbiztosítási ellenőrzések	- 31 -
A vizsgálati minta létrehozásának minőségellenőrzése	- 32 -
<u>ADATKEZELÉS ÉS STATISZTIKAI ANALÍZIS</u>	- 33 -
Adatkezelés	- 33 -
Statisztikai analízis	- 33 -
<u>FELSZERELÉSI IGÉNY</u>	- 34 -
Háziorvosok	- 34 -
Regionális/kistérségi ÁNTSZ intézetek	- 34 -

<u>Megelőző Orvostani Intézet, Biostatistikai és Epidemiológiai Tanszék</u>	- 34 -
<u>KOMMUNIKÁCIÓS TERV</u>	- 35 -
<u>ÜTEMTERV</u>	- 36 -
<u>ETIKAI KÖVETELMÉNYEK</u>	- 37 -
<u>A VIZSGÁLAT KORLÁTAI</u>	- 38 -
<u>A diagnosztikus vizsgálatok elvégzése során felmerülő hibák</u>	- 38 -
<u>A részvétel visszautasításából eredő hibák</u>	- 38 -
<u>MELLÉKLETEK</u>	- 40 -

RÉSZTVEVŐK

DE OEC Népegészségügyi Kar, Megelőző Orvostani Intézet

Szakmai felügyelők: Prof. Dr. Ádány Róza a DE OEC Népegészségügyi Kar és a Megelőző Orvostani Intézet igazgatója

Program irányítói: Dr. Széles György és Dr. Vokó Zoltán, DE OEC Népegészségügyi Kar, Megelőző Orvostani Intézet, Biostatistikai és Epidemiológiai Tanszék

Program kutatási asszisztensei: Dr. Nagy Attila, DE OEC Népegészségügyi Kar, Megelőző Orvostani Intézet, Biostatistikai és Epidemiológiai Tanszék és Dr. Oroszi Beatrix, ÁNTSZ Nyugat-Dunántúli Regionális Intézete

Program statisztikusa: Dr. Kardos László, DE OEC Népegészségügyi Kar, Megelőző Orvostani Intézet, Biostatistikai és Epidemiológiai Tanszék

Program informatikai menedzsere: Jenei Tibor, DE OEC Népegészségügyi Kar, Megelőző Orvostani Intézet, Biostatistikai és Epidemiológiai Tanszék

ÁNTSZ Regionális és Kistérségi Intézetei

A vizsgálatban résztvevő intézetek kiválasztása folyamatban van.

Háziorvosok

A vizsgálatban résztvevő háziorvosok kiválasztása folyamatban van.

HÁTTÉR

A 2-es típusú diabetes mellitus népegészségügyi jelentősége

A diabetes mellitus a XXI. század elejének egyik legjelentősebb népegészségügyi problémája, amely jelentős terhet ró mind a társadalomra, mind a diabetesben szenvedőkre. Becslések szerint 2000-ben a Föld lakosságának 2,8 százaléka szenvedett diabetes mellitusban.¹ Számuk az előrejelzések szerint tovább növekszik a népesség számának és életkorának növekedése, a városiasodás, illetve az elhízás és fizikai inaktivitás terjedése miatt, és 2030-ra várhatóan eléri a 366 milliót¹, azaz 30 év alatt megduplázódik. A diabetesnek elsősorban az esetek mintegy 90 százalékát kitevő, leggyakrabban felnőtt korban manifesztálódó 2-es típusa ró jelentős terhet az egészségügyi ellátórendszerekre a jelenlegi prevalencia adatok és a várható incidencia-növekedés, illetve a társuló cardiovascularis szövődmények miatt.

Magyarországon a becslések szerint a diagnosztizált 2-es típusú diabetes előfordulása 5 százalék körül mozog. Az incidencia, prevalencia és betegség specifikus halálozási adatok felhasználásával végzett számítások szerint 2000-ben Magyarországon a férfiak összhalálozásának 6,5 százaléka, míg a nők összhalálozásának 4,6 százaléka volt összefüggésbe hozható diabetessel². A 35-64 éves korosztály halálozásában a diabetes még ennél is nagyobb szerepet játszik, mivel a becslések szerint a férfiakban mintegy 8,3 százalékos, míg a nőkben 10,1 százalékos többlethalálozásért felelős². Magyarországon az életkilátások a fejlett országokhoz képest rosszak, amelynek hátterében a 2-es típusú diabetes jelentős szerepet játszik.

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) és a Nemzetközi Diabetes Szövetség (IDF) szervezésében 1989-ben az olaszországi St. Vincentben az európai egészségügyi kormányzatok, a cukorbeteg-szövetségek, és a betegek ellátását végző szakemberek a sajtó részvételével találkozót tartottak. Az esemény záróakkordjaként elfogadott úgynevezett St. Vincent-i Deklaráció hangsúlyozta a diabetes mellitus fokozódó népegészségügyi jelentőségét, szorgalmazta gondozási ajánlások és standardok kidolgozását, és célul tűzte ki a diabetessel kapcsolatos morbiditás és mortalitás csökkentését.

Patogenezis

A diabetes mellitus egy komplex anyagcsere betegség, amelynek középpontjában a szénhidrát-anyagcsere rendellenes működése áll, de ennek következtében a zsír- és fehérje anyagcsere is zavart szenved. Az 1-es típusú diabetes hátterében a pancreas β -sejtjeinek abszolút károsodása következtében kialakuló abszolút inzulinhiány áll. Ezzel szemben a 2-es típusú diabetesben abszolút inzulinhiány ritkábban, és csak a betegség utolsó szakaszában lép fel. A 2-es típusú diabeteses betegek magas vércukorszintje jellemzően perifériás inzulin-rezisztencia következménye, amely inzulin szekréción zavarral társulva, vagy anélkül jelenik meg. A máj és a perifériás szövetek (például a vázizomzat) inzulin rezisztenciája következtében növekszik a máj glucose termelése, és csökken az inzulin stimulálta perifériás glucose felvétel és felhasználás.³ A pancreas β -sejtjeinek fokozódó inzulin termelése kezdetben képes kompenzálni az inzulin rezisztenciát, azonban a β -sejtek fokozódó kimerülésével kialakul a hyperglycaemia és a 2-es típusú diabetes.

Molekulárbiológiai és epidemiológiai vizsgálatok eredményei igazolják, hogy a vázizomzatban, zsírsejtekben, májban és a pancreas β -sejtjeiben olyan celluláris defektusok észlelhetők, amelyek a szénhidrát anyagcsere teljes zavarát eredményezik, és hatással vannak a lipid metabolizmusra is. A gátolt glucose-transzport és glucose-tárolás mellett az inzulin receptorok működése is zavart szenved, és csökken a vérrellátás a végtagok izomzatában⁴.

Vizsgálatok igazolták, hogy a látszólag különböző klinikai tünetek között összefüggés van: a hypertonia, az elhízás, a dyslipidaemia, a hyperinsulinismus és a csökkent glucose-tolerancia (impaired glucose tolerance - IGT) – amely a cukoranyagcsere átmeneti állapota a normális szénhidrát-anyagcsere és a diabetes között – végső soron hyperinsulinaemiára és inzulin-rezisztenciára vezethetőek vissza^{5,6}. A fenti összefüggést Reaven ismertette 1988-ban a Banting-emlékelőadáson⁷, és megalkotta a metabolikus szindróma koncepcióját.

A 2-es típusú diabetes jelentősen növeli a cardiovascularis megbetegedések kockázatát. A hypertonia, a hyperinsulinaemia, és a szabad zsírsavak önmagukban is endothel-dysfunkciót okozó tényezők⁸, de a kóros zsírsejtekből még más érkárosító citokinek és trombogén anyagok is felszabadulnak, melyek együttesen okozzák a kialakuló atherogen szövődményeket^{9,10}.

A metabolikus szindróma sokarcú, számos komponensből álló tünet-együttes. Sokan törekedtek a szindróma genetikai hátterének tisztázására, de önálló „X-szindróma” gén ma még nem ismert. Ugyanakkor a metabolikus szindróma egyes komponenseinek genetikai

hátterét elemezve számos pozitív összefüggést igazoltak az eddigi epidemiológiai vizsgálatok, melyek közül az egyik legnagyobb jelentőséggel a 2-es típusú diabetes bír¹¹.

Számos adat szól amellett, hogy a szindróma, illetve annak egyik fontos biológiai reprezentánsa, az inzulin-rezisztencia valamennyi etnikai csoportban megjelenik, változó frekvenciával. A szindróma elterjedtségét vizsgáló reprezentatív felmérés a 65 évesnél idősebb észak-amerikai lakosság körében az IGT előfordulását 30-40 százalékosnak találta¹². Az Észak-Amerikába emigrált etnikai csoportok között a diabetes prevalenciája szignifikánsan nagyobb volt, mint az ott élő európai származású lakosság körében. Tekintettel arra, hogy a kivándorlás zömmel a XIX. század második felében ment végbe, azaz jelenleg a 4-5. generáció él ott, a megváltozott környezeti tényezők szerepe feltehetően már alárendelt jelentőségű. Feltételezhető, hogy a magasabb diabetes prevalencia hátterében döntően genetikai okok állnak¹³.

A II. típusú diabetes kialakulásában genetikai és környezeti tényezők együttesen játszanak szerepet (erős gén-gén és gén-környezeti tényezők közötti interakciók). A hajlamosító gének meghatározásában alkalmazott egyik módszer a kandidáns gén megközelítés. A vizsgálatok legtöbbje olyan génekre koncentrál, amelyeknek a fehérjeterméke részt vesz a szénhidrát anyagcsere kulcsfolyamataiban: a pancreas β -sejtek glucose kiváltotta inzulin szekréciójában, a perifériás szövetek (zsír-, és izomszövet) inzulin indukálta glucose felvételében, és az inzulin által regulált, májban zajló glükoneogenesisben. Jelenleg három gén részvétele tűnik megalapozottnak a betegség patogenezisében.

A peroxisóma proliferátor aktivátor receptor (PPAR) γ típusa jelentős szerepet játszik az izomszövet zsír-, és glucose anyagcseréjének szabályozásában. Hatására a szövetekben felhalmozott lipidek a zsírsejtekbe kerülnek, ami a szöveti inzulin-rezisztencia csökkenését eredményezi.¹⁴ Az ún. Pro12Ala polimorfizmus Pro 12 allélja a szöveti inzulin-rezisztencia növekedését eredményezi, ami növeli a II. típusú diabetes kialakulásának kockázatát.¹⁵

A pancreas szigetsejtjeinek K^+ -szenzitív ATP csatornája fontos szereplő a glucose stimulálta inzulinszekrécióban. A csatorna pórusformáló alegységének illetve az azt kódoló gén (KCNJ11) E23K variánsa hyperinsulinaemiát okoz. Ez egy egyszerű báziscsere a gén 23. kodonjában (guanin $\rightarrow$ adenin) amely glutaminsavnak lizinre való cserélődését eredményezi a keletkezett fehérjében.¹⁶

A II. típusú diabetesre feltehetően hajlamosító gének közül a hepatocytá nuclear factor génjét (HNF) jelenleg is vizsgálják.¹⁷ A fehérje a szteroid hormon receptorok családjába tartozik; májban, vesében és vékonybélben expresszálódik, és a glucose- valamint a lipid

metabolizmusban játszik szerepet. A kódoló gén HNF-4 α T130I mutációjáról derült ki, hogy kapcsolata van a késői manifesztációjú 2-es típusú diabetessel.¹⁸

Más fehérjék illetve azokat kódoló gének szerepe még nem kellően tisztázott: ilyenek például az inzulin receptor szubsztrát (IRS1)¹⁹, a 2 típusú glucose transzporter génje (SCL2A2)²⁰, valamint a sulfonylurea-receptort kódoló gén (SUR1).²¹

Kockázati tényezők

A 2-es típusú diabetes gyakorisága az életkorral nő, és bizonyos etnikai csoportokban az előfordulása gyakoribb (pl. ázsiai, afrikai). A betegség eddig azonosított legfontosabb megelőzhető kockázati tényezői az elhízás (centrális típusú), a magas zsírtartalmú táplálkozás, a fizikai inaktivitás és nőknél a terhesség során kialakuló diabetes. A betegség gyakori, családon belüli halmozódása, valamint a migrációs epidemiológiai vizsgálatok eredményei a genetikai predispozíció fontos szerepét valószínűsítik. A csökkent glucose-tolerancia egy olyan reverzibilis állapot, amelyből az esetek egy részében manifeszt diabetes a későbbiekben nem alakul ki. Nem önálló kórkép, de kockázati tényezője a 2-es típusú diabetesnek, illetve a szív- és érrendszeri betegségeknek.

A fejlett gazdasággal rendelkező ipari társadalmakban az életkörülmények jelentősen megváltoztak az utóbbi évszázadban. A hirtelen életmódváltás a népesség körében a fizikai aktivitás csökkenését, a magas energiatartalmú táplálékok bőséges fogyasztását, gyakori stresszhelyzeteket, legális drogok (alkohol, nikotin, koffein) egyre szélesebb körben és egyre fiatalabb életkorban történő fogyasztását eredményezte. E környezeti tényezők jelentős hatással vannak a lakosság egészségi állapotára.²²

Mindezek következtében az elhízás gyakoriságának növekedése járványszerű méreteket öltött a legtöbb fejlett országban – így hazánkban is – az elmúlt évtizedekben. A 2000-es Országos Lakossági Egészségfelmérés (OLEF) eredményei szerint a nők 27,9 százaléka volt túlsúlyos és 20,4 százaléka elhízott, ugyanezek az arányok férfiaknál 38,3 százalék, illetve 18,4 százalék.²³ A 2003-as OLEF adatai alapján a nők 29 százaléka, míg a férfiak 38 százaléka volt túlsúlyos. Minden ötödik felnőtt elhízottnak tekinthető.²⁴ Az elhízás, különösen a visceralis – azaz hasi elhízási – forma fokozott kockázatot jelent, ugyanis a kórosan átalakult zsírszövetnek kulcsszerepe van az inzulin-rezisztencia kialakításában.^{25,26}

Kórlefolyás és prognózis

A betegség évekig lappangva fejlődik a csökkent glucose-toleranciától a manifest diabetesig. A csökkent glucose-tolerancia közbülső állapotot jelent a normális és a diabeteses anyagcsere-állapot között. A 2-es típusú diabetes lassan progrediál az enyhébb megbetegedéstől a súlyos tünetek felé. A betegség késői szakaszában macro- és microvascularis szövődmények alakulhatnak ki.

Ellentétben az 1-es típusú diabetezzel, a 2-es típus esetében a betegek jelentős része tünetmentes, vagy csak enyhe tünetei vannak²⁷, ám a vércukorszintjük a normál értékeket jelentősen meghaladhatja, és a latens időszak alatt már elkezdődik az idült diabeteses szövődmények kialakulása. Típusos tünetek (szomjazás, szájszárazság, bő vizelet, jó étvágy melletti fogyás, bőrvizketés, pyogen bőrfertőzések, balanitis, vulvitis, fluor, elhúzódó sebgyógyulás, paradontopathia) ritkán alakulnak ki, de fellépésük esetén egyszerű a diagnózis. Gyakran azonban csak a szövődmények diagnosztizálásakor derül fény a háttérben meghúzódó cukorbetegségre. Nem ritkán egyéb betegségek (pl. infekció, infarktus) anyagcserére gyakorolt káros hatása teszi felismerhetővé a 2-es típusú diabetest. Gyakran észlelhetők a metabolikus szindróma egyéb tünetei is. A 2-es típusú diabetest gyakran szűrővizsgálat, vagy más okból végzett kivizsgálás deríti ki. A tüneteizény lefolyás a magyarázata annak, hogy a cukorbetegek valódi száma – a becslések alapján – kétszerese lehet az ismert esetek számának. A szövődmények megelőzése miatt mindenképpen törekedni kell a korai diagnózisra.

A 2-es típusú diabetes erős és független kockázati tényezője a szív-érrendszeri megbetegedéseknek, mely betegségek miatti halálozás a diabeteses betegek halálozásának mintegy 70 százalékáért felelős.²⁸ Prospektív vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy a cardiovascularis halálozás diabeteses férfiak körében 2-3-szor, diabeteses nők körében pedig 3-4-szer magasabb, mint a nem diabeteses férfiak és nők körében megfigyelt halálozás.^{29,30}

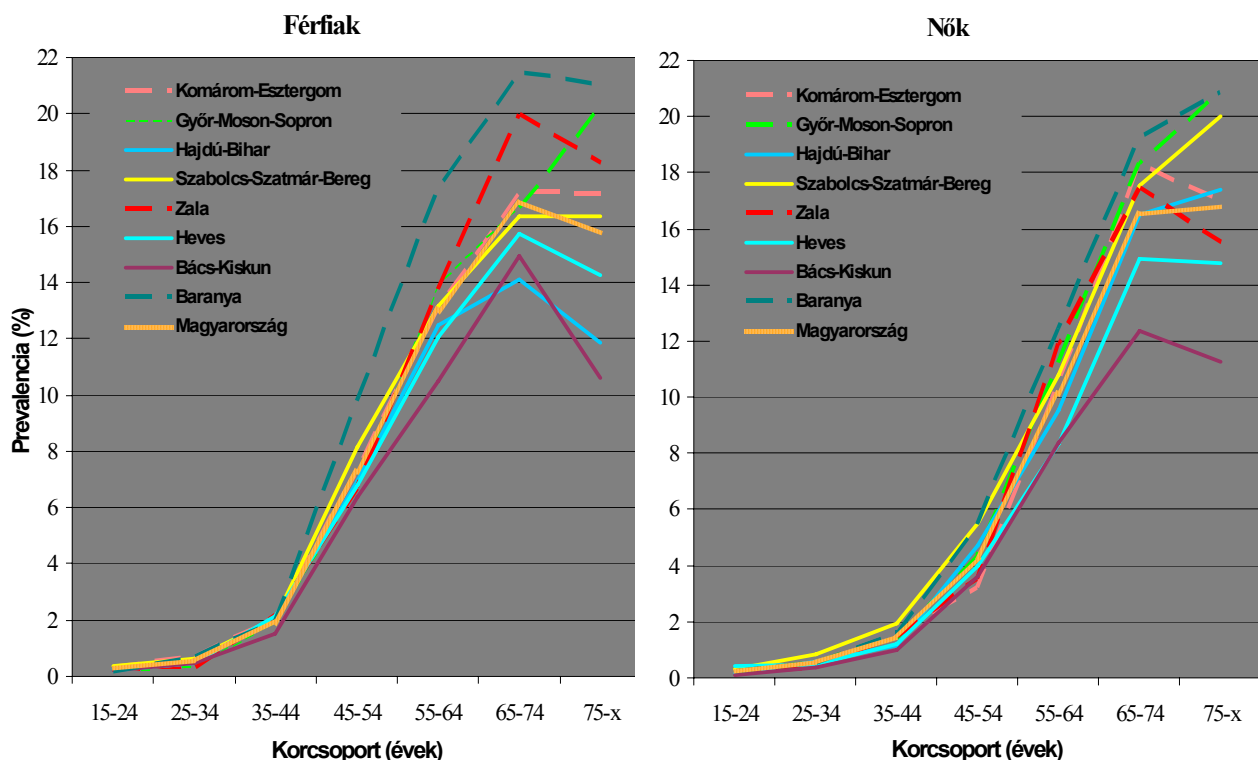
Korai diagnózis esetén a microvascularis szövődmények kialakulásáig akár több, mint 25 év is eltelhet. A diabeteses retinopathia következménye vakság lehet. A diabeteses nephropathia micro-és macroalbuminurián, hypertonián keresztül végül veseelégtelenséghez vezet. A diabeteses neuropathia a tünetek széles skáláját eredményezheti. Megjelenhet polyneuropathia vagy autonom neuropathia formájában (cardiovascularis, gastrointestinalis, sexualis zavarok), de érintheti a somatikus beidegzést is. A microvascularis szövődmények kialakulása, illetve progressziója a metabolikus kontroll hatására csökkenthető.

Epidemiológia

A cukorbetegség száma világszerte emelkedik, ma hazánkban több mint 500 000 diabetes mellitusban szenvedő páciens kezelése, gondozása zajlik zömében az alapellátásban. A fel nem ismert cukorbetegség száma a becslések szerint nagyságrendileg ugyanennyi.

A Háziorvosi Morbiditási Adatgyűjtés Program (HMAP)³¹ hazánkban az első reprezentatív igényű, nemzetközi elvárásokhoz igazított morbiditás regisztrációs/monitorozó program, amely a Debreceni Egyetem Népegészségügyi Iskola (DE-OEC NI) és az ÁNTSZ között 1997. november 1-jén létrejött együttműködési szerződés keretei között 1998 májusában indult el a DE-OEC NI és négy megyei ÁNTSZ intézet, illetve a csatlakozó háziorvosi praxisok részvételével. Az első fázisban szerzett tapasztalatok alapján és a program sikeréből kiindulva az adatgyűjtésnek az ország minél több régiójára történő kiterjesztése érdekében az elmúlt években további négy megye csatlakozott a programhoz. A programban résztvevő háziorvosokat a megyei intézetek vezetői, illetve programkoordinátorai választották ki, alapvető szempontnak tekintve, hogy a résztvevő praxisok az adott megyében található háziorvosi praxisokat településnagyság és geográfiai szempontból egyaránt reprezentálják.

A Háziorvosi Morbiditási Adatgyűjtés Program (HMAP) –ban gyűjtött morbiditási adatok feldolgozása során kapott eredmények azt mutatják, hogy a program indulásakor bevont négy megyében, megyénkénti elemzést végezve a kiválasztott betegségek többségében, így a magasvérnyomás, a szélütés és a cukorbetegség esetében is, az idősebb korcsoportok felé haladva a betegségek gyakorisága a nyugati megyékben magasabb volt, mint a keleti megyékben.³²

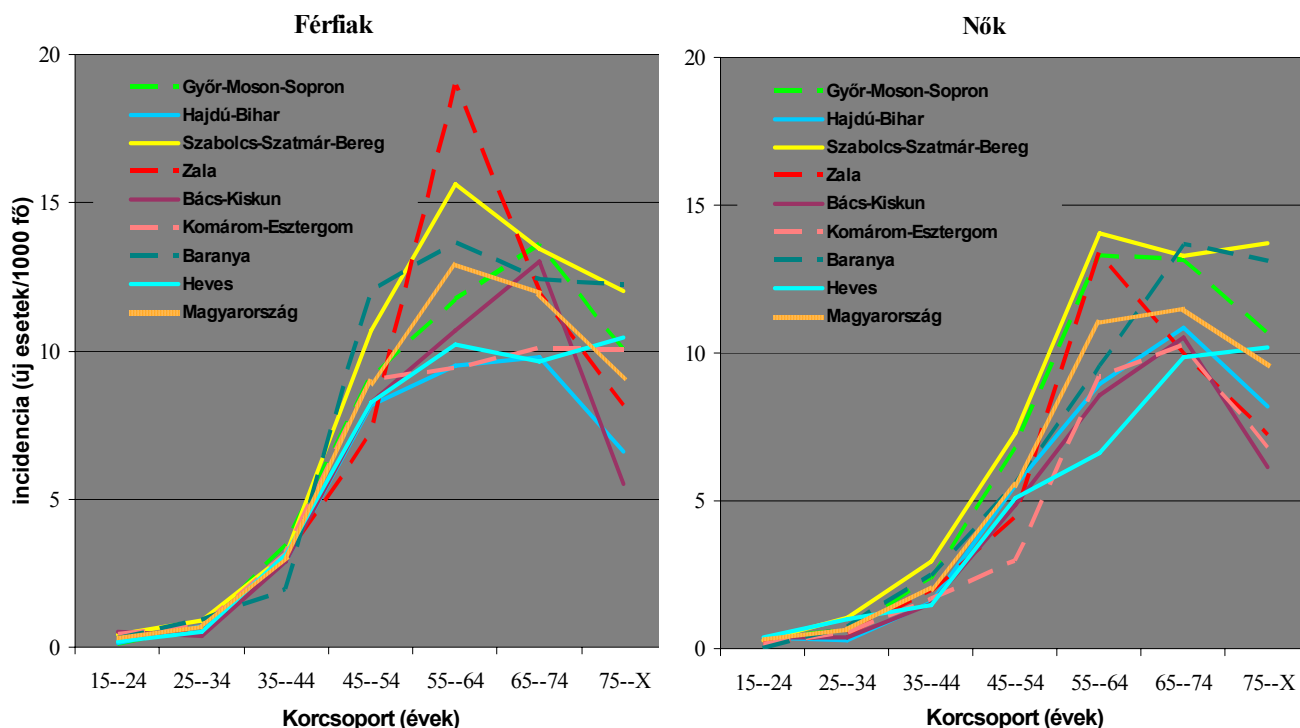


1.ábra A cukorbetegség gyakorisága a Háziiorvosi Morbiditási Adatgyűjtés Programban résztvevő megyékben, nem és életkor szerint, 2005. 12. 31.

A 45 éves és idősebb korosztályba tartozó férfiaknál a cukorbetegség gyakorisága szignifikánsan magasabbnak adódott a nyugati, mint a keleti megyékben (1.ábra). A legnagyobb különbséget a 65-74 éves korosztályban figyeltük meg, ahol a cukorbetegség gyakorisága 12% fölött volt a nyugati, ezzel szemben 8% alatt maradt a keleti megyékben. A női lakosságra vonatkoztatva a magasvérnyomás gyakoriságához hasonlóan Hajdú-Bihar megye a nyugati megyékkal közel azonos cukorbetegség prevalenciával jellemezhető. Mindhárom megye 65-74 éves korosztályba tartozó női lakosainál a gyakoriság meghaladta a 12%-ot. A program indulásakor megfigyelt keleti és nyugati országrészt képviselő megyék gyakorisági mutatói közötti különbség a legtöbb betegségénél a program kiterjesztését követően is megmaradt; Bács-Kiskun és Heves megyék a keleti, míg Baranya és Komárom-Esztergom a nyugati országrészt reprezentáló megyék lakossága körében mért prevalenciához hasonló értékeket mutatott.

A cukorbetegség vonatkozásában kiugróan magas (19%/év) incidencia figyelhető meg az 55-64 éves Zala megyei férfiaknál, mely mintegy másfél-kétszerese a többi megyében – kivéve Szabolcs-Szatmár-Bereg megyét – élő hasonló korú férfiakhoz viszonyítva. A férfiaknál megfigyelt 55-64 éves korcsoportbeli incidencia kiugrás nemcsak a Zala, hanem a Szabolcs-Szatmár-Bereg, valamint a Győr-Moson-Sopron megyei nőket is érinti. A

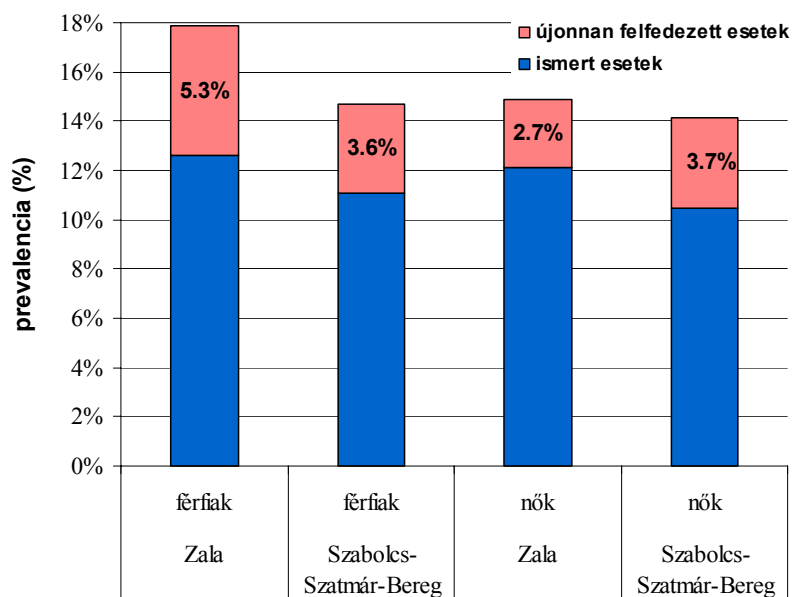
legalacsonyabb arányszámot mindkét nemnél Heves és Komárom-Esztergom megyékben találtuk szinte minden korosztályban (2. ábra).



2. ábra A cukorbetegség incidenciája a Háziorvosi Morbiditási Adatgyűjtés Programban résztvevő megyékben, nem és életkor szerint, 1999-2005.

A legtöbb megbetegedés incidenciája a HMAP indulásakor csatlakozott négy megyében 1999 óta nem mutat kedvező irányú változást, sőt néhány megbetegedésnél a gyakoriság változása igen kedvezőtlen.

A cukorbetegség esetében a rejtett morbiditás mértéke rendkívül magas (az ismert esetek számának közel fele) a Zala megyében élő 55-64 éves férfiaknál, így az újonnan felfedezett esetekkel korrigált diabetes prevalencia érték közel 18%. A rejtett cukorbetegség gyakorisága a keleti megyében csak a nők esetében volt magasabb. Mindkét megye férfi és női lakosságánál a korrigált diabetes prevalencia meghaladta a 14%-ot ebben a korosztályban. Mindenképpen kiemelendő, hogy a fent bemutatott becslések a rejtett morbiditás vizsgálatban újonnan feltárt esetek közül csak a definitív (éhgymri vércukorszint > 7,8 mmol/l) cukorbetegséggel jellemezhető eseteket tartalmazzák. Mindkét megyében rendkívül magas volt az újonnan felfedezett cukorbetegségben szenvedő esetek aránya: Zala megyei cukorbeteg férfiak 29, nők 18, Szabolcs-Szatmár-Bereg megyei férfiak 24, míg a nők 26%-ánál a betegség nem volt ismert a háziorvos által (3. ábra).



3.ábra A rejtett cukorbetegség gyakorisága az 55-64 éves korcsoportban Zala és Szabolcs-Szatmár-Bereg megyékben nem szerint, Rejtett Morbiditás Vizsgálat.

Prevenció fontossága, lehetőségei

A diabetes nemzetközi és hazai jelentőségéből adódóan a prevenció alapvető fontosságú, és Magyarországon prioritásként kell kezelni. A *Nemzeti Népegészségügyi Program* is kiemelt területként kezeli a diabetes morbiditási és mortalitási viszonyainak csökkentését célzó tevékenységeket.

A primer prevenció és a korai diagnózis egyszerű és könnyen kivitelezhető. A fokozott kockázatnak kitett egyének esetében kezdeti stádiumban az életmód megváltoztatásával a tünetek és a kórkép kialakulása megállítható, ill. késleltethető, előrehaladottabb állapotban pedig megfelelő kezeléssel megelőzhető a szív- és érrendszeri katasztrófák bekövetkezése

^{33 34 35 36}

Az életmód megváltoztatását célzó programok, illetve a megfelelő gyógyszeres beavatkozás hatékonyan csökkenthetik a 2-es típusú diabetes incidenciáját a magas kockázatú emberek körében. Vannak bizonyítékok arra vonatkozóan, hogy a jól megtervezett, intenzív életmód program hatékonysága meghaladja a gyógyszeres prevencióét³⁴. A prevenció hatékonyságára vonatkozó vizsgálatok általánosíthatósága ugyanakkor kérdéses, mivel egy adott intervenció sikere erősen függ a célpopuláció társadalmi, gazdasági, kulturális adottságaitól.

A diabeteses betegek prognózisa és életminősége hosszú távon a szövődmények kialakulásától és azok súlyosságától függ. Nem ritka azonban az olyan eset, amikor a szövődmény már a diagnózis felállításakor jelen van. A szövődmények megelőzéséhez elengedhetetlen a korai diagnózis, így a rendszeres szűrővizsgálatok kiemelt szerepet töltenek be az ellátórendszer által nem ismert, úgynevezett rejtett esetek feltárásában, különösen a középkorosztály esetében.

Kezelés, gondozás

A diabetes mellitus kórlefolyásának jelentős megváltozása folytán napjainkban a legjelentősebb kihívást a késői szövődmények jelentik. Így a micro- és macroangiopathiás szövődmények megelőzése és kezelése a mindennapos klinikai cukorbeteg-gondozás egyik igen hangsúlyos területét képezik.³⁷

A 2-es típusú diabetes kezelése hagyományosan lépcsőzetes módszerrel történik. Első lépcsőben a beavatkozás az életmód változtatásra irányul (egészséges táplálkozás, testmozgás fokozása). Ha az életmód megváltoztatásával önmagában nem lehet megfelelő eredményeket elérni, akkor az orális antidiabetikumok széles köre áll a rendelkezésre a kezelés második lépcsőfokaként. A cukoranyagcsere feletti kontroll megtartása azonban idővel többnyire egyre nehezebbé válik. Ennek hátterében egyrészt az állhat, hogy a betegeknek nehézséget okoz az egészségesebb életmód szabályainak betartása. Nagyobbrészt mégis a β -sejt funkció folyamatos hanyatlására vezethető vissza a cukoranyagcsere egyensúlyának egyre nehezebbé váló fenntartása. A megfelelő vércukorszint eléréséhez gyakran van szükség kombinált gyógyszeres kezelésre, mivel a betegek jó részének vércukorszintje nem állítható be megfelelően egyetlen fajta gyógyszer segítségével. A cukorbeteg orális antidiabetikus kezelési lehetőségei az elmúlt években új hatástani csoportokkal bővültek, és várhatóan a jövőben még tovább bővülnek. Míg kezdetben csak a sulfonylureák álltak rendelkezésre, amelyek serkentették a hasnyálmirigy inzulintermelését, addig ma már többféle támadáspontú gyógyszerek is forgalomba kerültek. Idővel azonban a betegek nagy részének inzulin kezelésre lesz szüksége.

A cukorbetegség kezelése terén az inzulin felfedezése a XX. század egyik legjelentősebb orvostudományi áttörése volt: a korábban halálos kimenetelű, mai nevezéktan szerint 1-es típusú diabetesben szenvedő egyének élete megmenthetővé vált. Az elmúlt nyolc és fél évtizedben az inzulinkutatás hatalmas ívet futott be. A harmincas években megjelent az NPH-inzulin, az 50-es években pedig a Lente-inzulin. A 80-as éveket a nagyfokban tisztított,

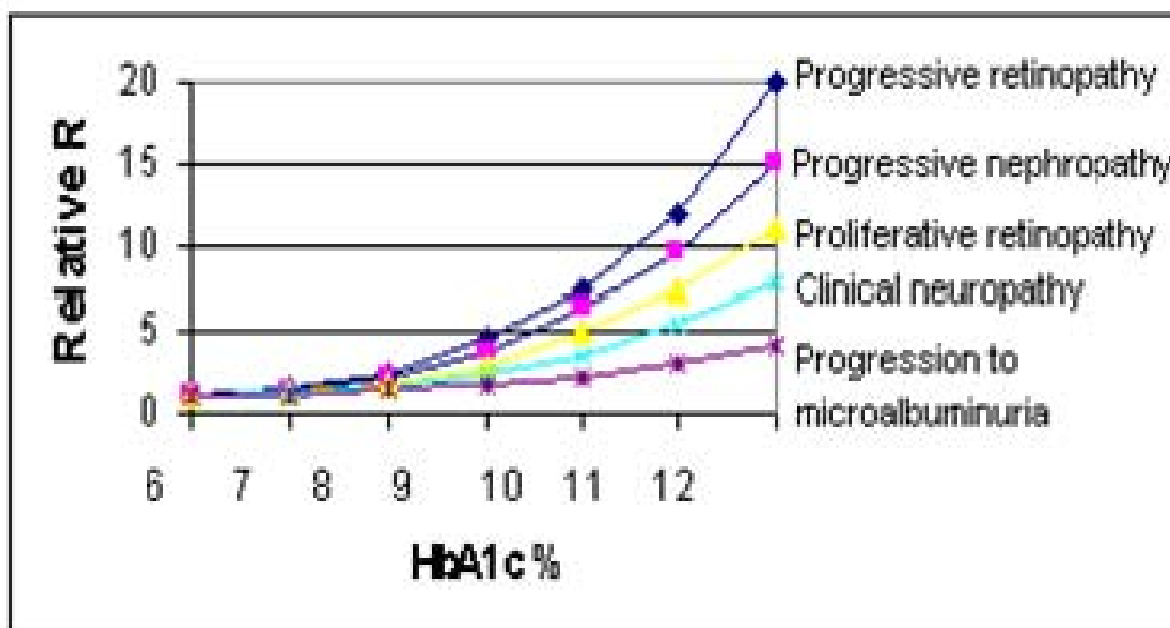
monokomponens (MC) sertés inzulinok elterjedése jellemezte, míg a 90-es évek elején a humán inzulin (HM) teljes térhódítása következett be. A 90-es évek második felében váltak elérhetővé az első, ultragyors hatású inzulinanalóg-készítmények. Napjainkban pedig bevonult a gyakorlati terápiás lehetőségek közé az első hosszú hatástartamú inzulinanalóg.³⁸ A cukorbetegség kezelési lehetőségei nemcsak a szorosan vett, s egyre korszerűbb antidiabetikus gyógyszerek valamint inzulin készítmények elérhetőségével, hanem a technikai újdonságok bevezetésével a gyógyászati segédeszközök és a műtéti eljárások terén is rohamosan fejlődött.

A UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) összesen 5102 újonnan diagnosztizált 2-es típusú diabeteses beteg követésével vizsgálta a különböző kezelési módszerek hatékonyságát a késői szövődmények megelőzésére. A vizsgálat első fázisában a betegeket véletlenszerűen két csoportra osztották: egy részük konvencionális terápiában részesült (leggyakrabban csak diéta) kevésbé szigorú éhgyomri vércukorszint beállítással (<15 mmol/l), a másik részükénél pedig szigorú vércukorszint-csökkentő (<6 mmol/l) kezelést alkalmaztak sulfonylurea illetve inzulin alkalmazásával. A túlsúlyos résztvevőket tovább randomizálták metformin kezelésre vagy placebora. Az UKPDS 33 vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy a cukorbetegség megfelelő kezelésével a szövődmények nagy része megelőzhető³⁹. A szigorú vércukorszint-kontroll hatására csökkent a diabétessel összefüggő összes szövődmény aránya mintegy 12 százalékkal ($p=0,029$), a microvasculáris szövődmények aránya pedig 25 százalékkal ($p=0,0099$). Nem sikerült azonban az UKPDS 33-nak egyértelmű bizonyítékot találni arra vonatkozóan, hogy a hyperglycaemia kezelése önmagában hatékonyan csökkenti a cardiovascularis szövődményeket is. Az University Group Diabetes Program (UGDP) vizsgálat során ugyancsak arra az eredményre jutottak, hogy az erősebb metabolikus kontroll nem idézett elő szignifikáns csökkenést a cardiovascularis szövődmények kialakulásában.⁴⁰

Az UKPDS során egy második vizsgálatot is végeztek (factorial study), amelyben a magasvérnyomás kezelésének hatékonyságát vizsgálták 2-es típusú diabeteses betegek körében. A magasvérnyomás szigorú kezelésével a macro- és microvascularis szövődmények egyaránt hatékonyan csökkenthetőnek bizonyultak. Az UKPDS 38 adatai alapján a diabétessel összefüggő szövődmények kockázata összességében 24 százalékkal, a stroke 44 százalékkal, a microvascularis szövődmények pedig 37 százalékkal csökkentek a megfelelő vérnyomásbeállítás következtében.⁴¹ Az eredmények értékelésekor figyelembe kell venni, hogy az UKPDS vizsgálatban a kétféle intervenció (antihypertensiv kezelés és vércukor

csökkentés) ugyanazokra a végpontokra irányult, de a kétféle terápia esetleges interakciójára vonatkozó adatok egyelőre nem állnak rendelkezésre.

Az inzulinnal kezelt cukorbetegek nagy része saját maga, otthoni körülmények között ellenőrzi vércukorszintjét, és ennek alapján határozza meg, hogy a megfelelő glycaemiás kontrollhoz az adott pillanatban mennyi inzulinra van szüksége. Befolyásolhatja az eredményt a mérés időpontja (étkezés előtt vagy után történik-e), illetve egyéb tényezők is. A hemoglobin A1c egy olyan vérből meghatározható biomarker, amely a meghatározást megelőző 2-3 hónap kumulatív glycaemiás expozícióját jelzi. Az otthoni vércukor-ellenőrzés mellett két-, háromhavonta tehát érdemes megvizsgálni a beteg hemoglobin A1c értékét is, amellyel a glykaemiás kontroll objektív módon ellenőrizhető, és a betegség progressziója nyomon követhető. Erre sajnos még nagyon kevés helyen van lehetőség, illetve a hemoglobin A1c és vizsgálata még nem épült be a köztudatba. Egészséges ember HbA1c-értéke 4-6%, vagyis a vérben található cukor ekkora hányada kapcsolódik hemoglobinhoz. 7% fölötti érték esetén sokkal több cukormolekula kapcsolódik a hemoglobinhoz, ezzel pedig nagy mértékben megnő a diabetes szövődményei kialakulásának kockázata (4. ábra). A 2-es típusú diabetesesek körében végzett eddigi legnagyobb és leghosszabb ideig tartó klinikai vizsgálat, a UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study) bizonyította, hogy a diabetes microangiopathiás szövődményei (szem-, vese- és idegrendszeri szövődmények) a vércukorértékek jelentős csökkentésével késleltethetők. A HbA1c-érték minden 1%-nyi csökkenése ugyanis 35%-kal csökkentette a komplikációk kialakulásának kockázatát.⁴²



4. ábra A HbA1c érték és a diabetes mellitus szövődményei közötti kapcsolat

A HbA1c-szint egyszerűen, vérből meghatározható, és az elmúlt 2-3 hónap vércukorszintjének átlagát jelzi. Az optimális HbA1c-célértékek eléréséhez hozzájárul a megfelelő táplálkozás és fizikai aktivitás, a megfelelő gyógyszeres kezelés, és legújabban a 24-órás glycaemiás kontrollt biztosító, újfajta inzulin alkalmazása is.

A diabetes kezelésének szakmai irányelve Magyarországon

A diabetológia terén a fejlődés rendkívül intenzív és szerteágazó. A kutatás új eredményei fokozatosan beépülnek a klinikusok mindennapi munkájába. Nemcsak a szorosan vett diabetológia szakterületen találhatók új terápiás lehetőségek (mind a gyógyszereket, mind a kezelési módszereket tekintve), hanem a diabetes szövődményeivel összefüggésben a határterületi tudományok új eredményei is bevonulnak a mindennapi cukorbeteg-gondozásba.

Magyarországon a *DiabCare Hungary projekt* a cukorbeteg-ellátás folyamatos minőségbiztosítását tűzte ki célul a *Nemzeti Diabetes Gondozási Központ* irányításával, a diabetes-gondozásban érintett gondozóhelyek és háziorvosi praxisok önkéntes részvételével. A Nemzeti Diabetes Gondozási Központ munkatársai 1992 óta éves rendszerességgel elemzik a központba önkéntesen adatokat küldők minőségi jellemzőit, törekednek a feltárt hiányosságok kiküszöbölésére, majd az újonnan kialakult helyzet elemzésével a minőség további javulásának lehetőségeit keresik.⁴³

A jelenleg érvényes szakmai irányelv a diabetes mellitus kórismézésére, a cukorbetegség kezelésére és gondozására felnőtt korban a Magyar Diabetes Társaság vezetőségének jóváhagyásával, a vezetőségi tagok javaslatainak figyelembevételével készült, összhangban a Magyar Diabetes Társaság 2003-ban és 2004-ben megtartott, ún. konszenzus-értekezleteinek ajánlásaival.⁴⁴ A szakmai irányelvet a Belgyógyászati Szakmai Kollégium jóváhagyta.

A VIZSGÁLAT CÉLJA ÉS HASZNA

Célok

1. A II. típusú diabetes kezelésében és gondozásában alkalmazott kezelési protokollok feltérképezése – az ellátásba bevont szakemberek köre, a gyógyszeres terápiák jellegzetességei, HbA1c mérése, cardiovascularis szövődmények típusa és gyakorisága – a HMAP-ban résztvevő háziorvosi praxisokhoz tartozó 35-X éves véletlenszerűen kiválasztott felnőtt lakosság körében.
2. A II-es típusú diabetes kialakulásának hátterében álló egyéni, ill. környezeti tényezők vizsgálata.
3. A tapasztalatok alapján szakmai útmutató készítése a hatékony diabeteses beteggondozásról.

Haszon

6. Hiteles adatok képződnek a cukorbetegség ellátásában alkalmazott bevált kezelési gyakorlatok eredményességét illetően.
7. A cukorbetegség kezelésével kapcsolatos eredmények alapján, feltárhatók az alapellátásban alkalmazott jellemző gyógyszeres kezelési módok, protokollok területi különbségei az országban.
8. Számszerűsíteni lehet, hogy milyen kapcsolat van a II. típusú diabetes és az egyéni (pl. biológiai tulajdonságok, életmód, képzettség), illetve környezeti tényezők (pl. gazdasági, fizikai) között.
9. Megállapítható a megfelelően beállított betegek köre és a beállítás kapcsolata az ellátási módokkal.
10. A vizsgálat alapul szolgálhat nemcsak regionális, de országos intervenciós programok tervezéséhez a diabetes okozta szövődmények megelőzése érdekében, ill. bázisadatokként értékesíthetők, azok hatékonyságának mérésekor.
11. Lehetőség nyílik az egyéni veszélyeztetettség pontosabb becslésére és a II. típusú diabetesre hajlamosító genetikai eltérések gyakoriságának jellemzésére a magyar felnőtt lakosság esetében, mellyel tovább bővül az elvégezhető epidemiológiai vizsgálatok spektruma.
12. A kapott adatok mind az alap, mind a szakorvosképzés, illetve a rendszeres továbbképzések kurrikulumába beépíthetők.

VIZSGÁLAT TÍPUSA

A tünetegyüttes és összetevőinek ellátásában és gondozásában jellemzően használt gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelési módok feltérképezésére, valamint egyes feltételezett kockázati tényezőkre vonatkozóan kohorsz vizsgálatot végzünk, melyben a vizsgálati minta fél éves nyomonkövetése során kétszer kerül sor adatfelvételre (a vizsgálat indulásakor és a lezáráskor), illetve háromszor vérvételre (0, 3, és 6 hónapos időközben).

VIZSGÁLATI POPULÁCIÓ, MINTAVÉTEL

A forráspopuláció leírása

Az alapsokaság a HMAP-ban résztvevő nyolc megye (Baranya, Bács-Kiskun, Győr-Moson-Sopron, Hajdú-Bihar, Heves, Komárom-Esztergom, Szabolcs-Szatmár-Bereg és Zala) háziiorvosi praxisaihoz tartozó 35 éves és idősebb lakosság (mintegy 169 530 fő).

A forráspopulációt a HMAP II. típusú diabetes mellitusban szenvedő 35-X éves betegei jelentik, akiknek létszáma a 2006. december 31-i adatok alapján 15 944 fő.

Mintanagyság, mintaválasztás

A vizsgálati minta tervezett elemszáma 1500 fő.

A vizsgálati populáció a forráspopulációból véletlenszerűen kerül kiválasztásra. A vizsgálat mintavételi keretét a nyolc megye HMAP-ban résztvevő X. számú praxisához (*a résztvevő háziorvosok kiválasztása folyamatban van*) tartozó 35-X éves (2006. december 31-i dátum alapján), nem intézményben élő diabetes mellitusban szenvedő személyek alkotják. A praxishoz tartozó, intézményben (szociális otthon stb.) élő betegek kizárása a mintavételt megelőzően a háziorvos által történik. A többlépcsős mintavétel első lépésében meghatározzuk a vizsgálatba bevont megyék lakosságának kor- és nem szerinti eloszlása alapján képzett, megyei mintanagyságokat. Második lépésben egy adott megyében a részvételt vállaló háziorvosok praxisainak kor és nem szerinti eloszlása alapján meghatározzuk a praxisspecifikus mintanagyságokat. Harmadik lépésben történik a forráspopulációból történő cirkuláris szisztematikus véletlen mintavétellel az 1500 személy kiválasztása. Mivel előzetes tapasztalatok szerint a nem és a kor befolyásolhatja a felmérés célparamétereit, a praxison belüli kiválasztásnál nem és kor szerint arányos mintavételre törekszünk. Ennek legegyszerűbb, könnyen implementálható megoldása a cirkuláris szisztematikus mintavétel, amikor a praxishoz tartozó személyek nem és kor szerint

előzetesen rendezett listáján minden x . személy kerül kiválasztásra. A kiválasztási intervallum a praxisnagyság és a hozzá tartozó mintanagyság hányadosaként számolható. Nem és kor szerint sorba rendezzük egy adott praxis betegeit, a két nem közül a férfiakat, illetve nemeken belül a fiatalokat sorolva előre, majd a praxislétszám alapján kiszámítjuk a kiválasztási intervallumot:

$$I = \frac{L}{n} = \frac{\text{A praxis 35 - X éves II.típusú diabetesben szenvedő lakossága}}{\text{A praxishoz tartozó 35 - X éves II. típusú diabetesben szenvedő mintanagyság}},$$

Ezt követően kijelöljük az 1 és L közötti véletlen számot (V). A $V, V+I, V+2I, \dots, V+(n-1)*I$ lépések jelölik ki azokat a személyeket, akiket be kell választani a mintába. Mivel cirkuláris szisztematikus mintavételt használunk, az utolsó személyt újra az első követi a sorban, ha a lista végéhez érve még nem értjük el a szükséges n mintanagyságot.

A vizsgálati személyek tervezett száma a megyék lakosságának kor- és nem szerinti eloszlása alapján az alábbiak szerint alakul:

Baranya megye: 80 férfi, 98 nő;

Bács-Kiskun megye: 107 férfi, 133 nő;

Győr-Moson-Sopron megye: 88 férfi, 103 nő;

Hajdú-Bihar megye: 104 férfi, 126 nő;

Heves megye: 63 férfi, 79 nő;

Komárom-Esztergom megye: 63 férfi, 76 nő;

Szabolcs-Szatmár-Bereg megye: 105 férfi, 131 nő;

Zala megye: 61 férfi, 75 nő.

A vizsgálat formája

A II-es típusú diabetes háziorvosi praxisokban történő diagnosztikájában, gyógyszeres és nem gyógyszeres terápiájában használatos jellemző módszerek, protokollok, a kezelésben történő jellemző változások és azok okainak felmérése fizikális vizsgálattal, vérnyomásméréssel, laboratóriumi vizsgálatok, vizsgálati adatlap és kérdőív segítségével történik. A vizsgálatokat a Háziorvosi Morbiditási Adatgyűjtés Programban résztvevő mintegy X. számú *(a résztvevő háziorvosok kiválasztása folyamatban van)* Baranya, Bács-Kiskun, Győr-Moson-Sopron, Hajdú-Bihar, Heves, Komárom-Esztergom, Szabolcs-Szatmár-Bereg és Zala megyei háziorvos végzi, a praxisukhoz tartozó 35 éves és idősebb II. típusú diabetesben szenvedő férfi és női lakosok körében.

A háziorvos minden kiválasztott személy esetében **adatlapot** tölt ki, melyen a demográfiai adatok mellett, a fizikális vizsgálatok eredményeit, továbbá a társbetegségekkel és szövődményekkel, az alkalmazott gyógyszeres és nem gyógyszeres kezeléssel, a beteg gondozásával, valamint a gondozás során elvégzett vizsgálatokkal és a beteg együttműködési készségével kapcsolatos adatokat rögzíti.

A vérnyomásmérés standardizált higanyos vérnyomásmérővel, standard körülményeket biztosítva kerül kivitelezésre. A háziorvosi praxisokban található higanyos vérnyomásmérőket kalibrálást követően visszajuttatjuk a háziorvosokhoz, illetve abban az esetben, ha a vérnyomásmérő állapota nem teszi lehetővé annak hitelesítését, új, hitelesített higanyos vérnyomásmérőt bocsátunk a háziorvos rendelkezésére.

A fizikális vizsgálat haskőrfogat, testsúly és testmagasság mérését, illetve a láb vizsgálatát jelenti, a mérések standardizált eszközökkel *(lásd a feladatok részletezésénél)* a háziorvos, illetve annak asszisztense segítségével történnek. A haskőrfogat mérésére minden háziorvos számára egységes mérőeszközt biztosítunk és a mérés pontos technikájáról részletes tájékoztatást és képzést tartunk.

A II-es típusú diabetesben szenvedő betegek esetében alkalmazott terápia sikerességének vizsgálatához éhgyomri vércukorérték, valamint HbA1c meghatározásra kerül sor minden, a vizsgálatba kiválasztott személy esetében a vizsgálat indulásakor; a glikozilált haemoglobin (HbA1c) mérése a nyomonkövetés 3. és 6. hónapjában is megtörténik. Mindezekén túl a szívérrendszeri megbetegedések kockázatának szempontjából meghatározó jelentőséggel bíró egyéb laboratóriumi paraméterek is meghatározásra kerülnek (CRP, kreatinin, húgysav, Se GOT, GPT, γ GT, alkalikus foszfatáz, lipidprofil). Molekuláris

genetikai vizsgálatok elvégzéséhez mintát gyűjtünk, a vizsgálatokkal a PPAR γ , KCNJ11, HNF4- α gének jellemző mutációinak gyakoriságát határozzuk meg.

A vérvételhez szükséges eszközöket a kutatást vezetőik bocsátják az orvosok rendelkezésére a vizsgálat kezdetét megelőzően. A laboratóriumi vizsgálatokat akkreditált laboratórium(ok)ban végzik el. A genetikai vizsgálatokat a Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrum, Népegészségügyi Kar, Megelőző Orvostani Intézete végzi.

A vizsgálatban résztvevő egyének mindegyikétől **önkitöltős kérdőív** segítségével további adatokat gyűjtünk az alábbi témákban: vélt egészség, táplálkozási szokások, fizikai aktivitás, dohányzás, alkoholfogyasztás, iskolai végzettség, társadalmi/gazdasági/szociális helyzet, foglalkozás, pszichoszociális erőforrások, korlátozottság, családi anamnézis (2-es típusú DM, szív- és érrendszeri megbetegedések), terhességi cukorbetegség, születési súly.

Mind a vizsgálati adatlapnak, mind az önkitöltős kérdőívnek egy rövidített változata kerül felvételre a vizsgálat befejeztével (6. hónap).

GYŰJTENDŐ ADATOK KÖRE

Az adatgyűjtés, illetve a jelentés a vizsgálati adatlapon, illetve önkitöltős kérdőíven történik (*lásd melléklet*). A vizsgálati adatlap struktúrája a hibalehetőségek minimalizálása érdekében a háziorvosok által már megszokott, a HMAP-ban alkalmazott forma adaptációja a jelen vizsgálat célkitűzéseire.

Azonosítást szolgáló adatok

A vizsgálati adatlapon a háziorvosi praxist az ÁNTSZ kód azonosítja. Egy adott praxison belül minden személyhez tartozik egy törzskartonszám. A vizsgálatban résztvevő személyének azonosítása nélkül a törzskartonszám és az ÁNTSZ kód segítségével az egy személyhez kötődő adatok összekapcsolhatóak.

Demográfiai adatok

Demográfiai adatok közül csak a vizsgálati személy neve és a születési éve kerülnek jelentésre a vizsgálati adatlapon.

Megbetegedési adatok, kezelési, gyógyszereszedési adatok

A vizsgálatban a II-es típusú diabetes és szövődményeinek gyakoriságával, illetve ellátásában/gondozásában jellemzően használt gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelési módok feltérképezésével kapcsolatosan történik az adatgyűjtés.

A regionális/kistérségi ÁNTSZ intézet munkatársai a háziorvos rendelkezésére bocsátják a résztvevő praxisból kiválasztásra került törzskartonszámok listáját. Minden kiválasztott törzskartonszámhoz tartozik egy vizsgálati adatlap (*lásd melléklet*), amit a háziorvosnak az elvégzett vizsgálatok (vérnyomásmérés, fizikális vizsgálat) eredményeinek ismeretében ki kell töltenie. Rögzíteni kell az adatlapon a diagnózist megállapító egészségügyi intézményt (háziorvos, szakrendelés, kórház, stb.), az alkalmazott terápia részletes bemutatását (gyógyszeres és nem gyógyszeres egyaránt), a társbetegségekkel és szövődményekkel, a beteg gondozásával, valamint a gondozás során elvégzett vizsgálatokkal és a beteg együttműködési készségével kapcsolatos adatokat.

Fizikális és laboratóriumi vizsgálati adatok

A háziorvosok a vérnyomás értékét standardizált vérnyomásmérés(ek)e)t követően állapítják meg (*lásd a Feladatok részletezése fejezetben*). A fizikális vizsgálat során mérni kell a haskörfogatot, a testsúlyt és a testmagasságot, illetve el kell végezni a láb vizsgálatát. A mért vérnyomás-, és antropometriai értékeket dokumentálni kell a vizsgálati adatlapon.

A laboratóriumi vizsgálatok elvégzéséhez a vizsgálatban résztvett vállaló minden egyes személytől 6 ml natív éhgyomri vénás vért, a HbA1c meghatározásához kapilláris vért kell venni.⁴⁵ A vért a levételt követően legkésőbb 3 órán belül a minták elsődleges feldolgozását végző akkreditált laboratóriumba kell eljuttatni, ahol a szérum szeparálása és a minták átmeneti tárolása történik. A levett vérmintákat a regionális/kistérségi ÁNTSZ intézetek gyűjtik be és biztosítják a minták elsődleges feldolgozását és tárolását.

A genetikai vizsgálatokhoz 6 ml EDTA-val alvadástólított vénás vér szükséges, amelyet szintén a minták elsődleges feldolgozását (fagyasztást) végző akkreditált laboratóriumba kell eljuttatni. A vizsgálat a perifériás limphocyták genomiális DNS mintáján történik.

Az akkreditált laboratóriumokban összegyűjtött mintákat a vizsgálatokat végző laboratórium munkatársai szállítják el a laboratóriumi meghatározásokat végző akkreditált laboratóriumba, illetve a DE OEC Népegészségügyi Kar Megelőző Orvostani Intézetébe.

A vérvételt a háziorvosok vagy a háziorvosi praxisban dolgozó asszisztensek végzik.

Egészségmagatartási és szociális-gazdasági adatok

A vizsgálatban résztvevő egyének mindegyikéről önkitöltős kérdőív segítségével további adatokat gyűjtünk az alábbi témákról: vélt egészség, táplálkozási szokások, fizikai aktivitás, dohányzás, alkoholfogyasztás, iskolai végzettség, társadalmi/gazdasági/szociális helyzet, foglalkozás, korlátozottság, társas támogatottság, családi anamnézis (DM, CVD), terhességi cukorbetegség, születési súly.

FELADATOK RÉSZLETEZÉSE

Háziorvosok

A háziorvosoknak hét feladatuk van, melyek az alábbi sorrendben teljesítendőek:

- 7.) a praxisukból a vizsgálati mintába beválasztott 35 éves és idősebb lakosok felkérése a vizsgálatban való részvételre a Biostatistikai és Epidemiológiai Tanszék által megküldött lista alapján,
- 8.) kérdőívek kiosztása, begyűjtése, segítségnyújtás a kitöltésben (2 alkalommal),
- 9.) vérnyomásmérés,
- 10.) fizikális vizsgálat lebonyolítása,
- 11.) vérvétel,
- 12.) adatszolgáltatás a vizsgálati adatlapon (2 alkalommal),
- 13.) a beteg visszahívása 3 hónap múlva, majd a vizsgálat végén (6. hónap)

7. Felkérés a vizsgálatban való részvételre és a beleegyező nyilatkozat aláírása

A háziorvosok feladata, hogy a Biostatistikai és Epidemiológiai Tanszék munkatársai által elkészített tájékoztató levelet és kérdőívet a praxisukhoz tartozó, a vizsgálat irányítói által előzetesen kiválasztott 35 éves és idősebb II. típusú diabetesben szenvedő férfiakhoz és nőkhez eljuttassa. A levél célja, hogy a lakosokat tájékoztassa a vizsgálat körülményeiről, céljairól, módszeréről és a várt eredményekről, mindezzel növelve a részvételi hajlandóságot. A vizsgálatban résztvevő háziorvosoknak a vérnyomásmérés, fizikális vizsgálat és a vérvétel tervezett időpontjait el kell küldeniük a regionális/kistérségi ÁNTSZ központba a vizsgálat minőségbiztosítási felelősének a nevére. A vérvétel időpontjáról a háziorvosnak egyeztetnie kell a központ munkatársával a mintaszállítás megszervezése érdekében. A részvételi arányt növelendő, a háziorvosok feladata, hogy vagy személyesen ők vagy asszisztenseik otthonukban keressék fel azokat a praxisba tartozó személyeket, akik a megadott időpontban

nem jelentek meg a rendelőben, és végezzék el a szükséges vizsgálatokat. A vizsgálat célkitűzésének maradéktalan teljesülése érdekében elvégzendő vérvételt és a fizikális vizsgálatokat (antropometriai vizsgálat, vérnyomásmérés, stb.) a házi orvos vagy a vizsgálatot megelőző képzésen részt vett, praxishoz tartozó asszisztens is elvégezheti. A vizsgálatban való részvételhez két beleegyező nyilatkozatot kell aláíratni a résztvevőkkel. A résztvevő és a házi orvos által aláírt beleegyező nyilatkozatok közül az egyiket a résztvevő személynek át kell adni, míg a másik aláírt nyilatkozatot a házi orvosnak jól zárható helyen öt évig kell tárolnia. A beleegyező nyilatkozatok aláíratása nélkül sem a fizikális vizsgálat, sem a vérvétel, sem a kérdőívfelvétel nem végezhető el. A beleegyező nyilatkozatot és a kérdőívet a Biostatistikai és Epidemiológiai Tanszék készíti el és továbbítja a regionális/kistérségi ÁNTSZ intézetek felé, akik eljuttatják azokat a házi orvosoknak.

8. Kérdőívek kiosztása, begyűjtés, segítségnyújtás a kitöltésben

A házi orvosok feladata, hogy a vizsgálatra jelentkező személyektől elkérjék a korábban átadott és a DE Biostatistikai és Epidemiológiai Tanszék munkatársai által rendelkezésre bocsátott, kinyomtatott a praxist azonosító ÁNTSZ kódot, valamint a vizsgálati személy törzskartonszámát tartalmazó címkékkel felragasztott és a beteg által kitöltött kérdőíveket. Amennyiben a kérdőív nem került kitöltésre és/vagy nem áll rendelkezésre, a házi orvos a nála lévő tartalék kérdőívekből átad egyet a vizsgált személynek, illetve szükség esetén segítséget nyújt annak kitöltésében. Az összegyűjtött kérdőíveket a vizsgálati adatlappal együtt kell a regionális/kistérségi ÁNTSZ intézetbe eljuttatni.

9. Vérnyomásmérés

A vérnyomásmérés a praxisokban található, hitelesített higanyos vérnyomásmérővel történik. Minden vizsgálatra jelentkező személynél – még az ismert hypertóniás betegeknél is – a vérnyomásmérést délelőtt kell elvégezni, 8.00 és 13.00 óra között. Mivel a dohányzás, a kávé és alkoholfogyasztás, valamint az erőteljes fizikai munka a vérnyomás értékeket lényegesen befolyásolja, a kiválasztott személyeknek kiküldött tájékoztató levélben megkérjük őket arra, hogy e tevékenységeket a vizsgálatot megelőző egy órában mellőzzék. A vérnyomásmérés lebonyolítása előtt a páciensnek nyugodt körülmények között néhány percig ülnie kell olyan székben, mely a hát kényelmes alátámasztását biztosítja. A kar izmainak ellazult állapotban kell lenniük, a könyökhajlatnak a szív magasságában (4. intercostális tér) kell elhelyezkednie. A vérnyomásmérő mandzsetta szélessége 13-15 cm, míg a hossza 30-35 cm kell, hogy legyen. Vastagabb karú emberek esetében az előbb említettől nagyobb méretű

mandzsettára lehet szükség ahhoz, hogy a kar teljes körfogatát átfogjuk. A mandzsettát a jobb karra kell felhelyezni és a pulzus eltűnéséhez képest mintegy 30 Hgmm-rel magasabbra kell rövid idő alatt gyorsan felfűjni, majd lassan körülbelül 2 Hgmm/sec sebességgel le kell engedni. Ez idő alatt a brachiális artéria felé helyezett fonendoszkóp segítségével a Korotkoff hangokat kell azonosítani. Az a nyomásérték mellynél az első hang hallható a szisztolés vérnyomásérték. A diasztolés vérnyomásértéket a fonendoszkópban hallható hang (V. fázis) eltűnése jelzi.⁴⁶ Mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomást minden vizsgálatra jelentkező személynél egy napon két alkalommal egymást legalább 3 perccel követő mérés formájában el kell végezni. A két különböző időpontban mért értékeket és azok időpontját a vizsgálati adatlapon fel kell tüntetni.

10. Fizikális vizsgálat

A vérnyomásmérés alkalmával fizikális vizsgálatot is el kell végezniük a háziorvosoknak. A testsúly mérése a háziorvosi praxisokban található személyi mérlegek segítségével történik meg. A testsúly mérést lábbeli és felsőruházat levételét követően kell elvégezni. A testmagasság mérése szintén lábbeli nélkül történik, kihúzott háttal, egyenesen tartott fejjel a háziorvosi praxisokban található mérőeszköz segítségével. Haskörfogatot a csípőlapát felső pereme és az utolsó borda közé eső szakasz felezőjénél – a középső hónaljvonalban levő távolságot tekintve –, vízszintes síkban kell megmérni felsőruházat nélkül, kihúzott háttal, a hasfal bőrének benyomása nélkül, normál kilégzést követően. A méréshez a Biostatistikai és Epidemiológiai Tanszék bocsátja rendelkezésre a mérőeszközt. A láb vizsgálata az alábbi régiókra/eltérésekre kell, hogy kiterjedjen (talp, deformitások, gombásodás, perifériás artériák tapintása, neuropathia stb.).

11. Vértétel

A vérvételhez szükséges eszközök közül a vacutainer vérvételi csöveket a Biostatistikai és Epidemiológiai Tanszék bocsátja a háziorvosok rendelkezésére.

A háziorvosoknak minden hét egy adott napjára – melyet előzetesen a regionális/kistérségi ÁNTSZ intézetek koordinátoraival egyeztettek – kell a vizsgálati személyeket behívni és elvégezni a vérvételt. A vizsgálatban való részvételt vállaló minden egyes személytől 6 ml EDTA-val alvadásgátolt és 6 ml natív éhgyomri vénás vért, illetve kapilláris vért kell venni. A vérvételi csövekre rá kell ragasztani a DE Biostatistikai és Epidemiológiai Tanszék munkatársai által rendelkezésre bocsátott, kinyomtatott a praxist azonosító ÁNTSZ kódot, valamint a vizsgálati személy törzskartonszámát tartalmazó

címkéket. Az EDTA-val alvadásgátolt vérmintákat alapos, de kíméletes – az EDTA beoldódását biztosító – összerázás után a natív vérmintával és a kapilláris vérrel együtt 3 órán belül a minták előzetes feldolgozását végző laboratóriumba kell juttatni, ahol a feldolgozást követően a minták átmeneti tárolása történik. A minták szállításáról a regionális/kistérségi ÁNTSZ intézet gondoskodik. Abban az esetben, ha a vérvétel és a vérnyomásmérés közvetlenül egymást követően kerül kivitelezésre, a **vérvétel nem előzheti meg a vérnyomásmérést.**

12. Adatszolgáltatás

A házi orvosok feladata az adatszolgáltatás a regionális/kistérségi ÁNTSZ intézetek felé. A házi orvosoknak a rendelkezésükre bocsátott 'Vizsgálati adatlapon' kell elküldeni a vérnyomásmérés, a fizikális vizsgálat eredményeit, a fennálló betegség típusával kapcsolatos információt, az elvégzett vizsgálatok időpontját, valamint az azonosító és demográfiai adatokat. Az adatlapra rá kell ragasztani a DE Biostatistikai és Epidemiológiai Tanszék munkatársai által rendelkezésre bocsátott, kinyomtatott a praxist azonosító ÁNTSZ kódot, valamint a vizsgálati személy törzskartonszámát tartalmazó címkéket. A házi orvosok a vizsgálat indulásakor, majd a vizsgálat végén is kitöltene egy adatlapot. A vizsgálati adatlapokat a regionális/kistérségi ÁNTSZ központba kell küldeni.

13. Visszahívás

Az első vizsgálat végeztével a házi orvos megadja a betegnek a 3 hónap múlva esedékes vérvétel időpontját. A 3. hónapban elvégzett vérvételkor pedig tájékoztatja a beteget a következő – egyben az utolsó – vérvétel/ellenőrző vizsgálat időpontjáról.

Regionális/kistérségi ÁNTSZ intézetek feladatainak részletezése

A vizsgálat regionális/kistérségi központjainak fő funkciói:

- 3) Programkoordináció
- 4) Minőségellenőrzés

1. Programkoordináció

A regionális/kistérségi ÁNTSZ intézetek a koordinációs funkcióikat az alábbi feladatok teljesítésén keresztül látják el:

- Az adott megyébe tartozó, vizsgálatban résztvevő háziorvosokkal való folyamatos kapcsolattartás.
- Megszervezi a háziorvosi praxisok adattovábbítását.
- A vizsgálatban résztvevő háziorvosi praxisokban használt higanyos vérnyomásmérők összegyűjtése, hitelesítése és annak a háziorvosokhoz történő visszajuttatása.
- Egyeztet a háziorvosokkal a vérvételek időpontját illetően.
- A központok feladata a vizsgálati minták szállítása az átmeneti tárolást végző megyei akkreditált laboratóriumba. A regionális/kistérségi központok a vizsgálatban résztvevő háziorvosokkal egyeztetett napokon biztosítják a vérminták megyei laboratóriumba szállítását. A háziorvostól két darab vacutainer csőben érkezik a vér: 6 ml EDTA-val alvadásgátolt vér és 6 ml natív vér. Az EDTA-val alvadásgátolt vért 15 ml-es műanyag csavaros (sárga kupakos) csövekben centrifugálás nélkül fagyasztócímkével ellátva, fagyasztva (legalább -20°C -on, de lehetőség szerint -86°C -on) kell tárolni. A natív vérmintákat le kell centrifugálni és a szeparált szérumot -20°C -on szintén fagyasztva, fagyasztócímkével ellátva kell tárolni a laboratóriumi elemzést végző intézetbe történő szállításig. Emellett egy darab kapilláris cső érkezik, amelyet 4°C -on kell tárolni a szállításig. A műanyag csöveket és a fagyasztócímkéket a Biostatistikai és Epidemiológiai Tanszék biztosítja az előzetes feldolgozást végző laboratóriumok részére.
- Biztosítja a háziorvosok által beküldött adatlapok és kérdőívek fogadását, illetve azok praxisonként zárható helyen való tárolását.
- Megszervezi a vizsgálat irányítói és a résztvevő háziorvosok részvételével a vizsgálat indítása előtt tartandó, tájékoztató és oktatási célú megbeszélést.
- A vizsgálat időtartama alatt felmerülő, helyi problémákat haladéktalanul jelzik a vizsgálat irányítóinak.

2. Minőségellenőrzés

A regionális/kistérségi központ minőségbiztosítási felelőse két alkalommal célzott ellenőrzést hajt végre a vizsgálatban résztvevő, és az adott megyébe tartozó valamennyi háziorvosnál. Az ellenőrzés kiterjed a vérvételi, vérnyomásmérési, fizikális vizsgálatra vonatkozó protokoll betartásának és az adatlap megfelelő kitöltésének, valamint a jelentett

páciensek közül véletlenszerűen kiválasztott 2 személy háziiorvosi dokumentációjának vizsgálatára.

***DE OEC, Népegészségügyi Kar, Megelőző Orvostani Intézet, Biostatistikai és Epidemiológiai Tanszék.
GlaxoSmithKline Kft.***

Feladataik az alábbiak:

7. vizsgálattervezés,
8. a vizsgálat szakmai irányítása,
9. adatbevitel, adatkezelés
10. az adatok statisztikai elemzése,
11. az eredmények közzlése,
12. forrásteremtés.

7. Vizsgálattervezés

A DE OEC Megelőző Orvostani Intézet, Biostatistikai és Epidemiológiai Tanszék feladata a vizsgálati protokoll részletes kidolgozása és annak egyeztetése a GlaxoSmithKline Kft.-vel, valamint a résztvevő regionális/kistérségi ÁNTSZ intézetek vezetőivel. A protokollban megfogalmazott feladatoktól és azok módszertanától való eltérés csak a vizsgálat szakmai irányításáért felelős személyek írásos beleegyezése esetén lehetséges.

8. A vizsgálat szakmai irányítása

A Háziiorvosi Morbiditási Adatgyűjtés Programban a vizsgálat szakmai felügyelői, irányítói, valamint a jelen vizsgálatban is résztvevő regionális/kistérségi intézetek és azok dolgozóival kialakult jó munkakapcsolat a jelen vizsgálat sikerének egyik kulcsa. A Biostatistikai és Epidemiológiai Tanszék a vizsgálatban résztvevő összes regionális/kistérségi ÁNTSZ intézet rendelkezésére bocsátja a haskőrfogat mérésére használt mérőeszközt, valamint az adatok/eredmények jelentéséhez szükséges nyomtatványokat. A Tanszék feladata a vizsgálatok (vényomásmérés, fizikális vizsgálat, vérvétel) előtti képzés megszervezése és lebonyolítása, melynek célja az eszközös vizsgálatok standard körülmények közötti kivitelezésének biztosítása, valamint tájékoztatás a háziiorvosok adattovábbítását illetően.

9. Adatbevitel, adatkezelés

A felmérés adatállományának kezeléséhez egy, a HMAP-ban már jól bevált adatkezelő software-hez kapcsolódó új alegység kerül kifejlesztésre. A vizsgálatban résztvevő praxisok törzsadatai már szerepelnek az adatkezelő software-ben, így azok ismételt felvitele szükségtelen. A háziorvos által beküldött vizsgálati adatlapokon szereplő minden adatot (kivéve a praxisok törzsadatait) be kell vinni az újonnan készített alegységbe.

10. Az adatok statisztikai elemzése

A vizsgálat során képződött adatok elemzését a Megelőző Orvostani Intézet, Biostatistikai és Epidemiológiai Tanszékének munkatársai végzik. Részletesebb leírást lásd az '*Adatkezelés és statisztikai analízis*' fejezetben.

11. Az eredmények közzlése

A GlaxoSmithKline Kft. és a regionális/kistérségi ÁNTSZ intézetek feladata, hogy a vizsgálat eredményeit megismertesse a résztvevő háziorvosokkal, a lakossággal és az egészségpolitikusokkal. A vizsgálat szakmai felügyelőinek és irányítóinak feladata, hogy az eredményeket mind hazai, mind nemzetközi konferenciákon ismertesse. További feladata a Megelőző Orvostani Intézet Biostatistikai és Epidemiológiai Tanszékének, hogy hazai és nemzetközi tudományos folyóiratokban közölje a vizsgálat eredményeit. Egy-egy közlés első szerzője az a személy, aki a vizsgálat szakmai felügyelőivel és irányítóival való egyeztetést követően a közleményt megírja. Társszerzők a vizsgálat irányításában, szervezésében, eredményeinek értékelésében és interpretálásában aktívan résztvevő személyek. A vizsgálat szakmai felügyelőinek és irányítóinak joga, hogy a programmal kapcsolatos bármelyik közleménynek társszerzői legyenek, s joguk és kötelességük a közlemény kéziratának alapos revíziója. A közlemények köszönetnyilvánítási részében fel kell tüntetni az adatszolgáltatást végző háziorvosok nevét, akik speciális (adott praxist kiemelten érintő) közlemények esetében társszerzői joggal rendelkeznek.

Minden egyéb kérdésben a Debreceni Egyetem publikációs etikai kódexének előírásai követendők.

12. Forrásteremtés

A vizsgálat költségeit az NKFP-1/0003/2005 számú NKFP pályázatból fedezi.

MINŐSÉGBIZTOSÍTÁS

Az adatkezelő programba épített minőségbiztosítási elemek

- Az adatkezelő programba csak a Háziiorvosi Morbiditási Adatgyűjtés Programban definiált ÁNTSZ kódú háziiorvosi praxissal kapcsolatosan vihető be adat.
- Kategorikus változók esetén csak létező kategóriák, folytonos változók esetén pedig csak bizonyos tartományba eső értékek bevitelét teszi lehetővé a program.
- A vérnyomásmérések dátuma meg kell, hogy egyezzen az adatfelvétel dátumával, valamint az I/A és I/B mérések dátumának meg kell egyeznie.
- A gyógyszeresedés kezdetének dátuma nem lehet későbbi, mint az adatfelvétel dátuma.

Célzott minőségbiztosítási ellenőrzések

A regionális/kistérségi központ minőségbiztosítási felelőse célzott ellenőrzést hajt végre a vizsgálatban résztvevő és az adott megyébe tartozó valamennyi háziiorvosnál. Az ellenőrzés kiterjed a vérnyomásmérés, fizikális vizsgálat és a vérvétel protokoll szerinti betartásának, valamint a jelentett páciensek közül véletlenszerűen kiválasztott 2 személy háziiorvosi dokumentációjának a vizsgálatára. A vizsgálatban résztvevő háziorvosoknak a vérnyomásmérés és a vérvétel tervezett időpontjait el kell küldeniük a regionális központba a vizsgálat minőségbiztosítási felelősének a nevére. A regionális/kistérségi minőségbiztosítási felelős a megadott időpontok közül véletlenszerűen kiválaszt két alkalmat, amikor a célzott ellenőrzést végrehajtja. Így minden háziorvos kétszer esik át ellenőrzésen a vizsgálat teljes időtartama alatt. Az ellenőrzéseket a kitöltött és aláírt Minőségellenőrzési adatlapok másolatainak a vizsgálat irányítóhoz történő eljuttatásával igazolja a minőségbiztosítási felelős. Az adatlapok eredeti példányaikat a regionális központban kell megőrizni. Abban az esetben, ha egy háziiorvosnál többszöri konzultációt követően is sorozatosan hibás adatszolgáltatás fordul elő, a minőségbiztosítási felelős ezt jelzi a regionális koordinátor felé, aki az esetről tájékoztatja a vizsgálat irányítóit, akik a vizsgálat szakmai felügyelőjével konzultálva megtagadhatják a tiszteletdíj kifizetését és kizárhatják a háziorvost a további adatszolgáltatásból, súlyosabb esetben a Háziiorvosi Morbiditási Adatgyűjtés Programból is.

A vizsgálati minta létrehozásának minőségellenőrzése

A regionális intézetek minőségellenőrei ellenőrzést végeznek a vizsgálatba bevonni kívánt, de részt nem vevő személyek egy részénél. A vizsgálat célja annak felderítése, hogy az illetékes háziorvos megtett-e mindent a kérdéses személyek vizsgálatba történő bevonása érdekében. Az ellenőrzésbe bevonandó személyek azonosításához szükséges praxis azonosító számokat és törzskartonszámokat a Megelőző Orvostani Intézet, Biostatistikai és Epidemiológiai Tanszéke adja át az intézetek számára.

ADATKEZELÉS ÉS STATISZTIKAI ANALÍZIS

Adatkezelés

A háziorvosok a Vizsgálati adatlapokat heti rendszerességgel küldik a regionális/kistérségi ÁNTSZ intézetbe. A postai úton eljuttatott vizsgálati adatlapokon nem található olyan adat vagy információ melynek felhasználásával a háziorvoson kívül bárki képes lenne egy adott praxishoz tartozó személyt azonosítani. A vizsgálat regionális központjai a vizsgálati adatlapokat, kérdőíveket idegen személyek számára nem hozzáférhető, jól zárható helyen tárolják, azokat havi rendszerességgel a felmérés vezetőjének eljuttatják. A beküldött minőségellenőrzési adatlapok eredeti példányát szintén jól zárható helyen tárolják az ÁNTSZ intézetekben. Az elküldött adatlapok és kérdőívek rögzítése a Megelőző Orvostani Intézetben történik, ahol az adatokból részben a központi számítógép merevlemezére, részben külső adathordozóra biztonsági másolat készül. Az adathordozókat, valamint a regionális központok által eljuttatott minőségellenőrzési adatlapok másolati példányait a vizsgálat irányítói jól zárható helyen tárolják. A Népegészségügyi Iskola központi server-én tárolt adatok csak a vizsgálat szakmai felügyelője, irányítói, informatikai menedzsere és statisztikusa számára hozzáférhetők. Az adatok védelmének további biztosítéka, hogy a Népegészségügyi Iskola épületébe csak mágneskártyával és saját kóddal rendelkező személyek juthatnak be.

Statisztikai analízis

A vizsgálati adatlapok és a kérdőívek adattartalmának megfelelő adatbázisokat a praxisazonosító és a törzskartonszám alapján egyesíteni kell. A nem egyesíthető rekordokról hibajegyzék készül. Az egyesített adatbázis személyenként tartalmazza a vizsgálati alanyok alapadatait (megye, praxis, törzskartonszám, születési év). Minden változóról érték- ill. tartományellenőrzés, az egész adatbázisról konzisztencia-ellenőrzés készül. A feltárt hibák közül a javíthatók – jegyzőkönyvezés mellett – kijavításra kerülnek, a nem javíthatók és az egyesítési hibajegyzék visszajelzésre kerül az adatkezelési folyamat előző állomásának, ahol megtörténik a hibák javítása vagy továbbítása az adatkezelési folyamat még korábbi állomására. A végleg javíthatatlan hibás bejegyzések az adatbázisban "hiányzó érték" bejegyzésre cserélődnek, a végleg nem egyesíthető rekordokat az egyesített adatbázis nem tartalmazhatja. Az ellenőrzési folyamat során olyan kimutatások készülnek, amelyek egyben a változók alapvető statisztikai leírását is megadják.

Az elemzéshez a Stata programcsomagot, míg a grafikus ábrázoláshoz a Stata és az Excel programot használjuk.

FELSZERELÉSI IGÉNY

Háziorvosok

A háziorvosok adatszolgáltatásához szükséges vizsgálati adatlapot, a kérdőívet és a vérvételhez szükséges eszközöket a Megelőző Orvostani Intézet, Biostatisztikai és Epidemiológiai Tanszék bocsátja a vizsgálatban résztvevő háziorvosok rendelkezésére.

Regionális/kistérségi ÁNTSZ intézetek

Az intézeteknek a feladatkörükből adódóan a minőségellenőrzési feladatok elvégzéséhez szükséges adatlapokra van szükségük. A minőségellenőrzési adatlapokat szintén a Biostatisztikai és Epidemiológiai Tanszék bocsátja az intézetek rendelkezésére.

Megelőző Orvostani Intézet, Biostatisztikai és Epidemiológiai Tanszék

A *Háziorvosi Morbiditási Adatgyűjtés Program* adatbázisának kezelését jelenleg a Népegészségügyi Iskola központi server-én végzik, mely alkalmas a jelen vizsgálatban képződött adatok tárolására és feldolgozására is. Az adatok feldolgozásához és interpretálásához szükséges számítógépes programcsomagok a Megelőző Orvostani Intézet, Biostatisztikai és Epidemiológiai Tanszékén rendelkezésre állnak.

KOMMUNIKÁCIÓS TERV

A háziorvosokkal a közvetlen kapcsolatot a vizsgálat regionális koordinátorai és minőségbiztosítási felelősei tartják. Indokolt esetben a háziorvosok közvetlenül a Vizsgálat irányítóival illetve a vizsgálat informatikai menedzserével lépnek kapcsolatba.

A regionális központok koordinátorai, minőségbiztosítási és informatikai felelősei közötti mindennapi munkakapcsolat lehetővé teszi a vizsgálat lebonyolítása során felmerülő problémák azonnali megoldását.

A regionális központok koordinátorai közvetlen és folyamatos kapcsolatot tartanak fenn a vizsgálat irányítóival. Az informatikai problémák megoldása végett a regionális informatikai felelős folyamatos kapcsolatot tart fenn a vizsgálat informatikai menedzserével.

A vizsgálat kezdését megelőzően vizsgálatindító megbeszélésre kerül sor a regionális intézetekben. Ezen a megbeszélésen kerül sor a vizsgálat bemutatására és a vérnyomásmérés, valamint a vérvétel standard körülmények közötti kivitelezését biztosító oktatásra. A megbeszélésen részt vesznek a vizsgálat szakmai felügyelői, irányítói, informatikai menedzsere, a megyei intézeteknek a jelen vizsgálatban dolgozó munkatársai, valamint a háziorvosok és asszisztenseik.

A Vizsgálat lezárását követően zárókonferenciára kerül sor a regionális intézetekben, ahol a háziorvosok, valamint a vizsgálatban résztvevő kutatók részvételével ismertetésre kerülnek a vizsgálat eredményei, tapasztalatai, illetve minden a vizsgálatban résztvevő háziorvos személyre szólóan megkapja a praxisára vonatkozó eredményeket.

ÜTEMTERV

		2007						2008									
	Feladat/tevékenység	VII.	VIII.	IX.	X.	XI.	XII.	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.	IX.	X.
1.	ELŐKÉSZÍTÉS																
1.1.	Vizsgálattervezés																
1.2.	Szakmai konzultáció																
1.3.	Vizsgálatindító megbeszélés, oktatás																
1.4.	Vizsgálathoz szükséges eszközök és nyomtatványok postázása																
2.	LEBONYOLÍTÁS																
2.1.	Vérnyomásmérés, vérvétel, fizikális vizsgálat																
2.2.	Vizsgálati adatlapok eljuttatása a megyei központokba																
2.3.	Minőségellenőrzések végrehajtása																
2.4.	Adatbevitel és adatkezelés																
3.	ADATELEMZÉS, ÉRTÉKELÉS																
3.1.	Statisztikai analízis																
4.	ZÁRÓKONFERENCIA, EREDMÉNYEK TERJESZTÉSE																
4.1.	Zárókonferencia																
4.2.	Hazai, nemzetközi konferenciákon való részvétel, lakossági fórumok, tájékoztató kiadványok szerkesztése																

ETIKAI KÖVETELMÉNYEK

A vizsgálatban résztvevő személyek mindegyike a vizsgálatot megelőzően tájékoztató levelet kap, amiben a vizsgálat rövid leírása található, illetve egy beleegyező nyilatkozatot ír alá, melyben szándékát fejezi ki a vizsgálatban való részvételre.

A vizsgálat biztosítja a résztvevő személyek teljes anonimitását. A vizsgálati dokumentumok, valamint az adatbázis csak a vizsgálatban résztvevő kutatók számára válik hozzáférhetővé.

A vizsgálat a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Tudományos Tanács Kutatásetikai Bizottságának engedélyével kerül lebonyolításra. Minden egyéb kérdésben a Debreceni Egyetem vizsgálati etikai kódexének előírásai az irányadók.

A VIZSGÁLAT KORLÁTAI

A diagnosztikus vizsgálatok elvégzése során felmerülő hibák

A vizsgálat validitásának egyik legmeghatározóbb eleme a vérnyomásmérés, a vérvétel és a fizikális vizsgálat standard, azaz minden háziorvosi praxisban ugyanolyan módon történő kivitelezése. Az ebből adódó torzítás kiküszöbölésére a vizsgálat kezdetét megelőzően a vizsgálatban résztvevő háziorvosoknak és asszisztenseiknek oktatáson kell részt venniük, ahol elsajátítják a vizsgálatokkal szemben támasztott alapvető módszertani elvárásokat. A vérnyomásmérés kivitelezése a WHO ajánlások figyelembevételével történik (biztosítva ezzel a vizsgálat eredményének nemzetközi összehasonlíthatóságát), míg a vérvétel és a fizikális vizsgálat az orvosi praxis szakmai szabályai szerint történik. Az előadások keretében elhangzott képzési anyagot minden háziorvos nyomtatott, könnyen használható formában is megkapja. A kiadvány vázlatos formában tartalmazza a vizsgálatok elvégzésének egyes lépéseit és megfelelő módszertanát, melyek betartása elengedhetetlen a vizsgálat eredményének hitelessége szempontjából.

Az életmóddal, környezeti tényezőkkel kapcsolatos adatok gyűjtését önkitöltős kérdőív segítségével végezzük. Az adatok hitelessége nagymértékben függ a kiválasztott vizsgálati személyek motiváltságától, melyet hivatott biztosítani a háziorvosok által kiküldött tájékoztató levél. Mindezek mellett a háziorvos vagy asszisztense a vizsgálat kezdetét megelőző oktatás során megismeri az önkitöltős kérdőív felépítését és tartalmát, így a kérdőív kitöltése során esetlegesen felmerülő problémákat hatékonyan tudja orvosolni. A jelen vizsgálatban használt önkitöltős kérdőív egy korábbi HMAP-ra épülő felmérésben kidolgozott és tesztelt eszköz továbbfejlesztett változata. A vizsgálatot megelőző oktatás mellett a megyei minőségbiztosítási felelősök által végrehajtott célzott minőségellenőrzési vizsgálatok is az eredmények megbízhatóságát hivatottak biztosítani.

A részvétel visszautasításából eredő hibák

A vizsgálatban résztvevő háziorvosok a Tájékoztató levél kiküldésével időben értesítik a praxisukhoz tartozó, mintába beválasztott 35 éves és idősebb II.típusú diabetesben szenvedő lakosokat a vizsgálatról. A Tájékoztató levél röviden leírja a vizsgálat céljait, megindokolja annak szükségességét, vázolja módszertanát és a várt eredményeket, valamint kihangsúlyozza a résztvevők személyes adatainak titkosságát. Ennek ellenére várhatóan bizonyos mértékű torzítást fog eredményezni a nyolc megye háziorvosi praxisaiban észlelhető

válaszmegtagadás. E torzítás minimalizálásának egyik biztosítéka a házi orvos vagy az asszisztense és a praxisába tartozó személyek között régóta fennálló kapcsolat, a személyes adatok titkosságának garantálása, valamint a vizsgálat lebonyolítását végző kutatócsoport és az adatszolgáltatást végző házi orvosok között kialakult folyamatos munkakapcsolat. Mindezek mellett a nagyobb részvételi arányt biztosítandó, a házi orvos vagy asszisztense az otthonában keresi fel a praxisba tartozó személyt és végzi el a vérnyomásmérést, valamint a vérvételt, abban az esetben, ha a felkért időpontban a páciens nem jelenik meg a rendelőben.

A korábbi vizsgálatokban tapasztalt válaszmegtagadási arányból kiindulva a mintaválasztás során a tervezett minta nagyságát 30%-kal megnöveljük, és az ennek megfelelő számú törzskartonlistát juttatjuk el a házi orvosnak. A házi orvosokat arra kérjük, hogy tegyenek meg mindent annak érdekében, hogy praxisukhoz allokált mintanagyságot teljesítsék.

MELLÉKLETEK

- I. Tájékoztató levél**
- II. Beleegyezési nyilatkozat**
- III. Minőségellenőrzési adatlap**
- IV. Vizsgálati adatlap**
- V. Ismételt vizsgálati adatlap**
- VI. Önkitöltős kérdőív**
- VII. Ismételt önkitöltős kérdőív**
- VIII. Laboratóriumi vizsgálatok adatlap**

Tájékoztató levél

Tisztelt Hölgym/Uram!

Örömmel tájékoztatjuk, hogy a Debreceni Egyetem OEC Megelőző Orvostani Intézete, az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat, a GlaxoSmithKline Gyógyszer- és Egészségvédelmi Termékek Kft. az ország nyolc megyéjének néhány háziiorvosi praxisában **a 2-es típusú cukorbetegség és szövődményeinek előfordulását, klinikai jellemzőit, illetve a különböző kezelési módok hatékonyságát feltérképező vizsgálatot indít.** Mintegy 1500, Önhöz hasonló cukorbeteg vesz majd részt a vizsgálatban az ország különböző részeiből.

A cukorbetegség 2-es típusa lappangva kezdődő, idült betegség. Fő jellemzője, hogy kezelés nélkül a vércukorszint tartósan meghaladja a normális értéket. Függetlenül attól, hogy a betegség milyen okból alakult ki, vagy jár-e panaszokkal, valamennyi cukorbetegnek kezelésben kell részesülnie. Vannak, akiknek elegendő az életmódjukon változtatni ahhoz, hogy vércukor szintjük a normális szintre beálljon, míg másoknak gyógyszeres kezelésre van szükségük. Időben elkezdett megfelelő kezeléssel a betegség késői szövődményei megelőzhetők. Minden cukorbetegnek, így Önnek is szüksége van a rendszeres orvosi ellenőrzésre. Az emelkedett vércukorszint ugyanis nem érzékelhető, panaszokat sem feltétlenül okoz, mégis veszélyes, mert ennek következtében növekszik a szövődmények kialakulásának kockázata. Ma már létezik olyan módszer, amely segítségével egyetlen vérvételből az előző 2-3 hónap átlagos vércukorszintjére, így az Ön kezelésének sikerességére lehet következtetni.

A vizsgálatba háziiorvosa és Ön is kiválasztásra került. Amennyiben vállalja a vizsgálatban való részvételt, akkor **fél év alatt három alkalommal kell találkoznia a háziorvosával.** Az **első alkalommal** a háziiorvosa megméri a vérnyomását, vért vesz Öntől és egy egyszerű vizsgálatot (testsúly, testmagasság, haskörfogat mérés, láb vizsgálata) végez, majd átad egy kérdőívet, melyet Önnek kell kitöltenie. A **másik két alkalommal** (3 és 6 hónap múlva) újra vérvételre kerül sor, illetve a vizsgálat zárásaként az első alkalommal kitöltött kérdőívhez hasonló, de attól lényegesen rövidebb kérdőívet kell majd kitölteni, továbbá háziiorvosa egyszerű vizsgálatot végez. Ezek a vizsgálatok nagyon fontosak, és mindenképpen az Ön jobb életminőségét szolgálják.

A vizsgálatok alkalmanként néhány percet vesznek igénybe. A vérnyomásmérés, valamint az egyszerű orvosi vizsgálat eredményét a háziiorvosa azonnal közli Önnel. A vérmintát a kijelölt laboratóriumba küldi, majd eredményét a laboratóriumi vizsgálat elvégzését követően szintén közli Önnel. **E vizsgálatok segítenek abban, hogy Ön és háziorvosa visszajelzést kapjanak az alkalmazott kezelés hatékonyságáról, és általában az Ön egészségi állapotáról.**

Részvétele esetén az Ön személyére és egészségére vonatkozó valamennyi adatot titkosan kezeljük.

A vizsgálatban való részvételét nagyon fontosnak ítéljük, megértését és türelmét köszönjük!
Debrecen, 2007.

Dr. Ádány Róza

Háziorvos

DE OEC Megelőző
Orvostani Intézet
igazgatója

regionális
tisztifőorvos

Beleegyezési nyilatkozat

a 2-es típusú diabetes ellátásának feltérképezése a háziiorvosi gyakorlatban

VIZSGÁLATBAN VALÓ RÉSZVÉTELHEZ

Kijelentem, hogy a háziorvosom ismertette velem a következőket *A 2-es típusú diabetes ellátásának feltérképezése a háziiorvosi gyakorlatban* vizsgálatáról:

A vizsgálatra a Debreceni Egyetem OEC Megelőző Orvostani Intézete, az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat, a GlaxoSmithKline Gyógyszer- és Egészségvédelmi Termékek Kft. együttműködésében, háziorvosok közreműködésével kerül sor.

A vizsgálat célja hogy feltérképezze a betegség klinikai jellegzetességeit, a szövödmények előfordulását, valamint a betegség kezelésében alkalmazott jellemző kezelési módszereket és azok hatékonyságát.

Megértettem, hogy a vizsgálatban fél év alatt **három alkalommal** kell találkoznom a háziorvosommal a rendelőjében, előre egyeztetett időpontokban. Az első és a harmadik alkalommal vérvételre, vérnyomás-mérésre, valamint egyszerű orvosi vizsgálatra kerül sor, míg a második találkozáskor csak vérvétel történik. A vizsgálatok lebonyolítása néhány perctel vesz igénybe, az eredményekről tájékoztatást kapok. A vizsgálat során átadott kérdőívet kitöltve kell visszajuttatnom a háziorvosomnak. A részvétel önkéntes minden hátrányos következmény nélkül visszautasítható.

A felmérésben a résztvevők adatait a törvényi előírásoknak megfelelően titkosan kezelik, azokhoz semmilyen személy, vagy hatóság nem férhet hozzá az érintett személy hozzájárulása nélkül. A résztvevő személyét azonosító információkat – mint például a név és lakcím – a háziorvos által az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat regionális intézetébe küldött vizsgálati adatlap és kérdőív nem tartalmazza, az adatfeldolgozás során az adatokat nem lehet személyi kapcsolattal, a személyes adatokhoz csak a háziorvos fér hozzá. A vizsgálat során nyert adatokat a Debreceni Egyetem Megelőző Orvostani Intézete kutatócsoportjának munkatársai dolgozzák fel a Debreceni Egyetem Etikai Kódexének minden előírását tiszteletben tartva.

Megértettem a háziorvos által a fenti témában adott tájékoztatást és önként veszek részt a vizsgálatban. Minden indoklás nélkül, bármikor elállhatok a vizsgálatban való részvételi szándékomtól, és ez nem jelent számomra semmiféle hátrányt a későbbiekben.

Teljes mértékben elégedett vagyok a vizsgálatmal kapcsolatos tájékoztatással és az ebben való részvételemmel kapcsolatos esetleges kérdéseimre adott válaszokkal.

Aláírás dátuma: 2007. ____

Résztvevő aláírása: _____

Háziorvos aláírása: _____

Résztvevő neve: _____

Háziorvos neve: _____

(nyomtatott betűkkel)

(nyomtatott betűkkel)

Minőségellenőrzési adatlap

(II. TÍPUSÚ DIABETES ELLÁTÁSÁNAK FELTÉRKÉPEZÉSE A HÁZIORVOSI GYAKORLATBAN)

A HÁZIORVOS NEVE:

PRAXIS ÁNTSZ KÓDJA:

MEGYE:

ELLENŐRZÉS DÁTUMA:ÉV.....HÓ.....NAP

ELLENŐRZÉS SORSZÁMA:

VÉRNYOMÁSMÉRÉS

1. Törzskartonszám:

Hiba:.....
.....
.....

2. Törzskartonszám:

Hiba:.....
.....
.....

VÉRVÉTEL

1. Törzskartonszám:

Hiba:.....
.....
.....

2. Törzskartonszám:

Hiba:.....
.....
.....

FIZIKÁLIS VIZSGÁLAT

1. Törzskartonszám:

Hiba:.....
.....
.....

2. Törzskartonszám:

Hiba:.....
.....
.....

BEJELENTETT KÉT SZEMÉLY ELLENŐRZÉSE

1. Törzskartonszám:

Hiba:.....
.....
.....

2. Törzskartonszám:

Hiba:.....
.....
.....

Minőségellenőr neve:.....

.....

aláírás

AZ ELLENŐRZÉS SZEMPONTJAI:

6. A vérnyomásmérés, a vérvétel és a fizikális vizsgálat a lefektetett módszertani irányelvek szerint történt-e?
7. A jelentett személyeknél a háziorvosi dokumentációban rögzített vérnyomásértékek és laboratóriumi eredmények megegyeznek-e a vizsgálati adatlapon rögzítettekkel?
8. A jelentendő betegségek közül van-e olyan, amely szerepel a háziorvosi vagy egyéb orvosi dokumentációban, de jelentésre nem került?
9. A jelentett esetekről közölt információ megfelelő-e?
10. A bejelentett személy neve, születési ideje helyesen lett-e kitöltve a vizsgálati adatlapon?

Irodalomjegyzék

- 1 Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-1053
- 2 Roglic G, Unwin , Bennett HP, Mathens C, Tuomihleto J, Nag S, Connoly V, King H. The burden of mortality attributable to diabetes. Realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care* 2005;28:2130-2135
- 3 DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care* 1992;15:318–68
- 4 Kékes E, Czuriga I. Metabolikus szindróma. Klinikai kép, diagnózis, patomechanizmus, *LAM* 2004;14(1):7-16
- 5 Jermendy Gy. 2-es típusú cukorbetegség és metabolikus szindróma. Háziorvos továbbképző szemle 2003;8(2):96-102
- 6 Jermendy Gy Magyar Diabetes Társaság. Metabolikus Munkacsoport (test. szerz.) A metabolikus szindróma definíciója, diagnosztikai kritériumrendszere és szűrővizsgálata. *Orvosi Hetilap* 2002;143(15):785-788
- 7 Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1495-507.
- 8 Paragh Gy, Páll D, Katona É. A hipertónia kezelése metabolikus szindrómában. *Medicus Anonymus, Hipertónia Különszám* 2005;2:17-19
- 9 Cseh K , Salamon F, Szekeres O et al. Az elhízás, az inzulinrezisztencia és a 2-es típusú diabetes mellitus kapcsolatának molekuláris mechanizmusai. *LAM* 2000;10 (10): 776-784
- 10 Frühbeck G, Salvador J. Relation between leptin and the regulation of glucose metabolism. *Diabetologia* 2000;43:3-12
- 11 Pyke DA. Diabetes: the genetic connections. *Diabetologia* 1979;17:333-343
- 12 Harris MI. Undiagnosed NIDDM – clinical and public health issues. *Diabetes Care* 1993;16:642-652
- 13 Reaven, GM, Laws A. Insulin resistance. The Metabolic Syndrome X. Humana Press, Totowa (New Jersey) 1999.:19-33
- 14 Halmos T., Kautzky L, Suba I: Metabolikus szindróma,2005,Medicina, Budapest
- 15 Altshuler D , Hirschhorn JN, Klannemark M ^{et al} . The common PPARGgamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2000;26:76-80
- 16 Hani EH, Boutin P, Durand E ^{at al} . Missense mutations in the pancreatic islet beta cell inwardly rectifying K⁺ channel gene (KIR6.2/BIR): a meta-analysis suggests a role in the polygenic basis of Type II diabetes mellitus in Caucasians. *Diabetologia* 1998;41:1511-1515
- 17 Weedon MN, Owen KR, Shields B et al. Common variants of the hepatocyte nuclear factor-4alpha P2 promoter are associated with type 2 diabetes in the U.K. population. Diabetes. 2004 Nov;53(11):3002-6
- 18 Zhu Q, Yamagata K, Miura A ^{et al} . T130I mutation in HNF-4alpha gene is a loss-of-function mutation in hepatocytes and is associated with late-onset Type 2 diabetes mellitus in Japanese subjects. *Diabetologia* 2003;46:567-573
- 19 Jellema A, Zeegers MP, Feskens EJ ^{et al} . Gly972Arg variant in the insulin receptor substrate-1 gene and association with Type 2 diabetes: a meta-analysis of 27 studies. *Diabetologica*, 2003;46:990-995

-
- 20 Barroso I, Luan J, Middelberg LP et al. Candidate gene association study in type 2 diabetes indicates a role for genes involved in beta-cell function as well as insulin action. *Plos Biol* 2003 Oct;1(1):E20. Epub 2003 Oct 13
- 21 Huxtable SJ, Saker PJ, Haddad L et al. Analysis of parent-offspring trios provides evidence for linkage and association between the insulin gene and type 2 diabetes mediated exclusively through paternally transmitted class III variable number tandem repeat alleles. *Diabetes* 2000;49:126-130
- 22 Halmos T, Kautzky L, Suba I. *Metabolicus syndroma.*, Medicina Könyvkiadó Rt. Budapest, 2005
- 23 Országos Lakossági Egészségfelmérés 2000. <http://www.oek.hu>. Hozzáférve: 2007.06.17.
- 24 Országos Lakossági Egészségfelmérés 2003. <http://www.oek.hu>. Hozzáférve: 2007.06.17.
- 25 Blüher M, Paschke R. Bedeutung des Viszeralen Fettgewebes für das Metabolische Syndrom, *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2003; 128:44
- 26 Paragh Gy. Az elhízás és a metabolikus rizikófaktorok. *MOTESZ Magazin* 2004;1:26-30
- 27 Ruige JB, deNeeling JND, Kostense PJ, Bouter LM, Heine RJ. Performance of an NIDDM screening questionnaire based on symptoms and risk factors. *Diabetes Care* 1997;20:491-6
- 28 Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48:937-42
- 29 Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willet WC, Krolewski AS, Rosner B, et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Archives of Internal Medicine* 1991;151:1141-7
- 30 Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-44
- 31 Széles G, Voko Z, Jenei T, Kardos L, Pocsai Z, Bajtay A, Papp E, Pasti G, Kosa Z, Molnar I, Lun K, Adany R. A preliminary evaluation of a health monitoring programme in Hungary. *The European Journal of Public Health* 2005;15(1):26-32
- 32 Széles Gy, Vokó Z, Jenei T et al. Háziiorvosi Morbiditási Adatgyűjtés Program kidolgozása, elindítása és működtetése Magyarországon. A magas vérnyomás, cukorbetegség és májzsugor prevalenciája. *Orvosi Hetilap* 2003;144:1521-1529
- 33 Eisenlohr H. Metabolisches Syndrom: Diagnose und Ernährungstherapie. *Der Internist* 2005;46:57-68
- 34 Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.* 2002;346:393-403
- 35 Kékes E. A metabolikus szindróma kezelése. *Háziiorvos továbbképző szemle.* 2004;9(9):742-747
- 36 Jermendy Gy - Magyar Diabetes Társaság. Metabolikus Munkacsoport (test. szerz.). A metabolikus szindróma terápiája. *Orvosi Hetilap* 2003;144(23):1145-1152
- 37 Zimmet P, Alberti KGMM, Shaw J. Global and societal implications of diabetes epidemic. *Nature* 414: 782-787, 2001.
- 38 Gerő L, Hídvégi T, Jermendy Gy et al, A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása a felnőttkorban. A Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve, 2005. *Diabetologia Hungarica*, XIV. évf. 1. Suppl. 3-4
- 39 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53

-
- 40 University Group Diabetes Program. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes, VIII. Evaluation of insulin therapy final report. Diabetes 1982;31 Suppl 5:1-81
- 41 UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998;317:703-713
- 42 Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000;321(7258):405-12
- 43 A Háziorvostani Szakmai Kollégium Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja Felnőttkori diabetes mellitus háziorvosi ellátása http://www.eum.hu/letoltes.php?d_id=2152 Hozzáférve: 2007.06.19
- 44 Kerényi Zs. A diabetes mellitus epidemiológiája. In Diabetes mellitus. Elmélet és klinikum (szerk. Halmos T, Jermendy Gy. Medicina Kiadó, Budapest, 2002. pp. 55-71)
- 45 Bio-Rad. <http://diabetes.bio-rad.com/html/products.html> Hozzáférve: 2007.06.19.
- 46 WHO Expert Committee. Hypertension control, WHO Tech. Rep. Ser. No. 862. Geneva: World Health Organization 1996