



DEBRECENI EGYETEM

# A HELYI TUDÁSGAZDASÁGRA REFLEKTÁLÓ KUTATÁSI PROGRAMOK KIALAKÍTÁSA KISVÁRDA TÉRSÉGÉBEN

*Készítette:*

*MBS Business Solution Tanácsadó Korlátolt Felelősségű Társaság*

*8220 Balatonalmádi, Veszprémi út 133. C ép.*

Készült a **TÁMOP-4.2.1.D-15/1/KONV-2015-0004** azonosító számú  
projekt keretében

2015. október 31.

**TÁMOP-4.2.1.D-15/1/KONV-2015-0004**  
*Tudásgazdaságra építő, kreatív város-, és térségfejlesztés  
megalapozása a Debreceni Egyetem képzési és tudományos  
kapacitására építve felsőoktatási szolgáltatások kiterjesztése  
Kisvárdai térségére*



**SZÉCHENYI 2020**

Európai Unió  
Európai Szociális  
Alap



**BEFEKTETÉS A JÖVŐBE**



## Tartalomjegyzék

1. Stressz adaptációt támogató funkcionális ételkészítés kutatás	1
2. Metabolikus szindróma kezelésének lehetőségei funkcionális ételkészítéssel	32
3. Szív és érrendszeri betegségek megelőzése és rehabilitációja turisztikai eszközökkel	97
4. Az időskori életminőség javítása ételkészítéssel és turisztikai eszközökkel	149
5. Az időskori megjegyző emlékezés zavara és annak kiegészítő kezelése ételkészítéssel	217
6. A szív és érrendszeri betegségek megelőzésére irányuló szállodai programok kidolgozása	229
7. Termálterápia a metabolikus betegségek megelőzésére	241
8. A kiskisvárdai termálvíz minősítése az orvosi alkalmazások szempontjából	294
9. Az inzulin rezisztencia szindróma kezelési célpontjainak azonosítása	339
10. Hagyományos magyar ételkészítés terápiás kezeléseinek validálása Kiskisvárdai térségben	346



## 1. KUTATÁSI PROGRAM

### Stressz adaptációt támogató funkcionális élelmiszer kutatás

#### Célkitűzések

A xenohormesis biológiai elmélet leírja, hogy a környezeti stressznek kitett növények olyan bioaktív hatóanyagokat termelnek, amelyek szerepet játszanak a stresszrezisztenciában és hasznosak a túlélésben a növényt elfogyasztó állat számára. Az állatok meglovagolhatják a növények kifinomult stresszválaszát (ill. annak "melléktermékeit"), amelyre azokat a helyhez kötött életmódjuk kényszerítette. A növényi stresszválaszt kiváltó tényezőket jól megfontoltan lehet alkalmazni arra, hogy maximalizáljuk az egészségjavító növényi hatóanyagok hozamát. A xenohormetikus hatással rendelkező növényi anyagok emésztés után növelhetik az élettartamot és a fitneszt azáltal, hogy aktiválják az állatokban a sejtes stresszválaszt, és a gyógyszerkutatás és -termelés alanyai lehetnek, valamint növelhetik az élelmiszerek tápanyagtartalmát.

**Jelen kutatási koncepció célja** az állati eredetű élelmiszer-előállítás során, funkcionális élelmiszerfejlesztést megalapozó vizsgálatok végzése a "xenohormézis hipotézis" alapján. A terv ezen elvet tervezi kiterjeszteni az élelmiszertudományi vonatkozásokra; a stresszfehérje (pl. HSP70, és HSP90) indukciót moduláló anyagot tartalmazó takarmányok etetésének vizsgálatával, a hatóanyag termékben (hústermék) való megjelenésének kimutatásával és az állatokra (broiler csirke, pulyka, sertés) gyakorolt hatások leírásával.

A **klinikai vizsgálat elsődleges célja**, hogy megvizsgáljuk a természetes sirtuin aktivátorokban gazdag baromfitermék elfogyasztása során emberben is létrejön-e a SIRT1/HSP indukció, ami az inzulin rezisztens betegekben az inzulin rezisztencia csökkenésében nyilvánul meg. A vizsgálatban a xenohormesis jelenségét kívánjuk közelebbről is szemügyre venni. A xenohormesis hipotézis szerint az elfogyasztott táplálékként szolgáló növény környezeti stressz (pl. szárazság, UV sugárzás) hatására megnövekedett mennyiségben halmoz fel olyan vegyületeket (pl. resveratrol, kvercetin), amely az azt elfogyasztó élőlényben képes olyan biológiai válaszreakciót beindítani, mely eredményeképpen végsősoron az állatban is kialakul a védelem (Howitz et al., 2003; Lamming et al., 2004; Howitz and Sinclair, 2008). A hormezis (egy adott egyedben, az azt érő enyhe stressz hatására alakul ki a védelem), illetve a "xeno" hormezis (más fajtól szerzi be a védelmet) jelenségét azon megfigyelés kapcsán írták le, amit mintegy 70 évvel ezelőtt McCay és munkatársai figyeltek meg először. Észrevették ezek a szerzők ugyanis, hogy azok a patkányok, melyek 40%-al kevesebb kalóriát fogyasztottak, tovább élnek. Később számos vizsgálat kapcsán leírták a kalória megvonás kedvező hatását, így pl. tumorok, neurodegeneratív megbetegedések, érlemeszesedés vagy épp a T2DM kialakulása kapcsán (Howitz et al., 2003). A kalória megvonás jótékony hatásának vizsgálata során kerültek felismerésre a sirtuinok, melyek deacetiláz



enzimaktivitásának tulajdonítják a hatásukat. Emberben 7 különböző sirtuint (SIRT1-7) különböztetünk meg, melyek közül a SIRT1 funkciója a legjobban ismert. Úgy gondolják, hogy a SIRT1 aktiváció hatására a HSF-1 (Heat Shock Factor-1) aktiváción keresztül vezet hosszabb ideig fennmaradó hősokk válaszhoz (heat shock response, HSR) és fokozott HSP termelődéséhez, így védve a sejteket a környezeti stressz hatására képződött kóros fehérjék felhalmozódásának káros hatásaitól (Westerheide et al., 2009).

Egyik célunk a xenohormesis révén kiváltott inzulinérzékenyítő hatás vizsgálata inzulin rezisztens önkéntesekben, ugyanis a metabolikus szindróma, T2DM mellé társult inzulinrezisztencia kialakulásában a HSP normál működése úgy tűnik, hogy elengedhetetlen. Bár a cukorbetegség kialakulásának pontos mechanizmusa mind a mai napig nem teljesen tisztázott, számos bizonyíték van arra vonatkozóan, hogy a kórosan magas vércukorszinttel együtt jár a káros, reaktív oxidatív közttes termékek (intermedierek) felszaporodása, mely részben az antioxidáló védekező mechanizmusok károsodásának a következménye (Parthiban et al. 1995; Muchova et al. 1999; Bruce et al. 2003). Ebben a védekező mechanizmusban játszanak szerepet HSP-k. Részben egy magyar kutatócsoport érdeme annak felismerése, hogy a perifériás szövetek inzulinérzékenységének helyreállításában a HSP-knek is szerepük van (Kurucz et al. 2002; Hargitai et al. 2003). Vizsgálatainkban kimutatták, hogy az inzulin rezisztens cukorbetegek vázizomzatában a HSP72 szintje szignifikánsan alacsonyabb, mint egészségesekben (Kurucz et al. 2002), amit aztán mások is megerősítettek (Bruce et al. 2003). Emellett farmakológiai módszerrel sikerült elérniük, hogy helyreállítsák a csökkent HSP72 szintet. Ez együtt járt a perifériás szövetek inzulinérzékenységének fokozódásával, amit hyperinzulinémiás euglikémiás glükóz clamp módszerrel mutattak ki. Ez utóbbi az inzulinérzékenység meghatározására szolgáló „arany standard” módszer (DeFronzo et al. 1979). A fejlesztés eredményeként a gyógyszerjelölt molekula (BRX-220, bimoclolol) sikeresen befejezte a preklinikai fejlesztési szakaszt (Kurthy et al. 2002; Rakonczay, Jr. et al. 2002; Kalmar et al. 2003; Sebokova et al. 2002), később, a klinikai vizsgálatok során azonban a további fejlesztés leállt. A HSP70 molekulacsaldnak, mely az egyik leggyakrabban előforduló HSP az emberi szervezetben, két formája ismert. Az egyik folyamatosan expresszálódik (HSP73), míg a másik egy indukálható forma (HSP72), mely mind fiziológiás, mind stressz helyzetben azért termelődik, hogy segítse a sejt védekező mechanizmusait. Az inzulin rezisztencia és cukorbetegség kialakulásában a HSP72 központi szerepét látszik alátámasztani az a tény is, hogy egy vizsgálat során, melyben mintegy 5600 gén expresszióját hasonlították össze egészséges önkéntesek és inzulin rezisztens cukorbetegek között, azt találták, hogy mindösszesen 17 olyan gén van, mely expressziója jelentősen csökkent a cukorbetegekben és ezek között a gének között megtalálható a HSP72 szintéziséért felelős is (Patti et al. 2003). Egy neuropathiában szenvedő 1-es típusú (inzulin-függő) cukorbetegeken végzett tanulmány azt mutatta ki, hogy az  $\alpha$ -lipoic savval végzett kezelés hatására helyreáll a szöveti NO és HSP szint és ezzel egyidejűleg javulás áll be a betegek neuropathiás tüneteiben is (Strokov et al. 2000). A testmozgás inzulinérzékenységre gyakorolt jótékony hatása is régóta jól ismert, de főleg úgy gondoltak erre, mint a testsúlycsökkenéssel együtt járó hatás. Ugyanakkor ismert az is, hogy a testmozgás fokozza az NO termelődést (Roberts et al. 1999) és a HSP expressziót (Walsh et al. 2001) is, mely talán hozzájárul a mozgás anyagcserére gyakorolt kedvező hatásához. A HSP cukorbetegség kialakulásában betöltött szerepének alátámasztására álljon itt még egy eredeti megfigyelés, miszerint a hőterápia (forró vizes



medencébe való merülés) alkalmazása javítja a metabolikus kontrollt és a diabéteszes neuropáthiát 2-es típusú cukorbetegekben (Hooper 1999).

A fentiek alapján olyan klinikai vizsgálatot tervezünk, mely igazolni képes a xenohormesis révén kiváltott HSP indukció inzulinérzékenyítő szerepét klinikai vizsgálati körülmények között. A vizsgálatot egészséges önkénteseken végezzük el, a megvalósítás helyszíne a Debreceni Egyetem I. számú Belgyógyászati Klinika Klinikai farmakológia részlege.

A vizsgálat során két csoport kerül kialakításra. Az egyik csoport olyan csirke vagy pulyka eredetű terméket kap, mely normál takarmányon volt tartva, míg a másik csoportot a növényi polifenollokkal vagy a kémiai és biokémiai vizsgálatok során kiválasztásra kerülő szintetikus vegyülettel dúsított takarmánnyal etettük. Azt, hogy a baromfi mely részéből készült terméket (hús, zsír, máj, tojás, stb...) fogunk használni, azt az határozza meg, hogy a baromfi mely szövetében halmozódnak ezen anyagok fel a legjobban. Ezért a munkatervben sem nevezzük konkrétan meg a terméket, csak baromfi készítményként jellemezzük. A vizsgálat során az előállított baromfi készítményt az önkéntesek 3 hónapig fogyasztják. Az anyagcsere jellemzők meghatározására először a kezelés megkezdése előtt, a szűrővizsgálat során kerül sor. Ekkor kerülnek kiválasztásra azok az önkéntesek, akik a beválasztási kritériumoknak megfelelnek. Csak olyan önkéntesek kerülnek végső beválogatásra, akik inzulin rezisztensek, de nem cukorbetegek, illetve nem szednek olyan gyógyszereket, melyek az inzulinérzékenységet befolyásolhatják. A szűrés során az általános állapot felmérése és az inzulinérzékenység megállapítása mellett meghatározására kerül az éhgyomri vércukor és plazma inzulin szint is. Az inzulinérzékenység meghatározását HOMA-IR index számítás (Matthews et al. 1985) és/vagy hiperinzulinémiás euglikémiás glükóz clamp módszer (DeFronzo et al. 1979) segítségével állapítjuk meg. A szűrést követően az önkénteseket random módon 2 csoportba osztjuk az előzőekben meghatározott csoportok szerint (kontroll vs. xenohormesis). A kezelés 3 hónapig tart, majd megismételjük a szűrővizsgálat során elvégzett vizsgálatokat. Emellett a beteg kérdőívet is kitölt, melyben az elfogyasztott hústermék minőségére (porhanyósság, íz, illat), illetve az általános állapotban esetlegesen bekövetkezett változásokra kérdezzük rá. Az adatokat a vizsgálat végén statisztikailag kiértékeljük, s záró beszámolót készítünk belőle.

## Tudományos koncepció és módszerek

Az utóbbi fél évszázadban két erőteljes, mégis egyszerű elképzelés kapott kiemelkedő figyelmet a tudományos gondolkodásban. Az első az adaptív stresszválasz elmélete. A stressztudomány kutatása során kiderült, hogy a szervezetek azon képessége, hogy válaszoljanak a fizikai, kémiai és szociális stresszhatásokra, alapvető élettani folyamatnak tekinthető (Feder és Hofmann 1999, Selye 1978, Tyell és Hooper 2001, Welch 1993). E terület kulcsértelmezése az a felvetés, hogy az alacsonyszintű stressz fokozhatja a szervezet egészségét, jólétét, alkalmazkodóképességét és fitnessét azáltal, hogy a sejtes stresszválaszokat stimulálja – ez a jelenség a hormesis (Calabrese és Baldwin 2003, Gerber 1999, Rattan



2008). A második elképzelés azt írja le, hogy az élőlények alapvetően egymással kapcsolatban állnak ezen bolygón. Az ökológia tudománya különösen jelentős módon járult hozzá ennek megértéséhez, amikor a faji szintű sikert vagy bukást vizsgálva arra a következtetésre jutott, hogy az eredmény nem csak a belső fizikai környezettől függ, hanem az azonos környezeten osztozkodó más fajok sikerétől vagy bukásától is (Boucher 1985, Bronstein 2006, Jones 1994, Odling-Smee 2003). A xenohormesis elmélete – az a folyamat, amikor egy szervezet előnyt kovácsol egy másik faj stresszre adott válaszából (Howitz 2003, Howitz és Sinclair 2008) – e két fő tudományos gondolkodásmód ötvözésén alapul.

A xenohormesis jelenségét először Howitz és Sinclair nevezte meg (2008, Lamming 2004). A *xeno* előtag jelentése görögül „idegen”, a xenohormesis pedig azt a jelenséget írja le, amikor egy „idegen” szervezet stresszre adott válasza során olyan kémiai anyag keletkezik, amely egy másik szervezet számára előnyös. A szó többnyire olyan kontextusban kerül elő, amikor leírják, hogy a stresszhatásnak kitett növények átadják az őket elfogyasztó állatoknak a stresszadaptáció ill. tolerancia képességét.

**E kutatási koncepcióban** összefoglaljuk és ötvözzük a xenohormesis jelenségének jelenlegi kutatási területeit, és rámutatunk számos, az orvostudományban és mezőgazdaságban használható gyakorlati következtetésre. Bemutatjuk a növényi stresszválaszt, kiemelve a növények és a növényevők közt létező xenohormiás kapcsolódási pontokat, és sokféle xenohormiás hatású anyagot tárgyalunk részletesen, amelyek pozitív hatással bírnak az állatok túlélésére és élettartamára. Célunk, hogy bemutassuk a stressznek kitett növények egyre bővülő körét, amelyek az őket elfogyasztó állatok számára hozzáadott tápértékkel bíró anyagokat termelnek. Ezen kívül, bár korábban számos lehetséges xenohormiás módszert írtak le (Howitz és Sinclair 2008), mi egy új feltételezett útvonalat, és kutatási irányt mutatunk be, amelynek segítségével a növényi stresszválasz során keletkező termékek átadják a stressztoleranciát, és növelik az élettartamot állatokban. Koncepciónk lényege, hogy a xenohormesis elvének és a szervezetek stresszválasz mechanizmusainak összekapcsolásával az elvet kiterjesszük a funkcionális élelmiszerek fejlesztésének irányába. Megvizsgáljuk a növények tápanyagként vagy terápiás eszközként való felhasználásának lehetőségeit a stresszhez történő adaptációs kihívásainak szempontjából, valamint a túlélés szempontjából egy örökké változó környezetben.

## Növényi stresszválasz

Bár a sejtes stresszválaszról és a stresszfehérje (hősokk fehérje, dajkafehérje) chaperonokról ismert, hogy legalább 2,5 milliárd évesek (Feder és Hofmann 1999), a növényi stresszválasz életkora ehhez képest csak egy milliárd évesre tehető. Mivel a száraz növények nem képesek mozogni és elmenekülni a stresszt kiváltó tényezőtől, a környezet extrém hőmérséklet-ingadozását, a víz- vagy a tápanyagmennyiség csökkenését vagy a “zsákmányolást” helyben kellett eltűrniük. Ez azt eredményezte, hogy a növényi stresszválaszok sokszorosan összetettek az állatokéhoz képest (Kotak 2007). Sőt, amikor egy állat elfogyaszt egy növényt, amiben korábban aktiválódott a stresszválasz, az állat könnyedén hasznot húzhat a növény “szervenéséből”.



Nem véletlenül feltételezik tehát, hogy a stressznek előzőleg kitett növények több hasznos tápanyagot szolgáltatnak, mint azok a növények, amelyeket látszólag ideális körülmények közt termelnek, vagyis amelyeknek kizárólag a terményhozam növelése a célja. E váratlan megállapításra kiváló példát nyújt a bortermelés, ahol a legjobb ízű és egészségügyi szempontból leginkább hasznos szőlő gyakran a relatíve száraz, napos és terméketlen talajon terem (de Adrés-de Prado 2007, Gambuti 2007). És valóban, a rezveratrol – egy jól ismert polifenol, ami a stresszválasz útvonalait aktiválja emlősökben és meghosszabbítja az élettartamot (Baur és Sinclair 2006, Putics 2008) – szintézisét az UV-fény, az ózon vagy a patogének kiváltotta stressz stimulálja (Brehm 1999, Preisig-Müller 1999, Versari 2001, Wang 2008). A rezveratrol megvédi a növényt magát is az UV károsodás csökkentése révén, és megsemmisíti a patogén penészgombákat (Adrian 1997, Tnag 2010). Ehhez hasonlóan a szárazságnak kitett epernek jobb az íze, és magasabb az antioxidáns- és fenoltartalma (Terry 2007). A megfigyelést a vadon növény izesebb eper támasztja alá, szembeállítva a jobban szabályozott kondíciók közt termesztett növény ízletlenebb termésével.

Számos példa van olyan növényekre, amelyek nagyobb koncentrációban tartalmazzák az egészség szempontjából előnyös hatóanyagokat, ha stresszben gazdag környezetben nevelik őket. Ezek ui. olyan xenohormetikumokat tartalmaznak, amelyeket gyógyszerészetileg aktív hatóanyagokként lehetne a gyakorlatban hasznosítani. Az átlagos eledelnek számító élelmiszerekben, mint a salátában és a gyümölcsökben, fokozni lehetne a tápanyagtartalmat hidegstressz, fénystressz, vízmegvonás vagy tápanyagmegvonás kiváltotta stressz segítségével (Atkinson 2005, Oh 2009). A nehézfémek, a szalicilsav és más hatóanyagok hormiás hatást válthatnának ki anélkül, hogy veszélyeztetnék a termés hozamot (Kuzel 2009, Zhang 2006). Továbbá a vírusos, gombás és bakteriális fertőzések bizonyos esetekben paradox módon fokozhatják a növények tápanyagtartalmát a hormesis segítségével (Banchio 2010, De Vos 2005, Métraux 1990).

A fenolok és polifenolok osztályába tartozó hatóanyagok különleges figyelmet érdemelnek, minthogy ezek a másodlagos metabolitok fontos osztályát képezik a magasabb rendű növényekben, és sokféleképpen lehet alkalmazni őket a gyógyászatban. Ezeket az anyagokat flavonoidokra – mely magába foglalja a rutint, a kvercetin, az epigallokatechin-gallátot (EGCG), az izoflavonokat és antrocianidokat – és nem flavonoid típusú anyagokra – mint a hidroxibenzoésav és sztilbén-származékok, pl. a rezveratrol, fahéj-sav, koffein-sav, kurkumin, rozmarin-sav és ferula-sav – csoportjára oszthatók. A fenolos komponensek szintézisének kulcsenzimeik a fenilalanin-ammónia-liáz és a sztilbén-szintáz, amelyek a növényi védelmi rendszer részeként egyaránt válaszolnak az olyan növényi stresszorokra, mint a fertőzések és a környezeti kihívások (Benoit 2000, Brehm 1999). A fenolos hatóanyagok stresszválaszt váltanak ki emlősben emésztés után, ami antioxidáns és gyulladáscsökkentő hatást foglal magába, és terápiás hatással rendelkezik az öregedés, a rák, a 2-es típusú cukorbetegség, a neurodegeneratív megbetegedések és a vesebaj ellen (Bengmark 2009, Kidd 2009, Knutson és Leewenburgh 2008, Leonarduzzi 2009). Végezetül, az emberben és a vad főemlősökben egyaránt az étellel történő polifenolbevitel (kb. 14 mg/kg/nap mennyiségben) valódi biológiai hatást vált ki (Milton 2003).



## A növények és állatok közti xenohormiás kapcsolat

Az állatok (beleértve az embert is), és növények közti xenohormetikus kapcsolatnak többféle alaptípusa ismert. Bizonyos esetekben a xenohormézist a növények és állatfajok közt fennálló aktív "mutualista kapcsolat" leplezi, és a stressznek kitett növényt kimondottan arra ösztönzi, hogy a segítő állatfaj számára előnnyel szolgáljon. Például a *Cecropia* (csalán), az *Acacia* (mimóza) és a *Macaranda* (kutyatej) közvetlen védekező mechanizmust fejlesztettek ki növényevők ellen: olyan szervezetek figyelmét vonják magukra, amelyek elfogyasztják bizonyos részeit, és ezzel csökkentik a növényevők okozta kárt (Heil 2008). Több mint egy évszázada Francis Darwin írta le a „hangyák állandóan örökdő hadseregét”, amelyek az *Acacia* termését fogyasztják, és megvédik a növényt a növényevők pusztításától (Darwin 1877). A növényevők táplálkozásából adódó sérülés sztearinkaszkádot indít el, amely jázmonsav-szintézishez, az extrafoláris nektárium termeléséhez és termésképződéshez vezet. Ezek a termékek szénhidrát-, zsírsav-, aminosav és mikrotápanyag-forrást jelentenek, ami felkelti a hangyák és parazita darazsak figyelmét, és amelyek megvédik a fákat a növényevők támadásától (Heil 2008, Linsenmair 2001). A növényi-állati mutualizmus megjelenik abban is, ahogy a magvak állatok segítségével "terjednek" és a növényeket állatok porozzák be (Bronstein 2006). A stressznek kitett növényekben termelődő xenohormiás anyagok fogyasztása lehetővé teszi az állatok számára, hogy sikeresebben terjesszék a növényi géneket, amikor a körülmények nem ideálisak.

Míg a mutualizmus a növények és állatok közt evolúciós együttfejlődésre ösztönözhet a xenohormesis révén, a xenohormesis akkor is megjelenhet, ha nincs nyilvánvaló haszna a növény számára. Ezekben az esetekben az állat képes hasznot hajtani a növény saját magát célzó adaptív stresszválaszából. Tény, hogy a legtöbb bioaktív anyag olyan egyszerű növényi stresszválaszban szerepet játszó termék, amely további környezeti károsodástól véd.

A xenohormiás növényi anyagok közvetlen hasznot jelenthetnek az állatok számára azáltal, hogy az állatok saját stressz elleni védelmi útvonalait aktiválják. A *Cecropia*-hangya kapcsolatban például a xenohormiás haszon leginkább a kalóriából származik (Heil 2008). A salátában és szójában termelődő aszkorbinsav, flavonoidok és alfa-tokoferol elsődlegesen antioxidánsként hatnak (Leonarduzzi 2009, Oh 2009, Zhang 2006). Más hormiás anyagok, mint a podofillum és a paclitaxel, alacsony koncentrációban terápiás hatással rendelkeznek, de magasabb mennyiségben meglehetősen mérgezőek (Biganzoli 2009, Kao 1992). A polifenolok, mint a rezveratrol, a kurkumin és a karvakrol ezzel ellentétben minimális szisztémás toxicitás mellett képes a stresszválaszt stimulálni állatokban (Allard 2009, Baur és Sinclair 2006, Kato 1998, Scapagnini 2001).

Több lehetséges magyarázat létezik arra, miért aktiválódnak az állatokban a stresszválasz-útvonalak a növényi stresszválasz termékei révén (Howitz és Sinclair 2008). Először is, szerencsés véletlen is lehet, különösen a kevésbé toxikus termékek esetében, amelyek hormiás haszna az állat generalizált stresszválasza által mutatkozik meg.

Másodsorban, a közös evolúciós történelemnek és élettannak is köszönhető lehet mindez. Az állatok és a növények például nagyfokú szekvenciahomológiát mutatnak a stresszválaszban szereplő jelátviteli





útvonalaiak génjeiben, különösen igaz ez a nagymértékben konzervált kinázokra és hősokkfehérjékre (Jiménez 2007). Végezetül, a kiválasztódás folyamata olyan állati élettani folyamatokat és válaszokat részesíthet előnyben, amely reagál a növényi stresszválaszra azért, hogy felmérje a környezeti kondíciók változását – ez utóbbi hipotézist hangsúlyozta különösképpen Howitz és kollégáinak munkája (Howitz 2003, Howitz és Sinclair 2008, Lamming 2004).

## Xenohormetikumok és az élethosszt meghatározó útvonalak

Sok bioaktív növényi anyag, amely kapcsolatba hozható az állatok élettartamának növekedésével, azért hasznos, mert aktiválja vagy elindítja a sejten belüli túlélési útvonalakat. A kalóriamegvonás modelljében a méret és az élethossz szerepel, mint a hormiás működés legfontosabb mérőszáma (Rattan 2008). Tény, hogy a „kalóriamegvonás utánzása” szó szerkezetet gyakran használják, hogy hormiás hatással rendelkező bioaktív anyagokat írjanak le (Ingram 2006, Redman 2008). Mostanában megjelent tanulmányok a kalóriamegvonás alatt működő jelátvitelt összefüggésbe hozzák a stresszválasz aktiválódásával és az energiaellátás helyreállításával is (Canto 2009, Saunders és Verdin 2009).

A kalóriamegvonásra adott válasz legfontosabb elindítója az ATP formájában elérhető energia hiánya, amelyet a tápanyaghiány és/vagy az oxidatív stressz idéz elő. A magas AMP/ATP arány, ami a kalóriamegvonás és az edzés során alakul ki, az AMPK-t (AMP-aktiválta protein kinázt) aktiválja, ami ezután a NAD<sup>+</sup>/NADH redox állapot révén stimulálja az egyik legfontosabb transzkripció faktor, a szirtuin-1 (SIRT-1) deacetilációját, ami a fő transzkripció szabályozó hősokk faktor 1-et (HSF-1) aktiválja (Canto 2009). A HSF-1 a legtöbb hősokkfehérjét (Hsp-k) aktiválja, és a stressz alatti túléléssel és élettartam-növekedéssel hozható összefüggésbe sok különböző fajban is (Saunders és Verdin 2009).

A HSF-1 kifejezetten a sejt életképességét szabályozza azáltal, hogy korlátozza a replikatív szenescenciát, az apoptózist, a gyulladást és a stressz miatti sebezhetőséget (Logan 2009, Meldrum 2003, Pandita 2004, Saunders és Verdin 2009). Az AMPK aktivációja korlátozza a fehérje- és zsírsav-szintézist, miközben a zsírsav-oxidációt és a glikolízist stimulálja azért, hogy visszaforgassa a felhasználható ATP-t. A hatás célja a szervezetben, hogy kielégítse a hirtelen fellépő energiaigényt, és a sejtorganelumok védelmét szolgálja. Úgy gondoljuk, az aktivált stresszválasz-útvonalak alapvető szerepet játszanak a fitness és a túlélési haszon szempontjából az stressznek kitett növényt elfogyasztó állatok számára. Ezen elméletet alátámasztja, hogy transzgenikus állatmodellekben a HSF-1 túltermelése megnöveli az élettartamot, míg az alacsony expressziós szint csökkenti (Calderwood 2009, Hsu 2003, Morley és Morimoto 2004). Fontos megjegyezni, hogy a kalóriamegvonás utánzása a növényekben az 1. ábrán bemutatott útvonal több elemére lehet hatással. Bizonyos esetekben bonyolultan azonosítható, melyik szinten hat elsősorban, minthogy sok xenohormiás hatással rendelkező anyag aktiválja több



szinten az útvonalat; például a rezveratrol az AMPK-t (Fullerton és Steinberg 2010) és a SIRT1-et (Westerheide 2009) is aktiválja, de még sem egyértelmű, melyik aktiváció a domináns.

Az elsődleges bioaktív növényi hatóanyagokról már ismert, hogy emelik a Hsp-k szintjét, és kapcsolatba hozhatóak az állatok élettartamának növekedésével, ilyen anyag a rezveratrol (Putics 2008, Westerheide 2009), a kurkumin (Chen 2001, Kitani 2007, Scapagnin 2001), a szalicilsav (Batulan 2005, Strong 2008) és az EGCG (Abbas és Wink 2009, Zhang 2009). A növényi hatóanyagok, amelyek növelik a Hsp-szintet, de jelenleg nem bizonyították még róluk, hogy élethossz-növelő hatással is rendelkeznek, a következők: rozmaringsav (Calabrese 2008), jázmonsav (Oh 2005) és a karvakrol (Wieten 2010). Ha ezt a csoportot tekintjük, a hatóanyagok szerteágazó orvosi haszonnal rendelkezhetnek, olyanokkal, mint a megnövekedett stressztolerancia, a daganatképződés elleni hatás, a glikémiás szabályozás fokozott irányítása cukorbetegségben és a szív-érrendszeri betegségek előfordulásának csökkentése. E Hsp-fokozó anyagok és származékaik terápiás szempontból kétségtelenül ígéretesnek számítanak. Le kell szögeznünk azonban, hogy mivel a legtöbb eddig elvégzett vizsgálatban sejtkultúrákat használtak, és a fiziológiás koncentrációhoz képest sokkal magasabb mennyiséget, sokmindent kell még kideríteni e haszon mértékének megértését célzó kutatások segítségével, ha a természeteshez jobban közelítenek a körülmények.

Egy másik útvonal az élettartam-növekedéssel hozható összefüggésbe, és a xenohormiás anyagok, mint a transzkripciós faktor nukleáris faktor-E2-kapcsolt faktor 2 (Nrf2, Godman 2009, Onken és Driscoll 2010) aktiválják. Az Nrf2 az antioxidáns válaszütvonal elemeihez kötődik, amelyek a sejtvédő stresszválasz-fehérjék felett helyezkednek el, ilyen fehérjék a hem-oxigenáz és a Hsp 22/40/90. Az egyik xenohormiás hatóanyag, a kurkumin például a hem-oxigenázt aktiválja az Nrf2 szabályozása révén (Balogun 2003), míg más növényi hatóanyagok, amelyek nem feltétlenül rendelkeznek xenohormiás hatással, mint a szulforafán (a brokkoliban) és az allicin (a fokhagymában) egyaránt aktiválják az Nrf2-t (Chen 2004, Dinkova-Kostova 2002).

Fontos megemlíteni, hogy az olyan antioxidánsokat, mint az aszkorbinsav, az alfa-tokoferol és néhány flavonoid nem tudtak összefüggésbe hozni a megnövekedett élettartammal (Muller 2007). Az antioxidánsok hosszú ideig tartó terápiás hasznának hiányát részben meg lehet magyarázni azzal, hogy elnyomják az endogén stresszválaszt. Az oxidációs termékek erősen stimulálják a HSF-1 aktivitását, és a sejtben bekövetkező alacsonyabb szintű oxidáció csökkentheti a HSF-1-hez kötődő stresszválaszt (Hooper és Hooper 2004).

## A kutatási téma feldolgozásának szerkezete

### A hipotézis tesztje

Hacsak nem állítják elő maguknak az energiát, a bioszférában megtalálható életformák szoros közelségben élnek vagy táplálkoznak a növényekkel vagy más szervezetekkel, amelyek fotoszintézissel



széndioxidot állítanak elő, ami az elsődleges szénforrás. A fotoautotrófok válaszul a saját egészségükre és a környezeti változásokra sokféle másodlagos metabolitot termelnek. Ezeket a molekulákat az azonos környezetben élő másfajta szervezetek érzékelhetik, és felkészülhetnek általuk a környezet változásaira. A xenohormesis tárgyalásakor bizonyítékokat mutattunk be növényekben és állatokban, de ez az elképzelés nem korlátozódik csupán ezekre az élőkre. Hasonlóképpen érvényes a hipotézis a növényekből, algákból, fotoszintetizáló vagy kemoszintetizáló baktériumokból származó kémiai stresszszignálokra, amelyeket állatok, gombák, bizonyos baktériumok, egysejtűek vagy parazita növények érzékelhetnek.

Az effajta kutatás hosszú távú célja az, hogy leírja a stressz indukálta másodlagos anyagcseretermékeket azokban az autotrófokban, amelyek az evolúció során sokfelé fejlődtek a szárazföldi növényekből, és hogy feltárják a heterotrófok (állatok és gombák) enzimeivel a kölcsönhatásukat, amelyek belőlük táplálkoznak. Például a mikosporinok és mikosporinszerű aminosavak (MAA-k) olyan másodlagos anyagcseretermékek, amelyeket több más vízi mikroorganizmushoz hasonlóan a cianobaktériumok is előállítanak, és sokfajta tengeri állat szöveteiben halmozódnak fel. Az MAA-k szintézisét cianobaktériumokban sokfajta stressz előidézheti. Az MAA-k tulajdonítható napvédő és antioxidáns tulajdonság sokféleképpen kapcsolódik működésében a szárazföldi növények polifenoljaihoz (Oren és Gunde-Cimerman 2007). Az MAA-t fogyasztó szervezetek jelátviteli útját valóban közvetlen fehérje-MAA kölcsönhatás irányítja? Érzékenyebbek ezek a fogyasztók a tengeri MAA-kra, mint az olyan „egzotikus” anyagokra, mint például a szárazföldi növényekből származó polifenolok? Az ilyen és ehhez hasonló kérdések megválaszolása során teszteljük a xenohormesis hipotézisének alkalmazhatóságát éppúgy, ahogy feltételezzük az érvényességét, ezzel bepillantást nyerve azokba az evolúciós mechanizmusokba, amelyek alátámasztják az elméletet.

Feltesszük, hogy a xenohormias szelekciós nyomás már régóta jelen van, mialatt számos törzs szétvált, és megváltozott az állati enzimek és receptorok szerkezete. Nem gondoljuk azt, hogy az autotrófok azért állítanak elő metabolitokat, hogy az haszonnal járjon a heterotrófoknak, habár vannak nyilvánvaló példák rá, hogy bizonyos esetekben előnyös, ha átverik a fogyasztót (Schultz 2002). A xenohormesis hipotézise feltételezi, hogy fogunk találni olyan konzervált doméneket enzimekben és receptorokban, amelyek nem lépnek kölcsönhatásba semmilyen endogén molekulával sem. Másrészt az evolúciós megfontolásokat és azt a tényt figyelembe véve, hogy valószínűleg véges számú szabályozó mechanizmus áll rendelkezésre bármely adott receptor vagy enzim esetében, a xenohormias molekulák feltételezhetően sokan ugyanahhoz a receptorhelyhez kötődnek, minthogy az endogén szabályozók is ezt teszik. A xenohormias molekulák antagonistaként is hathatnak egy enzimre vagy receptorra szemben, és lehetnek agonisták máshol. Minthogy feltételezzük, hogy ezek a kölcsönhatások a szelekciós nyomás következményei, amelyek egyedi kimenettel bírnak, előre jelezhetjük a hatásukat egy adott jelátviteli útvonal fehérjéin, amelyek egymást erősítik.

Az emlős fehérjékben csak korlátozott számú növényi polifenolkötő helyet írtak le. Az egyik gyakran felbukkanó téma a flavonoidok (mint a quercetin) és a sztilbének (mint a rezveratrol) affinitása a proteinkinázok nukleotidkötő helyéhez. Nevezetes példák állnak rendelkezésre olyan fehérjékről, melyeknek van nukleotid szubsztrátkötő helye, és ahol a szerkezeti vagy kinetikai bizonyíték arra enged következtetni, hogy a polifenolok nem versengenek az enzimek nukleotidszubsztrátjaival, hanem



ehelyett máshol kötődnek a fehérjéhez. Úgy gondoljuk, ez legalábbis egybecseng azokkal a kölcsönhatásokkal, amelyek inkább a szelektív nyomás miatt jöttek létre, mintsem egyszerűen a nukleotidok véletlenszerű szerkezeti hasonlóságának következtében alakultak volna ki. Megvizsgálva a 14 ismert rezveratrol-fehérjekomplex vagy quercetin-fehérjekomplex szerkezetét, Gledhill és munkatársai nem azonosítottak egyetlen konzervált polifenol interakciós domént sem, hanem arra a következtetésre jutottak, hogy a polifenolok a hidrofób zsebekbe kötődnek elsődlegesen a hidroxil csoportokat is magába foglaló van der Waals és a H-kötések révén. Világos, hogy a polifenol interakciós domének azonosítása, ha léteznek, további szerkezeti kutatásra vár.

Lehetséges az is, hogy a xenohormesis-hipotézist a teljes szervezet szintjén és ökológiai szinten vizsgáljuk. Például egy tesztelhető feltételezés, hogy egy növényt, mint például az *Arabidopsis*, hő- vagy fénystressznek kitéve megnőhet a belőle táplálkozó ízeltlábúak, például a levéltetvek élettartama. A pástortáska (*Capsella bursa-pastoris*) levelével táplálkozó levéltetvek élettartamáról tudjuk, hogy megnő, ha a növényt vízstressznek teszik ki, amit a gyökérvő bogarak lárváival váltanak ki (Gange és Brown 1998). Az ilyesfajta kísérletekben az a legnehezebb, hogy elegendő kontrollt tervezzenek, amely lehetővé teszi, hogy egyértelmű következtetést vonhassanak le az eredményből. Például biztosan meg kell tudni különböztetni a xenohormia miatti élettartam-növekedést az egyszerű kalóriamegvonás hatásától vagy bizonyos tápanyagok alacsonyabb szintje vagy a toxinok miatt bekövetkező hatástól. E tekintetben az *Arabidopsis*-ban lehetséges genetikai manipulációk a polifenol bioszintézis területén kiváltképpen bizonyító erejűek lennének.

Feltételezzük, hogy az állatok és a gombák megtartották a képességüket, hogy érzékeljék a stresszválaszban szerepet játszó jelátvivő molekulákat, amelyeket a távoli őseik egykor azért szintetizáltak, hogy irányítsák az enzimeiket és receptoraikat a viszontagságok során. Ezeket a stressz indukálta molekulákat egyértelműen fokozottabban érzékelték az állatok és a gombák adott környezeti stressz kontextusában, minthogy az heterotrófok evolúciója a előnyben részesítette az enzimek megőrzését és másfajta molekulaérzékelő módszereket. Amint részletesebben megértjük a növényi molekulák és állati fehérjék közti kölcsönhatásokat, eljöhét majd a nap, amikor egy növényi molekulát „piszkosnak” nevezni bókot jelent majd.

## Lipidek és a stresszfehérjék

Az utóbbi években bebizonyosodott, hogy a lutein, a zeaxantin és a telítetlen zsírsavbevitel mellett, a hő sokk fehérje (HSP), illetve a velük kapcsolatban álló sirtuin szabályozó fehérjék aktivátorainak alkalmazásával az öregedés lelassul és számos – az öregedéssel kapcsolatos – betegség megelőzhető, illetve kezelhető. A HSP-sirtuin fehérjék aktivátorainak ezen hatását mind alacsonyrendű szervezetekben, mind emlősökön igazolták. A HSP, illetve a sirtuin fehérjék hatásmechanizmusának feltárása új távlatokat nyitott mind gyógyszer-, mind a funkcionális élelmiszer fejlesztés számára.



A stresszfehérjék sejtjeink igen nagy mennyiségben jelen lévő, létfontosságú alkotóelemei. Új funkciókat is megismertünk, így egyre valószínűbb, hogy

- (1) a stresszfehérjék részt vesznek a citoplazma rendezésében és transzportfolyamataiban, biztosítják a fehérjék minőségi kontrollját, vagy idegen kifejezéssel "proteosztázisát";
- (2) sokoldalú kölcsönhatásokba kerülnek a sejt membránrendszerével;
- (3) részt vesznek a programozott sejthalál szabályozásában;
- (4) fontos szerepet játszanak a legkülönbözőbb betegségek kialakulásának folyamatában és gyógyításában;
- (5) aktiválásukkal az élettartam meghosszabbítható, végezetül pedig
- (6) a kisebb mutációkat ártalmatlanító hatásukkal hozzájárulhatnak a "civilizációs betegségek" (rák, érelmeszesedés, cukorbetegség) kialakulásához.

## Funkcionális élelmiszerek

Az elmúlt években megnőtt a polifenolok iránti érdeklődés a különböző tudományterületeken, elsősorban gyulladásgátló és antioxidáns hatásuk miatt. Különösen igaz ez az élelmiszeriparra, ahol a polifenolok jótékony hatásait felhasználva próbálnak új tenyésztési és tartástechnológiai módszereket bevezetni.

Humán, illetve állategészségügyi terápiai szerepe kiemelkedő lehet a fenoloknak/polifenoloknak. Számosról derült már ki, hogy stimulálja a HSF-1-et, amely a legtöbb HSP aktivátora. A HSP-k számos fajban a stresszreakciók megfelelő kezelésében és az élettartam megnövelésében játszanak szerepet (Saunders – Verdin, 2009). Ezen bioaktív vegyületek közvetlen, akár az azokat fogyasztó állatok termékeinek elfogyasztásáról van szó, az mindenképpen pozitív hatással lesz az egészségre (Gerber et al., 1999).

Számos tudományos közlemény látott már napvilágot a HSP-k, őket indukáló bioaktív vegyületek hatásairól, elsősorban a humán egészségügy, és a laborállattudomány világából, de csekély számú az olyan tanulmány, amely a fent említettek hatásait vizsgálná a gazdasági haszonállatok körében. Feltételezzük, hogy a xenohormesis jelensége a HSP rendszeren keresztül gazdasági haszonállataink termelésére, általános egészségügyi állapotára, stressztűrő képességére és immunstátuszára is hatással lehetnek.

Az irodalmi adatok nem teljes egyértelműek bizonyos polifenolok vonatkozásában, azonban több tanulmány is utal az állati szervezetben történő dúsítás lehetőségeire.



Az eper polifenolokban igen gazdag, megtalálhatók benne többek között az antocianinok, flavonoidok, ellagitannin és fenilpropanoidok. Egy tanulmány kimutatta, hogy a polifenolokban gazdag eper mag kivonat jótékony, öregedés és oxidációs folyamatokat gátló hatását. A HSP72-es hőszokk fehérjék nagy szerepet játszanak a bőr UV védelmében. Előzetesen bőr irritált egereket eper mag kivonattal dúsított takarmánnyal etetve kimutatták, hogy ez a dózistól függően növelte a HSP72-es hőszokk fehérjék szintjét a szervezetben, ezáltal is erősítve a bőr védelmét. További vizsgálatokban önkéntesekkel etettek epermag kivonatot. Két hét alatt, az alanyok bőre sokkal rugalmasabb lett (Li, 2008).

A lila édesburgonya polifenolokban és flavonoidokban nagyon gazdag. A diéta eredményeként megemelkedett a kísérleti csoport tagjainak a vérplazma polifenol szintje és antioxidáns hatása. Ugyanakkor a Hsp72-es hőszokk fehérjék szintje nem volt eltérő a két csoport között (Chang, 2010).

Moon és munkatársai (2000) bemutatták, hogy hagymafélék 7 napon át tartó fogyasztása igencsak megemeli a vérplazma kvercetin szintjét, a kvercetin-glükozidok folyamatosan adszorbeálódnak a hagymából a szervezetben. Ezen tanulmányok is bizonyítják, hogy a polifenolban gazdag táplálék, polifenol tartalma akkumulálódni képes a táplálékot felvevő szervezetben.

Ishida és munkatársai (2005) a kvercetin szerepét tanulmányozták egerekben, dioxin mérgezés esetén, feltételezéseik szerint a kvercetin gátolja a Hsp70-es fehérjék termelődését. A kísérletek bebizonyították, hogy a folyamatos kvercetin adagolás csökkentette a májnagyobbodást dioxin mérgezés esetén, valamint a várt eredményekkel ellentétben nem befolyásolta a Hsp70-es fehérjék szintjét a májban.

Hasonlóan bizonyított, hogy a kvercetin tumorellenes anyag. Patkányoknak intravénásan adott kvercetin csökkentette a tumornövekedést és megnövelte az állatok túlélési idejét (Yang et al., 2012). A kvercetin antagonistikus hatása a Hsp72 hőszokk fehérje termelődésének, viszont, dózistól függetlenül csökkentette a humán PC-3-as tumorsejtek szaporodását (Asea, 2001).

A kvercetinnel gazdagított étrend jótékony hatással van az élőlényekre. Számos kvercetin aglikonra alapozott vizsgálat bizonyítja a kvercetin biológiai hatását az élő szervezetekre. Kevésbé ismert azonban a kvercetin szövetekben való megjelenése, amire Boer és munkatársainak (2005) patkányokon és sertéseken történő vizsgálata irányult. Ők a kvercetin szövetekben való hosszú távú megjelenését vizsgálták. A kvercetin és metabolitjainak a különböző szövetekben való koncentrációját egy optimalizált eljárással határozták meg. A patkánnyal végzett kísérletben a legnagyobb koncentrációt a tüdőben mérték. Alacsony koncentráció mutatkozott a fehér zsírszövetben, az agy és lép szöveteiben. A rövidebb idejű sertés vizsgálat során a kvercetin nagy koncentrációban volt jelen a májban és a vesében, alacsony volt az agyban, lép és szív szöveteiben.

Egy hasonló vizsgálat során (Bieger et al, 2008) hosszú (négy hét) és rövid távon (90 perccel etetés után) nézték a flavonolokhoz tartozó kvercetin szövetekben való megjelenését, sertések esetében. A rövid vizsgálat során szójával, rozsszal, búzával, árpával kevert takarmánnyal etették a sertéseket. A különböző szövetekben specifikus  $\beta$ -glükoronidáz enzim működését tapasztalták. Az egyszeri etetés után legmagasabb flavonol koncentrációt a májban, hosszú távú etetés után pedig a belek falában és a vesékben mérték.



## Az irodalmi feldolgozásra vonatkozó elképzelések

Sok növényi molekula lép kölcsönhatásba az emlősök fiziológiai folyamatainak kulcs szabályozó elemeivel és irányítja alapvetően azt olyan módon, ami előnyös az adott egyed egészségére nézve. De miért történik mindez? Feltételezzük, hogy a heterotrófok (állatok és gombák) képesek érzékelni a növények és más autotrófok által szintetizált kémiai jeleket, mintegy a stresszre válaszul. Ezek a jelek idejében figyelmeztetnek a romló környezeti viszonyokra, lehetővé teszik a heterotrófok számára, hogy felkészüljenek a viszontagságokra, amíg még kedvezőek a feltételek.

Ezer éve ismert, hogy a növények olyan anyagokat állítanak elő, amelyek előnyösek az ember egészsége szempontjából. A jelenleg piacvezető 20 gyógyszer egyharmada növényi eredetű, és minden héten újabb növényi molekuláról derül ki, hogy jó az egészségnek. De miért is található ennyi gyógyászati szempontból hasznos anyag a növényekben? A kérdés több, mint tudományos kíváncsiság. A világgazdaság és az ember egészsége nagymértékben függ attól a képességünktől, hogy új és hatékony gyógyszereket találjunk. Mégis meglepő, milyen kevés figyelem övezte annak kiderítését, miért állítanak elő a növények ilyen sok más faj egészsége szempontjából hasznos hatóanyagot.

A növényi molekulákat sikeresen alkalmazták gyógyszerként, ennek ellenére a gyógyszerfejlesztők egyre inkább elfordultak tőlük. Ennek egyik oka, hogy az új kémiai entitások (NCE) könnyebben szabadalmaztathatóak, és az előbb említett növényi molekulák esetében „piszkosságot” tapasztaltak. Egy molekula akkor tekinthető „piszkosnak”, ha egyszerre több endogén fehérjével lép kölcsönhatásba. Az ilyen anyagok feltételezhetően nagyobb eséllyel lőnek mellé, mint azok a molekulák, amelyek specifikusan egy fehérjét céloznak.

Ennek az elméletnek azonban számos példa mond ellent, olyan növényi molekulák, amelyek annak ellenére, hogy egyidejűleg több emberi enzimmel és receptorral lépnek kölcsönhatásba, mégis meglepően biztonságosak (Corson és Crews 2007). Sőt, ezek a molekulák sokféle egészségjavító hatással bírhatnak. Vegyük például a szalicilsavat (SA), amit a görög orvos Hippocrates írt le az 5. században: fűzfakéregből nyert keserű por, ami elűzi a fájdalmat és csökkenti a lázat. 1763-ban Edward Stone tiszteletes vizsgálta a fehérűz kérgét (*Salix alba*) lázcsillapítóként, és arra a következtetésre jutott, hogy „nagyon hatásos” orvosság. Ezután sokféle, különböző növényekből izolált szalicilátról derült ki, hogy hatékonyak a köszvény, a reumás láz, a fájdalom, a dagadás és az arthritis kezelésében. Manapság 45000 tonnányi aszpirint, (azaz a acetilszalicilsav acetilált származékát), állítanak elő az USA-ban, hogy sokféle embert érintő betegséget kezeljenek vele az egész világon.

A szalicilátok csak egy példa az ismert növényi bioaktív hatóanyagokra, amelyek az emberi egészség szempontjából sokféle előnyös tulajdonsággal bírnak azért, hogy több endogén fehérjével lépnek kölcsönhatásba. Egy másik érdekes bioaktív anyag a rezveratrol, egy kis polifenol, amelyet számos növényi faj termel a stresszre válaszul, és széles körben ismert, hogy a vörösborban is megtalálható.



Emlősökben a rezveratrol kéttucat enzimet és receptort irányít közvetlenül, meglepő módon nem toxikus, és megvédi a rágcsálómodelleket a ráktól, az érelmeszesedéstől és a cukorbetegségtől, miközben fokozza az állóképességet (Baur és Sinclair 2006, Westphal 2007). Egyes fehérjéket a rezveratrol gátol, míg másokat aktivál, oly módon, ami hasznos az egészség szempontjából. Ugyanígy a zöldtea polifenoljai, mint az epigallokatechin-3-gallát (EGCG) gátolja a ciklooxygenáz-2-t (COX-2), elősegíti a sejtciklus felfüggesztését, fokozza az apoptózist, kikapcsolja a multihidrorezisztencia-pumpákat, és állati modellekben, valamint humán epidemiológiai vizsgálatokban bizonyították, hogy sokféle haszonnal szolgál az egészség szempontjából (Khan 2006). Még a széles körben elterjedt kurkumin molekuláról is kiderült, hogy több mint 60 molekuláris célpontja van, amelyek elsősorban a tumorképződést befolyásolják.

A nagy mennyiségű rendelkezésre álló adat és az új gyógyszerek megtalálásának fontossága miatt meglepő, hogy ennyire keveset értünk abból, miért van ennyi növényi molekula, amelyek biztonságos és előnyös az egészségünk szempontjából. A fő elmélet szerint a bioszintézis-útvonalak jelátviteli molekulái közös ősből származnak a növényekben és az emberben (Kushiro 2003). Úgy vélik, miután szétvált ez a két "ország", a jelátviteli molekulák szerkezeti kényszer miatt nem változtak, ugyanúgy, mint a bioszintetikus prekursorok, amelyek a fehérje receptorkötő zsebeivel lépnek kölcsönhatásba, amelyek őse szintén ellenállt a széttartó fejlődésnek (Kushiro 2003).

Különösen érdekes példa a jelátvitel konzervációjára a zsírsav-oxidáció során képződő termékek szerepe a sebgyógyulásban növényekben és állatokban (Schultz 2002). Ezeket a jelátvivő molekulákat hasonló szintézisútvonalakon állítják elő a növények és az állatok (pl. jázmonsav növényekben, prosztaglandin állatokban), ami egymásnak megfeleltethető downstream folyamatokhoz vezet (növényevőkkel szembeni rezisztencia a növényekben, gyulladás és immunválasz az állatokban). Érdekes az SA biológiai szerepe növényekben, mint a jázmonsav-szintézis endogén negatív regulátora, ami emellett képes a prosztaglandin-szintézis gátlására emlősökben azáltal, hogy a COX-1-hez és COX-2-höz kötődik (Schultz 2002). Schultz feltételezte, hogy a közös növényi és állati jelátvitel öröksége vagy azonos irányba fejlődése képessé teszi a növényeket például arra, hogy jelátvitelen alapuló kémiai védekező mechanizmusokat alakítsanak ki növényevők ellen, míg a növényevők épp ellenkezőleg, ezeket a védekező mechanizmusokat szabotálják. Ezt az evolúciós huzavonát nevezték el „filogenetikus kémkedésnek” (Schulz 2002).

Habár jelentős alapunk van feltételezni, hogy van igazság ezen elmélet mögött, mégis, egyre több a bizonyíték rá, hogy akadnak még felfedezetlen aspektusai a történetnek. Rengeteg példa található a növényi és állati molekulák közti kölcsönhatásra, amit nem lehet teljesen megmagyarázni a „közös eredet” hipotézissel. Például kérdés, miért lép közvetlenül kölcsönhatásba néhány növényi jelátvivő molekula állati enzimekkel, és járul hozzá az egészséghez, annak ellenére, hogy nincs állati homológja vagy kémiai rokona állatokban. Néhányan kételkednek benne, hogy ezek a molekuláris kölcsönhatások egyszerűen a fatális véletlen eredményei, mivel a legtöbb növényi molekula vagy toxikus vagy nem jár előnnyel az állatoknak. És valóban, rengeteg növényi másodlagos metabolit létezik a roppant terjedelmű kémiai űr betöltésére, tehát ez a nézet elfogadható. Ennek ellenére számos tényező miatt gondolhatjuk





azt, hogy inkább a szelekció, mint a puszta véletlen, működik közre. Vizsgáljuk meg például a növényi élelmiszerek egyik kiterjedt kémiai osztályát, amely előnyös az ember egészsége szempontjából: a polifenolokat. A polifenolok (és sok más növényi vegyület) szintézisét sokféle környezeti stressz indukálja. A polifenol milyensége kémiai jelként szolgál a környezet állapotára vonatkozóan. Ez a vegyi koktél, amikor megemésztik, közvetlen kölcsönhatásba lép a fogyasztón belül a receptorokkal és enzimekkel. A tény, hogy a stressz indukálta növényi anyagok gyakran szabályozzák felül azokat az útvonalakat, amelyek stresszrezisztenciát okoznak állatokban, ami miatt feltételezhető, hogy a növényevőknek lehetnek olyan mechanizmusai, amelyek érzékelik a kémiai jeleket és emiatt reagálnak rájuk a számukra előnyös módon. E jelenség leírására vezették be a xenohormesis kifejezést (a görög *xenos* szóból, amelynek jelentése furcsa, és a *hormesis* szóból, amely az enyhe biológiai stressz, mint a sejtkárosodás vagy a tápanyaghiány, miatti egészségügyi hasznot jelenti).

## A xenohormesis-hipotézis

A xenohormesis-hipotézis feltételezi, hogy az állatok és a gombák (heterotrófok) megszerezték a képességet, hogy érzékeljék a más fajokból származó jelátvivő és stressz indukálta molekulákat, és azt, hogy ezt a képességet szelekciós nyomás tartja fenn. Alapvetően a xenohormesis a fajok közötti hormesisre utal, arra, hogy egy állati vagy gombafaj más fajokból származó kémiai jeleket használ, amely jelek a környezet állapotára vagy a tápanyag-ellátottságra utalnak, hogy megelőző védekezési válaszmechanizmust alakítsanak ki, ami növeli a túlélés esélyét. De miért is hívjuk xenohormesisnek hormesis helyett? Azért, mert a stressz az egyik szervezetben jelentkezik, és a kedvezményezettek más fajokat is magukba foglalnak, amelyekben megjelent a kémiai jelek érzékelésének képessége.

Amikor fitokémiai felhasználásról beszélünk, fontos különbséget tenni a xenohormiás hatás és a közvetlen hormiás hatás között. Utóbbit akár alacsony dóziszú „toxinok” is eredményezhetik, amelyek mérsékelt biológiai stresszt váltanak ki, valószínűleg sejtkárosodást, ami előnyös stresszválaszt indukál (Mattson és Cheng 2006). Úgy gondoljuk, nem valószínű, hogy az emlősök válasza a legközönségesebb étkezési növényi molekulákra lenne az elsődleges hatás. Az olyan anyagok, mint a quercetin, ami almában, teában, és hagymában megtalálható flavonoid, vagy a rezveratrol, ami borban és földimogyoróban fordul elő, bőségesen kimutatható a kétségkívül nem mérgező élelmiszerekből. A rezveratrol és a quercetin még tisztított formában is csak igen alacsony toxicitású (Baur és Sinclair 2006).

Meglátásunk szerint a növényi hatóanyagok fogyasztásából eredő egészségügyi haszon nem az enyhe sejtkárosodásra, vagy antioxidáns tulajdonságokra adott válasz lesz, hanem inkább azért előnyös a flavonoidok fogyasztása az emlősök számára, mert a stresszválasz-útvonalakban szerepet játszó enzimeket és receptorokat evolúciónálisan adaptív módon irányítják. Az igencsak hatékony méregtelenítő módszerek evolúciójával, vagy a mérgező ételeket elkerülő viselkedéssel egyidejűleg feltételezzük az állatokra és gombákra ható szelekciós nyomást, ami a növényi hatóanyagok révén nyújt információt a környezet állapotáról. Az olyan mechanizmusok, amelyek a toxinok okozta veszélyt csökkentik, ezzel egyidejűleg jelenhettek meg anélkül, hogy elveszett volna az az előnyös tulajdonság,



ami a növényi hatóanyagokat, mint molekuláris jeleket hasznosítani tudta. Más szóval a xenohormiás és hormiás hatásmód nem zárja ki egymást még ugyanazon anyag esetében sem, és az élelemben megtalálható növényi hatóanyagok bonyolult keverékei egymást kölcsönösen segítve működhhetnek együtt a válasz kialakításában.

A jelen evolúciós felvetés szerint, amikor egy állat olyan nehézséggel néz szembe, mint az étel csökkent hozzáférhetősége vagy más biológiai stressztípusok, szelekciós előny lehet, ha az egyed az erőforrások korlátozottsága miatt a szaporodás helyett a fennmaradás és védekezés felé orientálódik, amíg az utódnak is több az esélye a túlélésére. Például az élettartam-növekedés jelensége, amelyet a kalóriamegvonás eredményez, hormiás válasznak tekinthető, még specifikusabban egy olyan következmény, ami arra született, hogy a túlélést segítse elő egy olyan környezetben, amelyben szegényesek a kilátások a szaporodás tekintetében.

De mi a helyzet a lehetséges jövőbeli stressztípusok érzékeléséből származó előnnyel, és az egyed biológiai ellenállásának fokozódásával, míg az erőforrások bőségesen állnak rendelkezésre? Ahogy azt a „hangya és a tücsök” meséje is bemutatja, kétségtelenül növeli a túlélési esélyt, ha felkészülünk a viszontagságokra, míg a körülmények kellemesek. A másnapokénti böjtölés a kalóriamegvonáshoz hasonló egészségügyi haszonnal járhat (Varady és Hellerstein 2007). Az egyik lehetséges magyarázat erre az eredményre, hogy ez a típusú éhezés leutánozza a természetes körülményeket, amelyek az élelmiszerellátás növekvő bizonytalanságából adódnak, amely mintegy „megjövendőli” a közelgő éhezést. A szelekciós előny lehet az oka a fokozott túlélésének, amely már jóval az éhezés előtt elkezdődik a védekezési előkészületekkel.

A stressz hatására termelődő növényi molekulák, mint a rezveratrol, a butein és a fiszetin, stresszválaszt képesek kiváltani gombában, fonálféregben, légyben, halban és egérben, ami megnyúlt élettartamhoz vezet (Westphal 2007). Úgy tartják, ezek a molekulák a „kalóriamegvonás imitátorai” (Howitz 2003). Ahogy azt a xenohormesis elmélete is leírja, a molekulák olyan kémiai jelet küldenek, amelyek analógok a minden másnapi éhezéssel. Ez a jel korai figyelmeztetés, amelyet a környezeti stressz vált ki az tápanyagellátás bizonytalansága miatt, amíg az élelem még hozzáférhető. És valóban, ezen polifenolok, amelyek az élettartam-növekedéshez szükségesek, laboratóriumi körülmények közt (~10 µM) detektálhatóak a stressznek kitett növények levelében és gyümölcsében.

## Másodlagos metabolitok, mint a fajok közötti jelátvivők

Abban, hogy megértsük a xenohormesis elméletét, az segíthet leginkább, ha átgondoljuk, a növények miért is szintetizálnak másodlagos metabolitokat. A legtöbb növényi másodlagos anyagcseretermék előállítását általában egybecseng a környezeti stresszel – UV fénnel, tápanyaghiánnyal, betegséggel és zsákmányolással – de kevés kivételtől eltekintve a szerepük ismeretlen. Az SA az egyik olyan növényi hatóanyag, amelynek szerepe a stresszválaszban jól ismert. Az SA endogén jelként szolgál, amely a



növényi védekezést irányítja a patogének és stressz ellen azáltal, hogy „patogenezishez kapcsolódó” fehérjék előállításához vezet (Nandi 2003). Amint azt korábban leírtuk, az SA egészségügyi haszonnal is szolgál az állatoknál, és ez egybecseng a xenohormesis hipotézisével.

A polifenolok a növényi metabolitok egyik nagy csoportja, amely számos kémiai osztályt foglal magába, úgy mint a kalkonok, sztilbének, flavonok, izoflavonok, katechinek és antocianidinek. Érdekes, hogy ezen molekulák többségét a növények a stresszre adott válaszként állítják elő. Néhány, a polifenolokhoz köthető endogén hatás, mint az UV-szűrés, növényevő-riasztás, antioxidáns, antibiotikus és fungicid hatás (amivel például a fitoalexin rendelkezik) – egyszerű kémiai jellegű hatásnak tekinthető inkább, mintsem jelátvivő funkcióval bírna. A polifenolok flavonoid osztályának képviselői ismertek arról, hogy jelátvivő molekulaként működnek a pollenben és a magképzésben, az auxintranszportban, a transzkripcióban, a sejtciklusban és a bakteriális szimbiótákkal kialakuló kölcsönhatás során (Taylor és Grotewold 2005).

Stafford felveti, hogy a flavonoidok eredetileg „[növényi] élettani szabályozók vagy kémiai jelátvivők” voltak, és az olyan funkciók, mint az UV-szűrés, csak később alakultak ki (Stafford 1991). A flavonoidok jelátvitelére egyre több a bizonyíték (Taylor és Grotewold 2005), ennek fényében Stafford ötlete előrelátónak tűnik. Az a felfedezés, hogy egy még nem azonosított flavonoidszerű molekula késlelteti a levélöregedést az *Arabidopsis thaliana* modellnövényben, az érdeklődés középpontjában áll (Woo 2005). Ez emlékeztet az olyan muslicákban és sarjadzó élesztőkben létező élettartam-növekedésre, amelyeket fizetin flavonoiddal tápláltak (Howitz 2003, Wood 2004). Éppúgy mint ahogy néhány állati leszármazási vonal elveszítette a C-vitamin vagy bizonyos aminosavak szintetizálásának képességét, elképzelhető, hogy állatok családjai általában veszítették el az ősi képességet, hogy flavonoidszerű „élettani szabályozókat” állítsanak elő, míg a rájuk adott válaszra való képesség megmaradt.

## Polifenolok: antioxidánsok és jelátvivő molekulák

A szakirodalom kutatása felfedhet olyan forrást, amely leírja, hogy a növényi polifenolok egészségügyi haszonnal járnak, köszönhetően antioxidáns aktivitásuknak. Mégis, sokan úgy látják, az adatok nem meggyőzőek: Halliwell és munkatársai például leírták, hogy a bizonyíték zavaros és nem egyértelmű (Halliwell 2005). Az antioxidáns-elméletet azért támadják leginkább, mert a polifenolok antioxidáns-kapacitása nincs egyensúlyban a hatékonysággal (Halliwell 2005). Továbbá az antioxidánsok, mint molekulák osztálya, nem rendelkeznek élettartam-növelő hatással a különféle fajok közt, amivel a polifenolok bírnak. Hasonlóképpen támadható az a megfigyelés, hogy a polifenolok, mint a rezveratrol vagy a quercetin, ha a táplálékban adják is, maximális koncentrációja a citoplazmában gyakran sokkal elmarad attól a szinttől, ami az oxidáció elleni védelemhez szükséges (Soleas 1997, Yu 2002). Míg a polifenolok metabolitjai akár tízszer magasabb koncentrációt is elérhetnek a véráramban, ezek az anyagok többnyire sokkal kisebb antioxidáns hatással rendelkeznek az eredeti hatóanyaghoz képest (Halliwell 2005). Egyre több a bizonyíték arra, hogy a polifenoloknak köszönhetően a reaktív oxigén



szabadgyökök koncentrációjában bekövetkező csökkenés közvetett hatás, ami a védekezési enzimek, mint a hem oxigenáz, aktivációja miatt következik be (Dore 2005).

### Felhasznált irodalom:

Abbas S, Wink M (2009) Epigallocatechin gallate from green tea (*Camellia sinensis*) increases lifespan and stress resistance in *Caenorhabditis elegans*. *Planta Med* 75:216–221

Adrian M, Jeandet P, Veneau J, Weston LA, Bessis R (1997) Biological activity of resveratrol, a stilbenic compound from grapevines, against *Botrytis cinerea*, the causal agent for gray mold. *J Chem Ecol* 23:1689–1702

Alaux C, Ducloz F, Crauser D, Le Conte Y (2010) Diet effects on honeybee immunocompetence. *Biol Lett* (in press)

Allard JS, Perez E, Zou S, de Cabo R (2009) Dietary activators of Sirt1. *Mol Cell Endocrinol* 299:58–63

Asea A., Ara G., Teicher BA, Stevenson MA, Calderwood SK 2001: Effects of the flavonoid drug Quercetin on the response of human prostate tumours to hyperthermia in vitro and in vivo *International Journal of Hyperthermia* 17:4, 347-356

Atkinson CJ, Nestby R, Ford YY, Dodds PA (2005) Enhancing beneficial antioxidants in fruits: a plant physiological perspective. *Biofactors* 23:229–234

Baker WL, Gutierrez-Williams G, White CM, Kluger J, Coleman CI (2008) Effect of cinnamon on glucose control and lipid parameters. *Diab Care* 31:41–43

Balogh G, Horvath I, Nagy E, Hoyk Z, Benkő S, Bensaude O, Vigh L (2005) The hyperfluidization of mammalian cell membranes acts as a signal to initiate the heat shock protein response. *FEBS J* 272:6077–6086

Balogun E, Hoque M, Gong P, Killeen E, Green CJ, Foresti R, Alam J, Motterlini R (2003) Curcumin activates the haem oxygenase-1 gene via regulation of Nrf2 and the antioxidant-responsive element. *Biochem J* 371:887–895

Banchio E, Bogino PC, Santoro M, Torres L, Zygadlo J, Giordano W (2010) Systemic induction of monoterpene biosynthesis in *Origanum majoricum* by soil bacteria. *J Agric Food Chem* 58:650–654

Barone E, Calabrese V, Mancuso C (2009) Ferulic acid and its therapeutic potential as a hormetin for age-related diseases. *Biogerontology* 10:97–108

Baser KH (2008) Biological and pharmacological activities of carvacrol and carvacrol bearing essential oils. *Curr Pharm Des* 14(29):3106–3119



- Batulan Z, Nalbantoglu J, Durham HD (2005) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs differentially affect the heat shock response in cultured spinal cord cells. *Cell Stress Chaperones* 10:185–196
- Baur JA, Sinclair DA (2006) Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nat Rev Drug Discov* 5:493–506
- Bengmark S, Mesa MD, Gil A (2009) Plant-derived health - the effects of tumeric and curcuminoids. *Nutr Hosp* 24:273–281
- Benoît MA, D'Aprano G, Lacroix M (2000) Effect of  $\gamma$ -irradiation on phenylalanine ammonia-lyase activity, total phenolic content, and respiration of mushrooms (*Agaricus bisporus*). *J Agric Food Chem* 48:6312–6316
- Bieger J, Cermak R, Blank R, Boer VCJ, Hollman PCH, Kamphues J, Wolfram S (2008). Tissue Distribution of Quercetin in Pigs after Long-Term Dietary Supplementation. *The Journal of Nutrition* 1417-1420
- Biganzoli L, Licitra S, Moretti E, Pestrin M, Zafarana E, Di Leio A (2009) Taxanes in the elderly: can we gain as much and be less toxic? *Crit Rev Oncol Hematol* 70:262–271
- Billing J, Sherman PW (1998) Antimicrobial functions of spices: why some like it hot. *Q Rev Biol* 73:3–49
- Boer VCJ, Dihal AA, van der Woude H, Arts ICW, Wolfram S, Alink GMA, Rietjens ICM, Keijer J, Hollman PCH (2005). Tissue Distribution of Quercetin in Rats and Pigs. *J. Nutr.* 135: 1617–1618.
- Boucher DH (ed) (1985) *The biology of mutualism: ecology and evolution*. Oxford University Press, New York
- Brehm I, Preisig-Müller R, Kindl H (1999) Grapevine protoplasts as a transient expression system for comparison of stilbene synthase genes containing cGMP-responsive promoter elements. *Z Naturforsch* 54:220–229
- Bronstein JL, Alarcón R, Geber M (2006) The evolution of plant-insect mutualisms. *New Phytol* 172:412–428
- Calabrese EJ, Baldwin LA (2003) Toxicology rethinks its central belief. *Nature* 421:691–692
- Calabrese V, Calafato S, Puleo E, Cornelius C, Sapienza M, Morganti P, Mancuso C (2008) Redox regulation of cellular stress response by ferulic acid ethyl ester in human dermal fibroblasts: role of vitagenes. *Clin Dermatol* 26:358–363
- Calderwood SK, Murshid A, Prince T (2009) The shock of aging: molecular chaperones and the heat shock response in longevity and aging. *Gerontology* 55:550–558
- Canto C, Gerhart-Hines Z, Feige JN, Lagouge M, Noriega L, Milne
- JC, Elliott PJ, Puigserver P, Auwerx J (2009) AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD<sup>+</sup> metabolism and SIRT1 activity. *Nature* 458:1056–1060



- Chaidee A, Pfeiffer W (2006) Parameters for cellular viability and membrane function in chenopodium cells show a specific response of extracellular pH to heat shock with extreme Q10. *Plant Biol* 8:42–51
- Chang Wen-Hsin ; Hu Shene-Pin ; Huang Ying-Fen ; et al. 2010. Effect of purple sweet potato leaves consumption on exercise-induced oxidative stress and IL-6 and HSP72 levels. *J. Appl. Physiol.* 109 (6) 1710-1715.
- Chen YC, Tsai SH, Shen SC, Lin JK, Lee WR (2001) Alternative activation of extracellular signal-regulated protein kinases in curcumin and arsenite-induced HSP70 gene expression in human colorectal carcinoma cells. *Eur J Cell Biol* 80:213–221
- Chen C, Pung D, Leong V, Hebbar V, Shen G, Nair S, Li W, Kong AN (2004) Induction of detoxifying enzymes by garlic organosulfur compounds through transcription factor Nrf2: effect of chemical structure and stress signals. *Free Radic Biol Med* 37:1578–1590
- Cohen S, Flescher E (2009) Methyl jasmonate: a plant stress hormone as an anti-cancer drug. *Phytochemistry* 70:1600–1609
- Corson TW, Crews CM. (2007) Molecular understanding and modern application of traditional medicines: triumphs and trials. *Cell*, 130:769–774.
- Cushman KE, Maqbool M, Lata H, Bedir E, Khan IA, Moraes RM (2004) Podophyllotoxin content and yield of American mayapple leaves in sun and shade. *Hort Science* 40(1):60–63
- Darwin F (1877) On the glandular bodies on *Acacia sphærocephala* and *Cecropia peltata* serving as food for ants. With an appendix on the nectar-glands of the common brake fern. *J Linn Soc Lond Bot* 15:298–409
- de Andrés-de Prado R, Yuste-Rojas M, Sort X, Andrés-Lacueva C, Torres M, Lamuela-Raventós RM (2007) Effect of soil type on wines produced from *Vitis vinefera* L. Cv. grenache in commercial vineyards. *J Agric Food Chem* 55:779–786
- De Vos M, Van Oosten VR, Van Poecke RM, Van Pelt JA, Pozo MJ, Mueller MJ, Buchala AJ, Métraux JP, Van Loon LC, Dicke M et al (2005) Signal signature and transcriptome changes of *Arabidopsis* during pathogen and insect attack. *Mol Plant Microb Interact* 18:923–937
- Dore S. 2005 Unique properties of polyphenol stilbenes in the brain: more than direct antioxidant actions; gene/protein regulatory activity. *Neurosignals*.14:61–70
- Dinkova-Kostova AT, Holtzclaw WD, Cole RN, Itoh K, Wakabayashi N, Katoh Y, Yamamoto M, Talalay P (2002) Direct evidence that sulfhydryl groups of Keap1 are the sensors regulating induction of phase 2 enzymes that protect against carcinogens and oxidants. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:11908–11913



- Ennouri M, Fetoui H, Bourret E, Zeghal N, Guerhazi F, Attia H (2006) Evaluation of some biological parameters of *Opuntia ficus indica*. 2. Influence of seed supplemented diet on rats. *Bioresour Technol* 97:2136–2140
- Fassett RG, Coombes JS (2009) Astaxanthin, oxidative stress, inflammation and cardiovascular disease. *Future Cardiol* 5:333–342
- Feder ME, Hofmann GE (1999) Heat-shock proteins, molecular chaperones and the stress response: evolutionary and ecological physiology. *Annu Rev Physiol* 61:243–282
- Fields MJ, Orians CM (2006) Specificity of phenolic glycoside induction in willow seedlings (*Salix sericea*) in response to herbivory. *J Chem Ecol* 32:2647–2656
- Fullerton MD, Steinberg GR (2010) SIRT1 takes a backseat to AMPK in the regulation of insulin sensitivity by resveratrol. *Diabetes* 59:551–553
- Gange AC, Brown VK. (1989) *Oecologia*. 81:38–42
- Gambutti A, Strollo D, Erbaggio A, Lecce L, Moio L (2007) Effect of winemaking practices on color indexes and selected bioactive phenolics of Aglianico wine. *J Food Sci* 72:S623–S628
- Georgiev M, Kuzeva S, Pavlov A, Kovacheva E, Ilieva M (2006) Enhanced rosmarinic acid production by *Lavandula vera* MM768 cell suspension culture through elicitation with vanadyl sulfate. *Z Naturforsch C* 61:241–244
- Gerber LM, Williams GC, Gray SJ (1999) The nutrient-toxin dosage continuum in human evolution and modern health. *Q Rev Biol* 74:273–289
- Gledhill JR, Montgomery MG, Leslie AGW, Walker JE. (2007) Mechanism of inhibition of bovine F1-ATPase by resveratrol and related polyphenols. *Proc Natl Acad Sci USA*. 104:13632–13637
- Godman CA, Chheda KP, Hightower LE, Perdrizet G, Shin DG, Giardina C (2010) Hyperbaric oxygen induces a cytoprotective and angiogenic response in human microvascular endothelial cells. *Cell Stress Chaperones* 15:431–442
- Goel A, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. (2008) *Biochem Pharmacol*. 75:787–809
- Graham IA, Besser K, Blumer S, Branigan CA, Czechowski T, Elias L, Guterman I, Harvey D, Isaac PG, Khan AM et al (2010) The genetic map of *Artemisia annua* L. identifies loci affecting yield of the antimalarial drug artemisinin. *Science* 327:328–331
- Gray DE, Pallardy SG, Garrett HE, Rottinghaus GE (2003) Effect of acute drought stress and time of harvest on phytochemistry and dry weight of *St. John's wort* leaves and flowers. *Planta Med* 69:1024–1030



- Guri AJ, Hontecillas R, Si H, Liu D, Bassaganya-Riera J (2007) Dietary abscisic acid ameliorates glucose tolerance and obesity-related inflammation in db/db mice fed high-fat diets. *Clin Nutr* 26:107–116
- Halliwell B, Rafter J, Jenner A. (2005) *Am J Clin Nutr.* 81:268S–276S
- Heil M (2008) Indirect defence via tritrophic interactions. *New Phytol* 178:41–61
- Heimer KA, Hart AM, Martin LG, Rubio-Wallace S (2009) Examining the evidence for the use of vitamin C in the prophylaxis and treatment of the common cold. *J Am Acad Nurse Pract* 21:295–300
- Hernandez I, Alegre L, Munne-Bosch S (2004) Drought-induced changes in flavonoids and other low molecular weight antioxidants in *Cistus clusii* grown under Mediterranean field conditions. *Tree Physiol* 24:1303–1311
- Hooper PL, Hooper JJ (2004) Vitamin E and atherosclerosis. *Prev Cardiol* 7:144
- Howitz KT, Sinclair DA (2008) Xenohormesis: sensing the chemical cues of other species. *Cell* 133:387–391
- Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, Lamming DW, Lavu S, Wood JG, Zipkin RE, Chung P, Kisielewski A, Zhang LL et al (2003) Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature* 425:191–196
- Hsu AL, Murphy CT, Kenyon C (2003) Regulation of aging and age-related disease by DAF-16 and heat-shock factor. *Science* 300:1142–1145
- Hudec J, Bakos D, Mravec D, Kobida L, Burdova M, Turianica I, Hlusek J (2006) Content of phenolic compounds and free polyamines in black chokeberry (*Aronia melanocarpa*) after application of polyamine biosynthesis regulators. *J Agric Food Chem* 54:3625–3628
- Hudec J, Burdova M, Kobida L, Komora L, Macho V, Kogan G, Turianica I, Kochanova R, Lozek O, Haban M et al (2007) Antioxidant capacity changes and phenolic profile of *Echinacea purpurea*, nettle (*Urtica dioica* L.), and dandelion (*Taraxacum officinale*) after application of polyamine and phenolic biosynthesis regulators. *J Agric Food Chem* 55:5689–5696
- Hudec J, Kochanova R, Burdova M, Kobida L, Kogan G, Turianica I, Chlebo P, Hanackova E, Slamka P (2009) Regulation of the phenolic profile of berries can increase their antioxidant activity. *J Agric Food Chem* 57:2022–2029
- Hura T, Hura K, Grzesiak S (2009a) Leaf dehydration induces different content of phenolics and ferulic acid in drought-resistant and -sensitive genotypes of spring triticale. *Z Naturforsch C* 64:85–95
- Hura T, Hura K, Grzesiak S (2009b) Possible contribution of cell-wall-bound ferulic acid in drought resistance and recovery in triticale seedlings. *J Plant Physiol* 166:1720–1733





- Ingram DK, Zhu M, Mamczarz J, Zou S, Lane MA, Roth GS, deCabo R (2006) Calorie restriction mimetics: an emerging research field. *Aging Cell* 5:97–108
- Ishida, T., Naito, E., Mutoh, J., Takeda, S., Ishii, Y. and Yamada, H. 2005 The plant flavonoid, quercetin, reduces some forms of dioxin toxicity by mechanism distinct from aryl hydrocarbon receptor activation, heat-shock protein induction and quenching oxidative stress. *J. Health Sci.*, 51, 410-417.
- Jiménez C, Cossío BR, Rivard CJ, Berl T, Capasso JM (2007) Cell division in the unicellular microalga *Dunaliella viridis* depends on phosphorylation of extracellular signal-regulated kinases (ERKs). *J Exp Bot* 58:1001–1011
- Jones CG, Lawton JH, Shachak M (1994) Organisms as ecosystem engineers. *Oikos* 69:373–386
- Kao WF, Hung DZ, Tsai WJ, Lin KP, Deng JF (1992) Podophyllo- toxin intoxication: toxic effect of bajaolian in herbal therapeu- tics. *Hum Exp Toxicol* 11:480–487
- Kato K, Ito H, Kamei K, Iwamoto I (1998) Stimulation of the stress- induced expression of stress proteins by curcumin in cultured cells and in rat tissues in vivo. *Cell Stress Chaperones* 3:152–160
- Khan N, Afaq F, Saleem M, Ahmad N, Mukhtar H. (2006) *Cancer Res.* 66:2500–2505
- Kidd PM (2009) Bioavailability and activity of phytosome complexes from botanical polyphenols: the silymarin, curcumin, green tea, and grape seed extracts. *Altern Med Rev* 14:226–246
- Kitani K, Osawa T, Yokozawa T (2007) The effects of tetrahydro- curcumin and green tea polyphenol on the survival of male C57BL/6 mice. *Biogerontology* 8:567–573
- Knutson MD, Leeuwenburgh C (2008) Resveratrol and novel potent activators of SIRT1: effects on aging and age-related diseases. *Nutr Rev* 66:591–596
- Kotak S, Larkindale J, Lee U, von Koskull-Döring P, Vierling E, Scharf KD (2007) Complexity of the heat stress response in plants. *Curr Opin Plant Biol* 10:310–316
- Kumaran KS, Prince PS (2010) Caffeic acid protects rat heart mitochondria against isoproterenol-induced oxidative damage. *Cell Stress Chaperones* 15:791-806
- Kushiro T, Nambara E, McCourt P. (2003) *Nature*, 422:122
- Kuzel S, Vydra J, Triska J, Vrchatova N, Hruby M, Cigler P (2009) Elicitation of pharmacologically active substances in an intact medical plant. *J Agric Food Chem* 57:7907–7911
- Lamming DW, Wood JG, Sinclair DA (2004) Small molecules that regulate lifespan: evidence for xenohormesis. *Mol Microbiol* 53:1003–1009
- Lee J, Jung E, Koh J, Kim YS, Park D (2008) Effect of rosmarinic acid on atopic dermatitis. *J Dermatol* 35:768–771



- Leonarduzzi G, Testa G, Sottero B, Gamba P, Poli G (2010) Design and development of nanovehicle-based delivery systems for preventive or therapeutic supplementation with flavonoids. *Curr Med Chem* 17(1):74–95
- Li L, Zhang Y (1999) Effects of cultivating measures on rhizome yield and some main active constituents of *Curcuma longa* L. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 24(531–533):574
- Linde K (2009) St. John's wort—an overview. *Forsch Komplement Med* 16:146–155
- Linsenmair KE, Heil M, Kaiser WM, Fiala B, Koch T, Boland W (2001) Adaptations to biotic and abiotic stress: Macaranda-ant plants optimize investment in biotic defence. *J Exp Bot* 52:2057–2065
- Logan IR, McNeill HV, Cook S, Lu X, Meek DW, Fuller-Pace FV, Lunec J, Robson CN (2009) Heat shock factor-1 modulates p53 activity in the transcriptional response to DNA damage. *Nucleic Acids Res* 37:2962–2973
- Luo ZB, Janz D, Jiang X, Gobel C, Wildhagen H, Tan Y, Rennenberg H, Feussner I, Polle A (2009) Upgrading root physiology for stress tolerance by ectomycorrhizas: insights from metabolite and transcriptional profiling into reprogramming for stress anticipation. *Plant Physiol* 151:1902–1917
- Mattson MP, Cheng A. (2006) *Trends Neurosci.* 29:632–639
- Meldrum KK, Burnett AL, Meng X, Misseri R, Shaw MB, Gearhart JP, Meldrum DR (2003) Liposomal delivery of heat shock protein 72 into renal tubular cells blocks nuclear factor-kappaB activation, tumor necrosis factor-alpha production, and subsequent ischemia-induced apoptosis. *Circ Res* 92:293–299
- Métraux JP, Signer H, Ryals J, Ward E, Wyss-Benz M, Gaudin J, Raschdorf K, Schmid E, Blum W, Inverardi B (1990) Increase in salicylic acid at the onset of systemic acquired resistance in cucumber. *Science* 250:1004–1006
- Milton K (2003) Micronutrient intakes of wild primates: are humans different? *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 136:47–59
- Moon JH, Nakata R, Oshima S, Inakuma T, Terao J 2000. Accumulation of quercetin conjugates in blood plasma after the short-term ingestion of onion by women. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 279: R461–R467
- Morley JF, Morimoto RI (2004) Regulation of longevity in *Caenorhabditis elegans* by heat shock factor and molecular chaperones. *Mol Biol Cell* 15:657–664
- Muller FL, Lustgarten MS, Jang Y, Richardson A, Van Remmen H (2007) Trends in oxidative aging theories. *Free Radic Biol Med* 43:477–503
- Nacif de Abreu I, Mazzafera P (2005) Effect of water and temperature stress on the content of active constituents of *Hypericum brasiliense* Choisy. *Plant Physiol Biochem* 43:241–248



- Nandi A, Krothapalli K, Buseman CM, Li M, Welti R, Enyedi A, Shah (2003) J. Plant Cell. 15:2383–2398.
- Nagy E, Balogi Z, Gombos I, Ákerfelt M, Björkbom A, Balogh G, Török G, Maslyanko A, Fiszler-Kierzkowska A, Lisowska K et al (2007) Hyperfluidization-coupled membrane microdomain reorganization is linked to activation of the heat shock response in a murine melanoma cell line. PNAS 104:7945–7950
- Odling-Smee FJ, Laland KN, Feldman MW (2003) Niche construction: the neglected process in evolution. Princeton University Press, Princeton
- Oh SY, Kim JH, Park MJ, Kim SM, Yoon CS, Joo YM, Park JS, Han SI, Park HG, Kang HS (2005) Induction of heat shock protein 72 in C6 glioma cells by methyl jasmonate through ROS-dependent heat shock factor 1 activation. Int J Mol Med 16:833–839
- Oh MM, Carey EE, Rajashekar CB (2009) Environmental stresses induce health-promoting phytochemicals in lettuce. Plant Physiol Biochem 47:578–583
- Onken B, Driscoll M (2010) Metformin induces a dietary restriction-like state and the oxidative stress response to extend C. elegans Healthspan via AMPK, LKB1, and SKN-1. PLoS ONE 5:e8758
- Oren A, Gunde-Cimerman N. F(2007) EMS Microbiol Lett. 269:1–10
- Pandita TK, Higashikubo R, Hunt CR (2004) HSP70 and genomic stability. Cell Cycle 3:591–592
- Preisig-Müller R, Schwekendiek A, Brehm I, Reif HJ, Kindl H (1999) Characterization of a pine multigene family containing elicitor-responsive stilbene synthase genes. Plant Mol Biol 39:221–229
- Putics A, Végh EM, Csermely P, Soti C (2008) Resveratrol induces the heat-shock response and protects human cells from severe heat stress. Antioxid Redox Signal 10:65–75
- Quinn PJ, Joo F, Vigh L (1989) The role of unsaturated lipids on membrane structure and stability. Prog Biophys Mol Biol 53:71–103
- Rainsford KD (2007) Anti-inflammatory drugs in the 21st century. Subcell Biochem 42:3–27
- Rattan SI (2008) Hormesis in aging. Ageing Res Rev 7:63–78 Rattan SI, Fernandes RA, Demirovic D, Dymek B, Lima CF (2009) Heat stress and hormetin-induced hormesis in human cells: effects on aging, wound healing, angiogenesis, and differentiation. Dose Response 7:90–103
- Redman LM, Martin CK, Williamson DA, Ravussin E (2008) Effect of caloric restriction in non-obese humans on physiological, psychological and behavioral outcomes. Physiol Behav 94:643–648 Roldán A, Palacios V, Caro I, Pérez L (2003) Resveratrol content of Palomino fino grapes: influence of vintage and fungal infection. J Agric Food Chem 51:1464–1468



- Sánchez-Campillo M, Gabaldon JA, Castillo J, Benavente-García O, Del Baño MJ, Alcaraz M, Vicente V, Alvarez N, Lozano JA (2009) Rosmarinic acid, a photo-protective agent against UV and other ionizing radiations. *Food Chem Toxicol* 47:386–392
- Saunders LR, Verdin E (2009) Stress response and aging. *Science* 323:1021–1022
- Scapagnini G, Foresti R, Calabrese V, Guiffrida Stell AM, Green CJ, Motterlini R (2001) Caffeic acid phenethyl ester and curcumin: a novel class of heme oxygenase-1 inducers. *J Cell Biol* 80:213– 221
- Schillmiller AL, Last RL, Pichersky E (2008) Harnessing plant trichome biochemistry for the production of useful compounds. *Plant J* 54:702–711
- Schultz JC. (2002) *Integr. Comp. Biol.* 42:454–462.
- Selye H (1978) *The stress of life*, 2nd edn. McGraw-Hill, New York Shudo K, Fukasawa H, Nakagomi M, Yamagata N (2009) Towards retinoid therapy for Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 6:302–311
- Sofi F (2009) The Mediterranean diet revisited: evidence of its effectiveness grows. *Curr Opin Cardiol* 24:442–446
- Soleas GJ, Diamandis EP, Goldberg DM. (1997) *Clin Biochem.* 30:91–113
- Stafford HA. (1991) *Plant Physiol.* 96:680–68
- Strong R, Miller RA, Astle CM, Floyd RA, Flurkey K, Hensley KL, Javors MA, Leeuwenburgh C, Nelson JF, Ongini E et al (2008) Nordihydroguaiaretic acid and aspirin increase lifespan of genetically heterogeneous male mice. *Aging Cell* 7:641–650 Swarup V, Ghosh J, Ghosh S, Saxena A, Basu A (2007) Antiviral and anti-inflammatory effects of rosmarinic acid in an experimental murine model of Japanese encephalitis. *Antimicrob Agents Chemother* 51:3367–3370
- Tang K, Zhan JC, Yang HR, Huang WD (2010) Changes of resveratrol and antioxidant enzymes during UV-induced plant defense response in peanut seedlings. *J Plant Physiol* 167:95– 102
- Taylor LP, Grotewold E. (2005) *Curr Opin Plant Biol.* 8:317–323
- Terry LA, Chope GA, Bordonaba JG (2007) Effect of water deficit irrigation and inoculation with *Botrytis cinerea* on strawberry (*Fragaria x ananassa*) fruit quality. *J Agric Food Chem* 55:10812–10819
- Török Z, Tsvetkova NM, Balogh G, Horváth I, Nagy E, Péntes Z, Hargitai J, Bensaude O, Csermely P, Crowe JH et al (2003) Heat shock protein coinducers with no effect on protein denaturation specifically modulate the membrane lipid phase. *PNAS* 100:3131–3136
- Tytell M, Hooper PL (2001) Heat shock proteins: new keys to the development of cytoprotective therapies. *Emerg Ther Targets* 5:267–287
- Varady KA, Hellerstein MK. (2007) *Am J Clin Nutr.* 86:7–13.



- Versari A, Parpinello GP, Tornielli GB, Ferrarini R, Guilivo C (2001) Stilbene compounds and stilbene synthase expression during ripening, wilting, and UV treatment in grape cv. Corvina. *J Agric Food Chem* 49:5531–5536
- Vidhyavathi R, Venkatachalam L, Sarada R, Ravishankar GA (2008) Regulation of carotenoid biosynthetic genes expression and carotenoid accumulation in the green alga *Haematococcus pluvialis* under nutrient stress conditions. *J Exp Bot* 59:1409–1418
- Vígh L, Horváth I, van Hasselt PR, Kuiper PJC (1985) Effect of frost hardening on lipid and fatty acid composition of chloroplast thylakoid membranes in two wheat varieties of contrasting hardiness. *Plant Physiol* 79:756–759
- Wang W, Wan SB, Zhang P, Wang HL, Zhan JC, Huang WD (2008) Prokaryotic expression, polyclonal antibody preparation of the stilbene synthase gene from grape berry and its different expression in fruit development and under heat acclimation. *Plant Physiol Biochem* 46:1085–1092
- Welch WJ (1993) How cells respond to stress. *Sci Am* 268:56–64
- Westerheide SD, Anckar J, Stevens SM, Sistonen L, Morimoto RI (2009) Stress-inducible regulation of heat shock factor 1 by the deacetylase SIRT1. *Science* 323:1063–1066
- Westphal CH, Dipp MA, Guarente L. (2007) *Trends Biochem Sci.* 32:555–560.
- Wiese J, McPherson S, Odden MC, Shlipak MG (2004) Effect of *Opuntia ficus indica* on symptoms of the alcohol hangover. *Arch Intern Med* 164:1334–1340
- Wieten L, van der Zee R, Goedemans R, Sijtsma J, Serafini M, Lubsen NH, van Eden W, Boroere F (2010) Hsp70 expression and induction as a readout for detection of immune modulatory components in foods. *Cell Stress Chaperones* 15:25–37
- Woo HH, Jeong BR, Hawes MC. (2005) *Biotechnol Lett.* 27:365–374.
- Wood JG, Rogina B, Lavu S, Howitz K, Helfand SL, Tatar M, Sinclair D. (2004) *Nature*, 430:686–689
- Xia Q, Zhao KJ, Huang ZG, Zhang P, Dong TT, Li SP, Tsim KW (2005) Molecular genetic and chemical assessment of *Rhizoma Curcumae* in China. *J Agric Food Chem* 53:6019–6026
- Yu C, Shin YG, Chow A, Li Y, Kosmeder JW, Lee YS, Hirschelman WH, Pezzuto JM, Mehta RG, van Breemen RB. (2002) *Pharm Res.* 19:1907–1914
- Zeng Q, Zhao C, Yin L, Yang R, Zeng X, Huang Y, Feng L, Yang X (2008) Cloning of artemisinin biosynthetic cDNAs and novel ESTs and quantification of low temperature-induced gene over-expression. *Sci China C Life Sci* 51:232–244
- Zevenbergen H, de Bree A, Zeelenberg M, Laitinen K, van Duijn G, Flöter E (2009) Foods with a high fat quality are essential for healthy diets. *Ann Nutr Metab* 59(Suppl 1):15–24



- Zhang C, Fevereiro PS (2007) The effect of heat shock on paclitaxel production in *Taxus yunnanensis* cell suspension cultures: role of abscisic acid pretreatment. *Biotechnol Bioeng* 96:506–514
- Zhang B, Hettiarachchy N, Chen P, Horax R, Cornelious B, Zhu D (2006) Influence of the application of three different elicitors on soybean plants on the concentrations of several isoflavones in soybean seeds. *J Agric Food Chem* 54:5548–5554
- Zhang L, Jie G, Zhang J, Zhao B (2009) Significant longevity- extending effects of EGCG on *Caenorhabditis elegans* under stress. *Free Radic Biol Med* 46:414–421
- Wei Yang, Muneeb Ahmed, Beenish Tasawwar, Tatynana Levchenko, Rupa R. Sawant, Vladimir Torchilin, S. Nahum Goldberg (2012): Combination radiofrequency (RF) ablation and IV liposomal heat shock protein suppression: Reduced tumor growth and increased animal endpoint survival in a small animal tumor model. *Journal of controlled release*. In press.)

## A kutatás időbeni ütemezése

**A program felépítése:** A program a szántóföldtől a regisztrált funkcionális élelmiszeripari termékig terjedően felöleli a funkcionális élelmiszeripari termékfejlesztés teljes innovációs láncát. A munka első fázisában bioaktív (HSP indukciót kiváltó) komponenseket termelő növények felhasználásával keveréktakarmány fejlesztése történik szárnyasok (csirke, pulyka) hizlalásához. A cél, hogy az állatok szervezetébe a takarmánnyal bevitt HSP aktivátor (sirtuin rendszeren keresztül) anyagok, az állatra gyakorolt kedvező hatás mellett, az állati termékben feldúsuljanak. Vágás után, élelmiszeripari partnerek bevonásával késztermék előállításuk történik klinikai vizsgálatokhoz. A termékek beltartalma alapján a hatékony komponensek (növényi és szintetikus polifenol molekulák) biológiai hasznosulásának követését (klinikai analitikai mérések), valamint a kifejtett klinikai hatásoknak a GCP („good clinical practice”) standardok mellett elvégzett klinikai vizsgálatokkal történő igazolását tervezzük.

**A fejlesztéshez használt fontosabb módszerek:** Először molekuláris célpont *azonosítás és validálás* módszereivel annak igazolása a célunk, hogy megvizsgáljuk, a HSP aktivátor/sirtuin ligandok a megfelelő mennyiségben alkalmasak-e arra, hogy a pozitív élettani, illetve klinikai hatásokért felelős NAD<sup>+</sup> deacetyláz, illetve az alacsony molekulású hősokk fehérje (HSP) rendszert működésbe hozzák. Egyúttal tanulmányozzuk a sirtuin aktivátort (SA) tartalmazó takarmány optimális felhasználhatóságát. A SA-ban gazdag növények felhasználásával baromfi takarmány készítése is lehetséges. A következő fázis a HSP-t moduláló állati eredetű termék, mint élelmiszeripari kísérleti alapanyag előállításuk. Amennyiben sikerül hatóanyag dúsítást elérnünk, kifejlesztésre kerülhetnek a funkcionális élelmiszer jelöltek. A további munka során történhet a SIRT1 aktivátorral dúsított állati eredetű élelmiszer egészséges önkéntesekkel történő etetése és a kifejtett hatás vizsgálata (vérnyomás, szívritmus, inzulinérzékenység, vércukorszint, lipid profil, fizikai terhelhetőség, stb.). A vizsgálatok eredményeiről GCP jelentések készülnek.



## A kutatás várható eredményei

Hogyan profitálhatunk a xenohormesis és a környezeti hatásokra adott stresszválasz tanulságaiból? Ahogy fentebb említettük, ennek következtében fokozódhat az etnofarmakológiai termékek előállítása, és az általánosan fogyasztott agrártermékek tápanyagminősége is nőhet. Például a gyógyszerrezisztens malária globális terjedése miatt nagyon megemelkedett az igény a maláriaellenes artemizinre, ami egy szeszkviterpenoid típusú anyag, és az *Artemisia annua* mirigyszőreibe szintetizálódik (Graham 2010). A tényt, hogy az *A. annua* mirigyszőrei hasonlítanak az *Acacia* terméséhez, amit Darwin írt le, és a hasonlóság alapja, hogy megnő a szőrök sűrűsége és mérete a stresszre válaszul, ami feltehetőleg nem véletlenszerű egybeesés. Az *Acacia* termésétől eltérően az *A. annua* azonban olyan olajokat termel, amelyek közvetlenül védik a növényt a növényevők támadásától és/vagy felhívják magukra a beporzók figyelmét (Schillmiller 2008). És valóban, a hormiás hatást kiváltó hideg- és fénystressz növeli az *A. annua* artemizinhozamát (Zeng 2008), és ezt a módszert alkalmazni lehetne például, ha elégtelen a gyógyszerészeti termelés.

Míg a xenohormesis eredetileg a mikrotápanyagokra fókuszált (Howitz 2003), az elméletet a makrotápanyagok szintjére is ki lehet terjeszteni. Vigh és munkatársai pld. megfigyelték, hogy a hidegstressznek kitett növényekben fokozódott a telítetlen zsírsavak szintézise és a membránfluiditás, valamint stabilizálódott a stressznek kitett sejt membránja (Quinn 1989, Vigh 1985). Ha az állatok kevésbé telített zsírsavakat fogyasztanak, csökken bennük többféle stresszválasz (pld. hőstressz) kiváltásához szükséges küszöb, és – amint azt korábban elemeztük – a megnövekedett HSP termelésen keresztül - elvezet az erős, betegségre kevésbé hajlamos állapottal. Ha az emlős sejtmembránja túlságosan folyékony (fluid), az a hő sokkproteinek képződését hőstressz nélkül is elindítja (Balogh 2005, Nagy 2007). Tény, hogy exponenciálisan nő azoknak az olajoknak (pl. olívaolaj és omega-3 zsírsavak) a száma, amelyek a növényi és állati jólét szempontjából egészségesnek bizonyultak (Sofi 2009, Zevenbergen 2009). Ez a xenohormiás folyamat természetes modellként szolgál a Hsp-t egyaránt serkenteni képes hidroximsavakra (bimocloamol, arimocloamol, BGP-15, stb). A telítetlen zsírsavakban gazdag növényi lipidekhez hasonlóan ezek a membránba beágyazódni képes szintetikus kismolekulák is képesek ui. szimultán módon fluidizálni és mégis stabilizálni specifikus membrándoméneket úgy, hogy közben javítani tudják a Hsp-k rosszul szabályozott expresszióját (Török 2003).

Meggyőződésünk, hogy a növényi stresszválaszok további kutatása valószínűleg új, egészség szempontjából hasznos, farmakológiailag nagyon ígéretes anyagok felfedezéséhez fog vezetni. A bioaktív anyagok tüzetes vizsgálata során kiderült, hogy azok a növények, amelyek túlélnek és növekednek kemény környezeti viszonyok között is, gyógyászati szempontból hatásos anyagokat tartalmazhatnak. Például a közönséges fügekaktusz (*Opuntia ficus indica*) hatékonyan csökkentheti a nagymértékű alkoholfogyasztást kísérő tüneteket (a "másnaposságot"). Emésztés után a kaktusz kivonata növeli a Hsp-szintet, és az állóképességi sportot űző atlétáknak kimondottan ajánlott a fogyasztása (Wiesse 2004). Az aktív hatóanyag a betalain lehet, amit sokféle, orvosi szempontból hasznos hatással hoztak összefüggésbe, olyanokkal, mint a cukorbetegség, a dyslipidemia, a gastritis és a prosztata-hipertrófia kezelése (Ennouri 2006).



A xenohormesis egy másik lehetséges olvasata, hogy részben megmagyarázza a rejtélyt, ami számos etnofarmakológiai tanulmányt övez, miszerint túl gyakran nem felelnek meg a tudományos reprodukálhatóság kritériumainak. A kutatók az egyes vizsgálatokban feltételezhetően nem veszik számításba a bioaktív hatóanyagok változó szintjét, amelyet azok a környezeti hatások váltottak ki, amelyek közt növekedtek. Például, míg számos tanulmány szerint a fahéj fogyasztás fokozhatja a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek glikémiás szabályozási képességét, az eredményt egy meta-analízis nem tudta bizonyítani (Baker 2008). Más szóval az egyik vizsgálat során használt fahéjnak nagyon is lehet eltérő a biológiai hatása egy másik vizsgálatban, mert egyszerűen nem ugyanabban a koncentrációban tartalmazza a környezetfüggő bioaktív hatóanyagokat !

A gyógynövények és fűszerek használata a hagyományos népi konyhában a hormiás és xenohormiás hatáson alapulhat. Például a kurkuma, a levendula, az oregánó, a mustár, a kakukkfű (karvakrol-forrás, Baser 2008) és a vörösbors nem csak hogy fokozza az ízeletet, hanem hasznos az egészség szempontjából is, mivel elindítja a fogyasztóban a stresszválasz-útvonalakat. Még inkább általánosítva, míg a fűszerek felhasználására vonatkozó adaptív magyarázatok a patogének elleni lehetséges védekezést helyezték előtérbe (Billing és Sherman 1998), az itt bemutatott elmélet és adatok arra engednek következtetni, hogy a fűszernövények – különösen azok, amelyeket viszontagságos körülmények közt termeltek – hormiás és xenohormiás útvonalakon keresztül javíthatják az ember egészségi állapotát (Gerber 1999). Ennél általánosabb kérdés összefüggéseiben vizsgálva, vajon elveszítjük-e az egészségügyi és táplálkozási szempontból fontos hasznot azáltal, hogy olyan növényeket fogyasztunk, amelyet úgy termeltek a termőföldön, hogy a terméshozam maximalizálására törekedtek, de minimalizálták a stresszt, ami még létezne a természetesebb környezetben? A szabályozott monokultúras termesztés népszerűsége az utóbbi évtizedekben vajon hatott-e más fajokra is? A kolóniaösszeomlás szindrómája egyre gyakoribb, és például mézelő méhpopulációkat pusztított el. A mézelő méh többé nem fogyaszt stressz kiváltotta és a stresszel szemben védő bioaktív tápanyagokat egy sor növényfajból, és kérdés, hogy vajon emiatt vált-e önmaga is sebezhetőbbé az élettani stressz szempontjából (Alaux 2010)? Az emberiséget vajon fenyegeti hasonló veszély? Ahogy változik klímánk és környezetünk, egyre fontosabb lesz az emberiség számára, hogy elkötelezze magát minden trofikus szinten a mutualista kölcsönhatások irányába. A fajunk talán kihasználhatná a kifinomult növényi stresszválaszokat, hogy jobban túléljen és növekedjen egy stresszes és folyamatosan változó világban.

## A kutatás feltételrendszere, anyag-, eszköz-, forrásigénye

Specifikusan, a projekt eredményeként növényi polifenolokkal dúsított takarmány jön létre. Új technológia a broiler csirke, pulyka hizlalás és tojástermelés funkcionális hatékonyságának növeléséről. Új kutatási eredmények várhatóak a SIRT1/HSP aktivátor hatóanyag génexpresszióra (HSP70), sirtuin deacetiláz enzim aktivitására gyakorolt hatásáról mindkét vizsgált fajban, mindegyik kezelésnél. Új adatokat kaphatunk az állatok immunstátuszának változásáról. A projekt keretében meghatározásra kerül a xenohormézisen alapuló bioaktív anyagok (polifenol molekula) állati termékekben történő dúsulása ill. ennek hatása a termékminőségre. A kutatás olyan biomarker fehérjék azonosíthat, melyek





expresszióját a HSP/SIRT1 aktivátor molekulák megváltoztatják. Ezen biomarkerek szerepének kutatása új a lapkutatási eredményekhez vezethet és végső soron a vizsgált polifenol molekulát tartalmazó állati eredetű termékek funcinális élelmiszerként történő feldolgozásához.



## 2. . KUTATÁSI PROGRAM

### **Metabolikus szindróma kezelésének lehetőségei funkcionális élelmiszerekkel**

***A „Kisvárdai program”: Endogén inzulin érzékenyítő és kardioprotektív mechanizmusok hatékonyságának fokozása életviteli és táplálkozási módszerekkel.***

#### ***A „Kisvárdai program” lényege***

Az elhízás, a metabolikus betegségek, kiemelten a cukorbetegség (diabetes mellitus) és szövődményei egyre növekvő népegészségügyi problémát jelentenek mind Magyarországon, mind világszerte. A cukorbetegség valamennyi típusának együttes előfordulása az egész föld lakosságát tekintve mintegy 5%, ami Magyarország lakosságára kivetítve 500.000 cukorbeteg jelent. A betegség két fő típusából az I. típus, (korábban inzulinfüggő diabetes mellitus: IDDM, melynek lényege a pancreas beta sejt funkciózavara miatt az inzulin csökkent termelődése) előfordulását – regiszter hiányában – a WHO adatok alapján Magyarországon 20-40.000-re becsülik. A II. típusú diabetes (korábban nem inzulinfüggő diabetes mellitus: NIDDM), mely igazi népbetegségnek számít, hazánkban feltehetően mintegy 450.000 embert érint. Ezen utóbbi cukorbetegség fajtának a lényege a perifériás szövetek, elsősorban a harántcsíkolt izomzat és a zsírszövet inzulin érzéketlensége, mely természetesen beta sejt hiperszekrécióval nem kompenzálható. Míg az I-es típusú diabetes kezelése kizárólag inzulin injekciók adására épül, addig a II-es típusú diabetesben diétát, valamint szájon át szedhető gyógyszereket (orális anditabetikumok) alkalmazunk. A II-es típusú diabetes kezelésével kapcsolatban igen fontos, hogy ez a diabetes fajta, lassan, alattomosan alakul ki, azonban kialakulása nagyban kötődik az először Gerald Reaven professzor által leírt inzulin rezisztencia szindrómához, ill. multimetabolikus szindrómához (súlyfelesleg, abnormis plazma lipid profil magas triglicerid szint, alacsony HDL, magasvérnyomás, a hemostatis és a véralvadási mechanizmusok károsodása). A multimetabolikus szindróma felismerése és kezelése ennek megfelelően késlelteti, vagy megakadályozza a II-es típusú diabetes és szövődményei kialakulását. A „Kisvárdai program” elsődleges célja a multimetabolikus szindróma, valamint a II-es típusú diabetes megelőzése és kezelése. A program célkitűzései között szerepel az I-es típusú diabeteses betegek gondozása, az adekvát metabolikus kontroll biztosítása, a napi aktivitáshoz kötött inzulin igény pontos megállapítása és a diabeteses szövődmények megakadályozása. A program a kitűzött cél elérése érdekében kizárólag olyan életvitelt érintő megoldásokat, étel-miszer kiegészítőket, ritkábban gyógyszereket alkalmazására épített megoldásokat alkalmaz, ami a tényeken alapuló medicina (evidence-based medicine) ajánlásai szerint az endogén inzulin érzékenyítő mechanizmusok hatékonyságának fokozása révén érhető el.



A Kisvárda program munkahipotézise: Endogén kardioprotektív és inzulin érzékenyítő mechanizmusok kiaknázásával elért multiplex prevenció a cukorbetegség és szövődményei, valamint az anyagcsere betegségekhez társult szív és érrendszeri megbetegedésekkel szemben.

## **Tudományos, gyakorlati megközelítés**

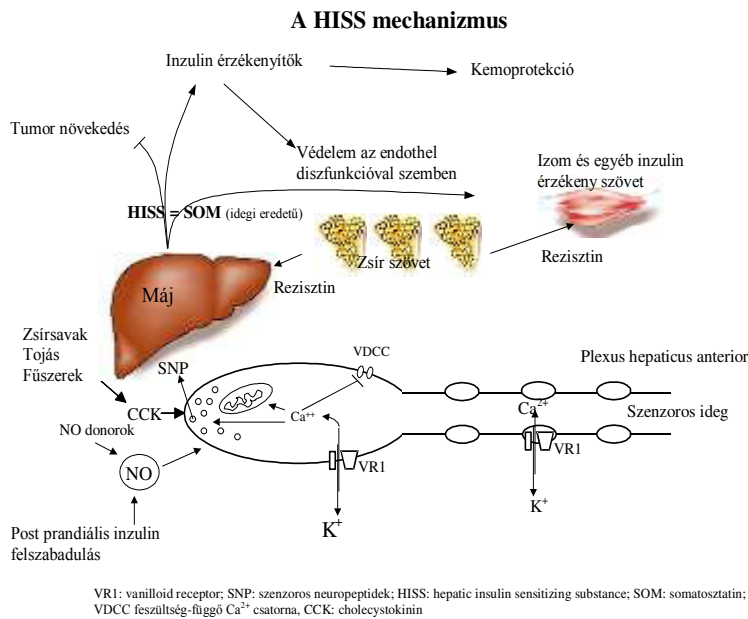
### *Bevezetés*

A cukorbetegség és szövődményei, mint az ischaemiás szívbetegség, a polineuropátia, a veseelégtelenség, az agyérbetegségek, a diabeteses szemlencse és retina betegségek a modern társadalmak megbetegedési ill. halálozási statisztikáinak élén állnak. A cukorbetegség két fő típusából az I. típus, (korábban inzulinfüggő diabetes mellitus (IDDM, melynek lényege a pancreas beta sejt funkciózavara miatt az inzulin csökkent termelődése. Ez valamint a g kis részét érinti, szemben a jóval gyakoribb II. típusú diabetezzel (korábban nem inzulinfüggő diabetes mellitus: NIDDM), mely igazi népbetegség. Ezen utóbbi cukorbetegség fajtának a lényege a perifériás szövetek, elsősorban a harántcsíkolt izomzat és a zsírszövet inzulin érzéketlensége, mely természetesen beta sejt hiperszekréciónal nem kompenzálható. Fontos, hogy az inzulin rezisztencia valódi cukorbetegség nélkül is számos kardiovaszkuláris szabályozási zavar forrása, ezért az inzulin rezisztenciát a koszorúsér betegség független rizikótényezőjének tekintjük. Az inzulin rezisztencia központi patofiziológiai jeleNtősége miatt kiemelten fontosak azok a preventciós megoldások, melyek révén a perifériás szövetek inzulin érzékenysége fokozható. Jelen program az inzulin érzékenység fokozása céljából elsősorban az endogén inzulin érzékenységet fokozni képes diétás, valamint mozgásterápiás eszközöket alkalmaz. Mindemellett, a program igen fontos eleme, hogy a betegség megelőző rendszerbe került betegek, ill. az egyes kardiovaszkuláris rizikófaktorok szempontjából különösen veszélyeztetett egyének betegségükről, annak patomechanizmusáról, az alkalmazott eljárások hatásmechanizmusáról, az alkalmazott preventciós és gyógyító eljárások tényeken alapuló medicina-beli értékeléséről igen részletes, a közismereti szintet messze meghaladó mértékű, információt kapnak.

### **A hipotézis kifejtése**

*A program szempontjából kiaknázandó endogén inzulin érzékenyítő mechanizmusok*

Munkacsoportunk az elsők között ismerte fel, hogy fiziológiás körülmények között az étkezés következtében olyan adaptációs mechanizmusok aktiválódnak, melyeknek eredményeként a szervezet inzulin érzékenysége fokozódik (Pórszász és munkatársai, 2002). Ezen folyamatok között szerepel a Lautt és mtsai által először leírt HISS (hepatic insulin sensitizing substance) mechanizmus (Lautt és mtsai,



1999), melynek lényege, hogy étkezést követően a vércukorszint, ill. a következményes plazma inzulin szint emelkedése a májból egy HISS-nek nevezett anyagot szabadít fel, ami a jelentősen fokozza a perifériás szövetek inzulin érzékenységét. Eredményeink szerint a HISS felszabadulása a májhoz futó érzőrostok aktivációjához köthető. A HISS felszabadulásért felelős érzőrostok a plexus hepaticus anteriorban futnak, funkcionálisan ezen idegköteg capsaicinre érzékeny primér afferens rostjaihoz tartoznak, és a N. vagus idegrostjaival érik el a májat. A rost

aktiváció eredményeként (melyet a post-prandiális hiperinzulinémia vált ki) ezen rostok axon termináljaiból szenzoros neuropeptidok szabadulnak fel, melyek közül a somatostatinról bizonyítottuk, hogy a HISS hatás mediálásáért felelős. Jelenlegi ismereteink szerint maga az idegi eredetű somatostatin felszabadulását követően a keringésbe jut, és hormonként hatva erősíti a perifériás inzulin hatásokat. Ez a perifériás hatás az inzulin receptorok által közvetített jelátviteli mechanizmusba avatkozik be; az eddig napvilágra került adatok szerint az inzulin receptor aktivációt követően a glükóz transzportban szerepet játszó több protein kináz (extracelluláris szignál-regulált kináz 1 and 2 (ERK 1/2) phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-K), Akt (protein kináz B) kinázok) aktiválódását, ill. indukcióját idézi elő a HISS mechanizmus stimulálása. Táplálkozási szempontból fontos, és jelenleg teljesen kiaknázatlan lehetőség, hogy a plexus hepaticus anteriorban futó szenzoros rostok aktivációját a duodenumba jutó tápanyag cholecystokinin (CCK) felszabadulás útján éri el. Tekintettel arra, hogy a CCK nagyfokú szerkezeti azonosságot mutat az antrális gyomor nyálkahártya sejtek által termelt gastrin-nal, nagyon valószínű, hogy a HISS mechanizmus már a gyomornedv elválasztás gastrikus fázisában beindul, az intestinálisban pedig csak erősödik. A gastrin szerepére vonatkozó feltételezéseink azonban még megerősítésre szorulnak. A CCK HISS mechanizmusban betöltött szerepét azonban saját eredményeinken túl nagymértékben támogatja, hogy a gastrointestinalis rendszerben a CCK neurális NO release-t okozó hatása többszörösen bizonyított (Saylegh és mtsai, 2003; lwase és mtsai, 2003), ahhoz pedig szintén nem fér kétség, hogy a HISS mechanizmus iniciális szenzoros-effektor kulcslépése nitrerg (Lautt, 2003; Pórszász és mtsai, 2003). A fentiek szerint azok a táplálékok/táplálékkiegészítők, melyek a plexus hepaticus ant. szenzoros rostjait aktiválják, endogén inzulin szenzitizáció révén alkalmasak lehetnek



mind a II-es típusú diabetes prevenciójára, mind pedig a fennálló diabetes mindkét típusában a gyógyszeres/hormon szubsztitúciós terápia hatékonyságának javítására. Természetesen, a CCK fiziológias HISS „releaser” hatásainak tükrében sajátos, újszerű megvilágításba kerül Légrády és munkatársai azon étrendi javaslata, miszerint a mindennapi táplálékaink között a kontrollált tojásfogyasztásnak kardiovaszkuláris preventív hatása lehet (1. ábra).

### **A szív ischaemiás adaptív mechanizmusai**

Ebben a fejezetben kívánjuk összefoglalni a prekondicionálásról, mint a jelenleg ismert legfontosabb endogén kardioprotektív mechanizmusról rendelkezésre álló, prevenció program számára hasznosítható ismereteket.

#### *Frekvenciaterheléssel kiváltott myocardialis ischaemia emberen*

Az elektrofiziológiai laboratóriumban a gyors - főként pitvari vagy jobb kamrai - "pacing" a hetvenes évek eleje óta bevált, jól kontrollálható és reprodukálható módszerként használatos coronaria betegek akut myocardialis ischaemia provokálására. Az alkalmazott frekvencia ill. a "pacing" időtartamának függvényében különböző súlyosságú mellkasi fájdalom jelentkezik, a testfelszíni EKG ST szakaszának eleváció/depressziójával, metabolikusan jellemző az ischaemiás myocardium tejsav produkciója valamint hemodinamikailag a bal kamrai végdiastolés nyomás (LVEDP) emelkedése ill. a bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) csökkenése.

#### *A "pacing" okozta mellkasi fájdalom.*

Számos munka állásfoglalása szerint a "pacing" indukálta mellkasi fájdalom specifikus módon utal a fennálló coronaria betegségre (4-9), ill a többi paraméter (ST szegment változások, LVEDP emelkedés, LVEF csökkenés) változását is a mellkasi fájdalom megjelenésének tükrében értékelték (4,10,11,15-18). Mások szerint a mellkasi fájdalom - noha érzékenyen utal a myocardialis ischaemiára, nem tekinthet\_ specifikus klinikai markernek, hiszen a betegek tekintélyes hányada nem tud driminálni a valódi mellkasi fájdalom ill. a "pacing" okozta palpitáció között.

#### *A frekvenciaterheléssel indukált ST szegment eleváció*



A "pacing" indukálta myocardialis ischaemia egyik legelfogadottabb elektrokardiográfiai jellemzője a testfelszíni EKG ST eleváció/depressziója. Néhány munka imponáló párhuzamosságot talált a "pacing" indukálta ST eleváció és a mellkasi fájdalom jelentkezése között a "pacing" alatt (5), mások szerint a "pacing" alatti ST szegment eleváció/depresszió, mint ischaemiás marker specificitása és szenzitivitása egyaránt kérdéses (9). Mivel a "pacing" - akár pitvari, akár kamrai - önmagában okozhat ST szegment változásokat, talán megbízhatóbb eredményeket szolgáltatnak azok a munkák, ahol a "pacing" utáni ST változásokat értékelik (4,27).

#### *A frekvenciatelheléssel kiváltott myocardialis ischaemia és a tejsav produkció*

A "pacing" okozta ischaemia anaerob glikolízist eredményez az ischaemiás szövetben, minek következtében a coronaria vénákban a tejsav szint növekszik változatlan szisztémás artériás tejsav szint mellett (12-14,28-30). Míg fiziológias körülmények között a myocardium extrahálja a tejsavat, az ischaemiás myocardiumra a tejsav produkció jellemző. Nagyszámú irodalmi adat szól amellett, hogy tejsav produkció megtalálható a legtöbb coronaria betegségben szenvedő betegnél frekvenciatelheléssel indukált myocardialis ischaemia során (4,10,11,14). Ezen tanulmányokban azonban mindig előfordulnak esetek, amikor a tejsav produkció nem detektálható. Ennek valószínű oka, hogy a tejsav meghatározás alapjául szolgáló coronaria sinus vérminták gyűjtése nem a megfelelő időpontban történik - amikor is a legnagyobb a tejsav efflux - valamint lehetséges, hogy a coronaria sinusban az ischaemiás területekről elfolyó vér keveredik a nem ischaemiás területekről jövő vénás vérrel.

#### *A "pacing" indukálta myocardialis ischaemia és a bal kamrai funkció.*

Az LVEDP anginás roham alatti növekedése régóta ismert (2,5,15,31,32). Amikor az anginás rohamot pitvari vagy jobb kamrai frekvenciatelheléssel provokálják, az LVEDP számottevő növekedése a mellkasi fájdalom megjelenéséhez kapcsolható, és általában a "pacing" fájdalom miatti megszakítása utáni másodpercekben maximális (4,10,11,15-18). Az ischaemia indukálta LVEDP emelkedés mellett az LVEF 10%-ot meghaladó csökkenését valamint a szegmentális falmozgászavarokat számos állatkísérletes és klinikai megfigyelés alapján szintén a "pacing" okozta ischaemia klasszikus indikátorainak tekintik (22-26).

#### *A prekondicionálás*



A legutóbbi időkig általános volt a felfogás, hogy az ismétlődő ischaemiás inzultusok myocardiumot károsító hatása kumulálódik, és az egyébként reverzibilis károsodások - amennyiben bizonyos időn belül ismétlődnek - akár myocardialis infarktushoz is vezethetnek "stuttering infarction" (33). Az elmúlt mintegy két évtizedben azonban beigazolódott, hogy a valóság egészen más. A szív sokkal inkább képes rövid ischaemiás epizódok során gyorsan adaptálódni az ischaemiához, mintsem szenzitizálódni azzal szemben és ennek az adaptációs mechanizmusnak köszönhetően a myocardium védetté válik egy egyébként halálos ischaemiás inzultussal szemben. Ez az endogén kardioprotektív mechanizmus - melyet Murry és Jennings "prekondicionálás"-nak nevezett el (34) - nyújtja a jelenleg ismert leghatásosabb védelmet a regionális myocardialis ischaemia okozta nekrozissal szemben.

#### *Az ischaemiás prekondicionálás felfedezése*

1981-ben Reimer és munkatársai (35) észrevették, hogy ischaemiás inzultust követően az ATP reszintézise rendkívül lassan megy végbe, minek alapján felvetődött, hogy rövid időn belül ismételt ischaemiás epizódok kumulatív sejtkárosodáshoz vezethetnek. A kísérletek során azonban mást tapasztaltak; egy iniciális 10, ill. 12 perces ischaemiás epizódot követően további, hasonló időtartamú ischaemiás periódusok során semmiféle addicionális ATP depléció nem volt (36, 37). Kiderült, hogy a kezdeti ischaemiás stimulus után a második, harmadik, ill. negyedik ischaemiás periódus alatt az ATP depléció sebessége drámai módon csökkent. Ezek alapján vizsgálta meg Murry, Jennings és Reimer (34), hogy a feltételezett protektív mechanizmus, amely az egymást röviddel (5-12 perc) követő ischaemiás epizódok alatt az ATP depléció gátlását eredményezi, perzisztál-e hosszabb ideig és képes-e egy vagy több rövid, iniciális ischaemiás expozíció után védelmet nyújtani egy hosszabb, egyébként életveszélyes coronaria okklúzióval szemben. Az 1986-ban elvégzett kísérlet eredménye meggyőző volt: négy rövid (öt perces), öt percenként ismételt r. desc. ant. a. coronariae sin. (nemzetközi konvenció alapján LAD) okklúzió után ugyanazon coronaria 40 perces okklúziója a bal kamrai myocardium 7%-os infarctálódásához vezetett, a kontroll okklúzió (nem voltak előzetes rövid okklúziók) okozta 40%-os infarktussal szemben (34). Ezt a módszert, miszerint bevezető reverzibilis ischaemiás inzultusokkal a myocardium toleranciája egy rákövetkező életveszélyes ischaemiás stimulussal szemben fokozható, a szerzők "ischaemiás prekondicionálásnak" nevezték el.

#### *A prekondicionálás indukálta kardioprotektív hatás időtartama*

A rövid coronaria okklúzióval történt prekondicionálás egy rákövetkező hosszabb okklúzió okozta infarktussal szembeni protektív hatása prekondicionáló ischaemiát követő reperfúzió folyamán viszonylag gyorsan elmúlik. Kutyaiban két órás reperfúzió alatt biztosan megszűnik, nyúlban Van Winkle és mtsai (39) azt találták, hogy a prekondicionálás védő hatása 30 perc után még biztosan megvan, Miura



és mtsai (40) szerint azonban már megszűnik. Patkányban az infarktussal szembeni védő hatás tartama az egy órát biztosan nem haladja meg (41). A prekondicionálás protektív hatásának kinetikai elemzése során - a hatás átmeneti jellege miatt - különösen fontos a prekondicionálás reiniciálhatóságának a kérdése. Sack és mtsai (42) szerint a prekondicionálás újbóli provokálása nem lehetséges közvetlenül a megelőző prekondicionáló hatás lezajlása után. Ez a jelenség a prekondicionálás ischaemiás szívbetegségben szenvedőkön történő klinikai hasznosítása során fontos lehet, mivel egy már felhasznált prekondicionálás "kvóta" esetén nincs védelem infarktussal szemben .

#### *A prekondicionáló ischaemiás inzultus küszöbértéke*

A jelenséget először leíró közlemény (34) szerint négy, egyenként 5 perces LAD okklúzió szükséges az "in situ" kutyaszív prekondicionálásához. Néhány évvel később Li és mtsai (43) azt találták, hogy egyetlen 5 perces ischaemiás epizód ugyanolyan antiischaemiás hatást indukál, mint hat vagy éppenséggel tizenkettő. Nyúl esetében egyetlen öt perces stimulus ugyanolyan hatásosnak tűnik, mint a többszörös expozíció (39,40), ugyanakkor két perces epizódok nem hatásosak (39). Liu és Downey (44) szerint patkányban legalább háromszori 5 perces prekondicionáló stimulus szükséges az antiischaemiás hatás indukálásához, egyetlen öt perces epizód hatástalan, Yellon és mtsai (45) szerint azonban hatásos. Mások munkája alapján kétszeri 3 perces coronaria okklúzió is elegendő a patkányszív prekondicionálásához (41). Kutyában a legkisebb ischaemiás behatás, amely prekondicionálást eredményezett; egyetlen 2,5 perces coronaria okklúzió volt (46). Ezen adatok alapján úgy tűnik, hogy a kardioprotektív hatás kiváltásához szükséges "ischaemiás küszöb inzultus" súlyossága állatfajonként, sőt adott fajon belül törzsenként is változó.

#### *Az ischaemiás prekondicionálás kardioprotektív hatás spektruma*

A prekondicionálás antiischaemiás hatásának megítélésénél az a klasszikus módszer, hogy meghatározzák; vajon a bevezető rövid ischaemiás inzultus csökkenti-e egy rákövetkező hosszabb coronaria okklúzió okozta infarktus nagyságát a prekondicionálásban nem részesült kontrollhoz képest. A myocardialis ischaemia/reperfúciónak azonban egy sor más, hemodinamikai és elektrofiziológiai következménye is van, mint például a kontraktilitás csökkenése ill. az arrhythmia precipitáció, így valószínűtlennek látszott, hogy a prekondicionálás indukálta protektív hatás egyedül a myocardialis nekrosis késleltetésében jutna kifejezésre.

#### *A prekondicionálás hatása a postischaemiás kontraktilis funkció helyreállítására*





A prekondicionálás hatására nemcsak a coronaria okklúzió okozta infarktus nagysága csökken, hanem a postischaemiás kontraktilis funkció helyreállása is gyorsabb, mind coronaria okklúziót (47), mind pedig globális ischaemiát (48-51) követően. Az eddigi vizsgálatok azonban nem tisztázták, hogy a prekondicionálás postischaemiás kontraktilis funkció-t javító hatása mennyiben tulajdonítható a citoprotektív hatásnak. Az ischaemia hatására nekrotizált terület csökkenése prekondicionált állapotban kétségtelen tény, ami arra utal, hogy az infarktus kiterjedésének csökkenése alapja lehet a kontraktilis funkció javulásának. Ezt az elképzelést támogatja az is, hogy különféle globális ischaemia modelleken a prekondicionálás hatására a sejtkárosodást jelző enzimkiáramlás mindig csökkent (48,49). Nem eldöntött az sem, hogy a prekondicionálás protektív hatása "stunning" - ban érvényesül-e, mivel nagyon kevés közlemény szól arról, hogy a prekondicionálás okoz-e kontraktilitás javulást olyan diszkrét ischaemiás inzultust követően amikor még biztosan nincs nekrozis (51,52).

#### *A prekondicionálás antiarrhythmias hatása*

Elsőként Shiki és Hearse (54) számoltak be az ischaemiás prekondicionálás antiarrhythmias hatásáról. Olyan ischaemiás inzultus reperfúziós arrhythmiaikkal szembeni védő hatását írták le, amely önmagában is arrhythmogén volt. Azóta Hagar és mtsai megerősítették Shiki és Hearse eredményeit azzal a különbséggel, hogy rövidebb, "sui generis" arrhythmogén hatástól mentes prekondicionáló ischaemiás inzultust használtak (55). Végh és mtsai (56) patkányban és kutyában egyaránt bizonyították a coronaria okklúzióval történt prekondicionálás reperfúziós kamrafibrillációval szembeni markáns protektív hatását. Bizonyítást nyert az is, hogy a prekondicionálás a reperfúziós arrhythmiaikkal mellett az ischaemia okozta szívritmuszavarokkal szemben is hatásos védelmet nyújt kutyában (41,56), patkányban (56,57) valamint sertésben (58). Ezekben az esetekben is, csakúgy mint a reperfúziós arrhythmiaikkal esetén, a védelem inkább az arrhythmiaikkal súlyosságának mérséklését jelenti, mint az arrhythmia incidenciájának gátlását (41,56,57).

#### *A prekondicionálás és a szív autonóm beidegzése és érrendszere*

A myocardialis ischaemia/reperfúziós károsodások nemcsak a myocardiumot, hanem a patofiziológias folyamatok a vegetatív és intrinszik neuronokat, ill. coronariákat is érintik. Shiki és Hearse (54) szerint a prekondicionáló ischaemia depletálja a szív "at risk" területén a katecholaminerg neuronokat, ami hozzásegítené a myocardiumot a röviddel ezután fellépő jóval súlyosabb ischaemiás károsodások átvészeléséhez. Ez az elképzelés azonban nem nyert egyértelmű megerősítést a későbbiekben, sőt, Miyazaki és Zipes (59) kimutatták, hogy kutyában a prekondicionálás egyenesen hozzájárul az elhúzódó ischaemiás időszakok alatt a szimpatikus és paraszimpatikus reflexfolyamatok



intaktségának megőrzéséhez. Ellentmondó adatok láttak napvilágot azzal kapcsolatban is, hogy a prekondicionálás miként befolyásolja a coronaria funkciót, ill. a vasodilatátor rezervet ischaemiát követően (60,61).

#### *A prekondicionálás "alternatív" módszerei*

A prekondicionálás indukálásának klasszikus módszere, hogy egy vagy több rövid coronaria okklúzió/reperfúziós periódus előz meg egy hosszabb, önmagában életveszélyes ischaemiás inzultust. Az ischaemia oxigén deficitet hoz létre (62) valamint az anaerob metabolizmus különféle produktumainak, mint pl. tejsav, protonok, anorganikus foszfát ill adenozin, akkumulálódását (63). Az ischaemiát követő reperfúzió pedig oxidatív stresszt eredményez (64) és szintén rendkívül káros következményekkel jár, ami elsősorban a korábban extracellulárisan felhalmozódott ischaemiás metabolitok hirtelen "kimosásának" a következménye (65,66). Ezen metabolitok közül néhányról bebizonyosodott, hogy alkalmazásuk különféle prekondicionáló protokollok során némely esetben helyettesítheti a kezdeti ischaemiás inzultust az antiischaemiás hatás megtartása mellett. Az adenozin A<sub>1</sub> agonisták nyúlon a kémiai prekondicionálás kiváló eszközének bizonyultak; az antiischaemiás hatás egy 5 perces prekondicionáló ischaemiás stimulus hatásával volt egyenértékű (67-69). A "kémiai prekondicionálásra" az isoproterenol, ill. a forskolin is alkalmasnak bizonyult patkányszíven (70).

A hypoxiás perfúzió számos szerző szerint ugyanúgy indukál prekondicionáló hatást mint a rövid coronaria okklúziók (71, 72).

Ezen adatok nyomán a jelenség jobb klinikai adaptálhatóságát célozva Ovize és mtsai (73) a coronaria endothel károsításával hoztak létre ciklikus coronaria áramlás változásokat, ezután pedig hosszabb coronaria okklúziót alkalmaztak. Ezekkel a kísérletekkel végsősoron az instabil anginát követő myocardialis infarktus klinikai történéseit is modellezni szándékozták. Endothel károsodás és fixált coronaria szűkület együttesen ciklikus coronaria áramlásingadozásokhoz vezet, ami a folyamatosan képződő és széteső thrombocytá aggregátumok következtében alakul ki. Harminc perces "cyclic flow" expozíció után végzett nekrotizáló coronaria okklúzió alapján azt találták, hogy a ciklikus coronaria áramlás változások prekondicionáló hatása egyenértékű volt négyszeri, egyenként három perces teljes prekondicionáló okklúzió protektív hatásával.

Sikeresnek bizonyultak azok a próbálkozások is, melyek során gyors kamrai "pacing" révén - a szívizom oxigénigényének drámai növelésével valamint a coronaria áramlás csökkentésével - hoztak létre prekondicionáló ischaemiát. Ez a beavatkozás jelentős védelmet nyújtott kutyán egy későbbi coronaria



okklúzió okozta ST-segmenet elevációval, valamint kamrai arrhythmiaikkal szemben (74), nyúlón pedig a prekondicionáló hatás az ischaemia okozta ST-segmenet eleváció, ill. a kamrai refrakter periódus csökkenésének mérséklésében valamint a postischaemiás kontraktilis funkció gyorsabb helyreállításában nyilvánult meg (75). A prekondicionáló célzattal alkalmazott pitvari frekvenciateljesítés azonban nem védett a coronaria okklúzió okozta infarktussal szemben altatott nyúlón (76).

## A prekondicionálás hatásmechanizmusairól alkotott elképzelések

### *Az adenosin hipotézis*

Egy sor kiváló munka hangsúlyozza az adenosin  $A_1$  receptoron kifejtett hatásának központi jelentőségét a prekondicionáló hatás létrejöttében. A myocardiumban rövid ischaemiás epizódok során adenosin szabadul fel (77), és  $A_1$  receptoron keresztül modulálja a szívműködés anyagcseréjét (78). Az adenosin protektív hatásához nem fér kétség, akár az ischaemiás inzultus előtt, akár reperfüzió során adagolják. Az adenosinnal, mint a prekondicionálás protektív hatásának mediátorával kapcsolatos első fontos információt Liu és mtsai (67) szolgáltatották. Kimutatták, hogy nyúlón adenosin antagonisták felfüggesztette a prekondicionálás antiischaemiás hatását, ill. akár maga az adenosin, akár szelektív adenosin  $A_1$  agonista képes a prekondicionáló inzultust szubsztituálni. Az adenosin  $A_1$  receptor antagonisták nemcsak akkor képesek a prekondicionáló hatást blokkolni, amikor a prekondicionáló rövid ischaemiás inzultus előtt adják őket, hanem amikor alkalmazásukra közvetlenül a hosszú (teszt) ischaemia előtt kerül sor. Ugyanezt találták, amikor a prekondicionáló ischaemiás inzultust maga az adenosin helyettesítette (68). A nem specifikus adenosin antagonisták 8-fenil-teofilin kutyában is felfüggesztette a prekondicionálás védő hatását (79) és az exogén adenosin ebben az állatfajban is prekondicionáláshoz hasonló antiischaemiás hatást hozott létre (80). Schwartz és mtsai (81) ciklopentil-dipropilantinnal, egy  $A_1$  receptor antagonistával kivették a prekondicionálás antiischaemiás hatását sertésen, de nem tudtak protektív hatást indukálni ciklohexil-adenosinnal ( $A_1$  agonista). Van Winkle és mtsai (82) azonban sikeresen alkalmaztak szelektív  $A_1$  analógot (intrakoronárián) a prekondicionáló hatás "leutánzása" céljából sertésen. Ugyanakkor meggyőző adatok vannak arra nézve, hogy patkányban az adenosin nem jön szóba, mint a prekondicionáló hatás mediátora. Murphy és mtsai (83) ugyan közölték, hogy a prekondicionálás mediálta postischaemiás kontraktilis funkció javulása BW-1433-mal, egy szelektív  $A_1$  antagonistával blokkolható, Cave és mtsai (49) ezt nem erősítették meg. Annyi bizonyos, hogy patkányban az ischaemiás prekondicionálás eredményeként az infarktusz terület nagysága csökken (41,45) és az adenosin szintén képes az infarctus terület nagyságát csökkenteni (44), a prekondicionálás ezen hatása viszont adenosin receptor blokkolóval nem antagonizálható (44). Ennek alapján úgy tűnik, hogy míg a patkányszív ischaemia ellen védhető adenosinnal, a prekondicionáló hatás azonban nem foglalja magában az "adenosin mechanizmust". Locke-Winter és mtsai (70) munkája alapján valószínű, hogy patkányban a prekondicionáló antiischaemiás hatás létrejöttében inkább valamilyen adrenerg mechanizmus a döntő.

Azon kívül, hogy milyen trigger mechanizmus felelős a prekondicionálás antiischaemiás hatásának létrejöttéért, nem tisztázott az sem, hogy a kifejlődött hatás milyen effektor mechanizmussal működik. Az egyik - kezdeti - elképzelés az volt, hogy egy  $A_1$  receptor függő stimulált glikolitikus folyamat metabolikus alapon magyarázná a protektív hatást (78). Mások viszont kutyában a prekondicionálás kapcsán csökkentet glükogén és glükózbontást írtak le (84). Az adenosin  $A_1$  receptorokról kimutatták, hogy számos effektor rendszerrel állnak kapcsolatban. Az  $A_1$  receptorok stimulációja következtében csökken a foszfolipáz C aktivitás (85), aktiválódik a myocardiumban a szarkolemmális  $Na^+/Ca^{++}$  cseremechanizmus (86), aktiválódnak az acetilkolin (87) ill. az ATP szenzitív  $K^+$  csatornák (88), inaktiválódnak a feszültségfüggő  $Ca^{++}$  csatornák (89), valamint adenosin  $A_1$  receptor aktivációtól függően gátolható az adenilát cikláz (90) valamint a catecholamin felszabadulás (91).

### *"Myocardial stunning"*

A magyarra nehezen fordítható, de találó kifejezés azt jelenti, hogy rövid ischaemia/reperfúziós periódusok a szívizonban reverzibilis kontraktilis funkcióromlást okoznak (92). Ischaemia alatt az aktin-miozin ATP-áz aktivitás szignifikánsan csökkenti az intracelluláris ATP szintet, melynek regenerációja az oxidatív anyagcsere csökkenése miatt gátolt, ezért a "stunning" protektív hatását azzal magyarázták, hogy a kontraktilis funkció romlásával drámai módon csökken az oxigén/ATP felhasználás hosszantartó ischaemiás inzultus alatt (93). A "stunning" és a prekondicionáló hatás kinetikájának elemzése során azonban kitért, hogy a prekondicionáló hatás már elmúlt, amikor a kontraktilis funkció romlása még számottevő (92). Murry és mtsai (38) szintén világos disszociációt mutattak ki a "stunning" és a prekondicionáló hatás időtartama között. A prekondicionáló hatás és a "stunning" mértéke szintén nem korrelál egymással. A hypoxiával, ill. ischaemiával provokált prekondicionálás okozta "stunning" döntően különbözik, ugyanakkor a kétféle prekondicionálás antiischaemiás hatása egyforma (71), amellett "stunning"-ot nem okozó ischaemiás inzultusok képesek markáns antiischaemiás hatás indukálására (94). Az is bizonyítást nyert, hogy amennyiben a prekondicionáló inzultus okozta kontraktilitás csökkenést dobutaminnal antagonizálták, a prekondicionáló hatás változatlan maradt (95). Ezen adatok alapján úgy tűnik, hogy a "stunning" önmagában nem indukál prekondicionálást, valamint szükségtelen is a prekondicionáló hatás kialakulásához.

### *"Hő stressz" fehérjék*

Mind a "hő stressz", mind a myocardialis ischaemia stressz proteinek szintézisét eredményezi (96). A 70 kD stressz fehérje (HSP70), mint a prekondicionálás kardioprotektív hatásainak egyik lehetséges mediátora különleges figyelmet kapott, ugyanis a fehérje mind patkányban (97), mind nyúlban (98) megnövelte a myocardium toleranciáját ischaemiával szemben. Természetesen itt is



felmerültek ellentmondó adatok; kétségtelen, hogy a HSP70 mRNS az ischaemiás stressz felléptét követően 5 perc múlva már kimutatható, maga a szintetizált fehérje jelentősebb mennyiségben azonban csak órák múlva jelenik meg, amikor a prekondicionáló hatás már biztosan elmúlt (99). A képet tovább zavarja az is, hogy bár a hő stressz javítja a postischaemiás kontraktilis funkciót nyúlban, de nem véd az infarktussal szemben. Thornton és mtsai (101) eredményei sem látszanak igazolni a prekondicionálás "heat stress" elméletét. A transzkripció és a transláció farmakológiai gátlása nem függesztette fel a prekondicionálás antiischaemiás hatását. Ennek alapján igen valószínűtlen, hogy a prekondicionálás kardioprotektív hatásának valamilyen "de novo" protein kulcsfontosságú mediátora lenne. Az persze nem zárható ki, hogy preszintetikus termékek posttranszlációs módosulása prekondicionáló hatásra vezetne antiischaemiás proteinek gyors "összeszerelődéséhez". Kimutatták, hogy rövid ischaemiás epizódok hatására rendkívül gyorsan megjelenik egy 65 kD stressz protein (102), azonban a párhuzamosság, ill. a kauzalitás ezen protein megjelenése, ill. a prekondíció között nem nyert bizonyítást.

#### *A prekondicionálás és az ATP szenzitív kálium csatornák*

A prekondicionálás "adenozin hipotézise" alapján valószínűnek tűnt, hogy az ATP szenzitív kálium csatornák ( $K_{ATP}$ ) aktivációja szóba jöhet a kardioprotektív hatás lehetséges effektor mechanizmusai között. Az adenosin  $A_1$  receptoron keresztül ugyanis nyitja a  $K_{ATP}$ -t (88). Ennek következtében rövidül az akciós potenciál, és a feszültség-függő  $Ca^{++}$  csatornákon keresztül csökken a befelé irányuló  $Ca^{++}$  fluxus. A  $K_{ATP}$  aktivátor szerek széleskörű kardioprotektív hatásokkal rendelkeznek; javul a postischaemiás kontraktilis funkció valamint csökken a hosszantartó coronaria okklúzió okozta infarktus nagysága.

Gross és Auchampach (104,105) írták le, hogy a glibenclamid ill. az 5-hidroxi-dekanoát ( $K_{ATP}$  blokkoló szerek) kivédik a prekondicionálás citoprotektív hatását, ugyanakkor patkányban és nyúlban a citoprotektív hatás megmarad glibenclamid el\_kezelés után is (44,105). Regionális ischaemiában viszont a  $K_{ATP}$  aktivátorok arrhythmogénnek bizonyultak (106), ez pedig nehezen hozható összhangba a prekondicionálás antiarrhythmias hatásával (41, 55-57).

#### *A prosztanoidok és a nitrogén monoxid, mint a prekondicionálás lehetséges mediátorai*

Végh és munkatársai (107) kimutatták, hogy ciklooxygenáz gátlóval a prekondicionálás antiarrhythmias hatása gátolható. Li és Kloner (108) két évvel később viszont pontosan az ellenkezőjéről számoltak be. Végh és mtsai (109) szerint az L-arginin-nitrogén monoxid rendszer farmakológiai gátlása a prekondicionálás reperfüziós arrhythmiaakkal szembeni protektív hatását felfüggeszti. Hangsúlyozni kell



azonban, hogy sem a prosztanoidokkal, sem a nitrogén monoxiddal kapcsolatban nincs adat arra nézve, hogy bármelyikük szóba jönne, mint a prekondicionálás citoprotektív hatásának a mediátora. Sem az aszpirin, sem a meclofenamat (mindkettő ciklooxygenáz gátló) nem blokkolja a prekondicionálás citoprotektív hatását (108,110). Ugyanezt találták az L-NAME-mel (L-arginin-nitrogén monoxid szintáz gátló) kapcsolatban is (111).

#### *A prekondicionáló hatás időtartamának megnövekedése*

A fenti, rovid távú endogen cardioprotekció – bár elméleti szempontból rendkívül izgalmas -, gyakorlati szempontból hasznosíthatatlan. Ennek két legfontosabb oka, hogy a protektív ghatás igen rovid. Az 1990-es évek közepén azonban igazolták, hogy megfelelő intenzitású ischaemiás stimulust követően a roved tartamú “klasszikus” prekondíció jelensége után kb. 24 órával egy késői ún. *2<sup>nd</sup> window of protection* alakul ki. Úgy tűnik, hogy ez késői protekció klinikailag is hasznosítható, sőt, tartósítható, ahol a rendszeres ischaemiás stimulus fizikai terheléssel érhető el, és megfelelő étrendi protokollok alkalmazásával a kialakult védelem következtében fatális myocardium ischaemiás epizód jóval ritkábban alakul ki (115, 116).

**“Running is better than a walk to beat heart attacks”** szabad fordításban: az intenzív testmozgás hatékonyabb a szívroham megelőzésében, mint az enyhe fizikai terhelés

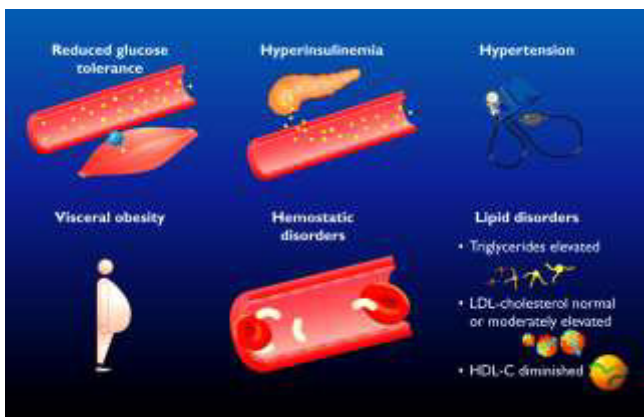
A fenti mechanizmusok részletezése látszólag “steril” elméleti fejtegetésnek tűnik, a jelen program keretei között. Azonban éppen az a jelentőségük, hogy felhívják a figyelmet az endogen ischaemiás adaptáció sokrétű kiaknázhatóságára. A *The Times* magazine 2003. április 15-i számában a paragrafus címmel azonos című közlemény jelent meg, amelynek leglényegesebb mondanivalója, hogy a roved ideig tartó, de intenzív fizikai terhelés (intenzív úszás, jogging, torna) jelentős mértékben csökkenti a súlyos szívbetegség kialakulásának valószínűségét. A magazine cikk döntő szakmai referenciája a Caerphilly Tanulmány eredménye. Ebben a vizsgálatban 2000 középkorú (életkori határok: 49-64 év) egészséges egyén vett részt. A 11 éves vizsgálat legfontosabb eredménye az volt, hogy a rendszeres intenzív testmozgás határozott védelmet nyújtott a szívroham megelőzésében, míg a mérsékelt – bár rendszeres – fizikai igénybevételnek nincs számottevő cardioprotektív hatása. Természetesen, ez a következtetés csak ez egyébként egészségesekre igaz, akik valamilyen – már fennálló szívbetegségben szenvednek, a hirtelen fizikai terhelés katasztrófális hatású lehet. A British Heart Foundation szakmai ajánlása a fenti megállapítással némiképp szemben – és magunk is ezt oszjuk inkább – a jelentős rendszeres terhelhetőséget a fokozatosság elve alapján kívánjuk elérni, és egyénre lebontva optimalizálni.

A későbbiekben részletezett program vezérelve kettős. Mind az anyagcsre, mind a szív ischaemiás adaptíve képességének, u.n. funkcionális tartalékainak maximális kiaknázásával biztosítani hosszútávú kardiovaszkuláris prevenciót mind a cukorbetegség, mind az ischaemiás szívbetegséggel szemben. Mindez mérsékelt testsúlycsökkentéssel párhuzamosan. Nem elhanyagolható az sem, hogy a fenti módszerekkel javítani kívánjuk a már kialakult betegségben a farmakoterápia hatékonyságát, elsősorban a betegek gyógyszerigényének csökkentése céljából.

### A Metabolikus Szindróma megelőzése és kezelése

#### Általános megfontolások

Magyarországon előforduló, egészségügyi és közgazdasági szempontból három legfontosabb krónikus betegség csoport a központi idegrendszeri betegségek, a kardiovaszkuláris betegségek és a 2-es típusú cukorbetegség. Az elmúlt évek során mind az orvosok, mind a betegek egyre gyakrabban hallották a metabolikus szindróma kifejezést. A metabolikus szindróma (MS) fogalma tulajdonképpen az ateroszklerózis rizikó



faktorainak csoportja, mely magába foglalja az inzulin rezisztencia mellett a magas vérnyomást, dyslipidémiát, elhízást és véralvadási zavarokat is. Habár e betegség a modern civilizációval egyidős, mint önálló kórkép csak az utóbbi években került felismerésre. A metabolikus szindróma jelentőségét az adja, hogy szinte népbetegségnek számít a fejlett gazdasággal rendelkező országokban és igen magas arányban tehető felelőssé az ezen országokban vezető haláloknak számító kardiovaszkuláris betegségek kialakulásáért. A metabolikus szindrómát alkotó jellegzetes betegségek:

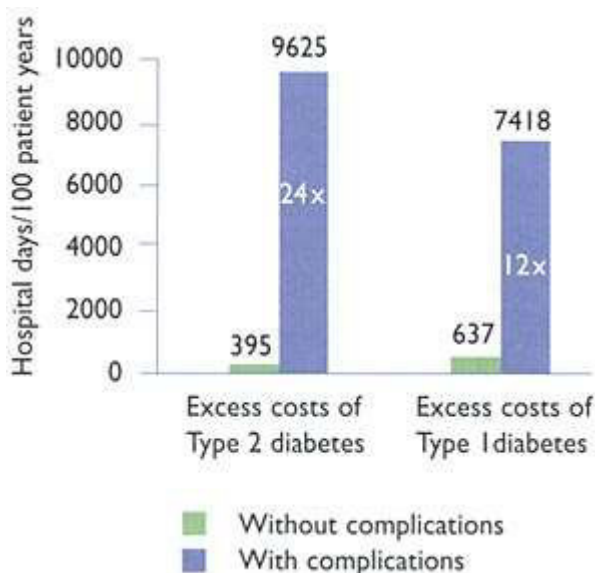
egyidős, mint önálló kórkép csak az utóbbi években került felismerésre. A metabolikus szindróma jelentőségét az adja, hogy szinte népbetegségnek számít a fejlett gazdasággal rendelkező országokban és igen magas arányban tehető felelőssé az ezen országokban vezető haláloknak számító kardiovaszkuláris betegségek kialakulásáért. A metabolikus szindrómát alkotó jellegzetes betegségek:

#### Metabolikus szindróma:

- abnormális lipid profil (magas triglicerid, alacsony HDL koleszterin)
- magas vérnyomás
- elhízás
- abnormális hemosztázis és véralvadás

- károsodott glükóz tolerancia

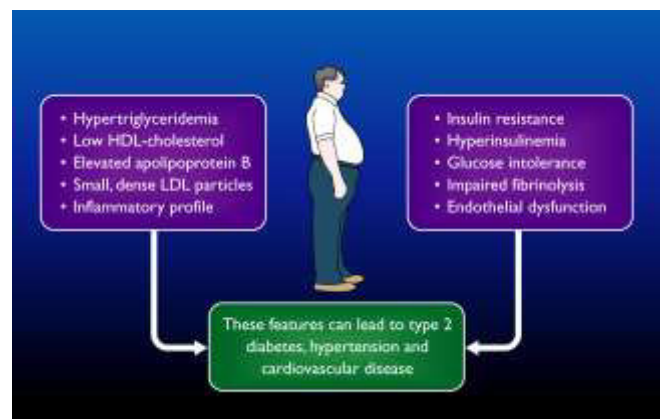
A MS kezelésének azonnali megkezdése mindannyiunk érdeke, hiszen ellenkező esetben a betegekben gyorsan kialakul a 2-es típusú cukorbetegség. Ennek megelőzése pedig azért fontos, mert a cukorbetegség szövődményeinek a terápiája nagyságrenddel nagyobb terhet jelent a társadalombiztosítás számára, mint magának a cukorbetegségnek a kezelése. Az sem elhanyagolható -az érintett betegek szempontjából semmi esetre sem-, hogy a vezető halálok is e szövődmények (kardiovaszkuláris szövődmények, koszorúsér betegség) közül kerül ki.



A MS megelőzi a cukorbetegséget. A nem megfelelő életmód (kevés mozgás, elhízás) mellett a genetikai faktorok megléte is kiválthatja. A genetikai faktorok szintén hajlamosító tényezőnek számítanak, de általában önmagukban nem elégségesek a szindróma létrejöttéhez.

Forrás: <http://www.diabetes.fi>

Kezeletlen esetben tehát a MS-ból 2-es típusú cukorbetegség (NIDDM) alakul ki, mely jellegzetességeit tekintve csak az emelkedett vércukorszint (hyperglükémia) manifesztálódásával különbözik a MS-tól. Ugyanakkor az összes rizikó faktor emeli a kardiovaszkuláris szövődmények (koszorúsér betegség, stroke, perifériás érbetegségek) kialakulásának veszélyét. Cukorbetegségben a glükotoxicitás mellett a krónikusan emelkedett szabad zsírsav szint és lipotoxicitás is kialakul. A lipotoxicitás gátolja a glükóz-indukálta inzulin szekréciót és rontja a már amúgy is meglévő perifériás inzulin rezisztenciát. Mire a cukorbetegség kialakul a betegek felében már a mikro- vagy makrovaszkuláris betegségek valamely formája kifejlődött. Még elgondolkodtatóbb az a 80%, ami a cukorbeteg kardiovaszkuláris betegségben bekövetkező halálát jellemzi.





**NIDDM:**

- **emelkedett vércukor**
- abnormális lipid profil (magas triglicerid, alacsony HDL koleszterin)
- magas vérnyomás
- elhízás
- abnormális hemosztázis és véralvadás

**Az NIDDM rizikó faktorai**

Rizikó faktor	Nem elégséges vagy elégtelen kontroll		
	Betegek %-a	Definíció	
Hyperglükémia	50%	HbA <sub>1C</sub> ≥ 8.5%	Valle et al Diabetes Care 22:575-579, 1999
Dyslipidémia	45%-63%	S-Trig > 1.7 mmol/l S-LDL > 3.4 mmol/l	Bothnia Study 1999
Magas vérnyomás	80%	> 140/90 Hgmm	National PublicHealth Institute (Tuomilehto)
Abnormális hemosztázis	> 70%		

Az csak a 80-as évek óta ismert, hogy a NIDDM jelentősen hozzájárul a kardiovaszkuláris betegségek okozta halálozás megugrásához. Ahhoz, hogy sikeresek legyünk e betegség kezelésében, nem elégséges csak a magas vércukorszint rendezése, hanem lipid metabolizmus eltéréseit, a magas vérnyomást, elhízást és abnormális hemosztázist is rendezni kell. Ennek elérésére három lehetőségünk van. A meghatározott diéta kiválasztása és betartása, valamint a megfelelő mennyiségű és minőségű fizikai aktivitás nehezen ellenőrizhető, míg a megfelelő gyógyszeres kezelés kiválasztása a kezelő orvos feladata. Ennek magába kell foglalnia mindazon rizikó faktor kezelését, ami az adott betegnél fennáll.

A cukorbetegség összes rizikó faktorának egyidejű kezelése jelentősen képes csökkenteni a cukorbetegséghez társuló kardiovaszkuláris betegségek súlyosságát. E multifaktoriális kezelés hatékonyságát és költség-haszon előnyét számos vizsgálat is igazolta.

**A gyógyszeres kezelés hatékonysága a kardiovaszkuláris betegségek rizikó faktoraira**

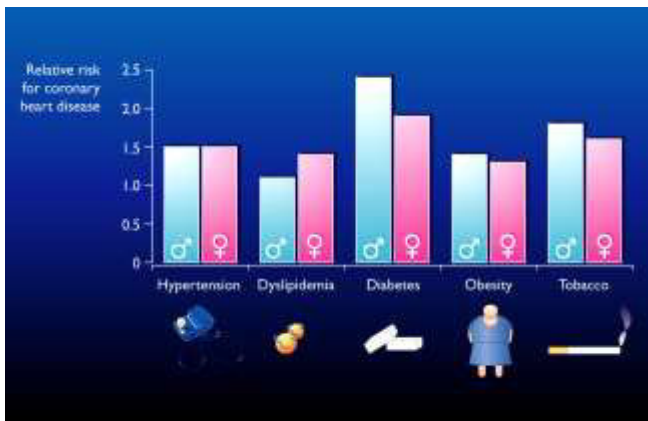
Rizikó faktor	Vizsgálat	Csökkenés*	Változás a rizikó faktorban	Költég-haszon
<b>Krónikus hyperglükémia</b>	UKPDS	-16 %	HbA <sub>1c</sub> 7.9 →7.0 %	Van de Sonnaville: VU University Press, Amsterdam 1998
<b>Magas LDL koleszterin</b>	4S	-55 %	LDL kol 4.8 →3.1 mM	Van Johannesson: N Engl J Med 336: 332-336, 1997
	CARE	-25 %	LDL kol 3.6 →2.6 mM	
	LIPID	-19 %	LDL kol 3.8 →2.9 mM	
<b>Hipertónia</b>	UKPDS	-44 %	BP -10/-5 Hgmm	Van UKPDS Study Group: BMJ 317: 720-726, 1998
	CAPPP	-66 %	BP -12/-10 Hgmm	
	SystEur	-69 %	BP -13/-3 Hgmm	
<b>Abnormális</b>	Physicians	-60 %	Aszpirin	Kezelés költsége: 12 USD/év!! Nem

<b>hemosztázis</b>			használata	igényel folyamatos felülvizsgálatot, hacsak nem kezelik más rizikó faktor miatt is. Talán a leghatékonyabb módja a kardiovaszkuláris betegségek csökkentésének a diabéteszes betegben.
	ETDRS	-17 %	Aszpirin használata	
	Antiplatelet	-17 %	Aszpirin használata	
	BIP	-20 %	Aszpirin használata	

\*miokardiális infarktusz, stroke, koszorúsér betegség, bypass műtét szükségessége, angioplasztika szükségessége, alsó végtagi amputációk

**A metabolikus szindróma jellegzetességei**

Az úgynevezett abdominális típusú elhízás amennyiben inzulin rezisztenciával (IR) társul egy igen erőteljes rizikó faktor a NIDDM és kardiovaszkuláris betegségek kialakulásában. Az elhízás e formájával



gyakran fordul elő az IR, a hiperinzulinémia és a glükóz intolerancia. Ezenkívül gyakori a plazma lipid profil úgynevezett aterogén (érelmeszesedésre hajlamosító) változása, mely jellemzője a magas triglicerid és apolipoprotein B szint, az emelkedett LDL koleszterin szint és a csökkent HDL koleszterin koncentráció. A MS ezen jellegzetességei nem csak a NIDDM-ben figyelhetők meg, hanem az olyan betegekben is, akiknél a kimutatható IR mellett az NIDDM soha nem fejlődik ki.

*Diabétesz mellitusz (NIDDM)*

A cukorbetegség idült betegség, mely háttérében a hasnyálmirigy szénhidrát szabályozásért felelős hormonjának, az inzulinnak az abszolút, vagy relatív hiánya áll. A nem inzulin-függő diabétesz mellitusz (NIDDM vagy 2-es típusú cukorbetegség) incidenciája a fejlett ipari demokráciákban körülbelül 5-10%, de folyamatosan emelkedő tendenciát mutat, ami összefüggésben van az egyrészt az egyre magasabb várható életkorral, másrészt az életmód megváltozásával. A mozgás szegény életmód, az egészségtelen,



zírban gazdag táplálkozási szokások mind a perifériás szövetek inzulin iránti érzékenységének a csökkenéséhez vezetnek. Hazánkban a NIDDM incidenciája 5% körül van, de a gazdasági fejlődéssel együtt járó társadalmi jólét kialakulásával, különösen az európai integrációt követően további emelkedésre van kilátás. E betegség társadalmi-gazdasági jelentőségét az emelkedett morbiditás és mortalitás adja. Éppen ezért fontos, hogy a betegek megfelelő gondozásának (az életmód megváltoztatásán és a helyes diétán kívül) nélkülözhetetlen része legyen a helyesen megválasztott gyógyszeres kezelés.

Az NIDDM-et két metabolikus eltérés jellemzi: az inzulin rezisztencia és a vércukorszinthez képest elégtelen mennyiségű inzulin szekréció. Ezenkívül az NIDDM-es betegek általában elhízottak, magas a vérnyomásuk, dyslipidémiájuk és abnormális hemosztázisuk van.

A cukorbetegség kezelésének szempontjából fontos, hogy figyelembe vegyünk, hogy a betegek mintegy 15%-ának a betegség ritka formája van. Ezek közé tartozik a késői kezdetű 1-es típusú cukorbetegség, a fiatalok serdülőkorban kezdődő cukorbetegség a (MODY) és a mitokondriális forma.

A diabéteszes szövődmények kialakulásának legnagyobb rizikója, hogy nem megfelelően kezelik őket a 2-es típusú cukorbetegség több mint felében.

### *Dyslipidémia*

A MS-ban megfigyelhető aterogén lipid profil a következő jellegzetességgel bír: emelkedett triglicerid, apolipoprotein B, csökkent HDL koleszterin szint, kisebb, sűrűbb koleszterin-észter hiányos LDL. Ez utóbbi koncentrációja azonban normális, vagy csak enyhén emelkedett.

Számos vizsgálat kimutatta az LDL partikulák proaterogén tulajdonságait. Ugyanakkor IR esetében a máj fokozott lipáz enzim aktivitása bontja a HDL koleszterint, ami ezen antiaterogén lipoprotein csökkent szintjéhez vezet.

A MS összetevői játszanak szerepet az endotheliális díszfunkció kialakulásában is. Ezek közös jellemzője, hogy proaterogén tulajdonsággal rendelkeznek, így károsan befolyásolják a vaszkuláris endothel

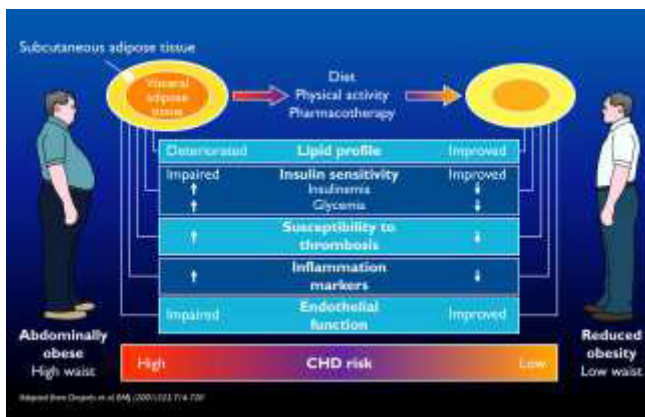
működését. Ennek, pedig az érlemeszesedés (ateroszklerózis) kialakulásának elősegítésében van szerepe.

### Hipertónia

A magas vérnyomás mechanizmusa és kórtana szoros összefüggésben van a MS-ban megfigyelhető anyagcsere eltérésekkel. Ennek magyarázata, hogy az IR okozta hiperinzulinémia miatt a szimpatikus idegrendszer aktiválódott. Ennek eredményeként, az adrenerg tónus túlsúlya miatt a rezisztencia erek kontrakciója jön létre, mely a perifériás érellenállás emelkedése következtében a vérnyomás emelkedését okozza. Ezzel egyidejűleg, szintén az emelkedett szimpatikus tónus miatt a szív munkája fokozódik, nő a perctérfogat. Mindezen hatások mellett a vesében fokozódik a só visszatartása, ami szintén a vérnyomás emelkedését eredményezi. E hatások összességét pedig már nem tudja kompenzálni az inzulin értágító, s ezáltal vérnyomás csökkentő hatása az elhízott, hipertóniás betegben. Korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy a magas vérnyomásban szenvedő betegek 50%-ban az IR és hiperinzulinémia kimutatható.

### Elhízás

Az NIDDM-es betegek egyik jellegzetessége az elhízás. De a túlsúly nem csak a cukorbetegségben figyelhető meg, hanem az elhízás gyakran a diabétesz előfutáraként jelentkezik, mely kialakulása megelőzhető a testsúly megfelelő szinten tartásával. A test zsírtartalma és az IR között egyértelmű



összefüggés van. A zsírtartalom növekedése az IR súlyosbodásához vezet. Különösen veszélyes az elhízás úgynevezett abdominális típusa, amikor a felesleges zsírmennyiség elsősorban a törzsre rakódik le. Abban az esetben beszélünk abdominális elhízásról, ha a has körfogata férfiaknál 102 centimétert, nőknél a 88 centimétert eléri, vagy meghaladja. Az elhízás mindemellett károsan befolyásolja a már meglévő hiperlipidémiát és magas vérnyomást a már meglévő cukorbeteg egyéneknél.

### Abnormális hemosztázis és véralvadás

A heveny koszorúsér betegségek (pl. miokardiális infarktusz) kialakulásában a trombózis kulcsszerepet játszik. Mind a vérlemezkék, mind a véralvadási faktorok szerepet játszanak a trombózis folyamatában.



Habár a heveny szívizom elhaláshoz vezető pontos hemosztatikus és protrombotikus mechanizmus nem ismert, az a tény, hogy az aszpirin és más trombocita aggregáció gátló kezelés csökkenti az infarktus kialakulásának rizikóját, arra utal, hogy a trombocita hyperaktivitás szerepet játszik benne. A másik hemosztatikus tényező, aminek szerepe lehet a koronária betegségek kialakulásában a fibrinogén. A magas fibrinogén szint szignifikáns szerepet játszik a koszorúsér betegségek kialakulásának rizikójában. Ugyanez fordítva is igaz, a csökkent fibrinogén szint csökkenti e történések gyakoriságát, még az egyidejűleg jelen lévő magas koleszterin szinttől függetlenül is. A koronária betegségek rizikó csoportjába tartozik ezeken kívül még az aktivált VII faktor, a plazminogén aktivátor gátló-1 (PAI-1), a szöveti plazminogén aktivátor (tPA) a faktor von Willebrand faktor, az V. faktor, a protein C és az antithrombin III.a. Vannak arra vonatkozó vizsgálati eredmények, hogy e faktorok szintje MS-ban emelkedett. Éppen ezért fontos, hogy e protrombotikus összetevőket is figyelembe vegyük a MS rizikójának rutinszerű értékelésénél. Jelen pillanatban a trombózis megelőzésére a piacon nincs más elérhető, specifikus terápiás beavatkozási lehetőség, mint az aszpirin és a syncumár használata.

### **vendégek szűrése**

A MS-át az IR-hoz kötődő rizikó faktorok együttes megléte jellemzi, melyek esetleges jelenléte nagyban fokozza a koronária betegségek kialakulásának valószínűségét. A MS klinikai diagnózisához a következők megléte szükséges:

- magas triglicerid (>150 mg/dl),
- alacsony HDL koleszterin (< 40 mg/dl férfiaknál; <50 mg/dl nőknél)
- magas vérnyomás (> 130 Hgmm szisztolés; >85 Hgmm diasztolés)
- abdominális típusú elhízás (haskőrfogat férfiaknál >102 cm, nőknél >88 cm)
- magas éhomi vércukorszint (> 7,0 mmol/l)

Ahhoz, hogy a MS prevenciója sikeres lehessen, szükség van a veszélyeztetett populáció kiszűrésére, hogy az idejében megkezdett összetett terápiával -mely magába foglalja az életmód megváltoztatását, helyes táplálkozási szokások megtanulását és egyénileg beállított gyógyszeres kezelést- a betegek életminőségét jelentősen megváltoztató szövődmények kialakulását meggátoljuk, vagy megjelenésüket legalábbis addig késleltessük, amíg csak az kitolható. A megfelelő szűrés elvégzéséhez invazív és non-invazív módszerekre is szükség van, hogy a kórelőzmény és laborparaméterek ismeretében a megfelelő kezelést nyújthassuk a pácienseknek. Az alábbiakban e vizsgálati módszerek rövid összefoglalása következik.

### **Body Mass Index (BMI)**

TÁMOP-4.2.1.D-15/1/KONV-2015-0004

*Tudásgazdaságra építő, kreatív város-, és térségfejlesztés  
megalapozása a Debreceni Egyetem képzési és  
tudományos kapacitására építve felsőoktatási  
szolgáltatások kiterjesztése Kisvárdai térségére*



A test tömeg index alapján lehetőségünk van az elhízás definiálására. Magát az indexet a következő formula szerint számítjuk: a test tömeg kilogrammban kifejezve, osztva a testmagasság méterben megadott négyzetével. A normál értéke 20-25 kg/m<sup>2</sup>. 25-30 kg/m<sup>2</sup> között túlsúlyról, míg 30 kg/m<sup>2</sup> felett elhízásról beszélhetünk. A túlsúly és elhízás nemcsak a koronária betegségek, stroke és számos egyéb betegség kialakulására hajlamosít, de a morbiditást és a mortalitást is emelik. Emellett a koronária betegségek más rizikóit is súlyosbíthatják, mint amilyen a Dyslipidémia (magas LDL koleszterin, alacsony HDL koleszterin, magas VLDL és triglicerid), valamint a NIDDM és a magas vérnyomás.

### Plazma lipid profil

A dyslipidémia leggyakoribb formáját 3 lipid eltérése eredményezi: emelkedett triglicerid, kicsiny LDL partikulák és csökkent HDL koleszterin mennyiség. E triád általánosan előfordul azon betegekben, akiknél korán jelentkezik a koszorúsér betegség innen is ered az aterogén dyslipidémia vagy aterogén lipoprotein fenotípus elnevezés. Az aterogén dyslipidémiás ember jellegzetes megjelenésű. Kövérek, de az elhízásnak jellegzetesen az abdominális típusa figyelhető meg. A testalkatuknak „megfelelően” keveset mozognak, és perifériás inzulin rezisztencia jellemzi őket. Számos NIDDM-es betegnél is megtalálható az aterogén lipoprotein fenotípus. E lipid triád egyes alkotóinak a szerepe a kardiovaszkuláris rizikó fokozódásában nem egyértelműen elválasztható a lipid rizikó faktorok összegződésétől. Arra vonatkozóan vannak bizonyítékok, hogy az egyes összetevők önmagukban aterogéneket, de az egyéni hozzájárulásuk az össz rizikóhoz nem meghatározható. Épp ezért a lipid triádot összességében tekintjük kardiovaszkuláris rizikónak.

Az éhomi lipoprotein profil meghatározása magába foglalja a fő vér lipid frakciók mérését. Ezek:

- totál koleszterin,
- LDL koleszterin,
- HDL koleszterin
- triglicerid,

E paraméterek plazmaszintjének rendszeres meghatározására szükség van. Húsz éves kor után, ha nem áll fenn semmilyen kísérő betegség elegendő ezt elvégezni 5 évenként, míg más esetben az aktuális laborvizsgálatokat ki kell egészíteni a lipid profil meghatározásával.

### Magas vérnyomás

Abban az esetben beszélünk hipertóniáról, amikor a szisztolés érték  $\geq 140$  Hgmm, vagy a diasztolés érték  $\geq 90$  Hgmm, vagy a vizsgálattal egyidejűleg antihipertenzív gyógyszeres kezelés áll fenn. Számos vizsgálat

kimutatta már, hogy a magas vérnyomás és a koronária betegségre való hajlam között szoros összefüggés áll fenn. De még a kategorikus hipertóniánál alacsonyabb (130–139 Hgmm szisztolés és/vagy 85–89 Hgmm diasztolés), de az optimális vérnyomás értéknél magasabb tenzióval rendelkezőknél is nagyobb a koszorúsér betegségek kialakulásának rizikója, összehasonlítva a normális értékkel rendelkezőkkel. Klinikai tanulmányok azt is bizonyították, hogy a magas vérnyomás mérséklése a vérnyomáshoz társult betegségek (miokardiális infarktus, koszorúsér betegség) előfordulási valószínűségét is csökkentette.

A magas vérnyomás ambuláns mérése az aktuális orvosi felülvizsgálatkor elengedhetetlen, de emellett meg kell teremteni a lehetőséget a betegek számára a vérnyomás otthoni automata vérnyomásmérővel történő ellenőrzésre. Amennyiben tartósan magas értékeket mér a beteg, ajánlatos a kezelő orvost felkeresni a terápia esetleges megváltoztatásának szüksége miatt.

### Hyperglükémia

A vércukor érték (mmol/l) meghatározása a WHO ajánlása alapján. Éhomi és 2 órával az orális 75 g glükóz terhelést követően (WHO 1999).

	Vénás plazma	Kapilláris plazma	Teljes vénás vér	Teljes kapilláris vér
<b>Normális</b>				
<b>éhom</b>	≤6.0	≤6.0	≤5.5	≤5.5
<b>2 óras érték</b>	≤7.7	≤8.8	≤6.6	≤7.7
<b>Károsodott éhomi glükóz (IFG)</b>				
<b>éhom</b>	6.1-6.9	6.1-6.9	5.6-6.0	5.6-6.0
<b>2 óras érték</b>	< 7.8	< 8.9	< 6.7	< 7.8
<b>Károsodott glükóz tolerancia (IGT)</b>				
<b>éhom</b>	< 7.0	< 7.0	< 6.1	< 6.1



2 órás érték	7.8-11.0	8.9-12.1	6.7-9.9	7.8-11.0
<b>Diabétesz mellitusz</b>				
éhom	$\geq 7.0$	$\geq 7.0$	$\geq 6.1$	$\geq 6.1$
2 órás érték	$\geq 11.1$	$\geq 12.2$	$\geq 10.0$	$\geq 11.1$

A vércukorszint önmonitorozása a diabéteszes beteg vagy a diabéteszes gyermek szülőjének alapvető a kívánatos terápiás cél, a normoglikémia eléréséhez. Ahhoz, hogy a cukorbeteg, vagy a cukorbeteg gyermek szülője az önmonitorozás során észlelt eredmények alapján változtatni tudjon az ellátáson, megfelelő oktatásban kell részesíteni, amit folyamatosan frissíteni is kell a rendszeres időközönként tartott találkozások során. Ugyanakkor bátorítani is kell ezen embereket, hogy keressék fel diabetológus szakembert, ha bármilyen rendellenesség fellép. Ahhoz, hogy az otthoni vércukor meghatározás megbízható legyen, megfelelő monitorozó felszerelésre van szükség, ami magába foglalja a glükométert és a hozzávaló tesztcsíkokat. E nélkül nem tudják a betegek a vércukor szintjüket meghatározni, pedig az jelentősen változhat a prandiális státusz szerint. A vércukorszint monitorozása csak gyakori mérésekkel lehetséges.

A vércukor meghatározásnak az a célja, hogy a betegek amennyire csak lehetséges a normális vércukorszinthez a legjobban közelítő értékeket ériék el és tartsák fenn, mert ez a kulcsa a hiperglikémia szövődésének megjelenésének az elhalasztásának.

Az aktuális vércukorszint meghatározása mellett fontos a vér glikált hemoglobin ( $HbA_{1c}$ ) értékének az ismerete, mely a diabétesz szűrésére illetve diagnózisának a felállítására nem alkalmas, de a már kialakult betegségben az utolsó 6 hét glükóz háztartásának az állapotáról megbízható felvilágosítást nyújt. Ennek meghatározása megfelelő labor háttért igényel.

#### **Az optimális cukorháztartás kritériuma:**

NIDDM esetében a következő értékeket tekintjük elérendő célként:

- optimális a kontroll, ha a  $HbA_{1c}$  kevesebb, mint 7.0%, illetve az inzulinnal kezelt betegek esetében kevesebb, mint 7.5%
- nem kielégítő a kontroll, ha a  $HbA_{1c}$  7.5–8.9% között van



- elégtelen a kontroll, ha a HbA<sub>1c</sub> 9% felett van.

A normális érték: 4.0–6.0%.

### A HOMA index – Az inzulin szekréció és érzékenység meghatározása

A HOMA index az inzulin érzékenység/rezisztencia jellemzésére szolgáló hányados, mely kiszámításához az éhomi inzulin ( $\mu\text{U/ml}$ ) és vércukorszint ( $\text{mmol/l}$ ) ismerete szükséges, s amelyik a bazális hepatikus glükóz érzékenységre és a bazális hepatikus glükóz termelésre utal. E formula bevezetése Matthews és munkatársai nevéhez fűződik, akik egy számítógépes modellt javasoltak a inzulin-glükóz interakció leírására, amit elneveztek homeostasis model assessment-nek, mely röviden a HOMA. Vizsgálataikban a következőket feltételezték: egészséges, normál súlyú 35 évnél fiatalabb egyének, akik  $\beta$ -sejt funkciója 100% és az inzulin rezisztenciájuk 1. Ezek alapján a HOMA index kiszámítása a következő képlet alapján történik:

- $\text{HOMA-IR} = \text{Inzulin } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glükóz } (\text{mmol/l}) / 22.5$

(Normális az érték, ha 3,5 alatt van.)

### A Diabétesz rizikó pontrendszer

E pontrendszer arra szolgál, hogy kizárólag non-invazív módszerekkel megpróbáljuk előre megbecsülni annak a valószínűségét, hogy a vizsgált személyben idővel gyógyszeresen kezelendő cukorbetegség alakul-e ki. A figyelembe vett változók a jól ismert rizikó faktorai a MS-nak, valamint a cukorbetegségnek. Ezek az illető életkora, a BMI, a has körfogata, gyógyszeres antihipertenzív és antidiabetikus kezelés megléte a kórtörténetben, a fizikális aktivitás jellege valamint gyümölcsök és zöldségek mindennapi fogyasztása. A maximálisan elérhető pontszám a 20. Azt tekintjük veszélyeztetett egyének a gyógyszeresen kezelendő diabétesz kialakulása szempontjából, akik legalább 9 pontot értek. A módszer előnye, hogy egyszerű, gyors, olcsó, non-invazív és megbízható eszköz azon személyek meghatározására, akik különösen veszélyeztetettek az NIDDM kialakulására.

Életkor (év)	
45-54	2
55-64	3

TÁMOP-4.2.1.D-15/1/KONV-2015-0004

*Tudásgazdaságra építő, kreatív város-, és térségfejlesztés megalapozása a Debreceni Egyetem képzési és tudományos kapacitására építve felsőoktatási szolgáltatások kiterjesztése Kisvárda térségére*

<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	
>25 - 30	1
>30	3
<b>Has körfogat (cm)</b>	
Férfiak, 94-102; nők, 80-88	3
Férfiak ≥ 102, nők ≥ 88	4
<b>Antihipertenzív gyógyszeres kezelés*</b>	2
<b>Volt-e valaha magas vércukra+</b>	5
<b>Fizikai aktivitás &lt;4 óra/hét++</b>	2
<b>Gyümölcsök és zöldségek mindennapi fogyasztása</b>	1

\* Kérdés: Használt-e valaha gyógyszert a magas vérnyomására? Igen/Nem a választási lehetőség a kérdőíven

+ Kérdés: Mondták-e Önnek valaha is orvosok, hogy cukorbetegsége, vagy lappangó cukorbetegsége van? Nem/Lappangó cukorbetegségem van/cukorbetegségem van a választási lehetőség a kérdőíven.

++ azok, akik szabad idejükben olvasnak, TV-t néznek, vagy olyan házimunkát végeznek, amiben nem fáradnak el és azok, akik főleg ülő munkát végeznek és nem igénylik a mozgást.

**Kockázat felmérő önteszt**

<b>Szüleim vagy testvéreim között van diabéteszes?</b>
igen=3 nem=0
<b>Jelentősen túlsúlyos vagyok?</b>
igen=6, nem=0;
<b>Mozgásszegény az életmódom?</b>



igen=4, nem=0;
<b>Az utóbbi időben gyakran kínoz szomjúság?</b>
igen=6, nem=0;
<b>Mostanában túl gyakran kell vizelnem?</b>
igen=6, nem=0;
<b>Igen fáradékony lettem?</b>
igen=2, nem=0;
<b>Megmagyarázhatatlanul sokat fogytam?</b>
igen=6, nem=0;
<b>Többször elmosódva látok?</b>
igen=5, nem=0;
<b>Egyszer már mértek nálam magas vércukorértéket?</b>
igen=2, nem=0;
<b>40 és 60 év közötti az életkorom?</b>
igen=2, nem=0;
<b>60 évesnél idősebb vagyok?</b>
igen=6, nem=0;

összpontszám:

3-18: mérsékelt kockázat;

19-32: számolnia kell a kockázattal;

33-40: érdemes megvizsgáltatnia magát;

40 fölött: igen magas a diabétesz kockázata

### ***A Metabolikus szindróma kezelése***

#### **Hiperglikémia**

*Kezelési célkitűzés*



Az elvégzett átfogó tanulmányokból tudjuk, hogy a 2-es típusú cukorbetegség nagy részének igen elhanyagolt a metabolikus kontrollja. Az átlagos glikolizált hemoglobin mennyisége ( $HbA_{1c}$ ), mely az utolsó 6 hét átlagos vércukorszintjét jellemzi 8.6%-nak adódott.

**Az optimális cukorháztartás kritériuma:**

NIDDM esetében a következő értékeket tekintjük elérendő célként:

- optimális a kontroll, ha a  $HbA_{1c}$  kevesebb, mint 7.0%, illetve az inzulinnal kezelt betegek esetében kevesebb, mint 7.5%
- nem kielégítő a kontroll, ha a  $HbA_{1c}$  7.5–8.9% között van
- elégtelen a kontroll, ha a  $HbA_{1c}$  9% felett van.

A normális érték: 4.0–6.0%.

A hiperglikémia kezelése a mikrovaszkuláris betegségek kialakulásának megelőzése és a minden napi jó közérzet megőrzése miatt kiemelkedő jelentőséggel bír. E cél sikeres elérésének sarokkövei az életmód megfelelő megváltoztatásának tanácsadása, az optimális gyógyszeres kezelés, a lefekvés előtti kombinációs kezelés -inzulin és metformin (amennyiben tolerálja a beteg) vagy más tablettás antidiabetikum- használatának gyors bevezetése, valamint az inzulin szükséglet megváltoztatása az önmonitorozás során elért vércukor eredmények alapján.

A következő táblázat a hiperglikémia kezelésének sémáját mutatja be:

A	<b>Az éhomi vércukor &lt;6.7 mmol/l</b>	hiperglikémia kezelése
	<b>(lefekvés előtti inzulin kezelés esetén 4–6 mmol/l)</b>	
	<b><math>HbA_{1c}</math> &lt;7.0%, inzulin kezelés esetén &lt;7.5%</b>	



Éhomi vércukor	vércukor >15 mmol/l (plazma cukor >17.3 mmol/l)	Életmód változtatás és antihyperglykémias gyógyszeres (tabletták és inzulin)
Éhomi vércukor	vércukor 6.7 - 15 mmol/l (plazma cukor 7.8 - 17.3 mmol/l)	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Életmód változtatás</li><li>2. Ha a vércukor magasabb marad, mint 6.7 mmol/l 3–6 hónap után, akkor gyógyszeres kezelést kell kezdeni:<ul style="list-style-type: none"><li>• metformint, ha a BMI &gt; 25kg/m<sup>2</sup></li><li>• sulphonylureát, ha a BMI &lt; 25 kg/m<sup>2</sup></li><li>• Glitazonok azok számára fenntartott lehetőség, akik nem tolerálják a metformint vagy mellékhatások jelentkeztek a metformin vagy sulphonylurea kezeléskor.</li></ul></li><li>3. Ha a vércukor még mindig &gt; 6.7 mmol/l, akkor kombinációs kezelést kell kezdeni egy másik tablettá hozzáadásával.</li><li>4. Ha a kombinációs kezelés nem képes a vércukorszint 6.7 mmol/l alá csökkentésére, akkor:<ul style="list-style-type: none"><li>• leállítani a sulphonylureát</li><li>• folytatni a metformin</li><li>• lefekvés előtt NPH-t vagy glargine-t indítani</li><li>• megtanítani a beteget az inzulin dózisának a szükség szerinti beállítására</li></ul></li></ol>

Megjegyzendő, hogy a kívánatos metabolikus kontroll (HbA<sub>1c</sub> < 7.5%) nem érhető el a lefekvés előtt alkalmazott inzulin és tablettás antihyperglykémias kezelés kombinációjával, míg az éhomi vércukor szintet nem csökkentjük 5.5 mmol/l-re vagy az alá.



## Magas vérnyomás

**Az elérendő cél: 130/85 Hgmm**

Az NIDDM-es betegek 50-60%-ának már a cukorbetegség diagnózisának pillanatában emelkedett a vérnyomása. Az UKPDS tanulmány kimutatta, hogy a magas vérnyomás hatékony kezelése szignifikánsan csökkenti és megakadályozza a cukorbetegség szövődményeként jelentkező olyan makrovaszkuláris és mikrovaszkuláris komplikációk kialakulását, mint amilyen például a retinopathia. A következő táblázat az antihipertenzív terápia lépéseit tartalmazza:

- Nem gyógyszeres kezelés (testsúly csökkentése, só bevitel korlátozása, munka) minden beteg számára
- A következő gyógyszerek csökkentik a kardiovaszkuláris események gyakoriságát:
  - - alacsony dóziszú diuretikum
  - - szelektív béta blokkoló
  - - ACE gátlók (vagy angiotenzin II receptor antagonisták, ha az ACE inhibitorok nem tolerálhatóak)
  - - Ca<sup>2+</sup> csatorna blokkolók
- A hatékony kezeléshez kombinációs kezelésre van szükség

- A beteg meglévő betegségei befolyásolják a választandó antihipertenzív gyógyszert:

**Koronária betegség**

- szelektív béta-blokkoló

**Intermittáló klaudikáció, krónikus bronchitis vagy asztma**

- diuretikum
- ACE inhibitor (vagy angiotensin II receptor antagonist)

**Impotencia**

- ACE inhibitor (vagy angiotensin II receptor antagonist)

**Metabolikus szindróma vagy szignifikáns dyslipidémia**

- ACE inhibitor (vagy angiotensin II receptor antagonist)

**Diabetikus nephropathia**

- ACE inhibitor (vagy angiotensin II receptor antagonist)

**Dyslipidémia**

A MOTESZ 2003 november 3.-i interdiszciplináris terápiás konszenzus ajánlásai alapján

• HDL koleszterin	> 1 mmol/l
• trigliceridek	< 2 mmol/l
• LDL koleszterin	< 3 mmol/l
• totál koleszterin/HDL koleszterin	< 4 mmol/l
• totál koleszterin	< 5 mmol/l

A kardiovaszkuláris rizikó az NIDDM-es betegekben olyan magas, hogy a dyslipidémia gyógyszeres kezelését el kell kezdeni, ha a fenti táblázatban szereplő értékektől eltérés mutatkozik, még abban az esetben is, ha a betegnek nincs nyilvánvaló jele vagy tünete a kardiovaszkuláris betegség meglétére. Az LDL koleszterin szint csökkentése lehetővé teszi, hogy mérsékeljük a mortalitást, a kardiális

TÁMOP-4.2.1.D-15/1/KONV-2015-0004

62





eseményeket, a bypass műtétek, vagy angioplasztikai beavatkozások szükségességét a 2-es típusú cukorbetegség körében. Ahhoz, hogy a kívánatos célként meghatározott értékeket elérjük, a betegek 70%-ában gyógyszeres kezelés megkezdésére van szükség. Ebben nyújt segítséget az úgynevezett 12345-ös szabály, mely az egyes lipid szintek elérendő szintjét határozza meg.

A dyslipidémiák kezelésére vonatkozó útmutatást a következő táblázat tartalmazza:

- Életmód megváltoztatása elégséges, ha az LDL koleszterin szint 3 mmol/l alá csökkenthető:
- - testsúly csökkentése, zsírszegény táplálkozás, dohányzás abbahagyása, fizikai aktivitás fokozása.
- A hiperglikémia intenzifikált kezelése:
- - A hiperglikémia kezelése csökkenti a szérumban a triglicerid szintjét, de az LDL koleszterin koncentrációt nem mindig csökkenti.
- Gyógyszeres kezelést kell kezdeni, ha:
- - az LDL koleszterin szint magasabb marad, mint 3 mmol/l.
- - az LDL koleszterin magasabb, mint 4 mmol/l és a beteg a magas rizikó csoportba tartozik.
- - a triglicerid szint meghaladja a 10 mmol/l: fibrát terápiát kell kezdeni és emellett igen alacsony zsírtartalmú diétát kell indítani.



## Abnormális Hemosztázis and Koaguláció

Az aspirin terápia (100 mg/nap) minden NIDDM-es beteg számára javasolt, ha csak nem áll fenn kontraindikáció. Az aspirin kontraindikált, ha allergia van vele szemben, ha a beteg hemofília vagy más, vérzéses betegsége van, esetleg gasztrointesztinális vagy egyéb eredetű vérzés áll fenn, beleértve a proliferatív retinopathiához kapcsolódó vérzést. Kezelt proliferatív retinopathia azonban nem kontraindikációja az aspirin szedésének.

A NIDDM-es betegek trombocitái könnyebben tapadnak az érek falához, mint az egészséges embereké. Aspirin használatával csökkenteni lehet a

kardiovaszkuláris események számát átlagosan 20%-al a 2-es típusú cukorbetegekben.

Az aspirin használatának előnyei az NIDDM-es betegekben elvitathatatlan, hiszen az alacsony dózisu aspirin használata során fellépő vérzés veszélye sokkal kevesebb (1/10.000 beteg-év), mint amilyen előnyöket jelent kardiovaszkuláris betegségek megelőzése szempontjából (kb. 500-al csökkenti az akut miokardiális infarktusok és a stroke kialakulásának gyakoriságát 1/10.000 beteg-évenként). Manapság a cukorbeteg nem használ aspirint, hacsak nem áll fenn egyidejűleg koszorúsér betegség. Pedig az aspirin terápia költsége kb. 12 USD évente, és nem igényli a betegek számára a szűrést vagy a monitorozást.

Az orvosok és az érintett cukorbetegek figyelmét is fel kell hívni arra, hogy az aspirin terápia a költség hatékonyabb kezelés, hogy csökkentsük a kardiovaszkuláris betegségek előfordulási gyakoriságát a cukorbeteg körében.

### A multifaktoriális beavatkozás előnye

A fő cél a cukorbetegség kezelésekor, hogy a kardiovaszkuláris betegségek kialakulását és progresszióját megakadályozzuk az imént felsorolt 4 lépcsős kezelési séma alapján, mely célja a hiperglikémia, a hipertónia, a dyslipidémia és hemosztázis zavarainak a rendezése. A gyógyszeres kezelés önmagában azonban nem feltétlenül a siker záloga. Elengedhetetlenül fontos, hogy a dohányos beteg felhagyjon e káros szenvedélyével. Ugyanennyire fontos, hogy a gyógyszeres kezelés megkezdése előtt a megfelelően végrehajtott életmódbeli változások eredményét értékeljük. Akkor, ha ezen útmutatásokat követjük, a hosszú távú terápiával elérhető, hogy csökkentsük az alábbi szövődmények előfordulási gyakoriságát:

- Diabéteszes nephropathia
- Diabéteszes neuropathia

TÁMOP-4.2.1.D-15/1/KONV-2015-0004

*Tudásgazdaságra építő, kreatív város-, és térségfejlesztés megalapozása a Debreceni Egyetem képzési és tudományos kapacitására építve felsőoktatási szolgáltatások kiterjesztése Kisvárda térségére*



- Diabéteszes retinopathia
- Kardiovaszkuláris szövődmények

### **A Metabolikus szindróma szövődményeinek kezelése**

A metabolikus szindróma szövődményei jelentősen képesek csökkenteni a betegek életminőségét és emellett korai halálozáshoz vezetnek. A szövődmények kezelésének költsége adja a cukorbetegség kiadásainak a túlnyomó többségét. A legfontosabb rizikó faktor a diabéteszes szövődmények kialakulásában az elégtelen metabolikus kontroll (HbA<sub>1c</sub> 9% felett).

A diabéteszes komplikációk csökkentésének elérése céljából 1989-ben indult a St Vincent Program, mely a következő célkitűzéseket tűzte maga elé:

- A diabéteszes retinopathia csökkentése legalább 33%-al
- A diabéteszes nephropathia csökkentése legalább 33%-al
- A cukorbetegséghez kapcsolódó alsó végtagi amputációk csökkentése legalább 50%-al
- A kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás csökkentése

### **Kardiovaszkuláris betegségek**

#### **Hosszútávú terápia**

- aszpirin
- béta-blokkoló (főként béta1-szelektívek)
- rövid- és hosszú hatású nitrát készítmények
- Ca<sup>2+</sup> csatorna blokkolók

#### **Fenyegető AMI**

- aszpirin
- thrombolytikus terápia
- azonnali angioplasztika, mely alternatívája vagy kiegészítője a trombolitikus terápiának
- inzulin és glükóz infúzió

- ACE inhibitor a tünetek megjelenését követően 24 órán belül, ha nincs kontraindikáció
- egyéb kezelés (heparin, béta-blokkoló, nitrátok, stb.) mint más betegeknél szokás

#### **Heveny koronária szindrómában (instabil angina és nonQ infarktus)**

- nincs különbség a nem cukorbetegknél alkalmazott kezeléstől: aspirin, heparin, nitrát, invazív beavatkozás lehetősége, trombocita glikoprotein IIb/IIIa inhibitorok szerepe a magas rizikójú csoportban.

#### **Invazív beavatkozás olyan indikációkkal, mint a nem cukorbetegknél**

- bypass sebészet (a legsúlyosabb esetekben)
- angioplasztika (nagyobb a haszna, mint amikor stentet és trombocita glikoprotein IIb/IIIa inhibitorokat alkalmaznak)

## **Nephropathia**

Az 1-es típusú cukorbetegségben (IDDM) szenvedők 30%-ában, míg a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők 25-50%-ában idővel kialakul a vese érintettsége, a nephropathia. Ez a leggyakoribb oka a cukorbeteg dialízis kezelésének, illetve a vesetranszplantáció szükségességének. Emellett hozzájárul a nephropathia az emelkedett kardiovaszkuláris rizikóhoz is. IDDM esetében e rizikó 40-szeresen emelkedett! Az elmúlt évek során az NIDDM eseteiben is emelkedés figyelhető meg a kialakuló nephropathia vonatkozásában.

A nephropathia jelentőségét az adja, hogy csökkenti a betegek életminőségét és csökkenti a várható élettartamot is. Ugyanakkor a nephropathia kialakulása intenzív gondozással megakadályozható.

A kialakuló nephropathia első jele a megjelenő mikroalbuminuria. A progresszió is visszatartható, ha a vércukor és vérnyomás értékeket a kívánatos tartományban tartjuk és a diétában csökkentjük a fehérje mennyiségét, valamint felhagyunk a dohányzással. Ezekkel a lépésekkel a veseelégtelenség kialakulásának és rosszabbodásának a megelőzése is elérhető.



Az IDDM-es betegeket a serdülőkor után, amennyiben már 5 éve legalább fennáll a betegség, évente ki kell vizsgálni a mikroalbuminuria megjelenését figyelve. NIDDM esetében 70 év alatt a diabétesz diagnózisát követően évente egyszer kell tesztelni. Az albuminuria még gyakrabban mérendő azon betegeknél, akiknél egyidejűleg magas vérnyomás betegség illetve emelkedett szérum kreatinin szint áll fenn.

Ha a nephropathiát diagnosztizálták már, akkor fontos, hogy mind a mikroalbuminuria, mind a makroalbuminuria, mind a betegek vérnyomás és metabolikus kontrollja 2-3 havonta ellenőrizve legyen. A nephropathia progressziója megakadályozható a megfelelő metabolikus kontroll fenntartásával, különösen a betegség kezdeti szakaszában. A magas vérnyomás kezelése esszenciális a prevencióban: a vérnyomás csökkentése csökkenti a proteinuria mértékét és lassítja a vesefunkciók beszűkülését a cukorbetegség mindkét típusában.

A betegek étrendje, annak összetétele hasonlóan fontos, hiszen a diabéteszes nephropathia lényeges alkotóelemeit képes módosítani: metabolikus kontroll, vérnyomás, szérum lipid szintek, túlsúly, vesefunkció és proteinuria. A protein fogyasztás diétás megszorításával elérhető, hogy a vesefunkciók ne romoljanak tovább. Ez igaz a cukorbetegség mindkét típusára.

### **Retinopathia**

A cukorbetegséghez társuló leggyakoribb szembetegség a retinopathia. A vakság leggyakoribb oka még ma is a cukorbetegség talaján kialakuló kezeletlen retinopathia. A retinopathia prevalenciája folyamatosan nő a betegség kialakulása után, ennek következtében az IDDM esetében 20 éven belül a betegek 80%-ában alakul ki. Ugyanakkor az NIDDM eseteiben, főleg a tablettákkal kezelt betegek esetében alacsonyabb a retinopathia előfordulási gyakorisága (kb. 50% 10 évnyi cukorbetegség után), bár még így is magasabb, mint az egészséges populációban.

Éppen ezért fontos, hogy mind a beteg, mind a kezelőorvos belássa a rendszeres szemészeti szűrővizsgálat szükségességét.

A rendszeres vizsgálat jelentőségét az adja, hogy a szemészeti problémák sokáig rejtve maradhatnak, azonban, ha egyszer már a tünetei megjelennek, akkor a várható prognózis sokkal rosszabb.

A retinopathia meghatározása szemfenék vizsgálattal (ophtalmoscopia), szakember által történik. Egy másik lehetőség a megbízhatóbb eredményt adó fundus fotográfia, akár színes, akár fekete-fehér filmre. A vizsgálatot évente, vagy az orvos belátása szerint ritkábban el kell végezni.



Ahhoz, hogy jobb eredményeket érjünk el a prevenció és kezelés területén, fontos kihangsúlyozni a rendszeres és gyakori szemészeti vizsgálat és a betegek oktatásának jelentőségét.

### Neuropathia

A diabéteszes neuropathia megjelenését befolyásolja a beteg kora, a betegség fennállásának ideje, a mikrovaszkuláris betegség megléte és az elégtelen metabolikus kontroll. A cukorbetegség összes szövődménye közül a neuropathia a legnehezebben diagnosztizálható és kezelhető komplikáció.

A neuropathia mindig, mint a perifériás és autonóm idegrendszer tünetmentes betegsége kezdődik. A betegség előrehaladtával a betegekben kialakulnak a klinikai tünetek és később a szövődmények is. A tünetek jellege és a betegség lefolyása egyénileg változó, de a szenzoros tünetek (érezszavarok) a betegség minden szakaszában megfigyelhető.

A neuropathiának számos olyan tünete van, mely a betegek életminőségét rontják. Ezek közül a legfontosabb a lábszár fekély, mely a leggyakoribb oka az alsó végtagi amputációknak.

A perifériás neuropathia tünetei és következményei:

- fájdalom
- érezszavar
- egyensúly zavar
- lábszár fekély
- egyéb láb betegségek

Az autonóm neuropathia tünetei:

- vazomotor betegségek
- gasztrointesztinális motilitás zavar
- genitourináriális dysfunkció
- károsodott izzadás
- hipoglikémia észlelésének zavara

Ahhoz, hogy e betegséget megfelelően tudjuk kezelni, valamint a szövődményeit megelőzzük alapvető az idejében felállított diagnózis. A kezelést azonnal el kell kezdeni, ha az alábbi kritériumok teljesülnek:

TÁMOP-4.2.1.D-15/1/KONV-2015-0004

68



1. A cukorbetegnek régóta fennálló hiperglikémiája van.
2. A beteg vezető tünete az alsó végtagi szenzomotoros neuropathia.
3. A neuropathia egyéb okait ki lehet zárni.
4. A diagnózist alátámasztja az egyidejűleg meglévő, a klinikai súlyosságnak megfelelő fokú retinopathia és nephropathia.

A diabéteszes neuropathiát nem szabad diagnosztizálni kizárólag a meglévő tünetek alapján. Az a tény, hogy a lábat egyáltalán megvizsgálták, sokkal fontosabb, mint a klinikai vizsgáló módszerek. A klinikai vizsgálatoknak magukba kell foglalniuk a szenzomotoros funkció vizsgálatát. E vizsgálatok között a leginkább javasolt módszer a nylon szál teszt, mely lehetővé teszi a tapintás érzészavarának kimutatását. Aki nem képes érezni a nylon szálát, annál a betegnél fennáll a lábszárfekély kialakulásának veszélye.

A neuropathia meglétét évente kell vizsgálni, s ha a neuropathia kialakult, akkor a beteg lábát minden egyes felülvizsgálat során meg kell tekinteni.

A neuropathia megelőzésében és a progressziójának lassításában a hiperglikémia kezelése döntő fontossággal bír. A neuropathia kezelésének nincs specifikus szere, de a megelőző lépések, a betegek felvilágosítása, tüneti gyógyszeres kezelés valamint a fizioterápia lehetővé teszi a betegnek való segítséget. De ki kell hangsúlyozni még egyszer, hogy csak a hiperglikémia korrekciója bír preventív hatással, a neuropathia tüneti kezelésének nincs hatása a betegség progressziójára.

#### **A gondozás alapvető összetevői:**

1. A láb rendszeres vizsgálata és a nylon szál teszt rutinszerű használata.
2. A rizikó csoportba tartozó emberek lábának állapotának rendszeres monitorozása.
3. A hiperglikémia hatékony kezelése és egyéb tüneti kezelés (fájdalom, erekciós zavarok stb....)

#### **A betegek kondicionáló oktatása**

TÁMOP-4.2.1.D-15/1/KONV-2015-0004

*Tudásgazdaságra építő, kreatív város-, és térségfejlesztés megalapozása a Debreceni Egyetem képzési és tudományos kapacitására építve felsőoktatási szolgáltatások kiterjesztése Kisvárda térségére*



A betegek öngondozása, a betegséghez való hozzáértése, a betegség kezeléséhez szükséges hozzáállás mind olyan tényező, amelynek befolyása van mind az egészség fenntartásában, mind a betegség progressziójában. A diabéteszes beteg számára az öngondozás motivációja és elsajátítása az előfeltétele a jó metabolikus kontroll és a teljes élet elérése számára.

A cukorbeteg emberek nevelésében multidiszciplináris csapat vesz részt. Egy ilyen csapat tagjai a következő szakterületek képviselőiből áll össze:

- nővér
- szakorvos (intenzív, belgyógyász)
- élelmiszer tudományi szakember
- lábbetegségek kezelésében járatos szakorvos

Ezt szükség szerint kiegészíthetik a következő szakmák képviselői:

- pszichológus
- szociális munkás
- fizioterapeuta
- gyógytornász

A cukorbeteg emberek továbbképzésének a leggyakoribb problémája a rendelkezésre álló források nem megfelelő felhasználása, az egyetértés hiánya az elérendő célok és a munkamegosztás tekintetében, a csapattagok túl gyakori kicserélődése és a tapasztalat hiánya.

### **Az oktatás alapja**

A metabolikus betegség megelőzésének és kezelésének az a sarokpontja, hogy a páciensekkel megértessük, hogy a betegség elleni küzdelemben végső soron a saját döntéseik hozzák meg az eredményt. A gondozásban szerepet játszó, magasan kvalifikált, szakértő gárda szerepe „csak” annyi,





hogy igyekeznek megmutatni a helyes utat az egészséges életre vágyó embereknek, tanácsaikkal támogatják, szűrővizsgálatok elvégzésével hozzájárulnak, hogy e céljukat elérhessék.

Az oktatás folyamatos és módszer folyamat, melyet az éppen aktuális helyzet szerint halad. Az adott beteg számára fontos információ elsajátítása adja az oktatás alapját. Segíti a páciens tanulási folyamatát, ami által a tudás és a képesség, ami a megfelelő kezeléshez szükséges folytonosan megerősítést kap, így fokozatosan erősíti gondozás iránti felelősséget az egyén számára.

A személyes foglalkozást ki kell egészíteni csoportos foglalkozásokkal is. E foglalkozások során a csoport tagjai a tapasztalataikat megoszthatják és megbeszélhetik egymással, így megoldást találhatnak az addig megoldatlan problémáikra, új alkalmazásokat gondolhatnak ki. A csoport befolyásolja az egyén magatartását is. A krónikus betegséghez való hozzá szokás folyamatát is segíti az ilyen csoportos foglalkozás során megfigyelhető „gyógyító” összetevő, mely a csoportmunka integráns része.

Motiváló megbeszélések alkalmával a cukorbeteg maga értékeli az eddigi előnyeit és hátrányait a megváltoztatott életmódjának, és saját maga határozza meg az elérendő célokat is. Ebben a folyamatban az egészségügyi szakember csak bátorítja, hogy véghez vigye az eltervezett feladatokat. A belső motiváció megerősödik, ha a páciens azt tapasztalja, hogy képes megvalósítani a kitűzött feladatokat.

### **Az nevelés eredményeinek értékelése**

Az oktatás kapcsán elért eredményeket mindig a beteggel együtt végezzük el. Erre sor kerülhet a rendszeres konzultációk vagy az évenkénti ellenőrzés kapcsán. Ezek során a következők meghatározására kerülhet sor:

- a rövid és hosszú távú célkitűzések megvalósítása
- a cukorbetegség ismeretének gyakorlati szintje
- a kezelési készség: tud-e önmonitorozást végrehajtani, megfelelő étkezés betartása, az injekció beadásának technikája, fel tudja-e idejében ismerni és tudja-e kezelni az alacsony vércukorszintet, stb....
- a biokémiai indikátorok: vércukor, HbA<sub>1c</sub>, testsúly változása, vér lipid tartalma, vérnyomás, stb....
- a gondozás végrehajtása: ételek megválasztása, az injekció beadásának helye, gyógyszerek helyes alkalmazása, megfelelő lábápolás, stb....
- életmód megváltoztatása: dohányzás abbahagyása, fizikai aktivitás fokozása



- meg van-e elégedve a diabétesz gondozással és az életminőségével
- a cukorbetegséghez kötődő érzelmek és hangulat, valamint az életben tapasztalt nehézségek a cukorbetegség miatt.

A nevelés kialakításában és fejlesztésében a kulcs momentum az egyén saját munkájának az önkéértékelése, a készségek fejlesztése, az interaktív- és csapatmunkára való képesség fejlesztése, valamint az elérhető források megfelelő és hatékony felhasználása.

### **Az életmód megváltoztatása a metabolikus szindróma megelőzésében és gondozásában**

A metabolikus betegségek gondozásában az életmód megváltoztatása megakadályozhatja vagy jelentősen kitolhatja a szövődmények megjelenését, mint ahogy a szükséges gyógyszeres kezelés mennyiségét is csökkentheti. Az életmód megváltoztatása különösen fontos az NIDDM esetében. Az alábbiakban rövid áttekintése következik azon életmódbeli sajátosságoknak, melyek haladéktalan megváltoztatására feltétlenül szükség van az NIDDM és az azzal járó komplikációk kialakulásának megakadályozása szempontjából.

#### *Dohányzás*

Különösen veszélyes a szívre és az erekre. A dohányzás hatására az erek összehúzódnak, illetve idővel hozzájárul az érelmeszesedés, a koszorúsér betegségek, valamint az agyi és alsó végtagi keringési betegségek kialakulásához. Ezenkívül, a vesében lévő apró léziók progressziója dohányosokban felgyorsult.

#### *Fizikai aktivitás*

Számos kedvező hatása van az anyagcserére és a szervezet egészének a működésére. Amellett, hogy javítja a cukoranyagcserét, kedvező hatással bír a lipid anyagcserére és a magas vérnyomásra, javítja az izomzat működését, az általános teherbírást és a hangulatot is. Továbbá a rendszeres mozgás az inzulin rezisztenciát is csökkenti és korrigálja az NIDDM elromlott metabolikus kontrollját. Emellett a sport segít a testsúly csökkentésében és az elért testsúly fenntartásában is.

#### *Megfelelő diéta*

A legtöbb metabolikus eltérés egymással párhuzamosan is korrigálható a megfelelően megválasztott étrend segítségével. Emelni kell az ún. lágy zsírok bevitelét, míg az ún. kemény zsírok bevitelét



csökkenteni kell, és csökkenteni kell az LDL koleszterin mennyiségét is. Emellett a lágy zsíroknak kedvező hatása van a vérnyomásra és az inzulin érzékenységre.

Azok az ételek, melyek gazdagok szénhidrátban és rostban számos pozitív hatással rendelkeznek az egészségre. Ez a fajta táplálkozási terápia képes az inzulin érzékenység fokozására, az LDL koleszterin mennyiségének a csökkentésére és a jóllakottság érzését adják táplálkozást követően. A csökkentett sóbevitel a vérnyomás csökkenését eredményezheti egyes embereknél.

Az étkezés idejének meghatározásával a postprandiális (étkezés utáni) vércukorszint, az éhségérzet és az étkezés szabályozása előnyösen befolyásolható.

A csökkentett energia bevitel az inzulin rezisztencia javulásához és a magas vércukorszint, a lipid metabolizmus zavarának és a magas vérnyomás javulásához vezet. Ha a magas vércukorszint csökken, akkor az inzulin rezisztencia is javul.

A fejlett táplálkozás nevelés a cukorbetegség kezdeti éveiben képes a szükséges gyógyszeres kezelést egészen lecsökkenteni a kezdeti mennyiség egyharmadára. Ez nemzetgazdasági szinten évente több milliárdnyi megtakarítást jelenthet. Táplálkozás-neveléssel hasonló, ha nem nagyobb megtakarítás érhető el a magas vérnyomás gyógyszeres kezelésének csökkentése révén.

### ***Az egészséges életmód alappillérei***

#### **Táplálkozás terápia**

**A cukorbetegség megelőzésének és kezelésének egyik alappillére a diéta.**

##### *Az étrend energiatartalma*

A cukorbeteg étrendje alapvetően a fizikai aktivitástól, életkortól függ. A II. típusú cukorbetegség 80-85%-a túlsúlyos. Ebben az esetben ajánlatos lefogyni az ideális testsúlyra, ugyanis a többletsúly miatt csökken az inzulin hatékonysága. Ideális testsúly esetén nőknek 1400 kcal (5900 kJ), férfiaknak 1800 kcal (7600 kJ) energiájú tápanyag elfogyasztása javasolt, túlsúlyosoknak ennél valamivel kevesebb.

##### *Az étkezések gyakorisága*

A napi 5-6-szori étkezés javasolt az egyenletes vércukorszint elérése céljából. Azonban ez nem azt jelenti, hogy többet kell enni, hanem azt, hogy az ételt többfelé kell osztani. Kerülni kell a ritka, de bőséges étkezéseket.

##### *Az étrend összetétele*

A diéta célja, hogy a vércukorszint ne emelkedjen nagyon meg, de le se csökkenjen. Hogy kinek mikor, mennyi szénhidrátot kell fogyasztania, ez több tényező függvénye. A szervezet délután és éjjel tudja



legjobban felhasználni az inzulint, reggel és késő délután a legkevésbé. Az aktív mozgás esetén is javul a sejtek inzulinfelvétele, a cukorbeteg tehát rendszeresen sportoljon! A jobb inzulin-felhasználás következtében a vércukorszint kevésbé emelkedik meg, és a sejtek könnyebben jutnak tápanyaghoz. Az étkezések során kerülni kell a vércukorszintet gyorsan emelő ételek, italok fogyasztását. Idetartoznak a cukorral, mézzel készült ételek, édességek, sütemények, üdítőitalok stb. Keveset szabad fogyasztani a fehér kenyérből, burgonyából és a fehér lisztből készült ételekből, mert viszonylag magas a szénhidrát tartalmuk, és gyorsan szívódnak fel. Ajánlott a barna, illetve a fekete kenyér.

Lassabban szívódnak fel a magasabb rosttartalmú zöldségek, gyümölcsök, így azokból nagyobb mennyiséget lehet elfogyasztani. A gyümölcsök közül a sok cukrot tartalmazó banán, dinnye és szőlő fogyasztása azonban csak kis mennyiségben javasolt. Szabadon fogyasztható a brokkoli, a búzakeres, a cékla, a csalamádé, a cukkini, a gomba, a kelkáposzta, a karfiol, a karalábé, a kelbimbó, a patisszon, a retek, a spárga, a tök, az uborka, a zöldbab, valamint a zöldpaprika. A tej és a tejtermékek fogyasztása ajánlott, szénhidrát tartalmuk közepes, azonban gyorsan felszívódik, ezért egyszerre keveset fogyasszunk belőle. Régen a cukorbeteg diétájában a fő helyet a hús foglalta el, mivel a szénhidrát tartalmuk rendkívül alacsony. Ma már hibásnak tartjuk ezt a nézetet, hiszen a sok fehérje és a benne lévő állati zsíradék meggyorsítja az érrendszeri betegségek kialakulását. A cukorbetegség sajnos eleve hajlamosít ezekre a megbetegedésekre, ezért a növényi olajok használata, a viszonylag zsírszegény étrend javasolt. Ugyanakkor, az utóbbi években feltárt endogén inzulin érzékenyítő mechanizmusok táplálkozási és mozgásterápiás kihasználásával a terápiában helye van megfelelően időzített és kvantifikált zsírdús ételek beillesztésének is.

### **A fogyókúra arany szabályai**

Az egészséges fogyókúra a testtömeg felesleg fokozatos és mérsékelt csökkentését és tartós megőrzését jelenti.

Mérsékelt: már 5-10%-os testtömeg csökkentés képes jelentősen mérsékelni az elhízás egészségi következményeinek kockázatát.

Fokozatos: az az optimális, ha a testtömeg csökkenés heti 0,5-1,0 kg. A drasztikus, gyors fogyókúrákkal látványos eredményt lehet elérni, de nem tarthatók hosszútávon és a visszahízás esélye nagy.

Tartós: a fogyókúra akkor tekinthető sikeresnek, ha a testtömeg csökkentését követően hosszú időn keresztül (legalább 1 év) sikerül tartani a súlyt, nem következik be visszahízás.

A fogyás akkor marad tartós, ha a fogyókúra ideje alatt rögzülnek a helyes táplálkozási szokások, ha a mindennapok részévé válik a mozgás (torna, kerékpározás, úszás, séta).

Az étkezési szokások megváltoztatása az elhízáshoz vezető táplálkozás elemzésével kezdődik, a helyes táplálkozás kialakításával folytatódik, és a változások rögzítésével fejeződik be.

A fogyókúra kezelésénél nélkülözhetetlen a viselkedés terápia. Ennek része pl. az étel tányéron hagyása vagy az étkezés lassításának képessége. A nassolás és az éjszakai evések elkerülése, az ésszerű bevásárlás technikájának elsajátítása.



A 2-es típusú diabétesz kialakulásában lényeges a genetikailag rögzített hajlamosság, a genetikai hátteret egyelőre befolyásolni nem tudjuk. Azonban megfelelő életmód révén a betegség kialakulása időben mégis jelentősen késleltethető a fentiek figyelembevételével.

### Fizikai aktivitás

#### A cukorbetegség megelőzésének és kezelésének másik alappillére a mozgás.

A prevenció mozgási program kialakításánál különösen fontos az önismeret. Csak olyan programot érdemes elkezdni, amit az illető be is tud tartani. Amennyiben ezt nem gondolja kellőképpen végig, akkor néhány lelkes pillanat után az egészséget el fogja hagyni, és marad a lelkiismeret furdalás, ami még károsabb, mintha nem csinált volna semmit.

Tehát a rendszerességen van a hangsúly. Aki nem érez magában elég erőt a rendszerességhez, annak nem ajánlatos elkezdni. Továbbá figyelni kell arra, hogy az időszakos sportolóknál nagyobb a balesetek vagy a kimerülés rizikója, mint azoknál, akik az intenzív szakaszok között rendszeresen mozognak. Az időszakos sportok, például a nyári teniszezés, úszás vagy a téli sísülés szintén csak időszakos igénybevételt jelentenek, ezért baleseti forrásként veszélyesek is lehetnek. Sokan kapnak a tenispálya szélén infarktust, és a baleseti osztályokat az időszakosan síelők töltik meg.

A rendszeres mozgás megakadályozza a cukorbetegség, a magas vérnyomás, a szívinfarktus korai kialakulását és az elhízást. Ennek alapja az, hogy fokozódik a mitokondriumok aktivitása, nő a zsírégetés, ami a vér koleszterinszintjét csökkenti, és a magas denzitású (HDL) "jó" koleszterin szintjének emelésével jár együtt. A kiegyensúlyozott sportolás, testedzés tehát fontos eszköze az egészségmegőrző programoknak.

Cukorbetegség esetén részesítsük előnyben az aerob sportokat, mint a gyaloglás, kocogás, kerékpározás, úszás, tenisz, asztaltenisz vagy az aerobik.

Az aerob edzés olyan tevékenység, amely során, hosszú időn keresztül nagy mennyiségű oxigénre van szükségünk, így arra kényszerül a szervezetünk, hogy javítsa oxigén szállítási funkcióját.

Az aerob edzés jótékony hatásai:

- a vér össztérfogata nő, állóképességünk javul,
- növekszik a tüdő kapacitása,
- megerősödik a szívizom,

TÁMOP-4.2.1.D-15/1/KONV-2015-0004

*Tudásgazdaságra építő, kreatív város-, és térségfejlesztés megalapozása a Debreceni Egyetem képzési és tudományos kapacitására építve felsőoktatási szolgáltatások kiterjesztése Kisvárda térségére*



- a vér HDL szintje nő, így kisebb az érlemezésvesztés veszélye,
- a csontrendszer ásványi anyag tartalmának megtartása,
- javul a szellemi kapacitás,
- reális módja a fogyásnak és a testsúly megtartásának,
- jelentős védelmet nyújt a szívbetegségek ellen.

A fizikai aktivitás fokozása csak fokozatosan mehet végbe. A rendszeres mozgásterápia elkezdése előtt minden esetben fel kell mérni az illető terhelhetőségét, pl. kerékpár ergometriás vizsgálattal. Tekintve, hogy a felmérés során a kardiovaszkuláris rendszer terhelhetőségére vagyunk kíváncsiak, a vizsgálat önmagában rizikót jelent a váratlanul és hirtelen fellépő keringési zavarok miatt. Ahhoz, hogy ezen előre nem látható, akár az életet veszélyeztető kardiovaszkuláris eseményeket késlekedés nélkül el tudjuk látni, szükség van egy intenzív betegellátásban jártas team jelenlétére a vizsgálatok ideje alatt (min. 1 szakorvos és 1 szakképzett járatos).

#### *A megfelelő mozgás kiválasztása*

Ahhoz, hogy életünk részévé váljék a sport, s ne csak pillanatnyi fellángolás legyen, meg kell találnunk azt a mozgást, amely elegendő edzőmennyiséget foglal magába, hogy szervezetünk egy-egy alkalommal, legalább 20-30 percet "dolgozzon" a célpulzus tartományban; s olyan tevékenység, amely eléggé érdekel és motivál bennünket, hogy sok éven át kitartsunk mellette.

Ezért célszerű több mozgásformával megismerkedni, illetve párhuzamosan több sportágat is művelni, így biztosan nem lesz unalmas az edzés!

Ha évek óta mozgásszegény életmódot folytattunk, ne várjuk, hogy máról holnapra nagy eredményt érünk el. Engedjük, hogy a rendszeres edzés testi és lelki hatásai fokozatosan érvényesüljenek, s várjunk türelemmel néhány hónapot az első eredmény eléréséig!

A továbbiakban a leggyakoribb és legkönnyebben elérhető mozgásformákkal foglalkozunk. Lehetőségeink azonban nagyok, más sportágakat is választhatunk. Ha az edzéssel kapcsolatban bármilyen kérdésünk van, bátran keressük meg orvosunkat, vagy kérjünk tanácsot gyógytornásztól



### **Úszás, víz alatti torna**

Az egyik leghatékonyabb aerob tevékenységi forma. A víz felhajtó ereje csökkenti az ízületi- és csontrendszerre nehezedő terhet (ami egy túlsúlyos ember esetén nem elhanyagolható), ugyanakkor megmozgatja a test valamennyi izomcsoportját, így teljes kondicionáló hatást fejt ki.

Fontos a helyes légzéstechnika gyakorlása! A terhelést óvatosan, fokozatosan növeljük, a hangsúlyt soha ne a sebesség fokozására, hanem a folyamatos úszás időtartamának növelésére fektessük. Idősebb korban, esetleg nagy súlyfelesleg esetén vagy szív- és érrendszeri szövődményeknél is használhatjuk a víz jótékony hatásait, gyógytornász által vezetett, víz alatti torna keretében.

### **Futás, gyaloglás**

A könnyű, laza kocogás minden olyan diabéteszesnek ajánlható, akinek nincs 15-20 kg-nál több súlyfeleslege, és vércukorszintje nem mozog nagy határok között. A futás nagy előnye, hogy ismert, természetes mozgás, a megfelelő futócipőn kívül (de az fontos!) különösebb eszközt nem igényel.

A gazdaságos futóstílus a sarokra érkezés és onnan előre gördülve a lábujjakról való elrugaszkodás. Tehát ne a lábujjakon fussunk, mert így előbb utóbb túlterheljük a lábszár izmait, és nagyon hamar elfáradunk. Vállunkat leengedve, egyenes háttal kocogjunk, így légzésünk is jobb hatásfokú lesz.

A kocogást mindig előzze meg egy 5-10 perces bemelegítés, amelynek során átmozgatjuk az ízületeket, elkezdjük dolgoztatni izmainkat, fokozatosan növeljük pulzusunkat. Így felkészítjük szervezetünket egy nagyobb terhelésre.

Néhány gyakorlat: légző gyakorlatok, vállkörzések, karkörzések, törzsdöntések, futóiskola: sarokemeléssel futás, térdemeléssel futás, nyújtó gyakorlatok, mely során nyújtjuk a combfeszítő, csípőhajlító izmokat, a hátizmokat, a mellkas- illetve a vállizmokat.

Első alkalommal nem kell a folyamatos futásra törekednünk, nyugodtan közbeiktathatunk rövidebb sétákat. Hetente legalább 3-4 alkalommal menjünk kocogni, és fokozatosan igyekezzünk a sétálós szakaszokat rövidíteni, majd elhagyni.

Ha már gond nélkül tudunk folyamatosan 30 percet futni, s a pulzusunk a célzónán belül van, emelhetjük a futás időtartamát. Hisz ne feledjük, a hatékony zsírégető edzés legkevesebb 60 perc!

A hangsúly a pulzusunkon, és a célzónában eltöltött időn van! Futás közben, vagy utána, ne feledkezzünk meg a folyadékpótlásról! Az edzést kövesse 5-10 perc aktív levezetés, amely során pulzusunk 100 ütés/perc körüli érték felé közelít. Tehát fokozatosan csökkentsük a futás iramát, esetleg gyalogoljunk! Végezetül végezzünk statikus nyújtó gyakorlatokat. Fektesünk hangsúlyt a combfeszítők, csípőhajlító, térdhajlító, vádli, hát-, váll-, mell- és nyakizmok nyújtására. Ezek a gyakorlatok nem időigényesek, de izmaink meghálálják a gondoskodást!



Ha nagy súlyfelesleggel rendelkezünk, a futás helyett gyalogoljunk! A kicsit nagyobb irammal végzett gyaloglás során is megemelkedik a pulzusunk, ugyanakkor kíméljük ízületeinket. A várt hatás (fogyás) ugyanúgy elérhető!

### **Kerékpározás**

Szükségünk van egy megbízható, kényelmes bringára, a piacon bőséges kínálatot találunk. Ha fiatalok vagyunk és elsősorban az erdőben, mezőkön szeretünk bicajozni, akkor a hegyi kerékpárt választjuk. Ha a városban, aszfaltos vagy murvás utakon szeretünk közlekedni, erre egy komfortosabb, de ugyanúgy váltóval felszerelt, könnyen kezelhető túrakerékpárt választunk. Ezek a bringák a szabadidő kellemes eltöltésére tervezett, kényelmes üléspozíciójú kerékpárok.

Építésüknél elsődleges cél, hogy a kerékpáros menet közben anélkül tudjon nézelődni, beszélgetni, hogy a fejét fel kelljen emelnie, s üléspozíciót kelljen váltania. Valamint, hogy a túra befejezése után a nyaka, csuklója, dereka ne fáradjon el. A kerékpárok sárvédővel, csomagtartóval, kítámasztóval felszereltek.

Ez a mozgásforma ajánlott mindenkinek, aki szeretné szabad idejét a szabadban kényelmes és egyben dinamikus kerekezéssel tölteni.

### **Aerobik, kondicionáló torna**

Rendkívül széles a hazai fitness termek szolgáltatásainak skálája. A kezdő "aerobikos" elindulásához szeretnék egy kicsit segíteni, az egyes óratípusok ismertetésével.

Alakformáló óra: izmaink erősítését, izomzatunk definiáltságát fokozó gyakorlatokat végzünk az órán, használunk kisebb súlyzókat, gumiköteleteket. Ettől a típusú órától nem fogunk lefogni, de a fogyasztó programunk kitűnő kiegészítője. A heti 2 alakformáló edzés már megfelelő eredményt ad.

*Aerobik* alacsony intenzitással (low impact): az aerobikban alkalmazott lépésekből kombinációt építünk az óra folyamán, nem használunk futó-szökdelő elemeket. Az edzés közepes intenzitású, zsírégető tréning. Ajánlható a "táncosabb edzést" kedvelőknek!

*Step aerobik*: kiváló zsírégető edzés módszer. Egy kb. 15 cm magas step lépcsőn, különböző aplépésekből kombinációt "építünk".

Ha fogyni szeretnénk, bátran választhatjuk ezt a típusú órát, de kezdetben a kezdőknek szóló órára menjünk, a fokozatosság, s a helyes mozgástechnika elsajátítása miatt!

*Aero-kick-box, Box-aerobik*: a harcművészetek és az aerobik érdekes keveredése. Különböző ütések, illetve rúgásokat alkalmazunk. Itt nincs koreográfiaépítés, az óra egyszerű, könnyen követhető. Az intenzitás közepes, vagy magas, elsősorban állóképesség fejlesztésére használhatjuk. Az edzés hangulata





nagyon kellemes, bátran ajánlhatom. Mielőtt azonban belekezdenénk, célszerű végignézni egy edzést, hisz sokféle edzésmódszert alkalmaznak a tornatermekben.

Nagyon sok, az otthoni mozgást segítő videokazetta, CD van forgalomban. Nehéz tanácsot adni, hogy melyiket válasszuk. Ha futó edzésünket szeretnénk kiegészíteni, gyakorolhatunk izomerősítő programot kínáló kazettákra. Tartsuk szem előtt a fokozatosság elvét, nem kell egyből minden gyakorlatot ugyanolyan ismétlésszámmal végrehajtanunk, mint ahogy a kazetta diktálja. Próbáljuk meg elkerülni az erős izomlázatot, hisz ilyenkor a felszaporodott tejsav mellett az izom mikroszakadásos sérülései is bekövetkeznek. Ezt a fokozatosan növekvő terheléssel, a megfelelő bemelegítéssel és a nyújtó gyakorlatokkal elkerülhetjük.

Ha fogyni szeretnénk, válasszunk zsírégető programot. Otthon gyakorlás során azonban ugyanúgy ellenőrizzük pulzusunkat, még akkor is, ha az "edző" ezt nem kéri tőlünk!

#### **Összefoglalva:**

A 2-es típusú diabétesz kialakulásában lényeges a genetikailag rögzített hajlamosság. A genetikai hátteret egyelőre nem tudjuk befolyásolni. Azonban megfelelő életmód révén a betegség kialakulása időben mégis jelentősen késleltethető a fentiek figyelembevételével.



**Irodalom:**

1. Iwase M, Uchizono Y, Nakamura U, Nohara S, Iida M. Effect of exogenous cholecystokinin on islet blood flow in anesthetized rats. Regul. Pept. 2003;116:87-93

2. Lutt, W.W. Practice and principles of pharmacodynamic determination of HISS-dependent and HISS-independent insulin action: methods to quantitate mechanisms of insulin resistance. Med. Res. Rev. 2003; 23:1-14.

3. Porszasz R, Legvari G, Pataki T, Szilvassy J, Nemeth J, Kovacs P, Paragh G, Szolcsanyi J, Szilvassy Z. Hepatic insulin sensitizing substance: a novel sensorine mechanism increase insulin sensitivity in anaesthetized rats. Br J Pharmacol 139: 1171-1179, 2003.

4. Parker JO, Chiong MA, West RO, Case RB: Sequential alterations in myocardial lactate metabolism, ST segments, and left ventricular function during angina induced by atrial "pacing".

Circulation 1969; 40: 113-131.

5. Linhart JW, Hildner FJ, Barold SS, Lister JW, Samet P: Left heart hemodynamics during angina pectoris induced by atrial "pacing".

Circulation 1969; 40: 483-492

6. Helfant RH, Forrester JS, Hampton JR, Haft JJ, Kemp HG, Gorlin R: Coronary heart disease. Differential hemodynamic, metabolic, electrocardiographic effects in patients with and without angina pectoris during atrial "pacing".

Circulation 1970; 42: 601-610

7. Bahler RC, MacLeod CA: Atrial "pacing" and exercise in the evaluation of patients with angina pectoris.

Circulation 1971; 43: 407-419



8. Linhart JW: Atrial "pacing" in coronary artery disease, including pre-infarction angina and postoperative studies.

Am J Cardiol 1972; 30: 603-610

9. Kelemen MH, Gillilan RE, Bouchard RJ, Heppner RL, Warbasse JR: Diagnosis of obstructive coronary disease by maximal exercise and atrial "pacing".

Circulation 1973; 48:1227-1233

10. Thadani U, Lewis RJ, West RO, Chiong MA, Parker JO: Clinical, hemodynamic, and metabolic responses during "pacing" in the supine and sitting postures in patients with angina pectoris.

Am J Cardiol 1979; 44: 249-256

11. McCans JL, Parker JO: Left ventricular pressure-volume relationships during myocardial ischemia in man.

Circulation 1973; 48: 775-785

12. Opie LH, Owen P, Thomas M, Samson R: Coronary sinus lactate measurements in assesement of myocardial ischemia.

Am J Cardiol 1973; 32: 295-305

13. Brachfeld N: Characterization of the ischemic process by regional metabolism.

Am J Cardiol 1976; 37:467-473

14. Kugler G: Myocardial release of lactate, inosine, and hypoxanthine during atrial "pacing" and exercise-induced angina.

Circulation 1979; 59: 43-49



15. Parker JO, Ledwich JR, West RO, Case RB: Reversible cardiac failure during angina pectoris. Hemodynamic effects of atrial "pacing" in coronary artery disease.

Circulation 1969; 39:745-757

16. Khaja F, Parker JO, Ledwich RJ, West RO, Armstrong PW: Assessment of ventricular function in coronary artery disease by means of atrial "pacing" and exercise.

Am J Cardiol 1970; 26: 107-116

17. Mann T, Brodie BR, Grossman W, McLaurin LP: Effect of angina on left ventricular diastolic pressure-volume relationship.

Circulation 1977; 55: 761-766

18. Mann T, Goldberg S, Mudge GH Jr, Grossman W: Factors contributing to altered left ventricular diastolic properties during angina pectoris.

Circulation 1979; 59:14-20

19. Sasayama S, Nonogi H, Miyazaki S, Sakurai T, Kawai C, Eiho S, Kuwahara M: Changes in diastolic properties of the regional myocardium during "pacing"-induced ischemia in human subjects.

J Am Coll Cardiol 1985; 5: 599-606

20. Tennant R, Wiggers CJ: The effect of coronary occlusion on myocardial contraction.

Am J Physiol 1935; 112: H351-361

21. Tyberg JV, Yeatman LA, Parmley WW, Urschel CW, Sonnenblick EH: Effects of hypoxia on mechanics of cardiac contraction.

Am J Physiol 1970; 218: H1780-1788



22. Sonnenblick EH, Kirk ES: Effects of hypoxia and ischemia on myocardial contraction: alterations in the time course of force and ischemia-dependent inhomogeneity of contractility. *Cardiology* 1971/72; 56: 302-313

23. Amsterdam EA: Function of the hypoxic myocardium: experimental and clinical aspects.

*Am J Cardiol* 1973; 32: 461-471

24. Dwyer EM Jr.: Left ventricular pressure-volume alterations and regional disorders of contraction during myocardial ischemia induced by atrial "pacing".

*Circulation* 1970; 42: 1111-1122

25. Pasternac A, Gorlin R, Sonnenblick EH, Haft JI, Kemp HG: Abnormalities ventricular motion induced by atrial "pacing" in coronary artery disease

*Circulation* 1972; 45: 1195-1205

26. Arbogast R, Bourassa MG: Myocardial function during atrial "pacing" in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms: comparison with patients having significant coronary artery disease.

*Am J Cardiol* 1973; 32: 257-263

27. Parker JO: Atrial "pacing": "pacing" ventricular fiction curves. In: Grossman W. ed. *Cardiac catheterization and angiography*. Philadelphia: Lea and Febiger 1974:168-175

28. Case RB, Nasser MG, Crampton RS: Biochemical aspects of early myocardial ischemia.

*Am J Cardiol* 1969; 24: 766-775

29. Herman MV, Elliot WC, Gorlin R: An electrocardiographic, anatomic, and metabolic study on zonal myocardial ischemia in coronary heart disease.

*Circulation* 1967; 35: 834-876



30. Apstein CS, Deckelbaum L, Mueller M, Hagoplan L, Hood WB: Graded global ischemia and reperfusion: cardiac function and lactate metabolism.

Circulation 1977; 55: 864-872

31. Wiener L, Dwyer EM, Cox JW: Left ventricular hemodynamics in exercise-induced angina pectoris.

Circulation 1977; 55: 864-872

32. Parker JO, DiGiorgi S, West RO, A hemodynamic study of acute coronary insufficiency precipitated by exercise: with observations on the effects of nitroglycerin.

Am J Cardiol 1966; 17: 470-483

33. Poole-Wilson PA: What causes cell death? In: Hearse DJ, Yellon DM eds. *Therapeutic approaches to myocardial infarct size limitation*. New York: Raven Press, 1984:43-60.

34. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA: Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium.

Circulation 1986; 74: 1124-1136.

35. Reimer KA, Hill ML, Jennings RB: Prolonged depletion of ATP and the adenine nucleotide pool due to delayed resynthesis of adenine nucleotides following reversible myocardial ischemic injury in dogs.

J Mol Cell Cardiol 1981; 13: 229-239.

36. Swain JL, Sabina RL, Hines JJ, Greenfield JC, Holmes EW: Repetitive episodes of brief ischemia (12 min) do not produce a cumulative depletion of high energy phosphate compounds.

Cardiovasc. Res. 1984; 18: 264-269.



37. Reimer KA, Murry CE, Yamasawa I, Hill ML, Jennings RB: Four brief periods of myocardial ischemia cause no cumulative ATP loss or necrosis.

Am J Physiol 1986; 251: 1306-1315.

38. Murry CE, Richard VJ, Jennings RB, Reimer KA: Myocardial protection is lost before contractile function recovers from ischemic preconditioning

Am J Physiol 1991; 260: H796-804

39. Van Winkle DM, Thornton J, Downey JM: Cardioprotection from ischemic preconditioning is lost following prolonged reperfusion in the rabbit.

Coronary Art Dis 1991; 2: 613-619

40. Miura T, Ogawa T, Iwamoto T: Infarct size limiting effect of preconditioning: its duration and "dose-response relationship.

(Abstract) Circulation 1990; 83 (suppl III): 271

41. Li YW, Whittaker P, Kloner RA: The transient nature of the effect of ischemic preconditioning on myocardial infarct size and ventricular arrhythmia.

Am Heart J 1992; 123: 346-353.

42. Sack S, Mohri M, Arras M, Schwartz ER, Schaper W: Ischemic preconditioning - time course of renewal.

Cardiovasc Res 1993; 27: 551-554.

43. Li GC, Vasques BS, Gallagher KP, Lucchesi BR: Myocardial protection with preconditioning.

Circulation 1990; 82: 609-619.

44. Liu Y, Downey JM: Ischemic preconditioning protects against infarction in the rat heart.



Am J Physiol 1992; 263: H107-112

45. Yellon DM, Alkhuilaifi AM, Browne EE, Pugsley WB: Ischemic preconditioning limits infarct size in the rat heart.

Cardiovasc Res 1992; 26: 983-987.

46. Ovize M, Przyklenk K, Kloner RA: Preconditioning with one very brief episode of ischemia does not enhance recovery of function in peri-infarct tissue.

(Abstract) Eur Heart J 1992; 13(suppl): 438

47. Cohen MV, Liu GS, Downey JM: Preconditioning causes improved wall motion as well as smaller infarcts after transient coronary occlusion in rabbits.

Circulation 1991; 84: 341-349.

48. Cave AC, Hearse DJ: Ischemic preconditioning enhances postischemic function and reduces creatine kinase leakage in the rat heart even when used in conjunction with hypothermic cardioplegia

Circulation (Abstract) 1992; (suppl I) 31.

49. Cave AC, Collins CS, Downey JM, Hearse DJ: Improved functional recovery by ischaemic preconditioning is not mediated by adenosin in the globally ischaemic isolated rat heart.

Cardiovasc Res 1993; 27: 663-668.

50. Omar BA, Hanson AK, Bose SK, McCord JM: Reperfusion with pyruvate eliminates ischemic preconditioning in isolated rabbit heart: an apparent role for enhanced glycolysis.

Coronary Artery Dis 1991; 2: 799-804.

51. Sttelbergen C, Perlman ME, London RE, Murphy E: Mechanism of preconditioning: ionic alterations.

Circ Res 1993; 72: 112-125.





52. Ovize M, Przyklenk K, Hale SL, Kloner RA: Preconditioning does not attenuate myocardial stunning.  
Circulation 1992; 85: 2247-2254.
53. Shizukuda Y, Iwamoto T, Mallet RT, Downey HF: Hypoxic preconditioning attenuates stunning caused by repeated coronary artery occlusions.  
Cardiovasc Res 1993; 27: 559-564.
54. Shiki K, Hearse DJ: Preconditioning of ischemic myocardium: reperfusion-induced arrhythmias.  
Am J Physiol 1987; 253: H1470-1476
55. Hagar JM, Hale SL, Kloner RA: Effects of preconditioning ischemia on reperfusion arrhythmias after coronary artery occlusion and reperfusion in the rat.  
Circ Res 1991; 68: 61-68.
56. Végh L, Komori S, Szekeres L, Parrat JR: Antiarrhythmic effects of preconditioning in anesthetized dogs and rats.  
Cardiovasc Res 1992; 26: 487-495.
57. Lawson CS, Hearse DJ: Ischaemic preconditioning reduces rather than delays early ischaemia-induced arrhythmias in the isolated blood-perfused rat heart.  
(Abstract) J Mol Cell Cardiol 1992; 24 (suppl V): 588.
58. Wainwright CL, Parrat JR: Electrocardiographic and haemodynamic effects of myocardial preconditioning in pigs.  
(Abstract) J Mol Cell Cardiol 1990; 22 (suppl III): 77



59. Miyazaki T, Zipes DP: Protection against autonomic denervation following acute myocardial infarction by preconditioning ischemia.

Circ Res 1989; 64: 437-448.

60. De Fily DV, Chilian WM: Preconditioning protects coronary microvascular endothelial function.

(Abstract) Circulation 1991; 84: (suppl II):434.

61. Bauer B, Koner RA, Przyklenk K: Does "preconditioning" attenuate the loss of coronary vasodilator reserve following sustained ischemia/reperfusion.

(Abstract) Eur Heart J 1992; 13:(suppl): 245

62. Hearse DJ: Oxygen deprivation and early myocardial contractile failure: a reassessment of the possible role of adenosine triphosphate.

Am J Cardiol 1979; 44: 1115-1121.

63. Neely JR, Grotyohan LV: Role of glycolytic products in damage to the ischemic myocardium: dissociation of adenosine triphosphate levels and recovery of reperfused ischemic heart.

Circ Res 1984; 55: 816-824.

64. Hearse DJ, Humphrey SM, Bullock GR: The oxygen paradox and the calcium paradox: two facets of the same problem?

Cardiology 1978; 10: 641-668.

65. Avkiran M, Ibuki C: Reperfusion-induced arrhythmias: role for washout of extracellular protons?

Circ Res 1992; 71: 1429-1440

66. Matsuda N, Kuroda H, Mori T: Beneficial actions of acidotic initial reperfusion in stunned myocardium.



Basic Res Cardiol. 1991; 86: 317-326.

67, Liu GS, Thornton J, Van Winkle DM, Stanley AWH, Olsson RA, Downey JM: Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A<sub>1</sub> adenosine receptors in rabbit heart.

Circulation 1991; 84: 350-356

68, Toombs CF, McGee DS, Johnston WE, Vinton Johanson J: Myocardial protective effects of adenosine: infarct size reduction with pretreatment and continued receptor stimulation during ischemia. Circulation 1992; 86:986-994.

69, Thornton JD, Liu GS, Olsson RA, Downey JM: Intravenous pretreatment with A<sub>1</sub>-selective adenosine analogues protects the heart against infarction. Circulation 1992; 85: 659-665.

70, Locke-Winter CR, Winter CB, Nelson DW, Banerjee A: cAMP stimulation facilitates preconditioning against ischemia-reperfusion through norepinephrine and alpha<sub>1</sub> mechanism.

(Abstract) Circulation 1991; 84: (suppl): 433.

71, Shizukuda Y, Mallet RT, Lee S, Downey HF: Hypoxic preconditioning of ischaemic canine myocardium. Cardiovasc Res 1992; 26: 534-542.

72, Zhai X, Lawson CS, Hearse DJ: Are ischemia and hypoxia equivalent preconditioning stimuli in the isolated rat heart.

(Abstract) Circulation 1992; 86: (suppl I): 31.

73, Ovize M, Kloner RA, Hale SL, Przyklenk K: Coronary cyclic flow variations "precondition" ischemic myocardium.

Circulation 1992; 85:779-789.



74, Végh A, Szekeres L, Szilvássy Z, Parratt JR: Myocardial preconditioning in anesthetized dogs can be induced by rapid cardiac "pacing".

(Abstract) J Physiol 1992; 446: 218

75, Szilvássy Z., Udvary É., Szekeres L., Papp J.Gy.: Glibenclamide, a potassium channel blocker inhibits the protective effect of overpacing-induced preconditioning in conscious rabbits

Pharmacol Research 1992; 25: 173-174

76, Marber MS, Walker DM, Eveson DJ, Walker JM, Yellon DM: A single 5 minute period of rapid atrial "pacing" fails to limit infarct size in the in-situ rabbit heart.

Cardiovasc Res 1993; 27: 597-601.

77, Belardinelli L, Linded J, Berne R: The cardiac effects of adenosine.

Prog Cardiovasc Dis 1989; 32: 73-97.

78, Wyatt DA, Edmunds MC, Rubio R, Berne RM, Lasley RD, Mentzer RM: Adenosine stimulated glycolytic flux in isolated perfused rat hearts by A<sub>1</sub> receptors.

Am J Physiol 1989; 257: H1952-1957.

79, Kitikaze M, Hori M, Takashima S, Sato H, Kamada T: Augmentation of adenosine production during ischemia as a possible mechanism of myocardial protection in ischemic preconditioning.

(Abstract) Circulation 1991; 84:(suppl II): 306.

80, Auchampach JA, Gross GJ: Activation of ATP-dependent potassium (KATP) channels by adenosine: a possible mechanism for ischemic preconditioning in dogs.

(Abstract) Circulation 1992; 86:(suppl I): 345.



81, Schwartz ER, Mohri M, Sack S, Arras M: The role of adenosine and its A<sub>1</sub> receptor in ischemic preconditioning.

(Abstract) *Circulation* 1991; 84 (suppl II): 192

82, Van Winkle DM, Chien GL, Wolff RA, Soifer BE, Davis RF: Intracoronary infusion of R-phenylisopropyl adenosine prior to ischemia/reperfusion reduces myocardial infarct size in swine.

(Abstract) *Circulation* 1992; 86 (suppl I): 213

83, Murphy E, London RE, Vander Heide R, Steenbergen C: Role of adenosine in preconditioning in rat heart.

(Abstract) *Circulation* 1991; 84: (suppl II): 306.

84 Murry CE, Jennings RB, Reimer KA: Ischemic preconditioning slows energy metabolism and delays ultrastructural damage during a sustained ischemic episode.

*Circ Res* 1990; 66: 913-931.

85, Linden J: Structure and function of A<sub>1</sub> adenosine receptors.

*FASEB J* 1991; 5: 2668-2676.

86, Brechler V, Pavoine C, Lotersztajn S, Garbarz E, Pecker F: Activation of Na/Ca exchange by adenosine in ewe heart sarcolemma is mediated by pertussis toxin-sensitive G protein.

*J Biol Chem* 1990; 265: 16851-16855.

87, Kurachi Y, Nakajima T, Sugimoto T: On the mechanism of activation of muscarinic K channels by adenosine in isolated atrial cells. Involvement of GTP-binding proteins.

*Pflügers Arch* 1986; 407: 264-274.



88, Kirsch GE, Codina J, Birnmaumer L, Brown AM: Coupling of ATP-sensitive K channels to A<sub>1</sub> receptors by G proteins in rat ventricular myocytes.

Am J Physiol 1990; 259: H820-826.

89, MacDonald RL, Skerritt JH, Werz MA: Adenosine agonists reduce voltage -dependent calcium conductance of mouse sensory neurons in cell culture.

J Physiol (Lond) 1986; 370:75-90.

90, Romano FD, MacDonald SG, Dobson JG: Adenosin receptor coupling to adenylate cyclase of rat ventricular myocyte membranes.

Am J Physiol 1989; 257: H1088-1095.

91, Vander Heide RS, Reimer KA, Jennings RB: Adenosine mimics preconditioning and slows energy metabolism possibly by inhibiting the effects of endogenous catecholamines.

FASEB J 1992; 6: A-940.

92, Bolli R: Mechanism of myocardial stunning.

Circulation 1990; 82: 723-738.

93, Kimura Y, Iyengar J, Subramanian R, Cordis GA, Das DK:Preconditioning of the heart by repeated stunning: attenuation of post-ischemic dysfunction.

Basic Res Cardiol 1992; 87: 128-138.

94, Miura T, Goto M, Urabe K, Endoh A, Shimamoto K, Iimura O: Does myocardial stunning contribute to infarct size limitation by ischemic preconditioning?

Circulation 1991; 84: 2504-2512.



95, Matsuda M, Catena TG, Vander Heide RS, Jennings RB, Reimer KA: Cardiac protection by ischemic preconditioning is not mediated by myocardial stunning.

Cardiovasc Res 1993; 27: 585-592.

96, Yellon DM, Latchman DS: Stress proteins and myocardial protection.

J Mol Cell Cardiol 1992; 24: 113-124.

97, Currie WR, Karmazyn M, Kloc M, Mailer K: Heat-shock response in association with enhanced post-ischemic ventricular recovery.

Circ Res 1988; 63: 543-549.

98, Yellon DM, Pasini E, Cargnoni A, Marber M, Latchmann DS, Ferrari R: The protective role of heat stress in the ischaemic and reperfused rabbit myocardium.

J Mol Cell Cardiol 1992; 24:895-907.

99 Knowlton A, Brecher PCA: Rapid expression of heat shock protein induction in the rabbit after brief cardiac ischemia.

J Clin Invest 1991; 87: 139-147.

100, Yellon DM, Illodramitis E, Lathchman DS: Whole body heat stress fails to limit infarct size in reperfused rabbit hearts.

Cardiovasc Res 1992; 26: 342-346.

101. Thornton J, Striplin S, Liu GS, Downey JM: Inhibition of protein synthesis does not block myocardial protection afforded by ischemic preconditioning.

Am J Physiol 1990; 259: H1822-1825.



102, Heads RJ, Patel VC, Latchman DS, Yellon DM: Ischaemic preconditioning causes rapid elevation of 65 kDa stress protein in rabbit heart.

(Abstract) J Mol Cell Cardiol 1992; 24 (suppl I): 94.

103, Gross GJ, Auchampach JA: Blockade of ATP-sensitive potassium channels prevents myocardial preconditioning in dogs.

Circ Res 1992; 70: 223-233.

104, Auchampach JA, Grover GJ, Gross GJ: Blockade of ischemic preconditioning in dogs by the novel ATP dependent potassium channel antagonist, sodium 5-hydroxydecanoate (5-HD).

Cardiovasc Res 1992; 26: 1054-1062.

105, Thornton J, Downey JM: Blockade of ATP-sensitive potassium channels increases infarct size but does not prevent preconditioning in rabbit hearts.

Circ Res 1993; 72: 44-49.

106, Chi L, Uprichard ACG, Lucchesi BR: Profibrillatory actions of pinacidil in a conscious canine model of sudden coronary death. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 15: 452-464.

107, Végh L, Szekeres L, Parratt JR: Protective effects of preconditioning of the ischaemic myocardium involve cyclooxygenase products. Cardiovasc Res 1990; 24: 1020-1023.

108, Li Y, Kloner RA: Cardioprotective effects of ischaemic preconditioning are not mediated by prostanoids.

Cardiovasc Res 1992; 26: 226-231.

109, Végh L, Szekeres L, Parratt JR: Preconditioning of the ischaemic myocardium: involvement of L-arginine nitric oxide pathway. Br J Pharmacol. 1992; 107: 648-625.





110, Liu GS, Stanley AHS, Downey JM: Cyclooxygenase products are not involved in the protection against myocardial infarction afforded by preconditioning in rabbit.

Am J Cardiovasc Pathol 1992; 4: 56-63.

111, Patel VC, Woolfson RG, Singh KJ, Yellon DM: Ischaemic preconditioning is not prevented by inhibition of endothelium derived nitric oxide. (Abstract) J Mol Cell Cardiol 1992; 24 (suppl I): 152.

112. Sayegh AI, Ritter RC Cholecystokinin activates specific enteric neurons in the rat small intestine. *Peptides*. 2003 Feb;24(2):237-44.

113. Tolan I, Ragoobirsingh D, Morrison EY. The effect of capsaicin on blood glucose, plasma inzulin levels and inzulin binding in dog models. *Phytother Res*. 2001; 5:391-394.

114. Légrádi P. Tojás, táplálkozás egészség. E.P.E. –Maecenas könyvkiadó, Budapest 2001 ISBN 9632030478.

115. Joyeux-Faure M, Arnaud C, Godin-Ribuot D, Ribuot C. Heat stress preconditioning and delayed myocardial protection: what is new? *Cardiovasc Res*. 2003;60(3):469-77

116. Abete P, Cacciatore F, Ferrara N, Calabrese C, de Santis D, Testa G, Galizia G, Del Vecchio S, Leosco D, Condorelli M, Napoli C, Rengo F. Body mass index and preinfarction angina in elderly patients with acute myocardial infarction. *Am J Clin Nutr*. 2003 Oct;78(4):796-801.

117. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 317, 703-713 (1998).

118. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. ETDRS Investigators. *JAMA* 268, 1292-1300 (1992).



119. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. Lancet 354, 617-621 (1999).
120. Apelqvist, J., Bakker, K., van Houtum, W.H., Nabuurs-Franssen, M.H. & Schaper, N.C. International consensus and practical guidelines on the management and the prevention of the diabetic foot. International Working Group on the Diabetic Foot. Diabetes Metab Res. Rev. 16 Suppl 1, S84-S92 (2000).
121. Denke, M.A. & Pasternak, R.C. Defining and Treating the Metabolic Syndrome: A Primer from the Adult Treatment Panel III. 3, 251-253 (2001).
122. Eriksson, J. et al. Prevention of Type II diabetes in subjects with impaired glucose tolerance: the Diabetes Prevention Study (DPS) in Finland. Study design and 1-year interim report on the feasibility of the lifestyle intervention programme. Diabetologia 42, 793-801 (1999).
123. Harpaz, D. et al. Effects of aspirin treatment on survival in non-insulin-dependent diabetic patients with coronary artery disease. Israeli Bezafibrate Infarction Prevention Study Group. Am. J. Med. 105, 494-499 (1998).
124. Herman, W.H. & Eastman, R.C. The effects of treatment on the direct costs of diabetes. Diabetes Care 21 Suppl 3, C19-C24 (1998).
125. Lipsy, R.J. The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. J. Manag. Care Pharm. 9, 2-5 (2003).
126. Matthews, D.R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 28, 412-419 (1985).
127. Valle, T.T., Lindstrom, J., Eriksson, J.G., Uusitupa, M. & Tuomilehto, J. [Type 2 diabetes can be prevented by life style changes]. Duodecim 117, 1517-1518 (2001).



### 3. KUTATÁSI PROGRAM

#### **Szív és érrendszeri betegségek prevenciója és rehabilitációja turisztikai eszközökkel**

A tudományos program munkahipotézise: Endogén kardioprotektív és inzulin érzékenyítő mechanizmusok kiaknázásával elért multiplex prevenció a cukorbetegség és szövődményei, valamint az anyagcsere betegségekhez társult szív és érrendszeri megbetegedésekkel szemben turisztikai eszközökkel.

#### **Tudományos, gyakorlati megközelítés**

##### *Bevezetés*

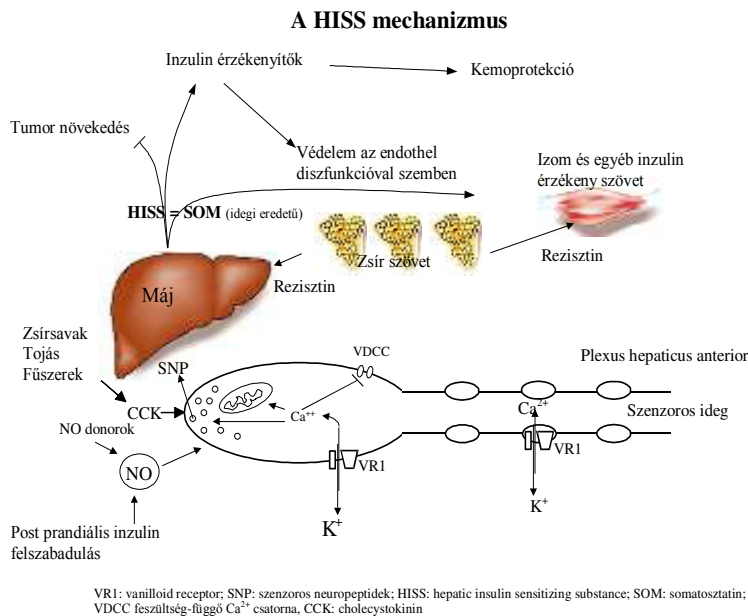
Az ischaemiás szívbetegség, a polineuropátia, a veseelégtelenség, az agyérbetegségek, a diabeteses szemlencse és retina betegségek a modern társadalmak megbetegedési illetve halálozási statisztikáinak élén állnak. Az említett megbetegedések metabolikus közös gyökerei az inzulin rezisztencia szindróma és a cukorbetegség. A cukorbetegség két fő típusából az I. típus, (korábban inzulinfüggő diabetes mellitus (IDDM, melynek lényege a pancreas beta sejt funkciózavara miatt az inzulin csökkent termelődése. Ez valamint az összes diabetes viszonylag kis részét érinti, szemben a jóval gyakoribb II. típusú diabetezzel (korábban nem inzulinfüggő diabetes mellitus: NIDDM), mely igazi népbetegség, és a szív és érrendszeri betegségek epidemiológiai szempontból döntő alapját képezi. Ezen utóbbi cukorbetegség fajtának a lényege a perifériás szövetek, elsősorban a harántcsíkolt izomzat és a zsírszövet inzulin érzéketlensége, mely természetesen beta sejt hiperszekrécióval nem kompenzálható. Fontos, hogy az inzulin rezisztencia valódi cukorbetegség nélkül is számos kardiovaszkuláris szabályozási zavar forrása, ezért az inzulin rezisztenciát a koszorúsérbetegség független rizikótényezőjének tekintjük. Az inzulin rezisztencia központi patofiziológiai jeletősége miatt kiemelten fontosak azok a preventációs megoldások, melyek révén a perifériás szövetek inzulin érzékenysége fokozható. Jelen program az inzulin érzékenység fokozása céljából elsősorban az endogén inzulin érzékenységet fokozni képes diétás, valamint mozgásterápiás eszközöket alkalmaz. Mindemellett, a program igen fontos eleme, hogy a betegség megelőző rendszerbe került betegek, illetve az egyes kardiovaszkuláris rizikófaktorok szempontjából különösen veszélyeztetett egyének betegségükről, annak patomechanizmusáról, az alkalmazott eljárások hatásmechanizmusáról, az alkalmazott preventációs és gyógyító eljárások tényeken alapuló medicina-beli értékeléséről igen részletes, a közismereti szintet messze meghaladó mértékű, információt kapnak.

**A hipotézis kifejtése**

*A program szempontjából kiaknázandó endogén inzulin érzékenyítő mechanizmusok*

Munkacsoportunk az elsők között ismerte fel, hogy fiziológias körülmények között az étkezés következtében olyan adaptációs mechanizmusok aktiválódnak, melyeknek eredményeként a szervezet inzulin érzékenysége fokozódik (Pórszász és munkatársai, 2002). Ezen folyamatok között szerepel a Lautt és munkatársai által először leírt HISS (hepatic insulin sensitizing substance) mechanizmus (Lautt és munkatársai, 1999), melynek

lényege, hogy étkezést követően a vércukorszint, illetve a következményes plazma inzulin szint emelkedése a májból egy HISS-nek nevezett anyagot szabadít fel, ami a jelentősen fokozza a perifériás szövetek inzulin érzékenységét. Eredményeink szerint a HISS felszabadulása a májhoz futó érzőrostok aktivációjához köthető. A HISS felszabadulásért felelős érzőrostok a plexus hepaticus anteriorban futnak, funkcionálisan ezen idegköteg capsaicinre érzékeny primér afferens rostjaihoz tartoznak, és a N. vagus



idegrostjaival érik el a májat. A rost aktiváció eredményeként (melyet a post-prandiális hiperinzulinémia vált ki) ezen rostok axon termináljaiból szenzoros neuropeptidok szabadulnak fel, melyek közül a somatostatintól bizonyítottuk, hogy a HISS hatás mediálásáért felelős. Jelenlegi ismereteink szerint maga az idegi eredetű somatostatint felszabadulását követően a keringésbe jut, és hormonszerűen hatva erősíti a perifériás inzulin hatásokat. Ez a perifériás hatás az inzulin receptorok által közvetített jelátviteli mechanizmusba avatkozik be; az eddig napvilágra került adatok szerint az inzulin receptor aktivációt követően a glükóz transzportban szerepet játszó több protein kináz (extracelluláris szignál-regulált kináz 1 and 2 (ERK 1/2) phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-K), Akt (protein kináz B) kinázok) aktiválódását, illetve indukcióját idézi elő a HISS mechanizmus stimulálása. Táplálkozás szempontból fontos, és jelenleg teljesen kiaknázatlan lehetőség, hogy a plexus hepaticus anteriorban futó szenzoros rostok aktivációját a duodenumba jutó tápanyag cholecystokinin (CCK) felszabadulás útján éri el. Tekintettel arra, hogy a CCK nagyfokú szerkezeti azonosságot mutat az antrális gyomor nyálkahártya sejtek által termelt gastrin-nal, nagyon valószínű, hogy a HISS mechanizmus már a gyomornedv elválasztás gastrikus fázisában beindul, az intestinálisban pedig csak erősödik. A gastrin szerepére vonatkozó feltételezéseink



azonban még megerősítésre szorulnak. A CCK HISS mechanizmusban betöltött szerepét azonban saját eredményeinken túl nagymértékben támogatja, hogy a gastrointestinális rendszerben a CCK neurális NO release-t okozó hatása többszörösen bizonyított (Saylegh és munkatársai, 2003; Iwase és munkatársai, 2003), ahhoz pedig szintén nem fér kétség, hogy a HISS mechanizmus iniciális szenzoros-effektor kulcslépése nitrogén (Lautt, 2003; Pórszász és munkatársai, 2003). A fentiek szerint azok a táplálékok/táplálékkiegészítők, melyek a plexus hepaticus ant. szenzoros rostjait aktiválják, endogén inzulin szenzitivizáció révén alkalmasak lehetnek mind a II-es típusú diabetes prevenciójára, mind pedig a fennálló diabetes mindkét típusában a gyógyszeres/hormon szubsztitúciós terápia hatékonyságának javítására. Természetesen, a CCK fiziológias HISS „releaser” hatásainak tükrében sajátos, újszerű megvilágításba kerül Légrády és munkatársai azon étrendi javaslata, miszerint a mindennapi táplálékaink között a kontrollált tojásfogyasztásnak kardiovaszkuláris preventív hatása lehet (1. ábra).

### **A szív ischaemiás adaptív mechanizmusai**

Ebben a fejezetben kívánjuk összefoglalni a prekondicionálásról, mint a jelenleg ismert legfontosabb endogén kardioprotektív mechanizmusról rendelkezésre álló, prevenció program számára hasznosítható ismereteket.

#### *Frekvenciaterheléssel kiváltott myocardialis ischaemia emberen*

Az elektrofiziológiai laboratóriumban a gyors - főként pitvari vagy jobb kamrai - "pacing" a hetvenes évek eleje óta bevált, jól kontrollálható és reprodukálható módszerként használatos coronaria betegek akut myocardialis ischaemia provokálására. Az alkalmazott frekvencia illetve a "pacing" időtartamának függvényében különböző súlyosságú mellkasi fájdalom jelentkezik, a testfelszíni EKG ST szakaszának eleváció/depressziójával, metabolikusan jellemző az ischaemiás myocardium tejsav produkciója valamint hemodinamikailag a bal kamrai végdiastolés nyomás (LVEDP) emelkedése illetve a bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) csökkenése.

*A "pacing" okozta mellkasi fájdalom.*

Számos munka állásfoglalása szerint a "pacing" indukálta mellkasi fájdalom specifikus módon utal a fennálló coronaria betegségre (4-9), ill a többi paraméter (ST szegment változások, LVEDP emelkedés, LVEF csökkenés) változását is a mellkasi fájdalom megjelenésének tükrében értékelték (4,10,11,15-18). Mások szerint a mellkasi fájdalom - noha érzékenyen utal a myocardialis ischaemiára,



nem tekinthet\_ specifikus klinikai markernek, hiszen a betegek tekintélyes hányada nem tud drimínálni a valódi mellkasi fájdalom illetve a "pacing" okozta palpitáció között.

#### *A frekvenciaterheléssel indukált ST szegment eleváció*

A "pacing" indukálta myocardialis ischaemia egyik legelfogadottabb elektrokardiográfiai jellemzője a testfelszíni EKG ST eleváció/depressziója. Néhány munka imponáló párhuzamosságot talált a "pacing" indukálta ST eleváció és a mellkasi fájdalom jelentkezése között a "pacing" alatt (5), mások szerint a "pacing" alatti ST szegment eleváció/depresszió, mint ischaemiás marker specificitása és szenzitivitása egyaránt kérdéses (9). Mivel a "pacing" - akár pitvari, akár kamrai - önmagában okozhat ST szegment változásokat, talán megbízhatóbb eredményeket szolgáltatnak azok a munkák, ahol a "pacing" utáni ST változásokat értékelik (4,27).

#### *A frekvenciaterheléssel kiváltott myocardialis ischaemia és a tejsav produkció*

A "pacing" okozta ischaemia anaerob glikolízist eredményez az ischaemiás szövetben, minek következtében a coronaria vénákban a tejsav szint növekszik változatlan szisztémás artériás tejsav szint mellett (12-14,28-30). Míg fiziológias körülmények között a myocardium extrahálja a tejsavat, az ischaemiás myocardiumra a tejsav produkció jellemző. Nagyszámú irodalmi adat szól amellett, hogy tejsav produkció megtalálható a legtöbb coronaria betegségben szenvedő betegnél frekvenciaterheléssel indukált myocardialis ischaemia során (4,10,11,14). Ezen tanulmányokban azonban mindig előfordulnak esetek, amikor a tejsav produkció nem detektálható. Ennek valószínű oka, hogy a tejsav meghatározás alapjául szolgáló coronaria sinus vérminták gyűjtése nem a megfelelő időpontban történik - amikor is a legnagyobb a tejsav efflux - valamint lehetséges, hogy a coronaria sinusban az ischaemiás területekről elfolyó vér keveredik a nem ischaemiás területekről jövő vénás vérrel.

#### *A "pacing" indukálta myocardialis ischaemia és a bal kamrai funkció.*

Az LVEDP anginás roham alatti növekedése régóta ismert (2,5,15,31,32). Amikor az anginás rohamot pitvari vagy jobb kamrai frekvenciaterheléssel provokálják, az LVEDP számottevő növekedése a mellkasi fájdalom megjelenéséhez kapcsolható, és általában a "pacing" fájdalom miatti megszakítása utáni másodpercekben maximális (4,10,11,15-18). Az ischaemia indukálta LVEDP emelkedés mellett az



LVEF 10%-ot meghaladó csökkenését valamint a szegmentális falmozgászavarokat számos állatkísérletes és klinikai megfigyelés alapján szintén a "pacing" okozta ischaemia klasszikus indikátorainak tekintik (22-26).

#### *A prekondicionálás*

A legutóbbi időkig általános volt a felfogás, hogy az ismétlődő ischaemiás inzultusok myocardiumot károsító hatása kumulálódik, és az egyébként reverzibilis károsodások - amennyiben bizonyos időn belül ismétlődnek - akár myocardialis infarktushoz is vezethetnek "stuttering infarction" (33). Az elmúlt mintegy két évtizedben azonban beigazolódott, hogy a valóság egészen más. A szív sokkal inkább képes rövid ischaemiás epizódok során gyorsan adaptálódni az ischaemiához, mintsem szenzitizálódni azzal szemben és ennek az adaptációs mechanizmusnak köszönhetően a myocardium védetté válik egy egyébként halálos ischaemiás inzultussal szemben. Ez az endogén kardioprotektív mechanizmus - melyet Murry és Jennings "prekondicionálás"-nak nevezett el (34) - nyújtja a jelenleg ismert leghatásosabb védelmet a regionális myocardialis ischaemia okozta nekrozissal szemben.

#### *Az ischaemiás prekondicionálás felfedezése*

1981-ben Reimer és munkatársai (35) észrevették, hogy ischaemiás inzultust követően az ATP reszintézise rendkívül lassan megy végbe, minek alapján felvetődött, hogy rövid időn belül ismételt ischaemiás epizódok kumulatív sejtkárosodáshoz vezethetnek. A kísérletek során azonban mást tapasztaltak; egy iniciális 10, illetve 12 perces ischaemiás epizódot követően további, hasonló időtartamú ischaemiás periódusok során semmiféle addicionális ATP depléció nem volt (36, 37). Kiderült, hogy a kezdeti ischaemiás stimulus után a második, harmadik, illetve negyedik ischaemiás periódus alatt az ATP depléció sebessége drámai módon csökkent. Ezek alapján vizsgálta meg Murry, Jennings és Reimer (34), hogy a feltételezett protektív mechanizmus, amely az egymást röviddel (5-12 perc) követő ischaemiás epizódok alatt az ATP depléció gátlását eredményezi, perzisztál-e hosszabb ideig és képes-e egy vagy több rövid, iniciális ischaemiás expozíció után védelmet nyújtani egy hosszabb, egyébként életveszélyes coronaria okklúzióval szemben. Az 1986-ban elvégzett kísérlet eredménye meggyőző volt: négy rövid (öt perces), öt percenként ismételt r. desc. ant. a. coronariae sin. (nemzetközi konvenció alapján LAD) okklúzió után ugyanazon coronaria 40 perces okklúziója a bal kamrai myocardium 7%-os infarceálódásához vezetett, a kontroll okklúzió (nem voltak előzetes rövid okklúziók) okozta 40%-os infarktussal szemben (34). Ezt a módszert, miszerint bevezető reverzibilis ischaemiás inzultusokkal a myocardium toleranciája egy rákövetkező életveszélyes ischaemiás stimulussal szemben fokozható, a szerzők "ischaemiás prekondicionálásnak" nevezték el.



#### *A prekondicionálás indukálta kardioprotektív hatás időtartama*

A rövid coronaria okklúzióval történt prekondicionálás egy rákövetkező hosszabb okklúzió okozta infarktussal szembeni protektív hatása prekondicionáló ischaemiát követő reperfúzió folyamán viszonylag gyorsan elmúlik. Kutyaiban két órás reperfúzió alatt biztosan megszűnik, nyúlón Van Winkle és munkatársai (39) azt találták, hogy a prekondicionálás védő hatása 30 perc után még biztosan megvan, Miura és munkatársai (40) szerint azonban már megszűnik. Patkányban az infarktussal szembeni védő hatás tartama az egy órát biztosan nem haladja meg (41). A prekondicionálás protektív hatásának kinetikai elemzése során - a hatás átmeneti jellege miatt - különösen fontos a prekondicionálás reiniciálhatóságának a kérdése. Sack és munkatársai (42) szerint a prekondicionálás újbóli provokálása nem lehetséges közvetlenül a megelőző prekondicionáló hatás lezajlása után. Ez a jelenség a prekondicionálás ischaemiás szívbetegségben szenvedőkön történő klinikai hasznosítása során fontos lehet, mivel egy már felhasznált prekondicionálás "kvóta" esetén nincs védelem infarktussal szemben.

#### *A prekondicionáló ischaemiás inzultus küszöbértéke*

A jelenséget először leíró közlemény (34) szerint négy, egyenként 5 perces LAD okklúzió szükséges az "in situ" kutyaszív prekondicionálásához. Néhány évvel később Li és munkatársai (43) azt találták, hogy egyetlen 5 perces ischaemiás epizód ugyanolyan antiischaemiás hatást indukál, mint hat vagy éppenséggel tizenkettő. Nyúl esetében egyetlen öt perces stimulus ugyanolyan hatásosnak tűnik, mint a többszörös expozíció (39,40), ugyanakkor két perces epizódok nem hatásosak (39). Liu és Downey (44) szerint patkányban legalább háromszori 5 perces prekondicionáló stimulus szükséges az antiischaemiás hatás indukálásához, egyetlen öt perces epizód hatástalan, Yellon és munkatársai (45) szerint azonban hatásos. Mások munkája alapján kétszeri 3 perces coronaria okklúzió is elegendő a patkányszív prekondicionálásához (41). Kutyaiban a legkisebb ischaemiás behatás, amely prekondicionálást eredményezett; egyetlen 2,5 perces coronaria okklúzió volt (46). Ezen adatok alapján úgy tűnik, hogy a kardioprotektív hatás kiváltásához szükséges "ischaemiás küszöb inzultus" súlyossága állatfajonként, sőt adott fajon belül törzsenként is változó.

#### *Az ischaemiás prekondicionálás kardioprotektív hatás spektruma*

A prekondicionálás antiischaemiás hatásának megítélésénél az a klasszikus módszer, hogy meghatározzák; vajon a bevezető rövid ischaemiás inzultus csökkenti-e egy rákövetkező hosszabb coronaria okklúzió okozta infarktus nagyságát a prekondicionálásban nem részesült kontrollhoz képest. A myocardialis ischaemia/reperfúzióknak azonban egy sor más, hemodinamikai és elektrofiziológiai





következménye is van, mint például a kontraktilitás csökkenése illetve az arrhythmia precipitáció, így valószínűtlennek látszott, hogy a prekondicionálás indukálta protektív hatás egyedül a myocardialis nekrosis késleltetésében jutna kifejezésre.

#### *A prekondicionálás hatása a postischaemiás kontraktilis funkció helyreállítására*

A prekondicionálás hatására nemcsak a coronaria okklúzió okozta infarktus nagysága csökken, hanem a postischaemiás kontraktilis funkció helyreállása is gyorsabb, mind coronaria okklúziót (47), mind pedig globális ischaemiát (48-51) követően. Az eddigi vizsgálatok azonban nem tisztázták, hogy a prekondicionálás postischaemiás kontraktilis funkció-t javító hatása mennyiben tulajdonítható a citoprotektív hatásnak. Az ischaemia hatására nekrotizált terület csökkenése prekondicionált állapotban kétségtelen tény, ami arra utal, hogy az infarktus kiterjedésének csökkenése alapja lehet a kontraktilis funkció javulásának. Ezt az elképzelést támogatja az is, hogy különféle globális ischaemia modelleken a prekondicionálás hatására a sejtkárosodást jelző enzimkiáramlás mindig csökkent (48,49). Nem eldöntött az sem, hogy a prekondicionálás protektív hatása "stunning" - ban érvényesül-e, mivel nagyon kevés közlemény szól arról, hogy a prekondicionálás okoz-e kontraktilitás javulást olyan diszkrét ischaemiás inzultust követően amikor még biztosan nincs nekrosis (51,52).

#### *A prekondicionálás antiarrhythmias hatása*

Elsőként Shiki és Hearse (54) számoltak be az ischaemiás prekondicionálás antiarrhythmias hatásáról. Olyan ischaemiás inzultus reperfúziós arrhythmiaikkal szembeni védő hatását írták le, amely önmagában is arrhythmogén volt. Azóta Hagar és munkatársai megerősítették Shiki és Hearse eredményeit azzal a különbséggel, hogy rövidebb, "sui generis" arrhythmogén hatástól mentes prekondicionáló ischaemiás inzultust használtak (55). Végh és munkatársai (56) patkányban és kutyában egyaránt bizonyították a coronaria okklúzióval történt prekondicionálás reperfúziós kamrafibrillációval szembeni markáns protektív hatását. Bizonyítást nyert az is, hogy a prekondicionálás a reperfúziós arrhythmiaikkal mellett az ischaemia okozta szívritmuszavarokkal szemben is hatásos védelmet nyújt kutyában (41,56), patkányban (56,57) valamint sertésben (58). Ezekben az esetekben is, csakúgy mint a reperfúziós arrhythmiaikkal szemben, a védelem inkább az arrhythmia súlyosságának mérséklését jelenti, mint az arrhythmia incidenciájának gátlását (41,56,57).

#### *A prekondicionálás és a szív autonóm beidegzése és érrendszere*



A myocardialis ischaemia/reperfúziós károsodások nemcsak a myocardiumot, hanem a patofiziológias folyamatok a vegetatív és intrinszik neuronokat, illetve coronariákat is érintik. Shiki és Hearse (54) szerint a prekondicionáló ischaemia depletálja a szív "at risk" területén a katecholaminerg neuronokat, ami hozzásegítené a myocardiumot a röviddel ezután fellépő jóval súlyosabb ischaemiás károsodások átvészeléséhez. Ez az elképzelés azonban nem nyert egyértelmű megerősítést a későbbiekben, sőt, Miyazaki és Zipes (59) kimutatták, hogy kutyában a prekondicionálás egyenesen hozzájárul az elhúzódó ischaemiás id\_szakok alatt a szimpatikus és paraszimpatikus reflexfolyamatok intaktóságának megőrzéséhez. Ellentmondó adatok láttak napvilágot azzal kapcsolatban is, hogy a prekondicionálás miként befolyásolja a coronaria funkciót, illetve a vasodilatátor rezervet ischaemiát követően (60,61).

#### *A prekondicionálás "alternatív" módszerei*

A prekondicionálás indukálásának klasszikus módszere, hogy egy vagy több rövid coronaria okklúzió/reperfúziós periódus előz meg egy hosszabb, önmagában életveszélyes ischaemiás inzultust. Az ischaemia oxigén deficitet hoz létre (62) valamint az anaerob metabolizmus különféle produktumainak, mint pl. tejsav, protonok, anorganikus foszfát ill adenzin, akkumulálódását (63). Az ischaemiát követő reperfúzió pedig oxidatív stresszt eredményez (64) és szintén rendkívül káros következményekkel jár, ami elsősorban a korábban extracellulárisan felhalmozódott ischaemiás metabolitok hirtelen "kimosásának" a következménye (65,66). Ezen metabolitok közül néhányról bebizonyosodott, hogy alkalmazásuk különféle prekondicionáló protokollok során némely esetben helyettesítheti a kezdeti ischaemiás inzultust az antiischaemiás hatás megtartása mellett. Az adenzin A<sub>1</sub> agonisták nyúlon a kémiai prekondicionálás kiváló eszközének bizonyultak; az antiischaemiás hatás egy 5 perces prekondicionáló ischaemiás stimulus hatásával volt egyenértékű (67-69). A "kémiai prekondicionálásra" az isoproterenol, illetve a forskolin is alkalmasnak bizonyult patkányszíven (70).

A hypoxiás perfúzió számos szerző szerint ugyanúgy indukál prekondicionáló hatást mint a rövid coronaria okklúziók (71, 72).

Ezen adatok nyomán a jelenség jobb klinikai adaptálhatóságát célozva Ovize és munkatársai (73) a coronaria endothel károsításával hoztak létre ciklikus coronaria áramlás változásokat, ezután pedig hosszabb coronaria okklúziót alkalmaztak. Ezekkel a kísérletekkel végsősoron az instabil anginát követő myocardialis infarktusz klinikai történéseit is modellezni szándékoztak. Endothel károsodás és fixált coronaria szűkület együttesen ciklikus coronaria áramlásingadozásokhoz vezet, ami a folyamatosan képződő és széteső thrombocytá aggregátumok következtében alakul ki. Harminc perces "cyclic flow" expozíció után végzett nekrotizáló coronaria okklúzió alapján azt találták, hogy a ciklikus coronaria áramlás változások prekondicionáló hatása egyenértékű volt négyszeri, egyenként három perces teljes prekondicionáló okklúzió protektív hatásával.



Sikeresnek bizonyultak azok a próbálkozások is, melyek során gyors kamrai "pacing" révén - a szívizom oxigénigényének drámai növelésével valamint a coronaria áramlás csökkentésével - hoztak létre prekondicionáló ischaemiát. Ez a beavatkozás jelentős védelmet nyújtott kutyán egy későbbi coronaria okklúzió okozta ST-szegment elevációval, valamint kamrai arrhythmiaikkal szemben (74), nyúlón pedig a prekondicionáló hatás az ischaemia okozta ST-szegment eleváció, illetve a kamrai refrakter periódus csökkenésének mérséklésében valamint a postischaemiás kontraktilis funkció gyorsabb helyreállításában nyilvánult meg (75). A prekondicionáló célzattal alkalmazott pitvari frekvenciaterhelés azonban nem védett a coronaria okklúzió okozta infarktussal szemben altatott nyúlón (76).

### **A prekondicionálás hatásmechanizmusairól alkotott elképzelések**

#### *Az adenozin hipotézis*

Egy sor kiváló munka hangsúlyozza az adenozin  $A_1$  receptoron kifejtett hatásának központi jelentőségét a prekondicionáló hatás létrejöttében. A myocardiumban rövid ischaemiás epizódok során adenozin szabadul fel (77), és  $A_1$  receptoron keresztül modulálja a szívizomrostok anyagcseréjét (78). Az adenozin protektív hatásához nem fér kétség, akár az ischaemiás inzultus előtt, akár reperfúzió során adagolják. Az adenozinnal, mint a prekondicionálás protektív hatásának mediátorával kapcsolatos első fontos információt Liu és munkatársai (67) szolgáltatták. Kimutatták, hogy nyúlón adenozin antagonistá felfüggesztette a prekondicionálás antiischaemiás hatását, ill akár maga az adenozin, akár szelektív adenozin  $A_1$  agonista képes a prekondicionáló inzultust szubsztituálni. Az adenozin  $A_1$  receptor antagonisták nemcsak akkor képesek a prekondicionáló hatást blokkolni, amikor a prekondicionáló rövid ischaemiás inzultus előtt adják őket, hanem amikor alkalmazásukra közvetlenül a hosszú (teszt) ischaemia előtt kerül sor. Ugyanezt találták, amikor a prekondicionáló ischaemiás inzultust maga az adenozin helyettesítette (68). A nem specifikus adenozin antagonistá 8-fenil-teofillin kutyában is felfüggesztette a prekondicionálás védő hatását (79) és az exogén adenozin ebben az állatfajban is prekondicionáláshoz hasonló antiischaemiás hatást hozott létre (80). Schwartz és munkatársai (81) ciklopentil-dipropilxantinnal, egy  $A_1$  receptor antagonistával kivédtek a prekondicionálás antiischaemiás hatását sertésen, de nem tudtak protektív hatást indukálni ciklohexil-adenozinnal ( $A_1$  agonista). Van Winkle és munkatársai (82) azonban sikeresen alkalmaztak szelektív  $A_1$  analógot (intrakoronáriásan) a prekondicionáló hatás "leutánzása" céljából sertésen. Ugyanakkor meggyőző adatok vannak arra nézve, hogy patkányban az adenozin nem jön szóba, mint a prekondicionáló hatás mediátora. Murphy és munkatársai (83) ugyan közölték, hogy a prekondicionálás mediálta postischaemiás kontraktilis funkció javulása BW-1433-mal, egy szelektív  $A_1$  antagonistával blokkolható, Cave és munkatársai (49) ezt nem erősítették meg. Annyi bizonyos, hogy patkányban az ischaemiás prekondicionálás eredményeként az infarktusos terület nagysága csökken (41,45) és az adenozin szintén képes az infarceált terület nagyságát csökkenteni (44), a prekondicionálás ezen hatása viszont adenozin receptor blokkolóval nem antagonizálható (44). Ennek alapján úgy tűnik, hogy míg a patkányszív ischaemia ellen védhető adenozinnal, a prekondicionáló hatás azonban nem foglalja magában az "adenozin mechanizmust".



Locke-Winter és munkatársai (70) munkája alapján valószínű, hogy patkányban a prekondicionáló antiischaemiás hatás létrejöttében inkább valamilyen adrenerg mechanizmus a döntő.

Azon kívül, hogy milyen trigger mechanizmus felelős a prekondicionálás antiischaemiás hatásának létrejöttéért, nem tisztázott az sem, hogy a kifejlődött hatás milyen effektor mechanizmussal működik. Az egyik - kezdeti - elképzelés az volt, hogy egy  $A_1$  receptor függő stimulált glikolitikus folyamat metabolikus alapon magyarázná a protektív hatást (78). Mások viszont kutyában a prekondicionálás kapcsán csökkentet glükogén és glükózbontást írtak le (84). Az adenosin  $A_1$  receptorokról kimutatták, hogy számos effektor rendszerrel állnak kapcsolatban. Az  $A_1$  receptorok stimulációja következtében csökken a foszfolipáz C aktivitás (85), aktiválódik a myocardiumban a szarkolemmális  $Na^+/Ca^{++}$  cseremechanizmus (86), aktiválódnak az acetilkolin (87) illetve az ATP szenzitív  $K^+$  csatornák (88), inaktiválódnak a feszültségfüggő  $Ca^{++}$  csatornák (89), valamint adenosin  $A_1$  receptor aktivációtól függően gátolható az adenilát cikláz (90) valamint a katecholamin felszabadulás (91).

### *"Myocardial stunning"*

A magyarra nehezen fordítható, de találó kifejezés azt jelenti, hogy rövid ischaemia/reperfúziós periódusok a szívizonban reverzibilis kontraktilis funkcióromlást okoznak (92). Ischaemia alatt az aktin-miozin ATP-áz aktivitás szignifikánsan csökkenti az intracelluláris ATP szintet, melynek regenerációja az oxidatív anyagcsere csökkenése miatt gátolt, ezért a "stunning" protektív hatását azzal magyarázták, hogy a kontraktilis funkció romlásával drámai módon csökken az oxigén/ATP felhasználás hosszantartó ischaemiás inzultus alatt (93). A "stunning" és a prekondicionáló hatás kinetikájának elemzése során azonban kitűnt, hogy a prekondicionáló hatás már elmúlt, amikor a kontraktilis funkció romlása még számottevő (92). Murry és munkatársai (38) szintén világos disszociációt mutattak ki a "stunning" és a prekondicionáló hatás időtartama között. A prekondicionáló hatás és a "stunning" mértéke szintén nem korrelál egymással. A hypoxiával, illetve ischemiával provokált prekondicionálás okozta "stunning" döntően különbözik, ugyanakkor a kétféle prekondicionálás antiischaemiás hatása egyforma (71), amellet "stunning"-ot nem okozó ischaemiás inzultusok képesek markáns antiischaemiás hatás indukálására (94). Az is bizonyítást nyert, hogy amennyiben a prekondicionáló inzultus okozta kontraktilitás csökkenést dobutaminnal antagonizálták, a prekondicionáló hatás változatlan maradt (95). Ezen adatok alapján úgy tűnik, hogy a "stunning" önmagában nem indukál prekondicionálást, valamint szükségtelen is a prekondicionáló hatás kialakulásához.

### *"Hő stressz" fehérjék*

Mind a "hő stressz", mind a myocardialis ischaemia stressz proteinek szintézisét eredményezi (96). A 70 kD stressz fehérje (HSP70), mint a prekondicionálás kardioprotektív hatásainak egyik



lehetséges mediátora különleges figyelmet kapott, ugyanis a fehérje mind patkányban (97), mind nyúlban (98) megnövelte a myocardium toleranciáját ischaemiával szemben. Természetesen itt is felmerültek ellentmondó adatok; kétségtelen, hogy a HSP70 mRNS az ischaemiás stressz felléptét követően 5 perc múlva már kimutatható, maga a szintetizált fehérje jelentősebb mennyiségben azonban csak órák múlva jelenik meg, amikor a prekondicionáló hatás már biztosan elmúlt (99). A képet tovább zavarja az is, hogy bár a hő stressz javítja a postischaemiás kontraktilis funkciót nyúlban, de nem véd az infarktussal szemben. Thornton és munkatársai (101) eredményei sem látszanak igazolni a prekondicionálás "heat stress" elméletét. A transzkripció és a transláció farmakológiai gátlása nem függesztette fel a prekondicionálás antiischaemiás hatását. Ennek alapján igen valószínűtlen, hogy a prekondicionálás kardioprotektív hatásának valamilyen "de novo" protein kulcsfontosságú mediátora lenne. Az persze nem zárható ki, hogy preszintetikus termékek posttranszlációs módosulása prekondicionáló hatásra vezetne antiischaemiás proteinek gyors "összeszerelődéséhez". Kimutatták, hogy rövid ischaemiás epizódok hatására rendkívül gyorsan megjelenik egy 65 kD stressz protein (102), azonban a párhuzamosság, illetve a kauzalitás ezen protein megjelenése, illetve a prekondíció között nem nyert bizonyítást.

#### *A prekondicionálás és az ATP szenzitív kálium csatornák*

A prekondicionálás "adenozin hipotézise" alapján valószínűnek tűnt, hogy az ATP szenzitív kálium csatornák ( $K_{ATP}$ ) aktivációja szóba jöhet a kardioprotektív hatás lehetséges effektor mechanizmusai között. Az adenzin  $A_1$  receptoron keresztül ugyanis nyitja a  $K_{ATP}$ -t (88). Ennek következtében rövidül az akciós potenciál, és a feszültség-függő  $Ca^{++}$  csatornákon keresztül csökken a befelé irányuló  $Ca^{++}$  fluxus. A  $K_{ATP}$  aktivátor szerek széleskörű kardioprotektív hatásokkal rendelkeznek; javul a postischaemiás kontraktilis funkció valamint csökken a hosszantartó coronaria okklúzió okozta infarktus nagysága.

Gross és Auchampach (104,105) írták le, hogy a glibenclamid illetve az 5-hidroxi-dekanoát ( $K_{ATP}$  blokkoló szerek) kivédik a prekondicionálás citoprotektív hatását, ugyanakkor patkányban és nyúlban a citoprotektív hatás megmarad glibenclamid elkezeltés után is (44,105). Regionális ischaemiában viszont a  $K_{ATP}$  aktivátorok arrhythmogénnek bizonyultak (106), ez pedig nehezen hozható összhangba a prekondicionálás antiarrhythmias hatásával (41, 55-57).

#### *A prosztanoidok és a nitrogén monoxid, mint a prekondicionálás lehetséges mediátorai*

Végh és munkatársai (107) kimutatták, hogy ciklooxygenáz gátlóval a prekondicionálás antiarrhythmias hatása gátolható. Li és Kloner (108) két évvel később viszont pontosan az ellenkezőjéről számoltak be. Végh és munkatársai (109) szerint az L-arginin-nitrogén monoxid rendszer farmakológiai gátlása a prekondicionálás reperfüziós arrhythmiaikkal szembeni protektív hatását felfüggeszti.



Hangsúlyozni kell azonban, hogy sem a prosztanoidokkal, sem a nitrogén monoxiddal kapcsolatban nincs adat arra nézve, hogy bármelyikük szóba jönne, mint a prekondicionálás citoprotektív hatásának a mediátora. Sem az aszpirin, sem a meclofenamat (mindkettő ciklooxygenáz gátló) nem blokkolja a prekondicionálás citoprotektív hatását (108,110). Ugyanezt találták az L-NAME-mel (L-arginin-nitrogén monoxid szintáz gátló) kapcsolatban is (111).

#### *A prekondicionáló hatás időtartamának megnövekedése*

A fenti, rovid távú endogen cardioprotekció – bár elméleti szempontból rendkívül izgalmas -, gyakorlati szempontból hasznosíthatatlan. Ennek két legfontosabb oka, hogy a protektív ghatás igen rovid. Az 1990-es évek közepén azonban igazolták, hogy megfelelő intenzitású ischaemiás stimulust követően a roved tartamú “klasszikus” prekondíció jelensége után kb. 24 órával egy késői ún. *2<sup>nd</sup> window of protection* alakul ki. Úgy tűnik, hogy ez késői protekció klinikailag is hasznosítható, sőt, tartósítható, ahol a rendszeres ischaemiás stimulus fizikai terheléssel érhető el, és megfelelő étrendi protokollok alkalmazásával a kialakult védelem következtében fatális myocardium ischaemiás epizód jóval ritkábban alakul ki (115, 116).

**“Running is better than a walk to beat heart attacks”** szabad fordításban: az intenzív testmozgás hatékonyabb a szívroham megelőzésében, mint az enyhe fizikai terhelés

A fenti mechanizmusok részletezése látszólag “steril” elméleti fejtegetésnek tűnik, a jelen program keretei között. Azonban éppen az a jelentőségük, hogy felhívják a figyelmet az endogen ischaemiás adaptáció sokrétű kiaknázhatóságára. A *The Times* magazine 2003. április 15-i számában a paragrafus címével azonos című közlemény jelent meg, amelynek leglényegesebb mondanivalója, hogy a roved ideig tartó, de intenzív fizikai terhelés (intenzív úszás, jogging, torna) jelentős mértékben csökkenti a súlyos szívbetegség kialakulásának valószínűségét. A magazine cikk döntő szakmai referenciája a Caerphilly Tanulmány eredménye. Ebben a vizsgálatban 2000 középkorú (életkori határok: 49-64 év) egészséges egyén vett részt. A 11 éves vizsgálat legfontosabb eredménye az volt, hogy a rendszeres intenzív testmozgás határozott védelmet nyújtott a szívroham megelőzésében, míg a mérsékelt – bár rendszeres – fizikai igénybevételnek nincs számottevő cardioprotektív hatása. Természetesen, ez a következtetés csak ez egyébként egészségesekre igaz, akik valamilyen – már fennálló szívbetegségben szenvednek, a hirtelen fizikai terhelés katasztrofális hatású lehet. A British Heart Foundation szakmai ajánlása a fenti megállapítással némiképp szemben – és magunk is ezt oszjuk inkább – a jelentős rendszeres terhelhetőséget a fokozatosság elve alapján kívánjuk elérni, és egyénre lebontva optimalizálni.



A későbbiekben részletezett program vezérelve kettős. Mind az anyagcsre, mind a szív ischaemiás adaptíve képességének, u.n. funkcionális tartalékainak maximális kiaknázásával biztosítani hosszútávú kardiovaszkuláris prevenciót mind a cukorbetegség, mind az ischaemiás szívbetegséggel szemben. Mindez mérsékelt testsúlycsökkentéssel párhuzamosan. Nem elhanyagolható az sem, hogy a fenti módszerekkel javítani kívánjuk a már kialakult betegségben a farmakoterápia hatékonyságát, elsősorban a betegek gyógyszerigényének csökkentése céljából.

A gyógyturizmus – ezen belül a termál turizmus – szolgáltatásainak kínálata meglehetősen egysíkú, gyakorlatilag a legtöbb szolgáltató ugyanazt kínálja; nem specifikált mozgásszervi betegségekre gyakorolt – leginkább csak marketing szinten megfogalmazott – jótékony hatás mellett a hegyvidéki fürdőhelyek tiszta levegőjét, illetve a szállodaipari szolgáltatásokat (masszázs, szauna, fitness termek, uszodák, szórakoztató, illetve kulturális programok) ajánlanak.

A jelen program tudományos prekonceptiója, egy eredeti – igen nagy jelentőségű - magyar felfedezés továbbfejlesztésére épül. Ez a felfedezés a szenzoros effektor működések feltárása, mely a múlt század közepén Jancsó Miklós akadémikus, a magyar farmakológia kiemelkedő alakja, illetve tanítványa, Szolcsányi János akadémikus, valamint fia Jancsó Gábor professzor, megalapozó munkásságához kötődik. A jelen program szakmai vezetői is ezen iskolából kerültek ki, és az elmúlt évtizedben a Debreceni Egyetemen a szenzoros effektor működések farmakológiai illetve egyéb gyógyászati kiaknázhatóságán dolgoztak.

A szenzoros effektor működés lényege, hogy a szervezetet behálózó érzőidegek rendszerének működése nem korlátozódik arra, hogy az idegek a legkülönbözőbb információkat a perifériáról a központi idegrendszer felé továbbítsák. A szenzoros rostok jelentős része – és ez a capsaicinre érzékeny szenzoros rostok esetében bizonyított leginkább – többféle effektor működést végez. Ennek lényege, hogy az érzőrostok aktivációjakor, ami a hőmérséklet emelkedésére, a szöveti pH csökkenésére, a rostok körüli  $K^+$  koncentráció emelkedésére, vagy különböző ligandok (capsaicin, resiniferatoxin) neurotranszmitterek – főként peptidek, illetve atípusos ingerület átvivő anyagok (pl nitrogén monoxid (NO) szabadulnak fel, melyek az idegek környezetében igen fontos – főként vasculáris – reakciókat indítanak el. A szenzoros effektor működés kapcsán azonban olyan anyagok is felszabadulnak, melyek az idegek aktivációjától távoli helyeken is hatnak. Utóbbi úgy lehetséges, hogy ezek az anyagok bejutnak a keringésbe, és hormonszerűen hatva képesek a legkülönbözőbb szervek illetve szervrendszerek működését befolyásolni. Ilyen anyag a szenzoros rostokból származó somatostatin, melynek szisztémás gyulladáscsökkentő hatását először Szolcsányi és munkatársai írták le (1998), illetve ilyen a szenzoros effektor működéshez kapcsolódó inzulin érzékenyítő hatás, melyet a pályázó munkacsoport írt le először (Pórszász és munkatársai, 2002, 2003, Szilvássy és munkatársai, 2006). Legújabb eredményeink szerint a szenzoros rostokból felszabadult és somatostatinként azonosított anyag nem somatostatin, hanem egy – a szenzoros idegekben jellemzően megtalálható somatostatin analóg, melynek hatás spektruma több

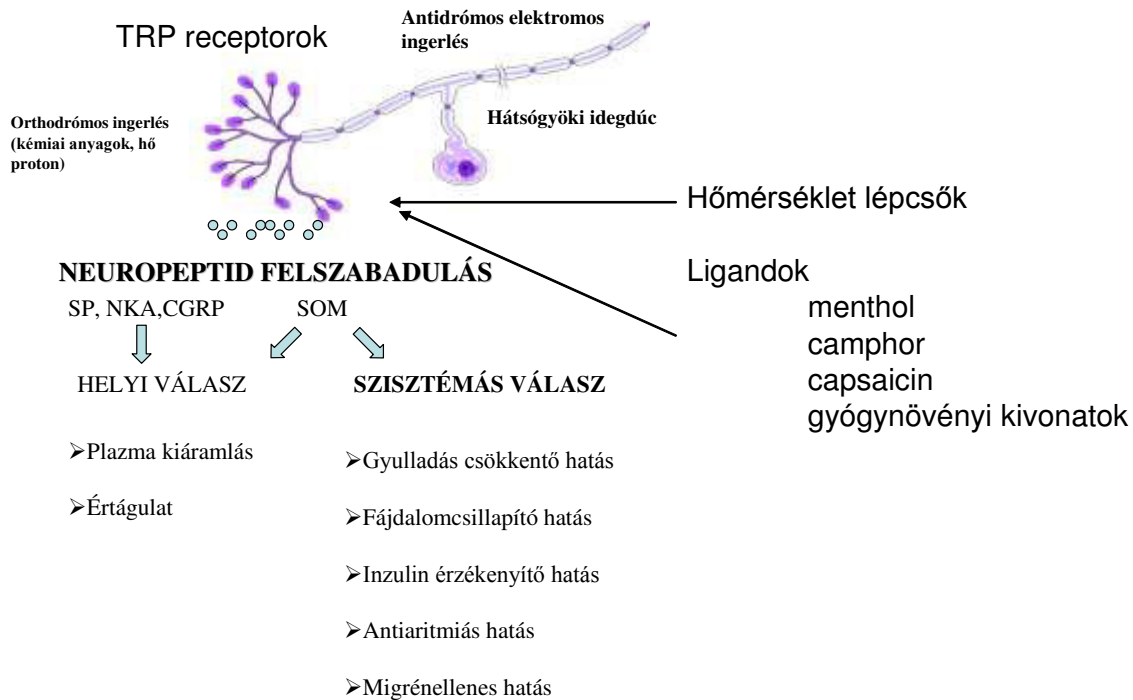


lényeges ponton különbözik a somatostatinétól. Ezek közül kiemelkedik, hogy ez az analóg nem rendelkezik a somatostatinra jellemző inzulin felszabadulási gátló hatással; ellenkezőleg, fokozza a perifériás inzulin érzékeny szövetek inzulin iránti érzékenységét (Szilvássy és munkatársai, 2006), ugyanakkor a somatostatinhoz hasonlóan jelentős gyulladáscsökkentő hatása van. A somatostatin mellett azonban számtalan más anyag is részt vesz a szenzoros effektor működések kivitelezésében, melyeknek lokális hatásait sem ismerjük pontosan, a szisztémásokról pedig alig vannak ismereteink.

A termál turizmus azért elsőrendű jelentőségű a szenzoros effektor mechanizmusok ipari hasznosítása szempontjából, mert ez az iparág honosította meg a hőreceptorokon keresztül történő egészségvédelem, illetve betegség megelőzés és terápia alapvető módszereit. Természetesen, ezeket a módszereket leginkább tapasztalati tényekre alapozva alkalmazzák, és – ami a hasznosítás szempontjából kiemelkedő jelentőségű – a jelen ismeretek alapján, kellő tudományos megalapozottság hiányában az alkalmazott módszereket nem lehet indikáció szerint lebontani, illetve a módszerek hatékonyságát kellő színvonalú klinikai vizsgálatokkal bizonyítani. A jelen pályázat szempontjából igen fontos, hogy a szenzoros rostok effektor működéséért felelős neurotranszmitter felszabadulás miként jön létre, illetve ez miként befolyásolható, főként olyan módszerekkel, melyek a termál turizmus kapcsán kivitelezhetők. A neurotranszmitter felszabadulásért felelős alapvető receptor a capsaicin receptor, melyet Vanilloid receptornak (VR1) is neveznek. Ez a receptor alapvetően egy hőérzékelő receptor,  $43^{\circ}\text{C}$  felett aktiválódik, de érzékeny számos ligantra, így capsaicinre is. Elektrofiziológiai sajátosságai alapján ez a receptor a TRP (transient receptor potential) típusú ioncsatornához tartozik, melyeknek több típusát azonosították. Ezek a receptorok a szenzoros rostokon egy receptor spektrumot alkotnak, melyek számos – csak részben feltárt - fiziológiai funkciója között igen jelentős, hogy az egyes TRP receptorok különböző hőmérsékleten aktiválódnak, ennek megfelelően a thermoregulációban feltehetően fontos szerepük van. Ráadásul, a különböző hőmérsékletre érzékeny TRP receptorok nem egyforma eloszlásúak a különböző rostokon, illetve különböző ligandokkal szembeni érzékenységük is jelentősen eltér (5). A legalacsonyabb hőmérsékleten aktiválódó ún. „cold” típusú TRP receptorok pl. érzékenyek mentholra, illetve camphorra, a magasabb hőmérsékleten aktiválódnak pl. capsaicinre. Arról azonban nincs adat, hogy az eltérő szenzoros rostpopuláció az eltérő receptorokon különböző szenzoros neurotranszmitterek útján eltérő jellegű effektor működést hoz-e létre, illetve ez a különbözőség a szisztémásan is ható szenzoros neurotranszmitterek szintjén igazolható-e. Ezeknek a kérdéseknek a tisztázása a program alapvető részéhez tartozik. Amit viszont a szenzoros effektor működésekről biztosan tudunk, nevezetesen, hogy a „cold” típusú TRP csatornák menthollal és camphorral aktiválhatók, és ehhez effektor funkció társul, legjobb tudomásunk szerint mindezt nem került semmilyen ipari hasznosításra. Úgyszintén kiaknázatlan az is, hogy a különböző hőmérsékleten aktiválódnak thermoszenzitív receptorok – feltételezhetően diverzifikált effektor hatású szenzoros transzmitter felszabadulás révén eltérő klinikai targetek szerint is megkülönböztethetők. A program során természetesen nem csak a hasznosítható tudományos kérdéseket kívánjuk tisztázni, hanem a Debreceni Egyetem klinikai hátterére építve prospektív, kontrollált klinikai vizsgálatokat is végzünk az egyes gyógyturisztikai szolgáltatások gyógyító hatásának pontos felmérésére.



## A szenzoros effektor mechanizmus elve



Adaptáció Szolcsányi és mtsai Hyperalgesia: Molecular Mechanism and Clinical Implications Progress in Brain Research and Management Vol. 30. 2004.

**1. ábra: A szenzoros effektor mechanizmus elve Szolcsányi és munkatársai eredményeinek továbbfejlesztésével.** A szenzoros rostok TRP receptor családjának különböző tagjai eltérő hőexpozíció, illetve különböző ligandok hatására aktiválódnak. Az aktiváció eredményeként különböző szenzoros neurotranszmitterek szabadulnak fel, melyek egy része lokálisan, más része szisztémásan effektor hatást mediál. A szisztémás válaszok terápiás kiaknázása a pályázat tudományos alapja. A „hőmérsékleti lépcsők”, illetve „ligandok” a terápiás kiaknázás konkrét megoldásait szemlélteti.

A fentiek alapján a program egy eredeti, magyar tudósok nevéhez kötődő alapvető jelentőségű felfedezés továbbfejlesztése nyomán specifikus, a magyar gyógyturizmus számára unikális szolgáltatási portfólió megteremtésének a lehetőségét jelenti, miszerint definiálni tudjuk, hogy milyen - a gyógyvíz kincsre épülő - kúra milyen betegcsoportban, milyen eséllyel képes egy betegség megelőzésére, vagy a kialakult betegség progressziójának a gátlására, esetleg milyen konvencionális terápia mellett gyorsítja a beteg gyógyulását. A fejlett vendéglátóipari környezet és a gyógyhotel millió pedig nagymértékben megteremti az egyes beavatkozások individualizálhatóságát.



A fenti megközelítés szerint termál terápiával kezelhető, illetve megelőzhető betegségek:

Inzulin rezisztencia, illetve II-es típusú cukorbetegség talaján kialakult szív és érrendszeri betegségek

Migrén

Asztma

### **A tervezett tevékenységhez kapcsolódó ágazati helyzetkép és módszertan**

Az Észak-Alföldi régió jelentős termál- és gyógyvízkinccsel rendelkezik. A régióban 209 db 30°C-nál melegebb vizet adó kút van, ez 16,2%-a a Magyarországon található termálvíz kutaknak. A régió jelenleg működő kútjainak mintegy 40%-a balneológiai célokat szolgál.

Mintegy félszáz fürdőhelye van a régiónak, ebből 29 helyen minősített gyógyvízzel rendelkeznek.

2007-2013 között jelentős, termál-és gyógyvízre alapozott turisztikai fejlesztések történtek a térségben, amelyek eredményeként a régió egészségturisztikai kínálata országos szinten is kiemelkedőnek mondható. Nemzetközileg a hévízi és fővárosi fürdők a legismertebbek, de a leglátogatottabb alföldi fürdő a régióbeli Hajdúszoboszló. A régióban több, külföldiek által is látogatott fürdőhely található (Hajdúszoboszló, Debrecen, Nyíregyháza, Cserkeszőlő). Az Észak-alföldi régiónak óriási az egészségturisztikai potenciálja, amit a régióban található nagy gyógyászati intenzitású termálvizek, az ország átlagánál fejlettebb, stabilabb egészségügyi intézmények valamint a javuló elérhetőség jelentenek.

Magyarország termálvíz kútjainak 16 százaléka (213 db) a régióban található. A legtöbb kút – 125 – Jász-Nagykun-Szolnok megyében lelhető fel, míg Hajdú-Bihar megye településein 64, Szabolcs-Szatmár-Beregben pedig 24 ilyen kút van. A gyógyászati hasznosítás azonban ennél már jóval szerényebb. A minősített gyógyvízzel rendelkező települések száma 34, közülük három – Debrecen, Hajdúszoboszló és Nyíregyháza – az Országos Gyógyhelyi és Gyógyfürdőügyi Főigazgatóság (OGYFI) országos törzskönyvi nyilvántartása alapján gyógyhely minősítésű.

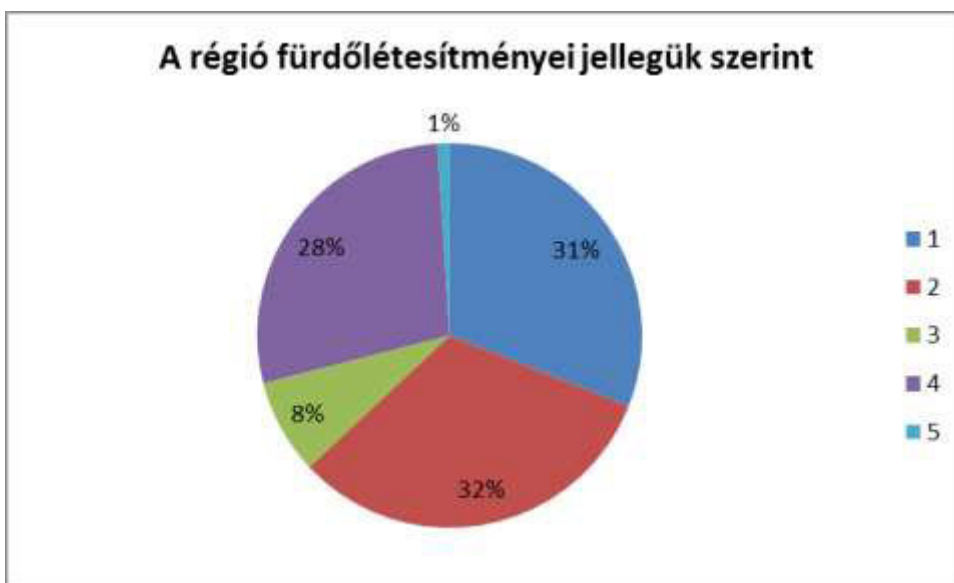
### **Termék/szolgáltatás csoportok**

TÁMOP-4.2.1.D-15/1/KONV-2015-0004

*Tudásgazdaságra építő, kreatív város-, és térségfejlesztés megalapozása a Debreceni Egyetem képzési és tudományos kapacitására építve felsőoktatási szolgáltatások kiterjesztése Kisvárda térségére*

A régió 44 településen található fürdőlétesítmény, 28 fürdőben gyógyvíz van, melynek nagy része rendelkezik az Észak-alföldi Termál Klaszter tagsággal. A fürdőlétesítmények jellegét tekintve a termál és a gyógy-jelleg dominál, emellett számos strandfürdő, illetve strandfürdőként is üzemelő gyógyfürdő van, ahol az élményjelleg is megtalálható.

A régió fürdőlétesítményei jellegük szerint



Az utóbbi évek támogatási forrásainak köszönhetően számos létesítmény komplex fejlesztéseket hajtott végre, melynek eredményeképpen a többfunkciós (egyszerre gyógy-, termál-, strand- és/vagy élmény) jellegű fürdők turisztikában betöltött szerepe erősödik.

A régió gyógy- és termálvíz kínálati oldala rendkívül széles spektrumot ölel fel a szolgáltatások, ezen belül a gyógy-szolgáltatások terén. A gyógy-szolgáltatások mellett a wellness, medical wellness, gasztronómiai, sport és egyéb szolgáltatások jelennek meg a régió gyógy- és termálfürdőiben.

A régió 58 fürdőlétesítménye közül 40 rendelkezik termál gyógymedencével, ami a gyógy-szolgáltatások nyújtása területén alapszolgáltatásnak tekinthető. A fennmaradó létesítmények élményfürdő és strandfürdő kategóriába tartozik.

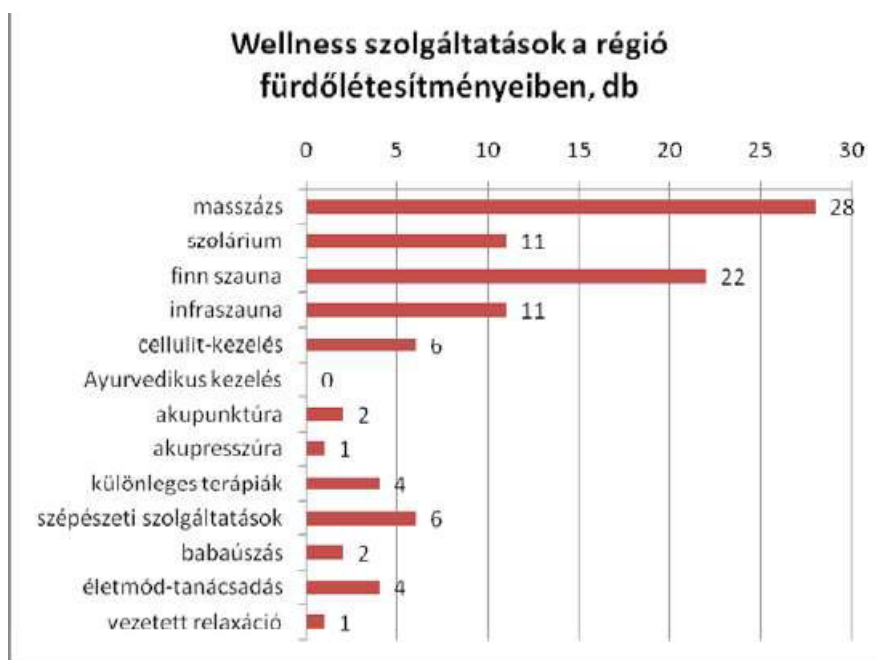
További jellemző szolgáltatás a víz alatti vízszugármasszázs, az orvosi gyógy-masszázs, vízben végzett csoportos gyógytorna, valamint a súlyfürdő. A gyógy-szolgáltatások legszélesebb skáláját a nemzetközi és az országos-regionális jelentőségű fürdők, valamint a gyógyszállodák biztosítják, melyek így területileg erős koncentrációt mutatnak.

A fenti jellemzőkből kitűnik, hogy a szolgáltatók a legnagyobb hangsúlyt a gyógy-szolgáltatásokra helyezik, az élményfürdők kivételével minden létesítmény rendelkezik termál gyógymedencével. A gyógy-szolgáltatások előtérbe helyezését elsősorban a kitermelt víz összetétele, gyógyhatása, gyógyászati célokra történő felhasználhatósága hívja életre, valamint a megjelölt célcsoport által támasztott igények. Ugyanakkor a gyógy-szolgáltatások többségének kialakítása költség- és szakértelem igényes, finanszírozhatóságát pedig az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) határozza meg.

Az egészségturizmus fejlesztése esetében a fürdők egészség-megőrzési és gyógyászati (bizonyítékon alapuló orvoslásra épülő) hasznosításától kezdve az innovatív, valamint költséghatékony orvosi kezelések turisztikai szolgáltatáscsomagban történő értékesítéséig nagy lehetőségek rejlenek. A szolgáltatók összefogása, a régió egészségturizmus nemzetközi márkájának kialakítása és a termék értékesítése, a nemzetközi standardoknak való megfelelés révén pozícióink megerősíthető és tovább javítható a nemzetközi piacon.



A wellness szolgáltatások esetében a legjellemzőbb szolgáltatás a masszázs és a szauna, emellett az infrasauna és a szolárium tekinthető elterjedt szolgáltatásnak. A wellness szolgáltatások terén a masszázs és a finn szauna a legelterjedtebb. A többi szolgáltatás kevés helyen jelenik meg, holott ezen a területen potenciálisan fejleszthető lehetőségekkel bír a régió, tekintetbe véve a wellness turizmus terjedését, az wellness-hétvégék országos népszerűségét az utazási piacon.



A **gasztronómiai szolgáltatások** közül a legtöbb szolgáltató a tájjellegű vendéglátást jelölte meg, mint nyújtott szolgáltatást, de emellett megjelenik a reformkonyha és a vegetáriánus kínálat is. Egyes szolgáltatók (pl. gyógyszállodák) táplálkozási tanácsadást is nyújtanak a fürdőlátogatók számára.

A **sportszolgáltatások** esetében a legtöbb fürdőlétesítményben a strandfutball és a strandröplabda a legjellemzőbb elérhető szolgáltatás. Ezekon túlmenően sokféle sportszolgáltatást találunk a régió fürdőiben (pl. tenisz, vízitorna, kézilabda, minigolf, könnyűbúvár-képzés, úszásoktatás, futópálya, lánstenisz, konditerem, asztalitenisz, bowling, horgászat, sakk), igaz, ezek csak egy-egy létesítményben bukkannak fel.

Bővítésre, fejlesztésre szorul a szolgáltatás kínálat a gasztronómiai és a sportszolgáltatások területén. Ma már egyre több létesítmény helyez hangsúlyt a vendéglátás változatosságára és minőségére, ezt a tendenciát erősíteni szükséges. Mind a gyógy, mind a wellness szolgáltatásokhoz természetes módon kapcsolhatók a különböző sportszolgáltatások, melyek tekintetében meglehetősen egysíkú a kínálat (strandfutball, strandröplabda), holott a gyógykezelésben résztvevők is űzhetnek olyan könnyű sportokat,

melyek pl. a konditermekben, szakemberek segítségével igénybe vehetők, illetve személyre szabott mozgást tartalmaznak.

Az **egyéb szolgáltatások** nem kapcsolódnak szorosan a gyógy- és termálturisztikai szolgáltatások köréhez közvetlenül, ugyanakkor az egészségügyi, biztonsági és szórakoztató funkciók hozzájárulnak a látogatók fürdőben eltöltött idejének változatos és kényelmes eltöltéséhez.



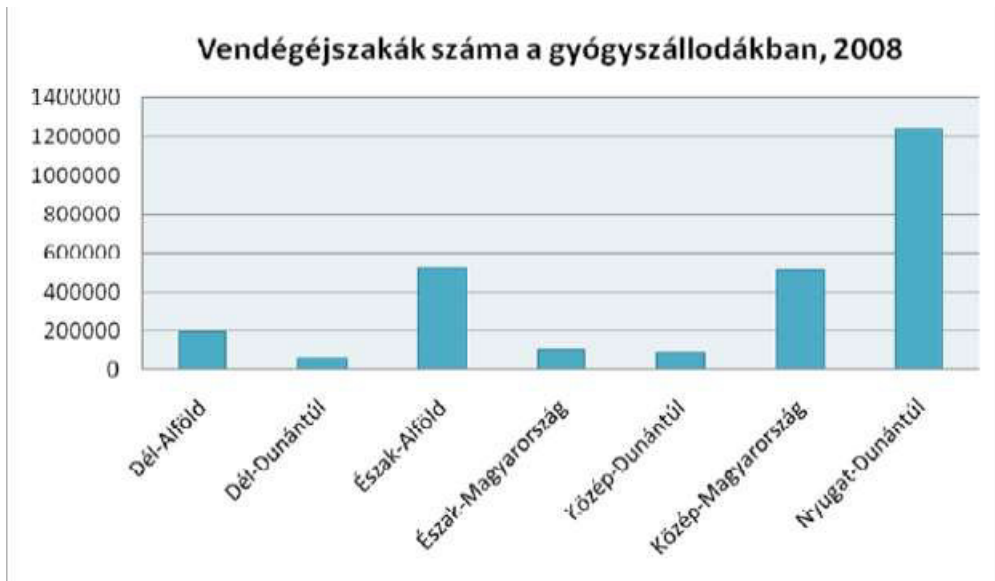
Az ábrából megállapítható, hogy elsősegélynyújtás szinte valamennyi fürdőlétesítményben elérhető ez a szolgáltatás szinte természetesnek tekinthető. Annak ellenére, hogy számos fürdő a családokat fontos célcsoportjának tekinti, a gyermekmegőrzés-, foglalkoztatás csak néhány fürdő esetében jelenik meg. Erre azért lenne szükség, mert az eltérő korú, illetve a változatos igényekkel rendelkező kisebb gyermekekkel érkező családok keresleti igényét alapvetően befolyásolja a desztináció kiválasztásakor a családbarát szolgáltatások mennyiségi és minőségi jellemzője. A családbarát szolgáltatások, illetve a teljes körű akadálymentesítés területén történő fejlesztések piaci előnyökkel járhatnak, a vendégek körét bővíthetik.

**Kereslet**

A KSH 2007. évi adatai szerint az egy-három éjszakai tartózkodással járó belföldi utazások legnépszerűbb úti célja a Budapest-Közép-Dunavidék és az Észak-Alföld régiók. 2007-ben mind a belföldi vendégek (+2,2 %), mind pedig a belföldi vendégéjszakák száma (+1,6 %) emelkedett 2006. év adataihoz képest. Az átlagos tartózkodási idő 2,8 éjszaka, ami – hasonlóan a Balatonhoz és a Tisza-tóhoz – a legmagasabb érték a régiók között.



Az Észak-alföldi turisztikai régió 2008-ban a kereskedelmi szálláshelyeken eltöltött vendégéjszakák tekintetében 10%-kal részesedett az országos adatokból. A több mint 2 millió vendégéjszakának 25%-a gyógyszállodában telt, ez 521 ezer vendégéjszakát jelent, a régiók közül Nyugat-Dunántúl és Közép-Magyarország után a harmadik legtöbbet az országban. A vendégéjszakák számát tekintve némi csökkenés volt megfigyelhető a 2007. év adataihoz képest, de még mindig növekedés tapasztalható a 2006-os adatokkal összehasonlítva: 1,7%-os.



A régió keresleti viszonyai szempontjából fontos országos adat, hogy a gyógy- és wellness szállodák vendégéjszakáinak száma 521 085 (az összes vendégéjszaka csaknem 20%-a), kb. 3,5 napos átlagos tartózkodási idővel (ez külföldiek esetében gyógyszállókban 4,5 nap). 2007- ben 507 785 vendégéjszakát töltöttek el a látogatók, így a növekedés jelentősnek tekinthető.

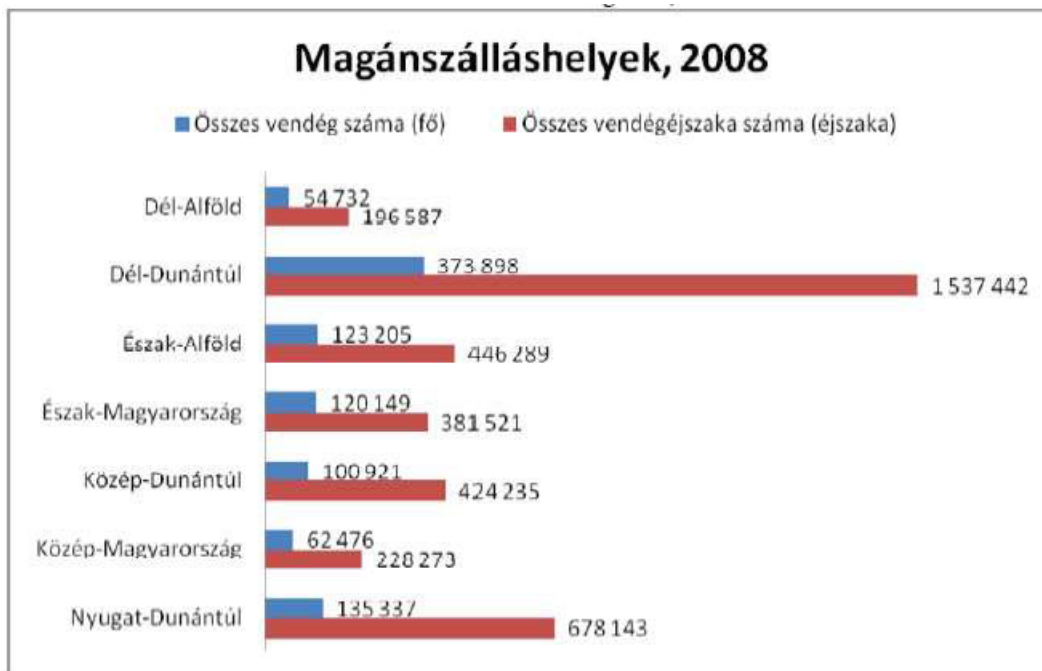
A vendégforgalom az elmúlt 3 évben folyamatosan növekedett a kereskedelmi szálláshelyeken, 2008-ban 689 ezer fő volt az Észak-alföldi régióban, 5. a régiók rangsorában. A régióban az OGYFI országos törzskönyvi nyilvántartása alapján 7 gyógyfürdőintézménnyel rendelkezik gyógyszálloda található.

Ezen belül régió 10 gyógyszállodájában (Debrecen, Hajdúszoboszló, Berekfürdő) 2007-ben a vendégek száma 125 197 fő volt, ez 2008-ra megközelítette a 140 ezret, ami jelenetős növekedésnek mondható, ezzel a 3. helyet foglalja el a régiók között. A kereskedelmi szálláshelyeken eltöltött átlagos tartózkodási idő folyamatos csökkenést mutat, 2006-ban 3,2 éjszaka, 2007-ben 3,1 éjszaka, 2008-ban pedig 2,9 éjszaka volt a régióban. Ez elsősorban azzal magyarázható, hogy a huzamosabb időt eltöltő a külföldi vendégek száma az utóbbi években csökkenő tendenciát mutat, valamint a belföldi vendégek körében népszerűvé váltak a wellness-hétfvégék, melyek az átlagosnál rövidebb tartózkodási járnak.



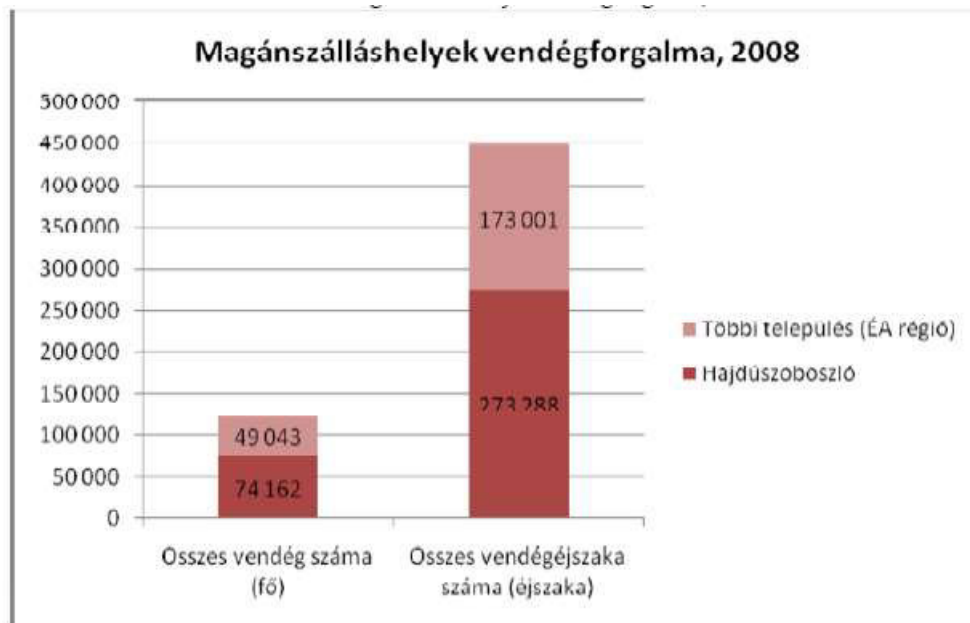


A kereskedelmi szálláshelyeken eltöltött vendégéjszakákat elemezve megállapítható, hogy a nemzetközi jelentőségű gyógytényezővel rendelkező települések 65%-kal részesednek, az országos-regionális és helyi jelentőségű települések együttesen 29%-kal. A fennmaradó 6%-kal a többi, 345 db település részesedik, így a települések mindössze 11%-a produkálja a régióban eltöltött vendégéjszakáknak a 94 %-át. Ez alapján megállapítható, hogy a gyógytényező (termásvíz, gyógyvíz) jelenléte egy településen jelentős vendégéjszakát generálhat a régióban, s bár a fürdővel rendelkező településeken más turisztikai attrakció (kulturális, természeti, stb.) is megtalálható, a régióban a 10 legtöbb vendégéjszakával rendelkező település közül 3 db (Hajdúszoboszló, Berekfürdő, Cserkeszőlő) gyógyfürdőjéről ismert.



A magán szálláshelyek vendégforgalmát elemezve a régiók rangsorában Észak-Alföld a harmadik helyet foglalja el az összes vendéget tekintve Dél-Dunántúl és Nyugat-Dunántúl után.

Észak-Alföld adataiból a nemzetközi jelentőségű fürdőhelyek közül Hajdúszoboszló az alábbiak szerint részesül:



A másik két nemzetközi jelentőségű fürdő, Debrecen és Nyíregyháza részesedése nem jelentős a magán szálláshelyek vonatkozásában.

A KSH és a Magyar Turizmus Zrt. 2008-as adatai szerint a kereskedelmi szálláshelyeken eltöltött éjszakák alapján a leglátogatottabb magyar városok sorrendje az alábbi:

A kereskedelmi szálláshelyeken eltöltött éjszakák alapján a leglátogatottabb magyar városok sorrendje

Helyezés	Település	Vendégéjszakák száma a kereskedelmi szálláshelyeken (ezer)
1.	Budapest	6 015
2.	Hévíz	910
3.	Hajdúszoboszló	800
4.	Siófok	667
5.	Balatonfüred	578
6.	Bük	538
7.	Sopron	400
8.	Zalakaros	378
9.	Debrecen	375
10.	Sárvár	331

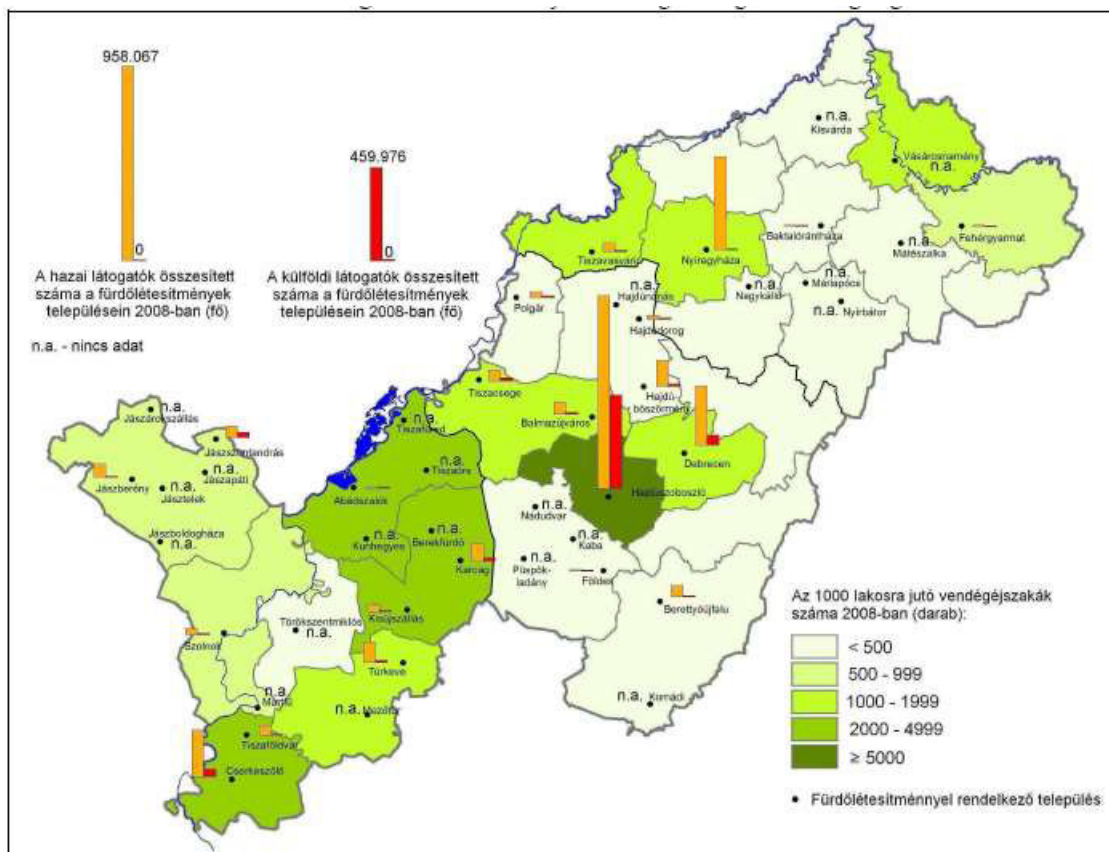
A kereskedelmi szálláshelyeken eltöltött vendégéjszakát tekintve Hajdúszoboszló (Budapest és Hévíz mögött) a harmadik az országban, a külföldi vendégeket tekintve (309 ezer) az ötödik, a belföldi vendégek esetén (490 ezer) a második.

A városok sorrendjéből látható, hogy az ország és ezen belül a régió vezető turisztikai terméke az egészségturizmus, a 10 városból 5 ismert gyógyfürdővel rendelkezik (Hévíz, Hajdúszoboszló, Bük, Zalakaros, Sárvár). Budapest mellett csupán Sopron és Debrecen az a két város, ahol széles a turisztikai attrakciókínálat (kulturális, rendezvény, sport, stb.), ugyanakkor mindkét város kiemelt gyógyturisztikai desztináció közvetlen közelében található.

A fenti adatokból kitűnik, hogy a régió turizmusának motorja egyértelműen Hajdúszoboszló kiemelkedő turisztikai teljesítménye. Tekintettel arra, hogy a régió gyógy- és termálfürdőjének összetétele, hatásai hasonlóak, egymásra épülő fejlesztésekkel és összehangolt marketingtevékenységgel a kereslet növekedése érhető el az egészségturizmus területén, mely a turizmus más területeire is tovagyűrűző hatást gyakorolhat.

Az adatokat tekintve a települések rangsorából kiemelkednek Hajdúszoboszló adatai: 2008-ban a vendégek számát tekintve a régiós adat közel harmadát, több mint 200 ezer főt tudhatott magáénak, a kereskedelmi szálláshelyeken eltöltött vendégéjszaka számból pedig közel 800 ezerrel részesedett a régió 2 milliós vendégéjszaka számából. Az átlagos tartózkodási idő jelentősen meghaladta a régió átlagát: 2008-ban 3,8 éjszaka volt.

Regionális szerepkörükből adódóan Debrecen és Nyíregyháza adatai tartalmazzák a nem csak egészségturisztikai céllal ide érkezők által eltöltött vendégéjszakákat is. Ugyanakkor figyelemreméltó adat, hogy a gyógytényezővel nem rendelkező településeken eltöltött vendégéjszakák aránya csupán 5 %. Ebből következik, hogy a turisztikai potenciállal rendelkező települések túlnyomó részén az attrakciókínálat egy részét (több helyütt egészét) az egészségturizmus biztosítja.



A gyógy- és termálfürdők között végzett kérdőíves felmérés adataiból megállapítható, hogy a régió fürdőit döntően a belföldi látogatók keresik fel, a válaszadók adatai alapján 79%-ban. A kérdőív országos kérdésre az 58 fürdőlétesítményből 22 nem szolgáltatott adatot, további 6 válaszadó adatai csak korlátozottan voltak felhasználhatóak. Az elsősorban becslések

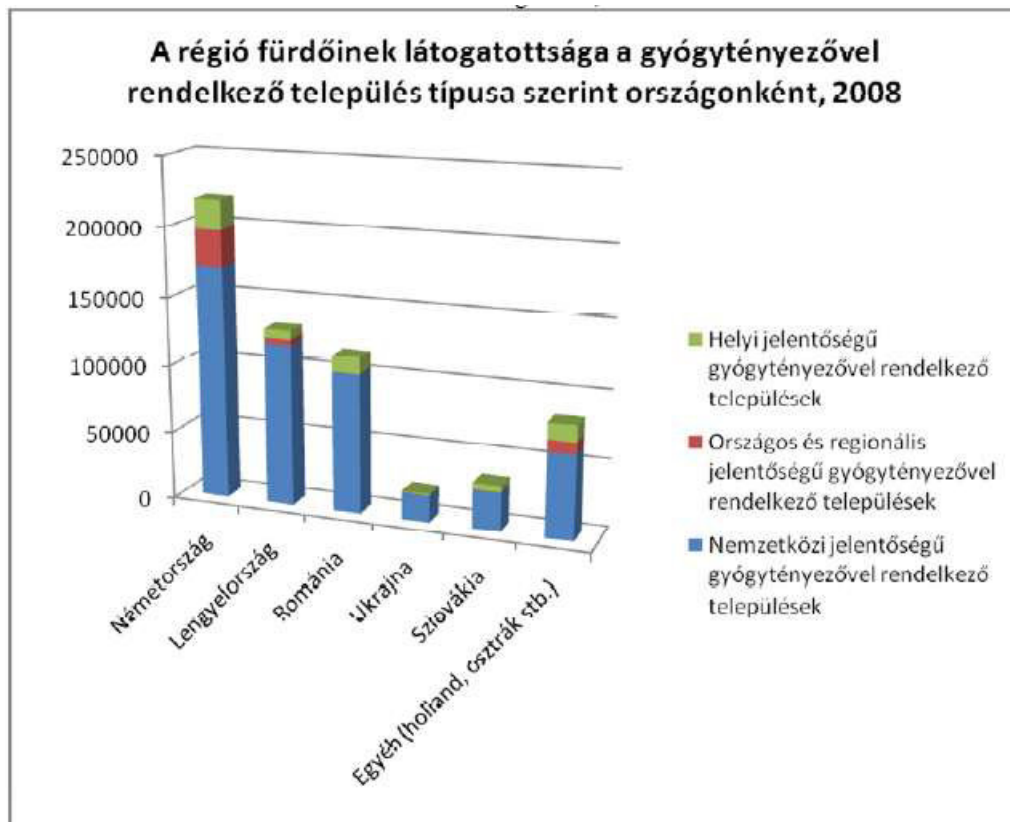
alapján megadott adatok elemzéséből kiderül, hogy a belföldi látogatók mellett a külföldi látogatók közül a németek, a lengyelek és a románok jelennek meg nagyobb számban.



A belföldi látogatók számát tekintve a mintegy 2,2 millió főből 1,2 millió látogató keresi fel a régió nemzetközi jelentőségű fürdőit, Hajdúszoboszlót, Debrecent és Nyíregyházát. Az országos és regionális jelentőségű fürdőket közel 400 ezren látogatták, s a 32 helyi jelentőségű fürdőt több mint 580 ezren keresték fel. Az adatok alapján megállapítható, hogy a kiépített infrastruktúrának, a széles kínálatnak és az intenzív marketing tevékenységnek köszönhetően a belföldi turisták körében a nemzetközi jelentőségű fürdőink a leglátogatottabbak. Ugyanakkor a szerényebb kínálati palettával rendelkező helyi jelentőségű fürdők turizmusban betöltött szerepe is markáns: a belföldi látogatók 26%-a keresi fel a régió lokális fürdőit. Az adatokat vélhetőleg torzíthatja az a tény, hogy a fürdők a látogatószám mérése során számos helyen nem tesznek különbséget a helyi lakosság és a más településekről érkező turisztikai célú látogatók között, így a fürdők a turisztikai cél mellett helyi rekreációs célokat is szolgálnak.



A külföldi vendégek tekintetében országosan a hagyományosan legjelentősebb küldő ország Németország. A csökkenő számú német vendégek mellett a régiónak és Hajdúszoboszlónak hagyományosan a legfontosabb vendégköre lengyel, és mivel ez leginkább az Észak-alföldi régióra jellemző, Lengyelországgal kiemelten érdemes foglalkozni a marketing tevékenység során. Nő a régióval is határos két ország, Románia és Szlovákia részesedése az ország turizmusából, ami a régió számára biztató fejlemény. Ebből a két országból érkezik a legtöbb, kb. 7-7 millió látogató Magyarországra, bár a számok ezen két ország esetében a turizmus szempontjából kevésbé relevánsak, mivel a látogatók jelentős része nem elsődlegesen turisztikai céllal érkezik (átutazó, rokonlátogatás stb.).



A szomszédos, illetve kelet-közép-európai országok közül a Romániából, Ukrajnából és a Lengyelországból érkező vendégek több mint 90%-a nemzetközi fürdőket keresi fel, ez alól kivételt képez Szlovákia, ahonnan az érkező látogatók nagyobb arányban fordulnak elő néhány kisebb, helyi jelentőségű fürdőben (pl. Hajdúböszörmény, Polgár, Tiszacsege, Tiszavasvári).

A földrajzi közelségre, valamint a települések közötti partnerkapcsolatokra alapozva a szomszédos országok, illetve határmenti régiók irányába folytatott intenzív, célirányos marketingtevékenység növelheti a régió helyi jelentőségű fürdőinek látogatottságát.

### Kínálat

Az egyes célcsoportokhoz igazodó profil kialakítását a régió hazai és határon túli versenytársainak erősödése is szorgalmazza.

A szomszédos Dél-alföldi régió Operatív Programjának keretén belül 2007-08 közötti időszakban 2.1.1.A) Dél-Alföld SPA, egészségturisztikai létesítmények komplex fejlesztése komponens keretén belül 5,326 Mrd Ft forrás állt a pályázók rendelkezésére egészségturisztikai fejlesztések megvalósításához, további





3,00 Mrd Ft pedig kiemelt turisztikai attrakciók fejlesztésére. A támogatott projektek között van Gyula, Hódmezővásárhely, Orosháza-Gyopárosfürdő, Mórahalom stb. fürdői, melyek komoly versenytársat jelentenek mind a belföldi, mind a nemzetközi, elsősorban Kelet-Európából érkező turisták piacán.

A szintén szomszédos Észak-Magyarország támogatott fürdő projektjei között van Eger, Egerszalók, Mezőkövesd, Miskolc és Sárospatak, melyek az Európai Uniós forrásokból történő fejlesztéseik révén szintén versenytársaként jelennek meg az egészségturisztikai piacon. A régió 2006-ban elfogadott és 2008-ban felújított Stratégiai Programja külön intézkedésként fogalmazza meg a szomszédos régióval való turisztikai együttműködés lehetséges közös pontjait, melynek célja, hogy a két régió turisztikai kínálata együttesen jelenjen meg hazai és nemzetközi piacokon. Az együttműködés alapját a részben eltérő turisztikai potenciálokban (Észak-Magyarország: hegyvidéki karakter, borvidékek, várak, kastélyok; Észak-Alföld: gyógy- és termálfürdők, alföldi táji karakter, gasztronómiai-, vallási-, vízi turizmus és a hozzáköthető rekreációs és szabadidősport tevékenységek) rejlő lehetőségek közös kiaknázása, illetve fenntartható módon történő komplex turisztikai hasznosítása képezi.

A hazai szomszédos régiók viszonylatában a Közép-Magyarországi régió fürdői közül jelenleg elsősorban a főváros fürdői jelentenek komoly versenytársat.

A versenytársak bemutatásánál szükséges megemlíteni a környező országok, elsősorban Románia szerepét a tágabb régió egészségturisztikai piacán, amellyel tervezett fürdőfejlesztései révén (Nagyvárad - Félixfürdő, Szatmárnémeti, Temesvár stb.) versenytársaként számolhatunk a jövőben. Szatmárnémetiben Strukturális Alapokból 8 millió eurós aquapark megépítését tervezik a közeljövőben magyar befektetői segítséggel, mely létesítmény komoly piaci tényezőként fog hatni a régió egészségturizmusára. Az Észak-Nyugat-Romániai régió operatív programja 5.2. prioritás ("5.2 Creation, development, modernization of tourism infrastructure for the sustainable promotion of natural resources") keretében közelmúltban nyílt meg a lehetőség fürdőfejlesztésekhez kapcsolódó pályázatok benyújtására.

A közelmúltban alakult meg a vajdasági Egészségturizmus Klaszter, melynek célja a közös fejlesztési, képzési, kutatási tevékenység megvalósítása, a vajdasági egészségturizmus fellendítése. A Vajdaságban az alábbi települések rendelkeznek gyógy- és/vagy termálfürdővel: Kanizsa, Csóka, Törökkanizsa, Horgos, Zenta, Szabadka, Újvidék.

A három alföldi klaszter (Észak-alföldi, Dél-alföldi, Vajdasági) és a romániai partnerek egy közös eurorégiós turisztikai klaszter kialakításán dolgoznak, melynek célja a „Alföld SPA” márka bevezetése,



elismeretése, a turizmus területén marketing, oktatási, információs, innovációs és fejlesztési feladatok ellátása közös együttműködés keretében.

### Versenyleőny/értékajánlat

#### 3.1.3 Projekt tervek

1. Projektterv: Metán (CH<sub>4</sub>) tartalmú, magas sókoncentrációjú, használt termálvíz integrált környezetkímélő hasznosítása zéró emissziós rendszerben

Termék/szolgáltatás csoport	Projekt cél	Projekt cím
72.19 Egyéb természettudományi, műszaki kutatás, fejlesztés	A projekt a termálvíz, mit erőforrás felhasználását célozza, azonban a klasszikus egylépcsős (direkt), csak a víz hőtartalmát hasznosító megoldás helyett egy komplexebb, így környezeti és gazdaságossági szempontból egyaránt fenntarthatóbb, <b>4 egységből</b> álló rendszerre alapoz.	Metán (CH <sub>4</sub> ) tartalmú, magas sókoncentrációjú, használt termálvíz integrált környezetkímélő hasznosítása zéró emissziós rendszerben

A geotermikus energia nem alternatív, hanem additív energiaforrás, ami azt jelenti, hogy a többi, döntően fosszilis energiahordozó hasznosításával együtt, illetve azokat kiegészítve hasznosítható. Egyike a legolcsóbb, leggazdaságosabban kitermelhető megújuló energiaforrásoknak. Magyarország adottságai a geotermikus energia tekintetében kiválóak, aminek az oka, a Kárpát-medencében az üledékes kőzetek dominálnak, illetve a földkéreg hazánkban az átlagnál vékonyabb. Ennek következtében a geotermikus grádiens igen magas, a világ átlagának kb. 1,5-2-szerese.

#### **- K+F tevékenységek:**

A projekt a termálvíz, mit erőforrás felhasználását célozza, azonban a klasszikus egylépcsős (direkt), csak a víz hőtartalmát hasznosító megoldás helyett egy komplexebb, így környezeti és gazdaságossági szempontból egyaránt fenntarthatóbb, **4 egységből** álló rendszerre alapoz.

**1) Gázmotor alkalmazása:** Az Alföldi termál kutak jellemzően jelentős mennyiségű gázt, esetünkben metánt ( $\text{CH}_4$ ) tartalmaznak. Üvegházhatású gáz lévén a környezetbe kerülését el kell kerülni, melynek praktikus módja, hogy gázmotorban **villamos áram** termelésére hasznosítjuk (elégetjük). Ez a folyamat ugyancsak üvegházhatású **füstgázok** (elsősorban  $\text{CO}_2$ ,  $\text{NO}_x$ ,  $\text{CO}$ , stb.) keletkezésével jár, melyeket azonban kiválóan lehet hasznosítani **algatermelésre**, így a metán elégetésével nyert energia valóban „zöld”, azaz nem jár emisszióval.



**2) Alga bioreaktor:** Az algák számára a gázmotor füstgázaiban lévő vegyületek értékes tápanyagok, az igen gyors fejlődésüket – különösen a téli időszakban – a motor hulladék hője is segíti. Az algatermelés mellett az is szól, hogy a különböző **édes- vagy sósvízi algák** szaporodása igen gyors, optimális esetben tömegüket 24 óra alatt megduplázzák. Egysejtű növények lévén a füstgáz  $\text{CO}_2$  tartalma különösen jótékony hatással van fotoszintézisre: a légkör „normál” 0,04%  $\text{CO}_2$  tartalma alapesetben a limitáló tényező, ehhez képest az emelt koncentráció fokozza a termelést. A projektben olajtartalmú algák termelését tervezzük, mivel az ebből tovább feldolgozással (észterezéssel) nyert **biodízel** ugyancsak felhasználható pl. energiatermelésre. Az olaj kivonása után maradó anyag relatíve magas **fehérjetartalmú**, így felhasználható haltermelésben a **haltakarmányok** legértékesebb részének, a fehérjének kiváltására.



**3) Haltermelő egység:** Az algatermelésből maradó fehérjét kiválóan hasznosítják a növényevő halak, így a projektben **tilápia** (*Tilapia sp.*) kísérleti jellegű termelését tervezzük. Ez a faj édesvízi melegvízes rendszerekben (20-23 °C-on) hatékonyan nevelhető **szálfátlan**, tengeri halakra emlékeztető **kiváló húsminőséget** ad. Mivel a termálvíz kitermelésével folyamatosan rendelkezésre áll a szükséges hőmennyiség, így a tenyésztést egész éven át folyamatosan lehet végezni. A rendszerben itt jelentkezik a másik jelentősebb ráfordítás, mivel a halakat speciális keveréktakarmányokkal nevelik. Mivel ezt saját előállítású tápokkal végezzük így lehetőség van a fent említett **növényi fehérje felhasználására**. A haltermelés során a víz a halak anyagcseréje következtében elsősorban nitrogén- és foszforformákkal dúsul, melyet a hagyományos akvakultúrában a rendszerből külső tavakba engednek, ahol az növényi biomasszává alakul. Ettől jobb, gazdaságosabb, ha **kultúrnövények** (saláta-, zöldség vagy fűszernövények) **termelésére** használjuk.



**4) Hidrokultúrás kertészeti egység:** Az akvapónia az akvakultúra és a talaj nélküli növénytermesztés (hidropónia) kombinációja, rendszere egy mesterséges, recirkulációs ökoszisztéma, amelyben a bakteriális folyamatok alakítják át a halak által termelt hulladék anyagokat növényi tápanyagokká. Környezetbarát, természetes élelmiszer előállítási eljárás, amely hasznosítja az akvakultúra és a hidropónia legjobb tulajdonságait. Esetünkben a cél a haltermelés során keletkező növényi tápanyagok hasznosítása elsősorban salátafélék és fűszernövények termelésére, ezzel teljessé téve a zárt környezetkímélő, víz- és energiatakarékos technológiai sort.



Hidropónia

A fenti elemeket egy **valós méretű modellrendszerben** tervezzük megvalósítani, amely lehetőséget ad az üzemeltetési adatok (energiatermelés és -igény, keletkező fő- és melléktermékek minősége, mennyisége, összetétele, rendszerdinamikai adatok, stb.) pontos gyűjtésére, az egyes elemek méretezésének és illesztésének pontosítására.

- **Beruházások:** Az új hőtermelő rendszer kialakítására termálvíz/hő/víz hőszivattyúk megvalósítását terveztük. Az új berendezéseket az épületek jelenlegi Gépészeti helyiségben lesz elhelyezve a jelenlegi gázkazán helyett (esetleg mellé) terveztük kialakítani.

- **Humán erőforrás:** tekintettel a projektötlet komplexitására nehéz megbecsülni, hogy ezen projektötlet megvalósítása mennyi humán erőforrást igényel. A megvalósítás folyamatos lesz, és a kezdeti tizes nagyságrendű dolgozói bővítés után, a projekt végső fázisában az elérheti a száz-as nagyságrendet is.

- **Projekt finanszírozás:** 140.000.000Ft , amely elsősorban pályázati finanszírozásból kívánjuk megvalósítani.

- **Projekt időzítése:** 2014 szeptemberétől

2. Projektterv: az Alföld SPA Termál út kialakítása

Projektterv: Termék/szolgáltatás csoport	Projekt cél	Projekt cím
szálláshely-szolgáltatás (TEÁOR'08 55.10., 55.20., 55.30., 55.90.)	Az Alföldön egy olyan innovatív, „termálút” szolgáltatás létrehozása, melynek során a megfelelő minősítéssel rendelkező termálfürdőket – a helyszínen található szintén megfelelő szintű – helyi gasztronómiai és egyéb turisztikai szolgáltatásokkal, programokkal összefűzve, „csomagként” vehetnek igénybe.	Alföld SPA Termál út kialakítása

A tematikus utak Európa szerte egyre népszerűbbek. A Nemzeti Turizmusfejlesztési Stratégia is említi a tematikus utakat, illetve a Stratégia a következőképpen definiálja a tematikus utat: „Egy közös témához kapcsolódó, különböző helyszínen található látványosságok, turisztikai szolgáltatások, programok összekapcsolása egységes megjelenésű turisztikai terméké. A tematikus útvonalak létesítésének célja, hogy az önmagukban jelentős vonzerőt nem jelentő látványosságokat összekötik, amelyeknek ezáltal növekszik az együttes vonzerő értéke ( NTS,16.o.). ezeken az utakon a turisták, a kirándulók egy bizonyos kiválasztott téma köré „felfűzött” természeti és kulturális attrakciókat tekinthetnek meg, vehetnek igénybe különféle szolgáltatásokat. A látogatók számára érdekes élmények, szolgáltatások, helyszínek összegyűjtéséről van szó, mely megkönnyíti a fogyasztó, a vendég információkkal történő ellátását. A tematikus utak turisztikai attrakcióvá történő fejlesztése az utóbbi években előkelő helyre lépett a turizmusfejlesztésben, mivel kiváló lehetőséget jelentenek a kevésbé fejlett és kevésbé ismert területek fejlesztéséhez, valamint a helyi fejlesztési együttműködések kialakításához. A turisták ennél fogva tovább maradnak, nő a vendégéjszakák száma, illetve többet is költenek.

A tematikus utak létrejötténél jelentős szerepe van az Európai Uniónak, a fejlődésében egy jelentős lépés, és elismerés, ha a tematikus utat felveszik az Európai Tanács útvonalai közé.

Legjobb tudomásunk szerint a fenti koncepció alapján sehol sincs tervben vagy folyamatban hasonló gyógyturisztikai fejlesztés, illetve nem lehetséges fel akár csak elviekben is hasonló termál turisztikai gyakorlat.

#### Irodalom:

TÁMOP-4.2.1.D-15/1/KONV-2015-0004

*Tudásgazdaságra építő, kreatív város-, és térségfejlesztés megalapozása a Debreceni Egyetem képzési és tudományos kapacitására építve felsőoktatási szolgáltatások kiterjesztése Kisvárda térségére*



1. Iwase M, Uchizono Y, Nakamura U, Nohara S, Iida M. Effect of exogenous cholecystokinin on islet blood flow in anesthetized rats. Regul. Pept. 2003;116:87-93

2. Lutt, W.W. Practice and principles of pharmacodynamic determination of HISS-dependent and HISS-independent insulin action: methods to quantitate mechanisms of insulin resistance. Med. Res. Rev. 2003; 23:1-14.

3. Porszasz R, Legvari G, Pataki T, Szilvassy J, Nemeth J, Kovacs P, Paragh G, Szolcsanyi J, Szilvassy Z. Hepatic insulin sensitizing substance: a novel paracrine mechanism increase insulin sensitivity in anesthetized rats. Br J Pharmacol 139: 1171-1179, 2003.

4. Parker JO, Chiong MA, West RO, Case RB: Sequential alterations in myocardial lactate metabolism, ST segments, and left ventricular function during angina induced by atrial "pacing".

Circulation 1969; 40: 113-131.

5. Linhart JW, Hildner FJ, Barold SS, Lister JW, Samet P: Left heart hemodynamics during angina pectoris induced by atrial "pacing".

Circulation 1969; 40: 483-492

6. Helfant RH, Forrester JS, Hampton JR, Haft JI, Kemp HG, Gorlin R: Coronary heart disease. Differential hemodynamic, metabolic, electrocardiographic effects in patients with and without angina pectoris during atrial "pacing".

Circulation 1970; 42: 601-610

7. Bahler RC, MacLeod CA: Atrial "pacing" and exercise in the evaluation of patients with angina pectoris.

Circulation 1971; 43: 407-419

8. Linhart JW: Atrial "pacing" in coronary artery disease, including pre-infarction angina and postoperative studies.

Am J Cardiol 1972; 30: 603-610



9. Kelemen MH, Gillilan RE, Bouchard RJ, Heppner RL, Warbasse JR: Diagnosis of obstructive coronary disease by maximal exercise and atrial "pacing".

Circulation 1973; 48:1227-1233

10. Thadani U, Lewis RJ, West RO, Chiong MA, Parker JO: Clinical, hemodynamic, and metabolic responses during "pacing" in the supine and sitting postures in patients with angina pectoris.

Am J Cardiol 1979; 44: 249-256

11. McCans JL, Parker JO: Left ventricular pressure-volume relationships during myocardial ischemia in man.

Circulation 1973; 48: 775-785

12. Opie LH, Owen P, Thomas M, Samson R: Coronary sinus lactate measurements in assesment of myocardial ischemia.

Am J Cardiol 1973; 32: 295-305

13. Brachfeld N: Characterization of the ischemic process by regional metabolism.

Am J Cardiol 1976; 37:467-473

14. Kugler G: Myocardial release of lactate, inosine, and hypoxanthine during atrial "pacing" and exercise-induced angina.

Circulation 1979; 59: 43-49

15. Parker JO, Ledwich JR, West RO, Case RB: Reversible cardiac failure during angina pectoris. Hemodynamic effects of atrial "pacing" in coronary artery disease.

Circulation 1969; 39:745-757



16. Khaja F, Parker JO, Ledwich RJ, West RO, Armstrong PW: Assessment of ventricular function in coronary artery disease by means of atrial "pacing" and exercise.

Am J Cardiol 1970; 26: 107-116

17. Mann T, Brodie BR, Grossman W, McLaurin LP: Effect of angina on left ventricular diastolic pressure-volume relationship.

Circulation 1977; 55: 761-766

18. Mann T, Goldberg S, Mudge GH Jr, Grossman W: Factors contributing to altered left ventricular diastolic properties during angina pectoris.

Circulation 1979; 59:14-20

19. Sasayama S, Nonogi H, Miyazaki S, Sakurai T, Kawai C, Eiho S, Kuwahara M: Changes in diastolic properties of the regional myocardium during "pacing"-induced ischemia in human subjects.

J Am Coll Cardiol 1985; 5: 599-606

20. Tennant R, Wiggers CJ: The effect of coronary occlusion on myocardial contraction.

Am J Physiol 1935; 112: H351-361

21. Tyberg JV, Yeatman LA, Parmley WW, Urschel CW, Sonnenblick EH: Effects of hypoxia on mechanics of cardiac contraction.

Am J Physiol 1970; 218: H1780-1788

22. Sonnenblick EH, Kirk ES: Effects of hypoxia and ischemia on myocardial contraction: alterations in the time course of force and ischemia-dependent inhomogeneity of contractility. *Cardiology* 1971/72; 56: 302-313

23. Amsterdam EA: Function of the hypoxic myocardium: experimental and clinical aspects.





Am J Cardiol 1973; 32: 461-471

24. Dwyer EM Jr.: Left ventricular pressure-volume alterations and regional disorders of contraction during myocardial ischemia induced by atrial "pacing".

Circulation 1970; 42: 1111-1122

25. Pasternac A, Gorlin R, Sonnenblick EH, Haft JI, Kemp HG: Abnormalities ventricular motion induced by atrial "pacing" in coronary artery disease

Circulation 1972; 45: 1195-1205

26. Arbogast R, Bourassa MG: Myocardial function during atrial "pacing" in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms: comparison with patients having significant coronary artery disease.

Am J Cardiol 1973; 32: 257-263

27. Parker JO: Atrial "pacing": "pacing" ventricular fiction curves. In: Grossman W. ed. Cardiac catheterization and angiography. Philadelphia: Lea and Febiger 1974:168-175

28. Case RB, Nasser MG, Crampton RS: Biochemical aspects of early myocardial ischemia.

Am J Cardiol 1969; 24: 766-775

29. Herman MV, Elliot WC, Gorlin R: An electrocardiographic, anatomic, and metabolic study on zonal myocardial ischemia in coronary heart disease.

Circulation 1967; 35: 834-876

30. Apstein CS, Deckelbaum L, Mueller M, Hagoplan L, Hood WB: Graded global ischemia and reperfusion: cardiac function and lactate metabolism.

Circulation 1977; 55: 864-872



31. Wiener L, Dwyer EM, Cox JW: Left ventricular hemodynamics in exercise-induced angina pectoris.

Circulation 1977; 55: 864-872

32. Parker JO, DiGiorgi S, West RO, A hemodynamic study of acute coronary insufficiency precipitated by exercise: with observations on the effects of nitroglycerin.

Am J Cardiol 1966; 17: 470-483

33. Poole-Wilson PA: What causes cell death? In: Hearse DJ, Yellon DM eds. *Therapeutic approaches to myocardial infarct size limitation*. New York: Raven Press, 1984:43-60.

34. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA: Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium.

Circulation 1986; 74: 1124-1136.

35. Reimer KA, Hill ML, Jennings RB: Prolonged depletion of ATP and the adenine nucleotide pool due to delayed resynthesis of adenine nucleotides following reversible myocardial ischemic injury in dogs.

J Mol Cell Cardiol 1981; 13: 229-239.

36. Swain JL, Sabina RL, Hines JJ, Greenfield JC, Holmes EW: Repetitive episodes of brief ischemia (12 min) do not produce a cumulative depletion of high energy phosphate compounds.

Cardiovasc. Res. 1984; 18: 264-269.

37. Reimer KA, Murry CE, Yamasawa I, Hill ML, Jennings RB: Four brief periods of myocardial ischemia cause no cumulative ATP loss or necrosis.

Am J Physiol 1986; 251: 1306-1315.

38. Murry CE, Richard VJ, Jennings RB, Reimer KA: Myocardial protection is lost before contractile function recovers from ischemic preconditioning



Am J Physiol 1991; 260: H796-804

39. Van Winkle DM, Thornton J, Downey JM: Cardioprotection from ischemic preconditioning is lost following prolonged reperfusion in the rabbit.

Coronary Art Dis 1991; 2: 613-619

40. Miura T, Ogawa T, Iwamoto T: Infarct size limiting effect of preconditioning: its duration and "dose-response relationship.

(Abstract) Circulation 1990; 83 (suppl III): 271

41. Li YW, Whittaker P, Kloner RA: The transient nature of the effect of ischemic preconditioning on myocardial infarct size and ventricular arrhythmia.

Am Heart J 1992; 123: 346-353.

42. Sack S, Mohri M, Arras M, Schwartz ER, Schaper W: Ischemic preconditioning - time course of renewal.

Cardiovasc Res 1993; 27: 551-554.

43. Li GC, Vasques BS, Gallagher KP, Lucchesi BR: Myocardial protection with preconditioning.

Circulation 1990; 82: 609-619.

44. Liu Y, Downey JM: Ischemic preconditioning protects against infarction in the rat heart.

Am J Physiol 1992; 263: H107-112

45. Yellon DM, Alkhalaf AM, Browne EE, Pugsley WB: Ischemic preconditioning limits infarct size in the rat heart.

Cardiovasc Res 1992; 26: 983-987.



46. Ovize M, Przyklenk K, Kloner RA: Preconditioning with one very brief episode of ischemia does not enhance recovery of function in peri-infarct tissue.

(Abstract) Eur Heart J 1992; 13(suppl): 438

47. Cohen MV, Liu GS, Downey JM: Preconditioning causes improved wall motion as well as smaller infarcts after transient coronary occlusion in rabbits.

Circulation 1991; 84: 341-349.

48. Cave AC, Hearse DJ: Ischemic preconditioning enhances postischemic function and reduces creatine kinase leakage in the rat heart even when used in conjunction with hypothermic cardioplegia

Circulation (Abstract) 1992; (suppl I) 31.

49. Cave AC, Collins CS, Downey JM, Hearse DJ: Improved functional recovery by ischaemic preconditioning is not mediated by adenosin in the globally ischaemic isolated rat heart.

Cardiovasc Res 1993; 27: 663-668.

50. Omar BA, Hanson AK, Bose SK, McCord JM: Reperfusion with pyruvate eliminates ischemic preconditioning in isolated rabbit heart: an apparent role for enhanced glycolysis.

Coronary Artery Dis 1991; 2: 799-804.

51. Sttelbergen C, Perlman ME, London RE, Murphy E: Mechanism of preconditioning: ionic alterations.

Circ Res 1993; 72: 112-125.

52. Ovize M, Przyklenk K, Hale SL, Kloner RA: Preconditioning does not attenuate myocardial stunning.

Circulation 1992; 85: 2247-2254.



53. Shizukuda Y, Iwamoto T, Mallet RT, Downey HF: Hypoxic preconditioning attenuates stunning caused by repeated coronary artery occlusions.

Cardiovasc Res 1993; 27: 559-564.

54. Shiki K, Hearse DJ: Preconditioning of ischemic myocardium: reperfusion-induced arrhythmias.

Am J Physiol 1987; 253: H1470-1476

55. Hagar JM, Hale SL, Kloner RA: Effects of preconditioning ischemia on reperfusion arrhythmias after coronary artery occlusion and reperfusion in the rat.

Circ Res 1991; 68: 61-68.

56. Végh L, Komori S, Szekeres L, Parrat JR: Antiarrhythmic effects of preconditioning in anesthetized dogs and rats.

Cardiovasc Res 1992; 26: 487-495.

57. Lawson CS, Hearse DJ: Ischaemic preconditioning reduces rather than delays early ischaemia-induced arrhythmias in the isolated blood-perfused rat heart.

(Abstract) J Mol Cell Cardiol 1992; 24 (suppl V): 588.

58. Wainwright CL, Parrat JR: Electrocardiographic and haemodynamic effects of myocardial preconditioning in pigs.

(Abstract) J Mol Cell Cardiol 1990; 22 (suppl) III: 77

59. Miyazaki T, Zipes DP: Protection against autonomic denervation following acute myocardial infarction by preconditioning ischemia.

Circ Res 1989; 64: 437-448.

60. De Fily DV, Chilian WM: Preconditioning protects coronary microvascular endothelial function.



(Abstract) Circulation 1991; 84: (suppl II):434.

61, Bauer B, Koner RA, Przyklenk K: Does "preconditioning" attenuate the loss of coronary vasodilator reserve following sustained ischemia/reperfusion.

(Abstract) Eur Heart J 1992; 13:(suppl): 245

62, Hearse DJ: Oxygen deprivation and early myocardial contractile failure: a reassessment of the possible role of adenosine triphosphate.

Am J Cardiol 1979; 44: 1115-1121.

63, Neely JR, Grotyohan LV: Role of glycolytic products in damage to the ischemic myocardium: dissociation of adenosine triphosphate levels and recovery of reperfused ischemic heart.

Circ Res 1984; 55: 816-824.

64, Hearse DJ, Humphrey SM, Bullock GR: The oxygen paradox and the calcium paradox: two facets of the same problem?

Cardiology 1978; 10: 641-668.

65, Avkiran M, Ibuki C: Reperfusion-induced arrhythmias: role for washout of extracellular protons?

Circ Res 1992; 71: 1429-1440

66, Matsuda N, Kuroda H, Mori T: Beneficial actions of acidotic initial reperfusion in stunned myocardium.

Basic Res Cardiol. 1991; 86: 317-326.

67, Liu GS, Thornton J, Van Winkle DM, Stanley AWH, Olsson RA, Downey JM: Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A<sub>1</sub> adenosine receptors in rabbit heart.

Circulation 1991; 84: 350-356



68, Toombs CF, McGee DS, Johnston WE, Vinton Johanson J: Myocardial protective effects of adenosine: infarct size reduction with pretreatment and continued receptor stimulation during ischemia. Circulation 1992; 86:986-994.

69, Thornton JD, Liu GS, Olsson RA, Downey JM: Intravenous pretreatment with A<sub>1</sub>-selective adenosine analogues protects the heart against infarction. Circulation 1992; 85: 659-665.

70, Locke-Winter CR, Winter CB, Nelson DW, Banerjee A: cAMP stimulation facilitates preconditioning against ischemia-reperfusion through norepinephrine and alpha<sub>1</sub> mechanism.

(Abstract) Circulation 1991; 84: (suppl): 433.

71, Shizukuda Y, Mallet RT, Lee S, Downey HF: Hypoxic preconditioning of ischaemic canine myocardium. Cardiovasc Res 1992; 26: 534-542.

72, Zhai X, Lawson CS, Hearse DJ: Are ischemia and hypoxia equivalent preconditioning stimuli in the isolated rat heart.

(Abstract) Circulation 1992; 86: (suppl I): 31.

73, Ovize M, Kloner RA, Hale SL, Przyklenk K: Coronary cyclic flow variations "precondition" ischemic myocardium.

Circulation 1992; 85:779-789.

74, Végh A, Szekeres L, Szilvássy Z, Parratt JR: Myocardial preconditioning in anesthetized dogs can be induced by rapid cardiac "pacing".

(Abstract) J Physiol 1992; 446: 218

75, Szilvássy Z., Udvary É., Szekeres L., Papp J.Gy.: Glibenclamide, a potassium channel blocker inhibits the protective effect of overpacing-induced preconditioning in conscious rabbits



Pharmacol Research 1992; 25: 173-174

76, Marber MS, Walker DM, Eveson DJ, Walker JM, Yellon DM: A single 5 minute period of rapid atrial "pacing" fails to limit infarct size in the in-situ rabbit heart.

Cardiovasc Res 1993; 27: 597-601.

77, Belardinelli L, Linded J, Berne R: The cardiac effects of adenosine.

Prog Cardiovasc Dis 1989; 32: 73-97.

78, Wyatt DA, Edmunds MC, Rubio R, Berne RM, Lasley RD, Mentzer RM: Adenosine stimulated glycolytic flux in isolated perfused rat hearts by A<sub>1</sub> receptors.

Am J Physiol 1989; 257: H1952-1957.

79, Kitikaze M, Hori M, Takashima S, Sato H, Kamada T: Augmentation of adenosine production during ischemia as a possible mechanism of myocardial protection in ischemic preconditioning.

(Abstract) Circulation 1991; 84:(suppl II): 306.

80, Auchampach JA, Gross GJ: Activation of ATP-dependent potassium (KATP) channels by adenosine: a possible mechanism for ischemic preconditioning in dogs.

(Abstract) Circulation 1992; 86:(suppl I): 345.

81, Schwartz ER, Mohri M, Sack S, Arras M: The role of adenosine and its A<sub>1</sub> receptor in ischemic preconditioning.

(Abstract) Circulation 1991; 84 (suppl II): 192

82, Van Winkle DM, Chien GL, Wolff RA, Soifer BE, Davis RF: Intracoronary infusion of R-phenylisopropyl adenosine prior to ischemia/reperfusion reduces myocardial infarct size in swine.

(Abstract) Circulation 1992; 86 (suppl I): 213





83, Murphy E, London RE, Vander Heide R, Steenbergen C: Role of adenosine in preconditioning in rat heart.

(Abstract) *Circulation* 1991; 84: (suppl II): 306.

84 Murry CE, Jennings RB, Reimer KA: Ischemic preconditioning slows energy metabolism and delays ultrastructural damage during a sustained ischemic episode.

*Circ Res* 1990; 66: 913-931.

85, Linden J: Structure and function of A<sub>1</sub> adenosine receptors.

*FASEB J* 1991; 5: 2668-2676.

86, Brechler V, Pavoine C, Lotersztajn S, Garbarz E, Pecker F: Activation of Na/Ca exchange by adenosine in ewe heart sarcolemma is mediated by pertussis toxin-sensitive G protein.

*J Biol Chem* 1990; 265: 16851-16855.

87, Kurachi Y, Nakajima T, Sugimoto T: On the mechanism of activation of muscarinic K channels by adenosine in isolated atrial cells. Involvement of GTP-binding proteins.

*Pflügers Arch* 1986; 407: 264-274.

88, Kirsch GE, Codina J, Birnmauer L, Brown AM: Coupling of ATP-sensitive K channels to A<sub>1</sub> receptors by G proteins in rat ventricular myocytes.

*Am J Physiol* 1990; 259: H820-826.

89, MacDonald RL, Skerritt JH, Werz MA: Adenosine agonists reduce voltage -dependent calcium conductance of mouse sensory neurons in cell culture.

*J Physiol (Lond)* 1986; 370:75-90.



90, Romano FD, MacDonald SG, Dobson JG: Adenosin receptor coupling to adenylate cyclase of rat ventricular myocyte membranes.

Am J Physiol 1989; 257: H1088-1095.

91, Vander Heide RS, Reimer KA, Jennings RB: Adenosine mimics preconditioning and slows energy metabolism possibly by inhibiting the effects of endogenous catecholamines.

FASEB J 1992; 6: A-940.

92, Bolli R: Mechanism of myocardial stunning.

Circulation 1990; 82: 723-738.

93, Kimura Y, Iyengar J, Subramanian R, Cordis GA, Das DK: Preconditioning of the heart by repeated stunning: attenuation of post-ischemic dysfunction.

Basic Res Cardiol 1992; 87: 128-138.

94, Miura T, Goto M, Urabe K, Endoh A, Shimamoto K, Iimura O: Does myocardial stunning contribute to infarct size limitation by ischemic preconditioning?

Circulation 1991; 84: 2504-2512.

95, Matsuda M, Catena TG, Vander Heide RS, Jennings RB, Reimer KA: Cardiac protection by ischemic preconditioning is not mediated by myocardial stunning.

Cardiovasc Res 1993; 27: 585-592.

96, Yellon DM, Latchman DS: Stress proteins and myocardial protection.

J Mol Cell Cardiol 1992; 24: 113-124.

97, Currie WR, Karmazyn M, Kloc M, Mailer K: Heat-shock response in association with enhanced post-ischemic ventricular recovery.



Circ Res 1988; 63: 543-549.

98, Yellon DM, Pasini E, Cargnoni A, Marber M, Latchmann DS, Ferrari R: The protective role of heat stress in the ischaemic and reperfused rabbit myocardium.

J Mol Cell Cardiol 1992; 24:895-907.

99 Knowlton A, Brecher PCA: Rapid expression of heat shock protein induction in the rabbit after brief cardiac ischemia.

J Clin Invest 1991; 87: 139-147.

100, Yellon DM, Illodramitis E, Lathchman DS: Whole body heat stress fails to limit infarct size in reperfused rabbit hearts.

Cardiovasc Res 1992; 26: 342-346.

101. Thornton J, Striplin S, Liu GS, Downey JM: Inhibition of protein synthesis does not block myocardial protection afforded by ischemic preconditioning.

Am J Physiol 1990; 259: H1822-1825.

102, Heads RJ, Patel VC, Latchman DS, Yellon DM: Ischaemic preconditioning causes rapid elevation of 65 kDa stress protein in rabbit heart.

(Abstract) J Mol Cell Cardiol 1992; 24 (suppl I): 94.

103, Gross GJ, Auchampach JA: Blockade of ATP-sensitive potassium channels prevents myocardial preconditioning in dogs.

Circ Res 1992; 70: 223-233.

104, Auchampach JA, Grover GJ, Gross GJ: Blockade of ischemic preconditioning in dogs by the novel ATP dependent potassium channel antagonist, sodium 5-hydroxydecanoate (5-HD).



Cardiovasc Res 1992; 26: 1054-1062.

105, Thornton J, Downey JM: Blockade of ATP-sensitive potassium channels increases infarct size but does not prevent preconditioning in rabbit hearts.

Circ Res 1993; 72: 44-49.

106, Chi L, Uprichard ACG, Lucchesi BR: Profibrillatory actions of pinacidil in a conscious canine model of sudden coronary death. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 15: 452-464.

107, Végh L, Szekeres L, Parratt JR: Protective effects of preconditioning of the ischaemic myocardium involve cyclooxygenase products. Cardiovasc Res 1990; 24: 1020-1023.

108, Li Y, Kloner RA: Cardioprotective effects of ischaemic preconditioning are not mediated by prostanoids.

Cardiovasc Res 1992; 26: 226-231.

109, Végh L, Szekeres L, Parratt JR: Preconditioning of the ischaemic myocardium: involvement of L-arginine nitric oxide pathway. Br J Pharmacol. 1992; 107: 648-625.

110, Liu GS, Stanley AHS, Downey JM: Cyclooxygenase products are not involved in the protection against myocardial infarction afforded by preconditioning in rabbit.

Am J Cardiovasc Pathol 1992; 4: 56-63.

111, Patel VC, Woolfson RG, Singh KJ, Yellon DM: Ischaemic preconditioning is not prevented by inhibition of endothelium derived nitric oxide. (Abstract) J Mol Cell Cardiol 1992; 24 (suppl I): 152.

112. Sayegh AI, Ritter RC Cholecystokinin activates specific enteric neurons in the rat small intestine. *Peptides*. 2003 Feb;24(2):237-44.



113. Tolan I, Ragoobirsingh D, Morrison EY. The effect of capsaicin on blood glucose, plasma insulin levels and insulin binding in dog models. *Phytother Res.* 2001; 5:391-394.
114. Légrádi P. Tojás, táplálkozás egészség. E.P.E. –Maecenas könyvkiadó, Budapest 2001 ISBN 9632030478.
115. Joyeux-Faure M, Arnaud C, Godin-Ribuot D, Ribuot C. Heat stress preconditioning and delayed myocardial protection: what is new? *Cardiovasc Res.* 2003;60(3):469-77
116. Abete P, Cacciatore F, Ferrara N, Calabrese C, de Santis D, Testa G, Galizia G, Del Vecchio S, Leosco D, Condorelli M, Napoli C, Rengo F. Body mass index and preinfarction angina in elderly patients with acute myocardial infarction. *Am J Clin Nutr.* 2003 Oct;78(4):796-801.
117. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 317, 703-713 (1998).
118. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. ETDRS Investigators. *JAMA* 268, 1292-1300 (1992).
119. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe.* *Lancet* 354, 617-621 (1999).
120. Apelqvist, J., Bakker, K., van Houtum, W.H., Nabuurs-Franssen, M.H. & Schaper, N.C. International consensus and practical guidelines on the management and the prevention of the diabetic foot. International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Metab Res. Rev.* 16 Suppl 1, S84-S92 (2000).
121. Denke, M.A. & Pasternak, R.C. Defining and Treating the Metabolic Syndrome: A Primer from the Adult Treatment Panel III. 3, 251-253 (2001).



122. Eriksson, J. et al. Prevention of Type II diabetes in subjects with impaired glucose tolerance: the Diabetes Prevention Study (DPS) in Finland. Study design and 1-year interim report on the feasibility of the lifestyle intervention programme. *Diabetologia* 42, 793-801 (1999).
123. Harpaz, D. et al. Effects of aspirin treatment on survival in non-insulin-dependent diabetic patients with coronary artery disease. Israeli Bezafibrate Infarction Prevention Study Group. *Am. J. Med.* 105, 494-499 (1998).
124. Herman, W.H. & Eastman, R.C. The effects of treatment on the direct costs of diabetes. *Diabetes Care* 21 Suppl 3, C19-C24 (1998).
125. Lipsy, R.J. The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *J. Manag. Care Pharm.* 9, 2-5 (2003).
126. Matthews, D.R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28, 412-419 (1985).
127. Valle, T.T., Lindstrom, J., Eriksson, J.G., Uusitupa, M. & Tuomilehto, J. [Type 2 diabetes can be prevented by life style changes]. *Duodecim* 117, 1517-1518 (2001).

## 4. KUTATÁSI PROGRAM

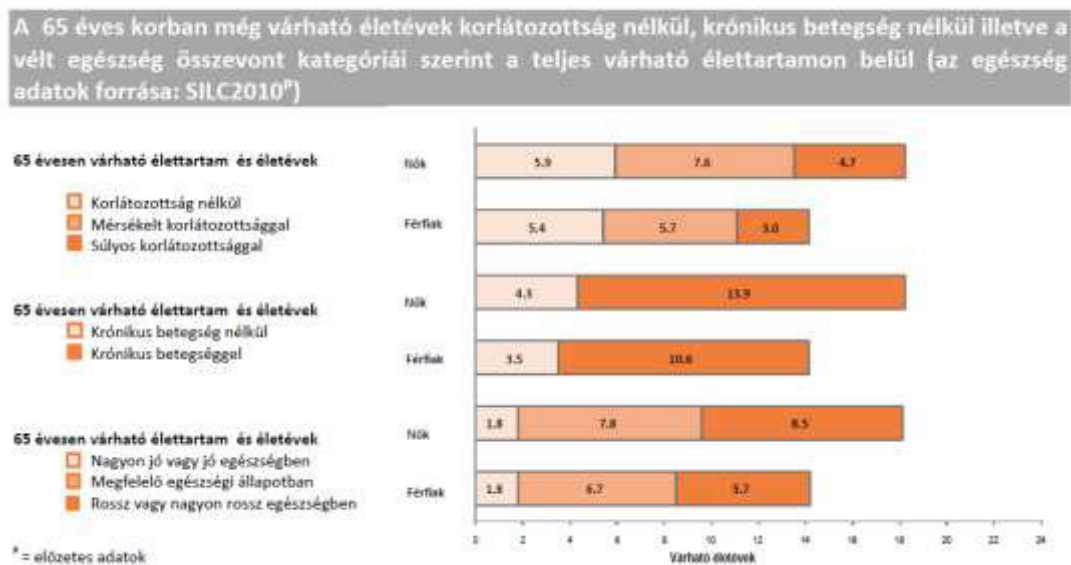
### Az időskori életminőség javítása élelmiszerekkel és turisztikai eszközökkel

#### 1 .Célkitűzések

##### 1.1 Kutatási cél, és a tudományos problémák bemutatása

Az időskor és az idősödő társadalom nagy terhet ró az államra és az egészségügyi ellátórendszerre. A 60 év feletti idősök aránya a társadalomban már meghaladta a 20%, tehát jelentős létszámot képviselnek a népességben. Közülük egyre kevesebben tartoznak az aktív nyugdíjasok közé, mely összefüggésben van a 65 éves korban várható és az egészségesen várható életévek mutatóival. Hazánkban az alábbi diagram és táblázat mutatja az erre vonatkozó adatokat:

1. ábra: 65 éves korban még várható életévek korlátozottság illetve krónikus betegség nélkül



2.ábra: Várható és egészségesen várható élettartam Magyarországon és az Európai Unióban

Várható élettartam (LE) és egészségesen várható élettartam (HLY) Magyarországon és az európai Unióban (EU15 és EU25) az Európai Háztartáspanel (1995-2002) valamint a SILC (2005-2010) alapján



Az alábbi adatok azt mutatják számunkra, hogy egy 65 éves nő illetve férfi 2010-ben életének 32 valamint 38 %- át töltheti korlátozásmentesen, vagyis mindennapi tevékenységében nem korlátozzák tartósan fennálló egészségi okok. Az 1. ábra mutatja, hogy a korlátozottság, krónikus betegségek és az egészségi állapot tekintetében mennyi évet várhatnak még a 65 évnél idősebb emberek a fokozatoknak megfelelően. Az egészségesen várható életek abból a szempontból is fontosak számunkra, hogy megmutatják, mennyi ideig maradhatnak aktívak az idősek a munkaerőpiacon.

Ahhoz, hogy az egészségesen várható életek számát növelni tudjuk, meg kell óvnunk az időseket az őket érintő mozgásszervi elváltozásoktól, az elhízástól és az azzal kapcsolatosan kialakuló metabolikus szindróma tünet együttesétől, mely a Diabetes Mellitus kialakulásának kedvez, a kognitív funkciók romlásától, a kialakuló hangulati ingadozásoktól, depressziótól és a sex funkciók hanyatlásától. Ezért célunk olyan unikális élelmiszerek fejlesztése, melyek azon felül, hogy Kisvárdai kiváló mezőgazdasági adottságaira építenek, képesek az említett időskorra jellemző, életminőséget rontó állapotokat preventíven befolyásolni.

## 1.2. A vizsgálandó tudományos probléma lehatárolása

### Funkcionális élelmiszerek

TÁMOP-4.2.1.D-15/1/KONV-2015-0004

*Tudásgazdaságra építő, kreatív város-, és térségfejlesztés megalapozása a Debreceni Egyetem képzési és tudományos kapacitására építve felsőoktatási szolgáltatások kiterjesztése Kisvárdai térségére*





Az elmúlt évtizedekben egyre gyakrabban találkozunk a funkcionális élelmiszer kifejezéssel, arra utalva, hogy az adott élelmiszer a hagyományos tápanyag-tartalma mellett valamilyen egészségre hasznos anyagot tartalmaz, egészségmegőrző szereppel bír. Ezen állati és növényi eredetű élelmiszereknek jelentős szerepük van a szív- és érrendszeri, a daganatos, az emésztőszervi és a csontbetegségek megelőzésében és rehabilitációjában. A téma jelentőségét leginkább az az elgondolkoztató tény mutatja, miszerint hazánkban a halálozási okok többsége közvetlenül vagy közvetve kapcsolatba hozható a nem megfelelő étkezési és táplálkozási szokásokkal. Azonban az egészséges életmódra nevelés, a helyes táplálkozási szokások kialakulása széles társadalmi körben egy igen nehezen és lassan végbemenő folyamat. A funkcionális élelmiszereknek megvan az a kiemelkedő előnyük, hogy ily módon is fogyaszthatjuk a régmúltra visszanyúló tradicionális ételleinket, hiszen azok egészségmegőrző változatai kifejleszthetőek.

A funkcionális élelmiszer fogalmának meghatározására – a fogalom komplex voltából adódóan – jelenleg többféle megközelítés is létezik. Az ezzel foglalkozó szervezetek definíciója is eltér egymástól. A funkcionális élelmiszerek koncepcióját 1984-ben, Japánban dolgozták ki, majd a Japán Egészségügyi Minisztérium 1991-ben hagyta jóvá (és szabályozta) egy speciális élelmiszercsoport, az úgynevezett FOSHU (Food for Specific Health Uses) megjelenését, ami az egészségre vonatkozó állítások szabályozását is magában foglalta.

A Japán Egészségügyi és Jóléti Minisztériumának hivatalos definíciója alapján a funkcionális élelmiszerek „olyan feldolgozott élelmiszerek, amelyek a tápértéken túl sajátos testi funkciókra ható összetevőket tartalmaznak.

Az ILSI Europe (International Life Science Institute) meghatározása szerint funkcionális élelmiszer olyan élelmiszer, amelynek egy vagy több egészségfunkcióra való kedvező hatása bizonyított a táplálkozási hatás mellett, így az relevánsan kapcsolódik az egészség, a jólét javításához és/vagy a betegségek kockázatának csökkentéséhez.

Childs és Poryzees (1998) szerint azokat a termékeket, amelyek bár-milyen speciális pozitív hatással vannak a szervezetünkre,

- táplálék-gyógyszerekként vagy tápgyógyszerekként (nutraceuticals/nutritional foods),
- gyógyhatású élelmiszerekként (pharma food/medical foods),
- designer élelmiszerekként (designer foods) vagy
- szuperélelmiszerekként (super foods) említik.

TÁMOP-4.2.1.D-15/1/KONV-2015-0004

***Tudásgazdaságra építő, kreatív város-, és térségfejlesztés megalapozása a Debreceni Egyetem képzési és tudományos kapacitására építve felsőoktatási szolgáltatások kiterjesztése Kisvárdai térségére***



Mindennapi élelmiszereink közül sok tekinthető funkcionálisnak (pl. tojás), mivel tartalmaznak olyan komponenseket, amelyek megfelelnek az előbbi kritériumoknak. Fontos szempont az is, hogy a funkcionális összetevők megtalálhatók legyenek a már addig is szokásosan fogyasztott élelmiszerekben, ezek élettani hatását pedig alapos és átfogó, erős evidencia szintű tanulmányokkal alá is támaszzák.

Európában a European Commission Concerted Action on Functional Food Science (FuFoSE-Group) 1999-ben az alábbi definíciót javasolta:

„Az élelmiszer akkor tekinthető funkcionálisnak, ha a megfelelő táplálkozás-élettani hatásokon túlmenően, a szervezetben egy vagy több cél-funkcióra kimutatható pozitív hatása van úgy, hogy jobb egészségi állapot vagy kedvezőbb közérzet és/vagy a betegségek kockázatának csökkenése érhető el. Funkcionális élelmiszer kizárólag élelmiszer formájában kínálható, nem mint tablettá vagy kapszula. A szokásos táplálkozási magatartás integrális részét képezze, és hatását már a szokásos fogyasztási mennyiségnél fejtsse ki”.

Holm (2004) más tekint funkcionális élelmiszereknek. Szerinte a megfelelő élelmiszer-összetevők felhasználásával „megszerkesztett”, egészségi hasznot eredményező élelmiszereket sorolhatjuk a funkcionális élelmiszerek közé.

Egyes értelmezések alapján a funkcionális élelmiszer feldolgozott, illetve átalakított, kell, hogy legyen. E meghatározás szerint a feldolgozatlan élelmiszer nem sorolható ide. Bizonyos megfogalmazások kizárják a nyersélelmiszert (zöldség, gyümölcs, fűszernövények) a kategóriából, mások azonban beleveszik. A fogalmi lehatárolás illetve meghatározás azonban még továbbra egységes, olyannyira, hogy hazánkban a funkcionális élelmiszer, mint fogalom nem is létezik és ezek engedélyeztetési eljárása nem ismeretes sem a magyar jogban, sem az Európai Unióban. Ez viszont nem jelenti azt, hogy semmilyen módon nincsenek szabályozva hazánkban ezek az élelmiszerek. Az élelmiszerekkel kapcsolatos tápanyag-összetételre és egészségre vonatkozó állításokat szabályzó rendelkezéseknek kell megfeleltetni minden ilyen funkcionális terméket. Tehát nem a funkcionális terméket kell engedélyeztetni, hanem az arra vonatkozó egészséggel kapcsolatos állítást.

Az Európai Parlament és a Tanács 2006. december 20-i 1924/2006/EK rendelete szabályozza az élelmiszerekkel kapcsolatos, tápanyag-összetételre és egészségre vonatkozó állításokat. A rendelet 2007. január 18-án lépett hatályba és 2007. július 1-től kell alkalmazni.



A rendelet hatálya kiterjed a teljes kereskedelmi kommunikációra, vagyis:

- a termékeken feltüntetett tápanyag-összetételre és egészségre vonatkozó állításokra,
- a termékek megjelenítése során alkalmazott jelölésre,
- a termékismertetésre és reklámra,
- az állításként értelmezhető kereskedelmi-, márka-, és fantázianevekre.

A rendelet alkalmazása során az alábbi rendelkezéseket továbbra is változatlanul figyelembe kell venni:

- különleges táplálkozási célú élelmiszerekkel kapcsolatos irányelveket (89/398/EGK + a kapcsolódó termék-specifikus irányelvek),
- a természetes ásványvizek kinyerésére és forgalmazására vonatkozó tagállami jogszabályok közelítéséről szóló irányelvet (80/777/EGK),
- az emberi víz fogyasztására szánt víz minőségéről szóló tanácsi irányelvet (98/83/EK),
- az étrend-kiegészítőkre vonatkozó tagállami jogszabályok közelítéséről szóló irányelvet (2002/46/EK),

A rendelet alkalmazásában az alábbi fogalom meghatározások érvényesek:

állítás: olyan közlés vagy ábrázolás – beleértve a képi, grafikus vagy jelképes ábrázolás bármely formáját –, amely a közösségi vagy nemzeti jogszabályok szerint nem kötelező, és amely kijelenti, sugallja vagy sejteti, hogy az élelmiszer különleges jellemzőkkel rendelkezik;

tápanyag: a 90/496/EGK irányelv mellékletében felsorolt fehérjék, szénhidrátok, zsírok, élelmi rostok, nátrium, vitaminok és ásványi anyagok, vagy olyan anyagok, amelyek ezen csoportok egyikébe tartoznak, vagy annak alkotó elemei;

egyéb anyag: a tápanyagon kívüli egyéb olyan anyag, amely táplálkozási vagy élettani hatással rendelkezik;



tápanyag-összetételre vonatkozó állítás: bármely olyan állítás, amely kijelenti, sugallja vagy sejteti, hogy az élelmiszer bizonyos, a táplálkozásra nézve különös kedvező tulajdonságokkal rendelkezik;

egészségre vonatkozó állítás: bármely olyan állítás, amely kijelenti, sugallja vagy sejteti, hogy az adott élelmiszer, élelmiszercsoport vagy annak valamely alkotóeleme és az egészség között összefüggés van,

betegségek kockázatának csökkentésével kapcsolatos állítás: bármely olyan állítás, amely kijelenti, sugallja vagy sejteti, hogy az adott élelmiszer, élelmiszercsoport vagy annak valamely alkotóeleme jelentősen csökkenti valamely emberi betegség kialakulásának valamely kockázati tényezőjét;

Hatóság: Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóság (EFSA)

Az állításokkal szemben megfogalmazott alapvető követelmény, hogy azok

- nem vezethetik félre a fogyasztót,
- nem ösztönözhetnek túlzott élelmiszerfogyasztásra,
- nem kelthetnek kétséget más élelmiszerek fogyaszthatósága iránt,
- nem kelthetnek félelmet a fogyasztóban,
- nem sugallhatják azt, hogy a kiegyensúlyozott és változatos étrend nem biztosít megfelelő mennyiségű tápanyagot.

Az állítások csak abban az esetben alkalmazhatók, ha tápanyag, vagy egyéb biológiailag fontos anyag

- o jelenléte, hiánya, csökkent, vagy növelt mennyisége bizonyítottan előnyös táplálkozási vagy élettani hatással rendelkezik,
- o jelentős mennyiségben van jelen, illetve nincs jelen, csökkent, vagy növelt mennyiségben van jelen a késztermékben, illetve annak fogyasztott mennyiségében,
- o a szervezet számára hasznosítható formában van jelen,

Az állításokat a fogyasztó számára érthetően kell megfogalmazni valamint az állításoknak a fogyasztásra elkészített késztermékre kell vonatkozni.



Az állításokat általánosan elfogadott tudományos bizonyítékokra kell alapozni, azokkal kell alátámasztani. Az állítások igazolása az állítást alkalmazó élelmiszeripari vállalkozó feladata.

A tápanyag-összetételre és egészségre vonatkozó állítások alkalmazásának további feltétele a tápanyag profilnak való megfelelés. A tápanyag profil az élelmiszerben levő tápanyagok mennyisége, egymáshoz viszonyított aránya. Meghatározásánál elsősorban a táplálkozás-élettanilag nem kedvező tápanyagokat (zsírok, telített zsírsavak, transz-zsírsavak, cukrok, só/nátrium) kell figyelembe venni, de tekintettel kell lenni az élelmiszer lakosság táplálkozásában betöltött szerepére, a benne levő előnyös tápanyagokra is.

A Bizottság meghatározza a konkrét tápanyagprofilokat, valamint az élelmiszerekre és/vagy élelmiszercsoportokra alkalmazandó, a tápanyag-összetételre és egészségre vonatkozó állítások alkalmazásának feltételeit, beleértve a kivételeket is.

Állítások nem alkalmazhatók:

- A tápanyagprofilnak nem megfelelő termékekkel kapcsolatban, kivéve a zsír, telített zsírsavak, transz zsírsavak, cukrok, só/nátrium csökkentésére utaló állításokat.
- A több mint 1,2 térfogatszázalék alkoholt tartalmazó italokon Kivétel az alkohol, illetve az energia-csökkentésre utaló állítások. A tagállamok nemzeti szabályokat fogadhatnak el az alkoholt tartalmazó italok alkohol- ill. energiataralmára vonatkozó állítások szabályozására.

Az alkalmazható tápanyag-összetételre vonatkozó állítások és feltételeik a rendelet mellékletében található.

Egészségre vonatkozó állítások két csoportra oszthatóak:

- funkcionális állításokra (13. cikk)
- betegségek kockázatának csökkentésével, valamint a gyermekek egészségével és fejlődésével kapcsolatos állítások (14. cikk).

A funkcionális állítások olyan állítások, amelyek az alábbiak leírását vagy említését tartalmazzák:

- a tápanyag vagy egyéb anyag szerepe a növekedésben, fejlődésben és a szervezet működésében, vagy
- pszichés állapot és magatartás, vagy
- •fogyás vagy testtömeg-kontroll, illetve az éhségérzet csökkentése vagy a jóllakottság érzés növelése, vagy az étrendből hasznosítható energiamentiség csökkentése.

A tagállamok 2008. január 31-ig a Bizottság rendelkezésére bocsátották az általános tudományos ismereteken alapuló egészségre vonatkozó állítások listáját a rájuk vonatkozó feltételekkel és a vonatkozó tudományos alátámasztásra való hivatkozásokkal együtt.

A listára nem benyújtott, újonnan felfedezett tudományos bizonyítékokon alapuló és/vagy védett adatokat tartalmazó 13. cikk (5) bekezdés szerinti funkcionális egészségre vonatkozó állításokat, továbbá a betegségek kockázatának csökkentésével, valamint a gyermekek egészségével és fejlődésével kapcsolatos állításokat a rendeletben szabályozott engedélyezési eljárást követően lehet alkalmazni.



3. ábra: Az egészségre vonatkozó állítások engedélyezésének menete



A funkcionális élelmiszerekkel szemben általánosan támasztott követelmények a következők:

- javítsa az étrendet és az egészséget
- táplálkozási hasznossága, előnyei és a napi ajánlott bevitel nagysága megalapozott tudományos tényeken alapuljon
- az összetevő ne csökkentse az élelmiszer tápértékét
- legyen biztonságos a kiegyensúlyozott étrend és az élelmiszer- biztonság szempontjából
- a funkcionális összetevő jellemezhető legyen fizikai és/vagy kémiai tulajdonságokkal és számszerűen analitikai mérési módszerekkel
- ne legyen tablettá, por, kapszula
- az összetevő természetes eredetű legyen

A funkcionális élelmiszerek főbb jellemzői:

- meghatározott funkciót töltenek be a szervezetben, szabályozva bizonyos folyamatokat
- erősítik a védekező mechanizmusokat
- nagy szerepet játszanak a betegségek megelőzésében (szív és érrendszer, daganatok, magas vérnyomás)
- elősegítik az egyes betegségekből való felgyógyulást
- befolyásolják a fizikai- szellemi teljesítőképességet, a hangulatot
- lassítják az öregedési folyamatokat

A funkcionális élelmiszer kategórián belül az amerikai FDA (Food and Drug Administration, Élelmiszer és Gyógyszerengedélyeztető Szakhatóság) a következő megkülönböztető csoportosítást alkalmazza:

- Teljes élelmiszerek/alapanyagok:(zab, szója, zöldségek és gyümölcsök, halak, fokhagyma, szőlő és szőlőlevelek, lenmag, diófélék)



- Hozzáadott adalékkal kiegészített élelmiszerek : gyümölcslevek kalciummal, gabonafélék, hozzáadott folsavval, bébiételek hozzáadott vassal, gabonafélék hozzáadott rosttal, tej hozzáadott D vitaminnal, gyümölcslevek kalciummal hozzáadott rosttal
- Dúsított élelmiszerek: gabonafélék
- Megnövelt beltartalmi értékű élelmiszerek: tejtermékek probiotikumokkal, italok és saláta dresszingeek antioxidánsokkal, élelmiszerek és italok fűszerekkel kiegészítve, sport szeletek, ömlesztett élelmiszerek sztanol észterekkel, cukor alkoholokat tartalmazó élelmiszerek
- Valódi funkcionális élelmiszerek: tojás Omega-3 zsírsavval

## Turizmus

A turizmus korunk egyik jelentős ágazata. A turizmusban megfigyelhető fejlődési tendenciák és a hazai adottságok alapján Magyarországon az egészségturizmus tekinthető a legfontosabb turisztikai szegmensnek. Az egészségturizmusnak, angol terminológiával a spa iparágnak az egészségre, az életmódra, illetve az ezekkel összefüggő termékekre gyakorolt hatása miatt a turizmuson túlmutató jelentősége is van.

- (nem turisztika), az egyik legklasszikusabb, hatalmas tömegeket mozgató rekreációs tevékenység.
- Amerikai értelmezésben külön jelenik meg az outdoor recreation (szabadban végzett rekreáció) és a travel and tourism (utazás és turizmus).

## Egészségturizmus

Az egészséggel kapcsolatos szándékos mobilitás összefoglaló kifejezése, amely több részterületet foglal magába, illetve amihez több, részben átfedő kiegészítő fogalom kapcsolódik. Bár a fogalmak használata közel sem konzekvens a különböző szegmensekben, a témával kapcsolatos fogalmak egységes logikai rendben az alábbiakban foglalhatók össze:

- *Egészségturizmus*: az egészséggel kapcsolatos olyan szándékos mobilitás összefoglaló kifejezése, ahol a helyváltoztatás célja a gyógyulás (gyógykezelés), rehabilitáció, vagy az egészségfejlesztés (wellness, rekreáció stb.), és ehhez – különböző mértékben – turisztikai szolgáltatás is társul. (Mint összefoglaló kifejezés, a nemzetközi szóhasználatban kevésbé használt);
- *Gyógyturizmus*: az egészségi állapot konkrét javítása (gyógyulás, panaszok csökkentése, állapot stabilizálása, elvesztett képességek visszaszerzése/pótlása) céljából igénybevett, egészségügyi (ideértve egyaránt az orvosi szolgáltatásokat és a gyógyászati ellátásokat is) ellátásokra alapozódó egészségturizmus. Más megközelítésben: a beteg-mobilitásnak az a fajtája, amikor az egészségügyi szolgáltatáshoz jellemzően valamilyen turisztikai szolgáltatás (utazás-szervezés





vagy szállodai, éttermi stb. szolgáltatás igénybevétele) is társul. A fogalom azonosításban ma az egészségügyi turizmus kifejezés terjed;

- *Medical wellness*: olyan wellness centrumban nyújtott szolgáltatás, ahol az egyes szolgáltatások kiválasztása, a szolgáltatásokból egy személyre-szabott program összeállítása az orvostudomány által igazolt eljárások szerint, a beteg állapotfelmérését követően egészségügyi szakszemélyzet segítségével történik;
- *Rekreációs turizmus*: az egészségi állapot általános javítása, karbantartása céljából igénybevett komplex szolgáltatás, amely az egészségfejlesztő szolgáltatások (pl.: wellness, fitness) mellett tartalmazhat egészségügyi szolgáltatásokat is (pl.: gyógy-masszázs);
- *Beteg-mobilitás*: alapvetően nem az egészségturizmussal kapcsolatos megközelítésben használt kifejezés. Leegyszerűsítve: a beteg mobilitás a betegek helyhez kötésének hiánya, azaz annak a lehetősége, hogy a beteg a saját akarata szerinti helyen vegye igénybe az ellátást. Az EU terminológiában ez alapvetően a közszolgáltatások határon átnyúló igénybevehetőségét jelenti;
- *Utazás-orvostan*: a személyek helyváltoztatásával kapcsolatos egészségügyi problémákkal kapcsolatos orvosi tudományterület, ideértve a szükséges védőoltásokat, távoli országok betegségeinek felismerését, a személyek mobilitásából fakadó egyéb egészségügyi kockázatokat (pl. hosszú repülőutak kockázata).

### 1.3 A problémakör pontos definiálása

#### 1.3.1 Általánosságban az időskorról

A "normál idősödés" jellegzetességei a testi működések vonatkozásában 30-90 éves korig a következők:

- az izmok tömege és ennek következtében ereje 30%-kal csökken,
- az idegrostok ingerületvezetése 15-25%-ot veszít sebességéből,
- az agy tömege megközelítőleg 300 grammal lesz kevesebb,
- a nyelven, az ízelembimbók száma nagymértékben csökken, ez a fiataalkori 240-250 egységről 40-50 egységre történő csökkenésben nyilvánul meg, melynek következménye lesz a megváltozott ízérzékelés
- a testen átáramló vér mennyisége közel felére csökken,
- a tüdő vitál kapacitása 75 éves korra egy átlag felnőtt vitálkapacitásához képest 50 % -al kevesebb



- a vese kiválasztó kapacitása felére csökken
- a látás és a hallás 70-80%-ban lesz érintett, funkciói csökkennek

Az öregedés folyamata során zajló változások egy- egy szerv vagy szervrendszer működési kapacitását beszűkítik, nem pedig kóros folyamatként hatva befolyásolják, ily módon a „fenntartható egészség” vagyis a beszűkült szervi funkciók ellenére is egészséges élet hosszú ideig elérhető. Azonban amikor a homeosztázis egyensúlya felborul, kóros folyamatok indulnak meg, mely kedvezőtlenül befolyásolja az időskori életminőséget.

Az időskori életminőség vonatkozásában a következő szempontokat kell kiemelni:

1. Az egyének a korrallal mindinkább különböznek egymástól, nem definiálható egy egységes öregedési minta.
2. Egy szerv – vagy szervrendszer funkciójának leromlása mindig valamilyen kóros változás következménye, nem pedig a normál öregedés folyamata.
3. A kapacitások beszűkülése az öregedés során, megnöveli a kockázatok kialakulását, ezért fontossá válik a személyes életmód és adaptáció a megváltozott szükségletek iránt.
4. Az idős emberek azért betegek, mert szervezetükben kóros folyamatok alakultak ki, és nem azért, mert idősök.
5. Az új betegség kezdete legtöbbször az egyén szervezeti rendszerének legérzékenyebb, , legsérülékenyebb pontját érinti. Ennek felismerése fontos és meghatározza az ellátás lépéseit.
6. Az idős korrallal egyre inkább megjelenik az ún. "5 i":
  - immobilitás
  - inkontinencia



- instabilitás
- intellektuális hanyatlás
- iatrogenia.

7. Általában több funkció homeosztázisának egyensúlya egyidejűleg változik meg, így többféle panasz megjelenésével és kifejeződésével kell számolnunk..

8. Több olyan tünet, mely fiatalabb korban kórosnak tekinthető, az idősebb korban inkább a idősödésből következő általános jelenség.

9. Az idős korosztálynál gyakran megfigyelhető, hogy a kialakult tünetek mögött többféle ok is meghúzódik, ezért az értékelésnél és a diagnosztikánál nem ajánlatos takarékoskodni erőforrásainkkal.

10. Az idős embereknél említett jellegzetes tünetek, zavarok miatt a különböző diagnosztikai, terápiás, és rehabilitációs stratégiák szakigényes specialitást követelnek.

### 1.3.2 Mozgásszervi megbetegedések időskorban

A testösszetétel korfüggő változása

- Izomtömegünk mintegy felét veszítjük el időskorunkra a sarcopenia következtében, melynek legnagyobb része a II. típusú, gyorsan kontraháló rostok, szemben a lassú kontrakcióra képes I. típusú rostokéval.
- A II. típusú rostok feladata a gyors, erőteljes összehúzódás, míg az I. típus a tartóizomzat, a lassú, kitartó mozgásért felelős.
- A korral összefüggő izomrostvesztés következménye a maximális izometriás összehúzó-erő 20 %-ának elvesztése 60 éves, 50 %-ának elvesztése 75 éves korra.

Kor (évek)	Izomtömeg	Zsírszövet	Csont
25	30%	20%	10%
75	15%	40%	8%

1. táblázat: Az izomtömeg, a csont és zsírszövet arányának változása a kor előrehaladtával

### 1.3.2.a Osteoarthritis –OA

Az angolszász szakirodalomban osteoarthritis, hazánkban inkább az artrózis, osteoarthritis megnevezés a használatos. Az 50 év feletti korosztályban a leggyakoribb mozgásszervi kórkép. Magyarországon mintegy 1-1,5 millió embert érinthet.

Patológiai alapját az ízületi porc fokális károsodása, degenerációja képezi, melyre a szervezet regenerációs csontképzéssel reagál. Egyrészt a porclézió alján, másrészt az ízületi felszín szélén képződik új csont, amit, osteophytáknak nevezünk. Az OA-t mégsem lehet egyszerűen "kopásos" betegségnek, arthrozisnak tekinteni, mivel kialakulásában a mechanikai tényezők mellett a porcállomány víztartalma, a proteoglikánok, kollagén mennyiségének változása és gyulladós mechanizmusok (osteoarthritis) is szerepet játszanak.

#### Kialakulásának okai

Az OA lehet primer vagy szekunder.

A primer OA kialakulásában a genetikai tényezőnek nagyobb szerepe van, és ez a forma már fiatalokban is jelentkezik (pl.: veleszületett fejlődési rendellenességek, amelyek az ízület anatómiai vagy működési elváltozásával járnak, ilyenek a csípőficam, tengelyeltérések, ízületi lazaság)

A szekunder forma esetén mindig található valamilyen kiváltó ok vagy hajlamosító tényező,



ezeket szokták, az artrózist megelőző állapotnak is nevezni, ilyenek a balesetek után visszamaradó állapotok, vagy munkaköri ártalom, egyes betegségek következtében (pl.: diabetes, hypothyreosis, obesitas)

Az időskorra inkább az életen át történő túlzott fizikai igénybevétel, elhízás, tartós mozgáshiány következtében kialakuló szekunder OA jellemző.

A betegség idős korban leggyakrabban a térdet (gonarthrosis), a csípőt (coxarthrosis) és a gerinc kisízületeti (spondylarthrosis, spondylosis) érinti (fiatalokban gyakrabban a kezek, lábak kis ízüeteit).

### Kezelése

A hazai és nemzetközi ajánlások egyértelműen a nem gyógyszeres eljárásokat helyezik előtérbe. Általános javaslatként fontos az ízületek terhelésének, terhelhetőségének csökkentése, ami egyenlő a túlsúly csökkentésével, rendszeres testmozgással, mely minden ízületet egyformán terhel (pl.: úszás, kerékpározás, gyógytorna).

Idős korban az elsődleges cél a fájdalomcsillapítás és az ízületi funkció megőrzése. Fontos a szekunder okok kiküszöbölése (pl. a végtaghossz-különbség korrekciója), az ízület tehermentesítése (pl. bot, járókeret), egyéb segédeszközök rendelése, a lakókörnyezet adaptálása (szükség esetén átalakítása), rendszeres gyógytorna, alkalmasszerűen fizio-balneoterápia, életmódi tanácsok (pl. diéta, fogyás). Csak mindezek bevezetése után, tartósan fennálló panaszok, fájdalom esetén jön szóba a gyógyszeres kezelés. Ezzel szemben a gyakorlatban a gyógyszeres kezelés (analgetikumok, NSAID=Nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek, lokális szteroidinjekciók) a leggyorsabb és legegyszerűbb módszer. Az idős arthrosisos betegek nagyobbik része tartósan, sokszor hónapokig szed fájdalomcsillapítókat, gyulladásgátlókat. Ezek a gyógyszerek idős korban a beszűkült szervi funkciók (gyomor, máj, vese) miatt toxikusak is lehetnek. NSAID tartósabb alkalmazása idős korban legfeljebb az inflammált OA manifeszt gyulladással járó eseteiben lehet indokolt, és akkor is csak a szükséges legrövidebb ideig. Idős korban inkább a kevésbé toxikus porcpótlók (glükózzarninszulfát, kondroitinszulfát) adása, a viszkozusupplementáció (hialuronsav-injekció) lehet hatékony, és egyúttal biztonságos megoldás is egyben. Újabban egyre többen ajánlják az étrendi kiegészítőket, gyógynövény-készítményeket, akupunktúra használatát, hiszen ezek idősebb korban is biztonságosak.

Igen előrehaladott, súlyos mozgáskorlátozottsággal és/vagy tartós nyugalmi fájdalommal járó esetekben ortopédsebészeti beavatkozásra lehet szükség. A műtéti előkészítés során természetesen idős korban



különös tekintettel kell lenni a beteg korára, a társuló betegségekre, a szervi funkciók károsodására, az egyéb szedett gyógyszerekre.

### Megelőzés

Az artrózis terápiájában fő szerepe az elsődleges prevenciónak kellene lennie. Ennek főbb részei többek között a beteg és a család felvilágosítása, az ideális testsúly elérése és annak megtartása, a megfelelő mozgás, aktivitás biztosítása, általában az ún. megelőző, kiváltó okok célzott kezelése. A helyes életmód, a túlterhelés kerülése, a megfelelő pihenés biztosítása nagyon fontos tényező. Hazánkra még nem jellemző, de optimális lenne a mozgásszervi szűrés is, a minél korábbi felismerés, ezek alapján pedig a célzott gyógytorna megkezdése vagy adott esetben az időben elvégzett korrekciós műtéti beavatkozás. Megfelelő pályaválasztással, illetve munkakör-változtatással az állapot romlása megállítható, illetve lassítható.

### **1.3.2.b Osteoporosis - OP**

A csonttritkulás (OP) a lakosság kb. 9-15%-át érinti, így szintén népbetegségnek számít. Ebben az állapotban a bontó és építő szakaszok közötti összhang felomlik, aminek következtében a csontokat alkotó szerves és szervetlen alkotórészek azonos arányban elkezdnek csökkenni. Idősebb korban az osteoblastok metabolikus aktivitása csökken, D-vitamin- hiány (kevés napsütés és mozgás), ennek következtében szekunder hyperparathyreosis alakul ki, és mindez osteopeniát, osteoporosist okoz.

Időskorban a II. típusú, "senilis" OP áll előtérben. Ennek lényege az, hogy nem a fokozott csontreszorpció áll előtérben (mint az I. típusú, posztmenopauzális formában), hanem az osteoblastok károsodott funkciójából következő csökkent csontképzés. Így az ún. "alacsony turnoverű" OP alakul ki. A másik jellegzetesség, hogy mivel a D-vitamin-hiány szerepe döntő, az OP az idős betegek többségében D-vitamin-hiányos osteomaláciával keveredik ("osteoporomalacia").

Senilis OP-ban a kortikális (csöves) csontok ásványianyag- vesztese, törése az elsődleges, mint a radius, combnyak. Az időskori szédülés, elesés sokszorosára növeli a törések kockázatát. A combnyaktörés, különösen 80-90 éves kor felett, igen nagy mortalitású: ha magát a combnyaktörést és a szövődményeket, ami a fekvésből adódó pneumoniával, thromboemboliával együtt tekintjük, akkor a kardiovaszkuláris és tumoros halálozás után a combnyaktörés a harmadik helyen áll. Hazai megbízható adatok híján, az USA-ban évi 1,3 millió csípőtáji törés történik, melynek összköltsége évi 10 milliárd dollárt emészt fel.



Mindez meghatározza a kezelést is.

### Kezelés

A nem gyógyszeres kezelési eljárások, a tulajdonképpeni prevenció alapeleme a fentiek alapján a D-vitamin-bevitel (napsütés, tejfogyasztás, zöldségek). Fontos a mozgás, mint pl.: az úszás, a torna, és sokat segít a kipárnázott csípővédő nadrág viselése. A csonttrikulásban szenvedő beteg ne emeljen, kerülje a hajolást, sajátítsa el a gerinckímélő életmódot. A patogenezisből adódóan alapvető a megfelelő napi D-vitamin (400-1000 NE/nap) és kalciumbevitel (napi 1500 mg). A gyógyszerek közül senilis osteoporosisban elsődlegesen a biszfoszfonátok (alendronat, risedronat) jönnek szóba.

### Megelőzés

Alapja a lehető legnagyobb csonttömeg elérése, amit már gyermekkorban el kell kezdeni. Folyamatosan odafigyelve az egészséges életmód alapvető elemeinek betartására, a megfelelő táplálkozásra és mozgásra. Miután a táplálékkal bevitt D-vitamin mennyisége legtöbbször kevés, gyógyszeres pótlásra van szükség. Mindez preventív hatással van a csonttörésekre.

#### **1.3.2.c Az antireumatikus gyógyszeres kezelés időskori vonatkozásai**

Időskorban a legnagyobb problémát a NSAID-kezelés jelenti. Ezek a gyógyszerek a vizelettel ürülnek. Az idősebb korról eleve együtt járó csökkent vesefunkció miatt a toxicitás kockázata fokozottá válik. A NSAID-k fő mellékhatása a gyomor- és duodenális fekélyek kialakulása. A fatális vérzés veszélye idősebb korban még nagyobb. A sérülékeny nyálkahártya tartós NSAID-kezelés esetén kockázati tényezőt jelent ezeknek a szövödményeknek a kialakulására. NSAID-kezelés során különös tekintettel kell lennünk az egyes gyógyszer-csoportok és más gyógyszerek interakcióira, mivel sok arthrosisos idős beteg hipertóniában, kardiális dekompenzációban, diabetesben is szenved egyszerre, hiszen ezek a betegségek döntően ugyanazt a betegségcsoportot érintik. Pontosan azok a gyógyszerek lépnek kölcsönhatásba a NSAID-vegyületekkel, melyeket elsősorban az idős betegek szednek nagy mennyiségben.

A legfontosabb, hogy tartózkodjunk a tartós alkalmazástól. NSAID gyógyszereket a legkisebb hatékony dózisban, a lehető legrövidebb ideig alkalmazzunk, ugyanis gyakori, hogy a betegen "rajta marad" a rendelt készítmény. Főleg amiatt, hogy ezek a készítmények általában recept nélkül kaphatóak, így a kontrollálhatósága szinte lehetetlen. Így nagyon fontos a részletes felvilágosítás és nyomonkövetés.

### 1.3.3 Metabolikus szindróma

A metabolikus (anyagcserével kapcsolatos) szindróma (tünetegyüttes) több, egymással összefüggő anyagcserezavar együttes fennállását jelenti. A tünetegyüttest nevezték már multimetabolikus szindrómának, halálos négyesnek, inzulinrezisztencia-szindrómának is. A definíció nem egységes, de mégis a Nemzeti Diabétesz Szövetség (IDF) ajánlása a legelfogadottabb, mely így szól: "Az MS egy civilizációs betegség, genetikus (örökléses) hajlam alapján, helytelen életmód és táplálkozás hatására lappangva, tünetszegényen kialakuló, progresszív anyagcserezavar (cukorintolerancia, kóros zsíryanagcsere, felgyorsult véralvadás), magas vérnyomás, alma formájú elhízás, amely az inzulinrezisztencia (IR) és ennek talaján kialakult hiperinzulinémia (HI) következtében érelmeszesedések elváltozásokat idéz elő, és korai halálozáshoz vezet."

A metabolikus szindróma jelentőségét az képezi, hogy népbetegségnek számít a fejlett gazdasággal rendelkező országokban, és nagyon magas arányban tehető felelőssé az ezen országokban vezető haláloknak számító kardiovaszkuláris betegségek kialakulásáért.

A szindrómát alkotó betegségek a következők:

- elhízás
- károsodott glükóz tolerancia
- abnormális lipid profil (magas triglicerid, alacsony HDL koleszterin)
- magas vérnyomás
- abnormális hemosztázis és véralvadás

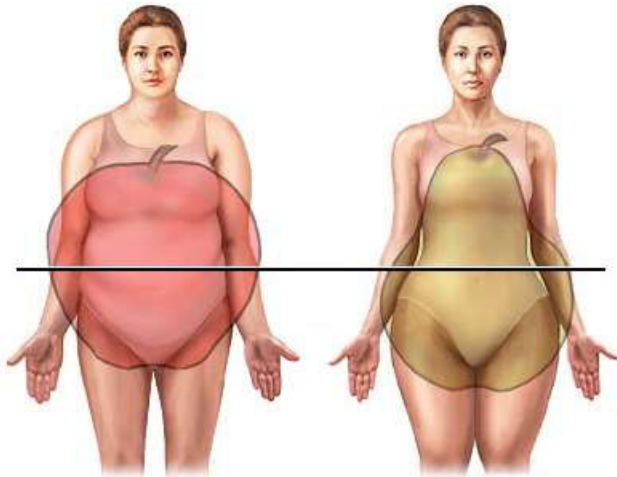
#### **A metabolikus szindróma kardinális tünetei**

##### A, Hasra, illetve hasüregre kiterjedő elhízás (Obezitás)

Az úgynevezett abdominális típusú elhízás amennyiben inzulin rezisztenciával (IR) társul egy igen erőteljes rizikó faktor a Diabétesz mellitusz (NIDDM) és kardiovaszkuláris betegségek kialakulásában. Az elhízás e formájával gyakran társult betegség az IR, a hiperinzulinémia és a glükóz intolerancia. Ezenkívül



gyakori a plazma lipid profil úgynevezett aterogén azaz ,érelmeszesedésre hajlamosító változása, mely jellemzője a magas triglicerid és apolipoprotein B szint, az emelkedett LDL koleszterin szint és a csökkent HDL koleszterin koncentráció. A MS ezen jellegzetességei nem csak a NIDDM-ben figyelhetőek meg, hanem az olyan betegekben is, akiknél a kimutatható IR mellett az NIDDM soha nem fejlődik ki.



Az alma formájú hízás inkább a férfiakra jellemző (sörpocak), és ez elősegíti a cukorbetegség , a magas vérnyomás, , a szív- és érrendszeri betegségek kialakulását. A nőiesnek nevezett, körte alakú elhízás ezzel szemben más betegségekre hajlamosít, például mozgásszervi kórképekre, visszér-bántalmakra, esetleg, trombózisra, tüdőembóliára.

4.ábra: Az alma és a körte típusú elhízás

#### B, Zsírcsere-zavar (Diszlipidémia)

A MS-ban megfigyelhető aterogén lipid profil a következő jellegzetességgel bír: emelkedett triglicerid, apolipoprotein B, csökkent HDL koleszterin szint, kisebb, sűrűbb koleszterin-észter hiányos LDL. Ez utóbbi koncentrációja azonban normális, vagy csak enyhén emelkedett. Számos vizsgálat kimutatta az LDL partikulák proaterogén tulajdonságait. Ugyanakkor IR esetében a máj fokozott lipáz enzim aktivitása lebontja a HDL koleszterint, ami ezen antiaterogén lipoprotein csökkent szintjéhez vezet. A MS összetevői tehetősek felelőssé az endotheliális díszfunkció kialakulásáért is. Ezek közös jellemzője, hogy proaterogén tulajdonsággal bírnak, így károsan befolyásolják a vaszkuláris endothel működését. Ennek, pedig az érelmeszesedés (ateroszklerózis) kialakulásának elősegítésében van szerepe.

Diszlipidemiáról akkor beszélhetünk, ha a szérum triglicerid szintje meghaladja az 1,7 mmol/l értéket, a HDL-koleszterin viszont férfiakban nem éri el az 1,03, nőkben az 1,27 mmol/l értéket.

#### Lipidcsökkentő kezelés

A lipidek kezelésénél elsődleges feladat az LDL-csökkentés, másodlagos a HDL-emelés, harmadlagos a trigliceridcsökkentés. A nagy rizikójú betegcsoportnál a 2,6 mmol/l-es LDL-koleszterin célérték elérésére kell törekedni, míg az igen nagy kockázatú csoportban az 1,8 mmol/l-es LDL- szintet kell elérni.



A metabolikus szindróma egyik jelegzetes tünete a hypertrigliceridaemia és alacsony HDL. Kezelésükben elsődleges a fitinsav-származékok, melyek erélyes triglicerid csökkentő és HDL-emelő hatással rendelkeznek.

### C, Magas vérnyomás (Hipertónia)

A magas vérnyomás mechanizmusa és kórtana szoros kapcsolatban áll az MS-ban megfigyelhető anyagcsere eltérésekkel. Ennek magyarázata, hogy az IR okozta hiperinzulinémia miatt, a szimpatikus idegrendszer aktiválódott. Ennek eredményeként, az adrenerg tónus túlsúlya miatt a rezisztencia erek kontrakciója jön létre, mely a perifériás érellenállás emelkedése következtében a vérnyomás emelkedését okozza. Ezzel egyidejűleg, szintén az emelkedett szimpatikus tónus miatt a szív munkája fokozódik, nő a perctérfogat. Mindezen hatások mellett a vesében fokozódik a só visszatartása, ami szintén a vérnyomás emelkedését eredményezi. E hatások összességét pedig már nem tudja kompenzálni az inzulin értágító, s ezáltal vérnyomás csökkentő hatása az elhízott, hipertóniás betegben. Korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy a magas vérnyomásban szenvedő betegek 50%-ban az IR és hiperinzulinémia kimutatható.

Metabolikus szindróma esetén a 130/85 Hgmm feletti értéket tekintjük kórosnak.

### Hipertónia kezelése

A vérnyomáscsökkentő kezelés során az elérendő célvérnyomás <130/80 Hgmm. Metabolikus szindrómában (és 2-es típusú cukorbetegségben) a kezelés jellegzetessége, hogy monoterápiával (egy gyógyszerrel) csak ritkán s rövid ideig biztosíthatók a kívánatosnak tartott vérnyomásértékek, a kórfejlődés során általában kombinált kezelésre, olykor hármas vagy négyes kombinációra kényszerülünk.

Összefoglalva a cél, hogy minden szív- és érrendszeri rizikófaktort időben felismerjünk, s a kóros eltérés ellen életmód-terápiával és gyógyszeresen küzdjünk. Ez a tevékenység segítheti elő, hogy a hazai, a szív- és érrendszeri megbetegedések alakulását jelző statisztikai mutatók előbb-utóbb meggyőzően jó irányba forduljanak.

### D, Cukorbetegség (Diabétesz mellitus, NIDDM)

A cukorbetegség a világon a leggyakoribb anyagcsere-betegség, mely szövődményei révén egyaránt rontja a beteg életminőségét és életkilátásait.



Cukorbetegség idült betegség, mely hátterében a hasnyálmirigy szénhidrát szabályozásért felelős hormonjának, az inzulinnak az abszolút, vagy relatív hiánya áll. Vagyis, az inzulinhatás csökken vagy hiányzik, emiatt a szervezet egyes sejtjei nem képesek a vérből a szőlőcukrot felvenni, így éheznek. A vérből a szőlőcukor a vizelettel kiürül, sok vizet visz magával, innen a betegség neve. Az inzulinhatás csökkenése vagy hiánya kialakulhat inzulinhiány vagy inzulinrezisztencia miatt. Ilyenkor ugyanakkora inzulinhatáshoz magasabb inzulinszintre van szükség.

Ha az éhhomi vércukor ismételten nagyobb, mint 7,0 mmol/l, és/vagy a 75 gramm szőlőcukrot tartalmazó oldat elfogyasztása után 120 perccel a vércukorszint 11,1 mmol/l vagy ennél magasabb érték.

A metabolikus szindróma és a 2-es típusú diabetes között szoros patogenetikai összefüggés

van, ezért érdemes e helyen a metabolikus szindróma diagnosztikai kritériumrendszerét is

megadni. Noha a metabolikus szindróma és a 2-es típusú diabetes patogenézise számos

vonatkozásban közös, nevezéktanilag a két betegség nem azonos, hanem azok egy időben elnyúló kórfejlődés kezdeti (metabolikus szindróma) és végállapotát (manifeszt 2-es típusú diabetes) jelzik.

#### Teendők a diabetes mellitus kórisméjének megállapítását követően

- El kell kezdeni a diétás oktatást és- sürgősségi állapotoktól eltekintve – bizonyos időtartamú megfigyelési idő eltelte után - ha szükséges - a gyógyszeres kezelést.
- El kell kezdeni a betegnevelést.
- Célokot kell kitűzni az anyagcsere-beállításhoz vonatkozóan.
- Törekedni kell a diabetes mellitus korrekt klasszifikációjára.

#### **A metabolikus szindróma kialakulása**

A metabolikus szindróma kialakulásának folyamata pontosan még nem tisztázott, számos elmélet látott azonban napvilágot, melyek között szerepel az inzulinrezisztenciától és az alvászavaroktól kezdve az alacsony születési súlyon át a kisereink behártyájának kóros működéséig számos feltételezés. A legfontosabb ezek közül talán mégis a rendszeres, szükségleteinken felüli táplálkozás, melynek



következtében annyi glükóz keletkezik a szervezetben, amennyire már sejtjeinknek nincs is szüksége. Minél tovább áll fenn ez az állapot, sejtjeink egy idő után egyre kevésbé reagálnak az inzulinra (így alakul ki az inzulinrezisztencia). Egy olyan, akár évekig tartó állapot alakul ki, melyben egyre magasabb inzulinértékek tartják szinten a vércukrot, az érintett pedig fokozatosan, lassan elhízik. Ha ebben a fázisban a beteg nem kap gyógyszeres kezelést/nem változtat életmódján, nagyon nagy eséllyel alakul ki nála 2-es típusú cukorbetegség, innen pedig már csak egy-egy ugrás a magas vérnyomás, az infarktus és a stroke.

A metabolikus szindróma diagnosztikai kritériuma az IDF (International Diabetes Federation) ajánlása (2005) szerint.

A metabolikus szindróma diagnózisának megállapításához a következő összetevők jelenléte szükséges:

Centrális obesitas (definíció szerint  $\geq 94$  cm-es derékkörfogat europid férfiak és  $\geq 80$  cm

europid nők esetében, más etnikai csoportok számára a rájuk jellemzőértékekkel) mellett a következőnégy faktor közül bármelyik kettőjelenléte:

- emelkedett triglycerid koncentráció:  $>1,7$  mmol/l (150 mg/dl), vagy e kóros lipidparaméter miatt folytatott specifikus kezelés
- alacsony HDL-cholesterin koncentráció:  $<1,03$  mmol/l (40 mg/dl) férfiak és  $<1,29$  mmol/l (50 mg/dl) nők esetében vagy e kóros lipidparaméter miatt folytatott specifikus kezelés
- emelkedett vérnyomás: systolés érték  $\geq 130$  Hgmm vagy diastolés érték  $\geq 85$  Hgmm vagy korábban diagnosztizált hypertonia miatt folytatott kezelés
- emelkedett éhomi vércukor koncentráció:  $\geq 5,6$  mmol/l (100 mg/dl) vagy korábban diagnosztizált 2-es típusú diabetes mellitus

Oralis glukóztolerancia teszt (OGTT) elvégzése kifejezetten javasolt 5,6 mmol/l (100 mg/dl) feletti éhomi vércukor értéknél, de nem szükséges a szindróma diagnosztizálásához.

### **A metabolikus szindróma kezelése**

A MS kezelésének azonnali megkezdése mindannyiunk érdeke, hiszen ellenkező esetben a betegekben gyorsan kialakul a 2-es típusú cukorbetegség. Ennek megelőzése pedig azért fontos, mert a cukorbetegség szövődményeinek a terápiája nagyságrenddel nagyobb terhet jelent a társadalombiztosítás számára, mint magának a cukorbetegségnek a kezelése. Az sem elhanyagolható -az



érintett betegek szempontjából semmi esetre sem-, hogy a vezető halálok is e szövődmények (kardiovaszkuláris szövődmények, koszorúsér betegség) közül kerül ki.

Tehát, a tünetegyüttes hosszú távú kezelést, és odafigyelést igényel. Elsősorban szükséges az életmód megfelelő átalakítása, ami alapvetően kettős. Először is, megfelelő mennyiségű és minőségű mozgást kell az illető életébe beiktatni, emellett kiemelt jelentőségű az étrend megreformálása is. Elengedhetetlen a gyógyszeres kezelés, így mérsékelhető ugyanis eredményesen a súlyos szövődmények kockázata. A vérnyomás, a koleszterin- és a vércukorszint rendszeres ellenőrzést követel. Utóbbival i.e. a gyógyszeres kezeléssel kapcsolatban azonban ki lehet jelteni, hogy míg a hiperkoleszterinémia vagy a magasvérnyomás kezelésére vannak regisztrált gyógyszerek, addig a metabolikus szindróma alapját képező elhízás, ill. inzulin rezisztencia kezelésére vagy nincs vagy alig van megfelelő, gyógyszerként törzskönyvezett hatóanyag, inzulin rezisztencia esetében pedig a jelenlegi szabályozás szerint nem is lehet. Ahhoz ugyanis, hogy inzulin érzékenyítőként lehessen gyógyszert törzskönyvezni, annak antidiabetikus hatását kell bizonyítani, azaz előállt az a lehetetlen helyzet, hogy egy kóros állapot kezelésére csak úgy lehet gyógyszert törzskönyvezni, hogy a kórállapot szövődményében kell bizonyítani a hatékonyságot, magára a kórfolyamatra gyakorolt pozitív hatás legfeljebb hatásmechanizmusként kerülhet említésre. Így be is zárult a kör.

### 1.3.4 Időskori szív- és érrendszeri betegségek

Magyarországon, mint korábban említettük, az idős korosztály aránya meghaladja a 20% - ot. Az összes orvosi beavatkozás 50-60%-a ebben az életkori csoportban történik. Ebben a populációban a kardiovaszkuláris (KV) betegségek előfordulása szignifikánsan növekszik, az időskori morbiditás és mortalitás 40-50%-ért felelősek. A Framingham Heart Study adatai alapján idős korban nagyon magas a szívelégtelenség, ischémiás szívbetegség és a hypertonia prevalenciája. Nagyon gyakori a pitvarfibrilláció, gyakoriak a cerebrovasculáris kórképek. A degeneratív ingerületvezetési zavarok, sinuscsomó betegség is főleg idős korban jelentkeznek. Minél idősebb a beteg annál inkább eltér a diagnosztika és terápia a fiatalabbaktól (pl. ACS kezelése, stentelés, ICD beültetés, gyógyszerek dózisa stb.)

Az öregedés során jelentkező szív -és érrendszert érintő patológiai elváltozások a következők:

1. Korfüggő celluláris és myocardiális remodeling: a szívizom öregedése



Az élet folyamán a szívizom-rostokat számos károsító hatás éri (hypoxia, intoxicatio, gyulladás, stb.), a rostok egy része nekrotizál, de az életben maradt sejtekben is kimutatható vakuolizáció, a myofibrillumok számának csökkenése és a strukturális proteinek

dezorganizációja. Ez az átalakulás a celluláris remodeling folyamata, mely a maradék myocyták alak-, méret-és funkció-változását eredményezi.

## 2. A korfüggő vasculáris remodeling és a coronáriák károsodása

A vasculáris remodelinglényegében a fenti szisztémás és lokális neurohormonális tényezők hatására az érrendszer szerkezeti és funkcionális átalakulását eredményező folyamat, melyet emelkedett vasculáris rezisztencia jellemez. A korral előrehaladó érfa rigidity az adventícia változásából adódik, így a kollagén és az elastin mennyiségi és minőségi átalakulásának függvénye. Ehhez társul az az endothel dysfunctio, mely az utóbbi évtizedek kutatásainak középpontjában áll, a coronáriák szempontjából is ez látszik a legfontosabb kérdésnek.

## 3. Billentyű apparátus változása

A billentyűk vastagodnak és meszesednek (időskori aorta sclerosis, meszes mitralis anulus).

## 4. Csökken a sinuscsomóban a pacemaker aktivitású sejtek száma – sinuscsomó dysfunctio

## 5. A subcelluláris elváltozások miatt módosul a szívizomsejtek calcium és kálium anyagcseréje –

Megnyúlik az L-típusú  $Ca^{++}$  áram ideje és a depolarizáció során nő a  $Ca^{++}$  beáramlás, csökken a tranziens kifelé irányuló  $K^{+}$  áram ( $I_{to}$ ) - nő az akciós potenciál időtartama.

Időskor farmakokinetikai eltérései:

- Lelassul a gyógyszerek felszívódása
- Megváltozik a gyógyszerek eloszlása és transzportja Ok: csökken a szérum albumin szint, a testösszvíz térfogata. Kompetitív módon az albuminról lezorulhat a gyógyszer –még nő a szabad gyógyszer koncentráció a vérben



- Az elimináció lassul, csökken a máj és vesefunkció
- Gyakoriak a gyógyszer mellékhatások, interakciók, gyakori a „politerápia”

#### A, Ischemiás szívbetegség (IszB)

Világszerte a halálloki statisztikák élén áll. Leggyakoribb oka a koszorúerek ateroszklerózisa, melynek következtében a koszorúér-keringés károsodik, a szívizom vérellátása (oxigénkínálata) átmenetileg vagy tartósan csökken. Főleg a férfiakat érinti, és azok között is ún. koronária-rizikófaktorral rendelkezőket, amelyek a következők: hyperlipidaemia, hypertonia, dohányzás és a diabetes mellitus. Klinikai tünetei nem specifikusak, valamikor tünetmentes, vagy mellkasi fájdalom, fulladás, palpitáció, szédülés, eszméletvesztés lép fel.

A szívelégtelenség kezelésének sajátosságai idős korban:

- A kezelés nem különbözik, de a dózis igen
- A béta-receptorok száma csökken
- Diureticum okozta hypovolaemia veszélye nagyobb idős korban
- ACE gátló –ARB- vesefunkció, Se K szint szorosabb ellenőrzése szükséges

#### B, Hypertonia

A magasvérnyomás-betegség előfordulása az életkorral egyre nő, a 70 év feletti lakosság körében 3 emberből ketten már biztosan hipertóniások. Míg 60 év alatt a betegek kb. 40 százaléka éri el a célértéket, 70 év felett ez csak 20-30 százalékban mondható el. Pedig a szövődmények (mint a stroke, infarktus, szívelégtelenség) megelőzése érdekében, ez esetben is javasolt 140/90 Hgmm alatt tartani a vérnyomást. A kor előrehaladtával a nagy erek egyre meszesebbé, merevebbé válnak, az érfalban a rugalmas rostok aránya megváltozik, ez meghatározza mind a vérnyomás, mind a kezelés sajátosságait.

Időskori hypertonia kezelése:

- Gyakori az izolált szisztolés hypertonia
- Gyakran nem lehet célértéket elérni
- Társbetegségek esetén - ami gyakori – célszerű a kombinációs kezelést gondosan megválasztani



- Ca-csatorna blockolók és diureticumok a leghatékonyabbak
- Refrakter esetén verospiron adása fontos

### C, Pitvarfibrilláció

A pitvarfibrilláció (vagy PF) a leggyakoribb tartósan fennálló szívritmuszavar (aritmia) a világon. Ez a veszélyes aritmia azt okozza, hogy a szív pitvarainak ritmusos működése megszűnik, így a szív nem képes a vért megfelelő mértékben kipumpálni. Ez a vér felgyülemeléséhez és rögösödéséhez vezethet. A vérrögök az agy ereibe jutva elzárják az ereket, és megakadályozzák az agy egyes területeinek vérellátását. Ez súlyos, és gyakran halálos kimenetelű stroke-ot idéz elő.

A PF hátterében leggyakrabban a magas vérnyomás, a szívbillentyű-rendellenesség, a reumatikus szívbetegség és a diabétesz állnak. A PF kialakulásához nagyban hozzájárulhat a nem megfelelő étrend és életvitel, így az érzelmi és fizikai stressz, vagy a túlzott koffeinbevitel, alkoholfogyasztás vagy drogfogyasztás.

A PF egyik könnyen felismerhető jele a szabálytalan pulzus. További tünetek a szívdobogásérzés (palpitáció), a mellkasi fájdalom vagy diszkomfort érzet, a légszomj, a szédülés és az ájulás. Sok PF-es beteg azonban egyáltalán nem tapasztal tüneteket.

Kezelésének elvei:

- A kor előrehaladtával nő a gyakorisága és nő az embólia veszély - paradoxon: az idős embert anticoagulálni kell
- A frekvencia kontroll és ritmuskontroll stratégia nem különbözik egymástól, idős korban a frekvencia kontroll preferálandó
- Az optimális kamrafrekvencia elérése a legfontosabb
- Idős korban gyakoribb a bradycardia – sinuscsomó betegségre mindig gondoljunk –gyakori a bradycardia - tachycardia szindróma





#### D, Syncope

A syncope rövid ideig tartó, múltó eszméletvesztés, amely az agy több, mint 8 másodpercig tartó átmeneti vérellátási zavara miatt jön létre. Évente az idősebb korúak mintegy 30 százaléka szenved átmeneti eszméletvesztést. A vérnyomásnak legalább 50 Hgmm alá kell csökkennie ahhoz, hogy az agyi vérkeringést befolyásolja. Az öntudat fenntartásáért felelős agyi területek 2-3 másodpercig tartó vérellátási zavara kezdetben ájulást megelőző tüneteket okoz, mint gyengeség, bizonytalanság, szédülés, ásítás, az öntudat bekövetkező elvesztésének az érzése. Ezek a tünetek megszűnhetnek, de a vérellátási zavar fennmaradása esetén fokozódnak, és bekövetkezik az ájulás.

Kezelésének elvei:

- Először mindig kardinális okot keresünk. Strukturális szívbetegség megállapítása elsődleges, főleg a kiáramlási obstrukció megállapítása
- Ritmuszavarra, vezetési zavarra mindig gondolni kell
- A neurálsan mediált reflexes syncope orthostaticus hypotoniával nagyon gyakori oka az időskori syncopenak
- Hypovolaemia gyakori
- A carotis sinus syndromát is ki kell zárni

#### **1.3.5. Kognitív zavarok**

A kognitív funkciók gyűjtőfogalom, melyhez az alábbi képességek tartoznak: figyelem, koncentrációképesség, érzékelés, észlelés, végrehajtó funkciók, emlékezeti és gondolkodási funkciók. A fentiek összessége felelős azért, hogy a világból jövő ingereket felfogjuk, azokat értelmezni és osztályozni tudjunk, megértsük, és ha kell, megjegyezzük és később felidézzük őket.

A kor előrehaladtával bizonyos kognitív funkcióink romlanak, de nem mindegyik és nem is egyformán. Az életkor főleg két, igen alapvető kognitív funkcionkat érinti: a koncentrációképességet és a memóriát rontja.

A XX. század legnagyobb részében még úgy vélték, hogy a kognitív és a biológiai képességek időben párhuzamosan fejlődnek és hanyatlanak. Ennek értelmében, mindkét képesség (biológiai és kognitív) gyorsan fejlődik a születéstől a serdülőkorig, viszonylag keveset változik a felnőttkor folyamán, viszont időskorban hanyatlásnak indul, és az öregkori „elbutulás” bekövetkezik.



Ma már a szakértők elismerik, hogy bizonyos kognitív képességek romlanak az idő múlásával. Némi bizonytalanság van azonban azzal kapcsolatban, hogy pontosan melyek ezek a képességek, és milyen módon változnak meg. John Horn és Gary Donaldson (1980) kétféle *kognitív változást* állapított meg, mely két, alapvetően eltérő intelligencia létezésének köszönhető:

1. Tehát egyfelől adottak azok a teljesítmények, amelyek a felnőttkorral hanyatlani kezdenek. Ezek a teljesítmények a folyékony intelligencián alapulnak, és ehhez a fajta intelligenciához az emberek akkor folyamodnak, amikor a különféle problémamegoldásokban új információkat kell kezelniük, feldolgozniuk.
2. Másfelől pedig vannak azok a teljesítmények, amelyek javuló tendenciát mutatnak a felnőttkor folyamán. Ezekben a teljesítményekben az emberek kikristályosodott intelligenciát használnak, mégpedig olyan intelligenciát, amit az emberek tapasztalataikból egész életükön át gyarapítanak.

Horn és Donaldson szerint a „folyékony intelligencia” olyan biológiai adottság, amely nagy részben öröklött, és amely más biológiai képességekkel párhuzamosan javul, majd pedig romlik. Az ilyen és hasonló fajta feladatok megoldásában a teljesítmény 30 éves kor után jelentős romlásnak indul. A folyékony intelligenciával ellentétben, a „kikristályosodott intelligenciát” a kulturálisan szervezett tapasztalatok befolyásolják. Ez az utóbbi fajta intelligencia folyamatosan gyarapszik, és hanyatlani csak akkor kezd, amikor a minden viselkedést megalapozó biológiai alap is jelentős hanyatlásnak indul. Ezért van az, hogy például a távoli múltból származó információ visszahívásának a képessége felnőttkorban enyhén javul, és csak 60 éves kor körül kezd enyhén hanyatlani.

Az idős emberek gyakran panaszkodnak emlékezeti problémákról. Így például nem jutnak eszükbe nevek, nem jut eszükbe, hogy hova tettek valamilyen tárgyat, stb. Viszont idős korban az emlékezeti problémák nem tükröznek romlást az emlékezet összes területén.

Verhaeghen, Marcien és Goossens (1993) az emlékezet időskori változásait kutatták és azt találták, hogy az idősek a fiatalokhoz képest jóval gyengébben teljesítettek az emlékezeti terjedelemben, vagyis abban, hogy valaki például hány egyjegyű számot képes a bemutatás sorrendjében megjegyezni. Ez a fajta rövid tartamú emlékezeti feladat olyan emlékezeti rendszert vizsgál, amely részt vesz a munkaemlékezetben. Ez az emlékezeti rendszer ugyanakkor időegesen információkat tárol, és műveleteket végez olyan kognitív működések esetében, mint amilyen a megértés, tanulás és következtetés (Baddeley, 1986). A munkaemlékezet teljesítménye legfőképpen a feldolgozási sebesség csökkenésének hatására romlik idős korban.



Az *epizodikus emlékezetet* illetően jelentős életkori hatások mutatkoznak. Ez a fajta emlékezet új ismeretek elsajátításáért felelős és azért, hogy ezeket az új ismereteket összefüggésbe tudjuk hozni önmagunkkal és környezetünkkel.

Az *indirekt emlékezet*, az emlékezet azon területe, ahol nem, vagy csak nagyon kis mértékben adódnak életkori eltérések. Az indirekt emlékezet vizsgálatokban a feladat például az, hogy értelmes szóvá kell kiegészíteni töredékeket. Megvizsgálják azt is, hogy előzetes tapasztalatok hogyan befolyásolják a személy választát. Például a ....k.zet láttán eszünkbe juthat az emlékezet szó, vagy a szerkezet.

A *direkt emlékezetben* viszont romlás mutatható ki az életkor előrehaladtával. Az emlékezet direkt vizsgálata a felidézéssel (Mi történt tegnap hat órákor?) és a felismeréssel történik (Ezt az újságot kerested?). Felidézés esetében adott a kontextus, és vissza kell emlékezni arra, hogy mi volt ebben a kontextusban. A felismerés esetében azonban adott valamilyen tárgy vagy esemény, és vissza kell emlékezni, hogy megfelelő-e a kontextus. Light (1991) szerint az időseknél a direkt emlékezeti tesztelésben nemcsak a kontextusra romlik az emlékezet, hanem arra is, ami a kontextusban történt (azaz a tárgyra).

A *szemantikus emlékezet* az általános ismeretekre, a kristályosodott intelligencia területére vonatkozik. Ebben a fajta emlékezetben nagy életkori romlás nem volt kimutatható.

A *prospektív emlékezet* a jövőben elvégzendő feladatokkal kapcsolatos emlékezet, így olyankor hívjuk segítségül, amikor például arra kell emlékezni, hogy mikor kell bevenni a gyógyszert, legközelebb mikor kell elmenni az orvoshoz, mikorra beszélünk meg egy találkozót, stb. Életkori eltéréseket a prospektív emlékezet területén is ki lehetett mutatni.

Azokban a teljesítményekben mutathatók ki életkori változások, amelyek a folyékony intelligenciát tükrözik. Így teljesítménycsökkenés tapasztalható olyan kognitív működésekben, mint amilyen a probléma-megoldási és a gondolkodási folyamatok.

### Romló érzékszervek

Az érzékelés, észlelés területén is előfordulhatnak zavarok: idős korban már nem olyan pontosan észleljük a körülöttünk lévő világot és ennek gyakran az érzékszervek romlása az eredeti oka. Az érzékelés romlása aztán a többi funkcióban is zavart kelthet: például ha nagyothallunk, nehezebben is tudunk odafigyelni egy-egy hallott történetre, nem értünk minden szót, nehezebben értjük meg és kevésbé fogunk rá emlékezni. A látás romlása együtt jár a koncentrálóképesség romlásával is, hiszen ha



például gyalogsként minden erőnkkel azon vagyunk, hogy kislabizáljunk egy távoli feliratot az utca szemközti oldalán, esetleg kisebb eséllyel vesszük észre a közeledő kerékpárost vagy autót.

A kutatások szerint az intellektuális teljesítmény időskori romlása nemegyszer részben látászavar vagy nagyothallás eredménye, és ha sikerül a látást és a hallást a megfelelő segédeszközökkel javítani, akkor természetesen nem minden esetben, de gyakran látjuk, hogy az intellektuális készségek is javulnak.

### Javuló nyelvi készségek

A magasabb rendű kognitív funkciók közé tartoznak a nyelvi készségek és a döntéshozatal, amelyek közül az előző nem feltétlenül károsodik idős korban. Mi több, jó hír, hogy a beszélgetés képessége gyakran még javul is a kor előrehaladtával: az évek során egyre gyarapszik a szókincsünk, ezért jobban, pontosabban és szebben ki tudjuk fejezni magunkat. Természetesen előfordul, hogy – az időskori memóriavesztés miatt – egy-egy szó vagy kifejezés nem jut az ember eszébe, de ha elég gyakorlottak vagyunk, akkor ezeket a szavakat körül tudjuk írni.

A rövid távú memória zavara ugyanakkor megzavarhatja a beszédértés képességét: hosszú, bonyolult mondatokat és gondolatmeneteket egyszerűen azért nem értünk, mert nem emlékszünk a mondat előzményeire, a gondolatmenet elejére, így nem tudjuk rögzíteni az adott összefüggéseket. Ez általában nem okoz gondot hétköznapi beszélgetés során, ugyanakkor nehézségeket okozhat olyan helyzetekben, amikor fontos, hogy megértsünk bonyolult magyarázatokat: például az orvosnál a betegségünk mibenlétét és a gyógykezelés menetét; bankban az aláírandó szerződés pontjait; vagy éppen egy új, kicsit bonyolultabb konyhai robotgép vagy televízió használatát. Ezekben az esetekben fontos, hogy ne csak a hallott szövegre támaszkodjunk, hanem ha lehetséges, mindig kérjünk írásos tájékoztatókat és hagyjunk magunknak időt annak áttanulmányozására. Idős korban ugyanis lassul az ember tempója és ez a nyelvi készségekre is vonatkozik: gyors beszédet, sietős helyzetekben nehezebben tudunk értelmezni.

### Döntéshozás

Egy másik, magasabb rendű kognitív készség a döntéshozatal képessége, vagyis az, hogy kisebb-nagyobb döntéseink előtt képesek vagyunk mérlegelni az előnyöket és hátrányokat és ezután meghozni a döntést.

Idős korban a döntéshozatal képessége nem mindig sérül, ugyanakkor az idősök máshogy, más szempontok alapján döntenek, mint a fiatalok: az idő előrehaladtával egyre jobban támaszkodunk a problémával kapcsolatos, már meglévő tudásunkra, valamint hajlamosabbak vagyunk jobban hallgatni az adott terület szakértőire. Ez jó esetben előnyt jelent, hiszen például elfogadjuk és követjük az orvos



utasításait és nem a szomszédasszony véleménye alapján kezeljük a trombózisunkat. Hátrányt csupán akkor okoz, ha rosszul választjuk meg a szakértőt: az idős emberek épp a fentiek miatt sokkal gyakrabban válnak szélhámusok áldozataivá, könnyebb rábeszélni őket kockázatos befektetésekre vagy éppen soha ki nem használt üdülési jogok vagy méregdrága, de hatástalan alternatív gyógyászati eszközök megvásárlására.

A döntéshozatal képességét a memória és a koncentrációképesség épsége is befolyásolja, ugyanis a döntés előnyeinek és hátrányainak a mérlegelése során fel kell tudni idézni és viszonylag sokáig észben tartani a szóban forgó előnyöket és hátrányokat. Idős korban emiatt előfordul, hogy az ember kevésbé képes a mérlegelésre, például nyilvánvaló hátrányokat figyelmen kívül hagy (mondjuk új autót vesz, amire ugyan szükség van, hiszen a régi elromlott és nagyobb bevásárlásokhoz kell az autó; csak éppen kifizethetetlen adósságokhoz vezet), vagy maga is elbizonytalanodik döntési képességében és apróságok felett is sokat tépelődik (például hogy mennyi kenyeret vegyen a hétvégére).

#### Tudatzavar – Delírium

A delírium olyan tudatzavarral együtt járó állapot, amelyben a személy elveszíti a külvilággal való kapcsolatát, koncentrációs nehézségei támadnak, megváltozik a tudatállapota, gondolkodása összefüggéstelen és irányíthatatlan lesz. A beteg összetéveszti a nappalt az éjszakával, s hiheti azt a kórházban fekvé, hogy otthon van. A delíriumos zavarok drámai gyorsasággal, napok vagy órák alatt kifejlődhetnek, és az élmények félreértelmezését, illúziók, olykor hallucinációk megjelenését eredményezhetik.

Az ilyen típusú súlyos zavartság bármilyen életkorban előfordulhat, még gyerekeknél is, mégis időskorban a leggyakoribb. Az általános testi leromlással kórházba kerülő idős emberek 10 százalékánál figyelhető meg a tünete, további 15 százalékánál pedig a kórházi kezelés alatt jelentkezik. A delírium oka lehet láz, súlyos táplálkozási elégtelenség, fejsérülés, neurológiai elváltozás, (műtéti) stressz, de valamilyen - illegális vagy receptre felírt szer következtében fellépő - mérgezés is. A delírium időskori előfordulásának magas gyakorisága valószínűleg annak tulajdonítható, hogy az átlagosnál jobban ki vannak téve ezeknek a veszélyeknek. Amennyiben a szindróma gyors diagnózisa esetén a kiváltó okokat rövid határidőn belül rendezik, a folyamat teljes egészében visszafordítható. Kezelése elsősorban a fertőzések leküzdését, a gyógyszeresedés leállítását, és más gyógyszer beállítását jelenti. Az orvosok azonban sajnos gyakran nem ismerik fel a delíriumos állapotot.



### Mentális hanyatlás - Demencia

A demencia a memória hanyatlásával és valamilyen más egyéb kognitív romlással - például az absztrakt gondolkodás, az ítélőképesség vagy a beszéd képességének zavarával - együtt járó súlyos tünetegyüttes. Az életkor előrehaladtával majd mindenki tapasztal magán kisebb-nagyobb kognitív hanyatlást, de az embereknek csak kis része dementálódik. A szindróma megjelenése többnyire személyiség- és viselkedésváltozással jár együtt, a romlás viharos gyorsasággal halad előre. Állapotukra igen sokan szorongással, felhangoltsággal vagy depresszióval reagálnak. A demencia előfordulása szorosan összekapcsolódik a korral: a 65 éves emberek körében 1-2 százalékos, majd 80 éves korra több mint 15 százalékra ugrik. A demenciát - talán gyakori együttes előfordulásuk miatt - sokszor összetévesztik a delíriummal. A demenciának is lehetnek visszafordítható okai, amennyiben például orvosolható anyagcsere- vagy táplálkozási zavarról van szó. Olykor a megromlott látás vagy hallás egyszerű korrigálásával is jelentős kognitív javulást lehet elérni. Sajnos azonban a demenciák jó részét olyan, nehezen vagy egyáltalán nem kezelhető neurológiai problémák okozzák, mint az Alzheimer-kór vagy az agyérkatasztrófa (stroke).

### Kognitív zavarok romlásának megelőzése

A kognitív funkciók romlását a tapasztalatok szerint néhány életviteli változtatással meg lehet állítani, de legalábbis lassítani. Az egyik ilyen fontos tényező a sport: a rendszeres mozgás ugyanis, feltehetőleg az agyi vérellátás javítása révén jelentősen javítja az időskori kognitív funkciót. Emellett fontos az intellektuális készségeink tréningezése is: ebből a szempontból hasznosak a stratégiát is megkövetelő játékok, például a sakkozás vagy a bridzselés, ugyanígy a rejtvényfejtés vagy a sudoku. Nyugodtan válasszunk nehezebb olvasmányokat is, például olvassunk ismeretterjesztő irodalmat számunkra még felderítetlen szakterületekről. És természetesen soha nem hagyjuk abba az új dolgok tanulását: tanulhatunk nyelveket vagy zenét is, de hatásos az új ételreceptek vagy új útvonalak megismerése is.

### **1.3.6 Hangulatzavarok**

#### **Depresszió**

Az unipoláris depresszió előfordulási gyakoriságát, egyéni valamint társadalmi jelentőségét illetően a pszichiátria és az orvostudomány egyik legfontosabb problémája. A Harvard Egyetem által végzett felmérés szerint az unipoláris major depresszió 1990-ben a világon a negyedik leggyakrabban munkaképtelenséghez vezető betegség volt. 2020-ra pedig az iszkémiás szívbetegség mögött a második helyet foglalja majd el (Murray és Lopez, 1996).

A depresszió a hangulati élet tartós, negatív irányú megváltozásával járó betegség, amelynek klinikai képét a pszichológiai, kognitív, vegetatív ill. szomatikus tünetek változatos kombinációja alkotja. A



depresszió orvosi értelemben vett betegség, nem azonos a nemkívánatos külső környezeti tényezők által okozott rossz közérzettel. Ahhoz, hogy a depresszió diagnózisa felállítható legyen, meghatározott számú tünetnek meghatározott ideig kell fennállnia. Az unipoláris depresszió súlyosságát illetően megkülönböztetünk major, ill. minor depressziót; ha utóbbi krónikus lefolyást mutat, és legalább két éve fennáll, disztímiás Tünetek és általános jellemzők

A *major depressziós epizód* kórisméje akkor állapítható meg, ha az alábbi kilenc tünet közül minimálisan öt legalább két hétig fennáll. Az első két tünet közül valamelyiknek feltétlenül jelen kell lennie:

1. indokolatlanul szomorú hangulat,
2. az érdeklődés/örömkészség elvesztése,
3. jelentős fogyás vagy hízás,
4. inszomnia vagy hiperszomnia,
5. motoros nyugtalanság vagy gátoltság,
6. fáradtság, anergia,
7. értéktelenség érzése, önvád, bűntudat,
8. csökkent gondolkodási, döntési és koncentrációs képesség,
9. öngyilkossági gondolatok, terv, kísérlet.

A *minor depresszió* ill. *disztímia* diagnózisának betegségről beszélünk.megállapításához az alábbi hét tünetből legalább háromnak kell fennállnia. Az első tünet mindenképpen jelen kell lennie:

1. szomorú hangulat,
2. étvágytalanság vagy fokozott étvágy,
3. inszomnia vagy hiperszomnia,
4. fáradékonyság, anergia,
5. csökkent önértékelés,
6. csökkent koncentrálási és döntési képességek,
7. reménytelenség érzése (American Psychiatric Association, 2000a).



Az unipoláris depresszió (major depresszió ill. minor depresszió/disztímia) diagnózisát akkor lehet felállítani, ha a tünetek nem magyarázhatók az úgynevezett gyászreakcióval valamint egyéb definitív betegséggel (pl. hipotireózis, pszichoaktív szer használat) továbbá az anamnézisben nem szerepel mániás vagy hipomániás epizód (utóbbi esetben bipoláris, tehát mániás-depressziós betegségről van szó).

A major depresszió és a disztímia megközelítőleg az esetek felében familiáris halmozódást mutat. Annak ellenére, hogy a depresszióra való hajlam öröklésmenete még nem teljesen tisztázott, annyi bizonyos, hogy genetikailag heterogén öröklődésről van szó. Ez a genetikai hajlam – különösen kedvezőtlen gyermekkori és felnőttkori élet-események hatására - a központi idegrendszer szerotonin, noradrenalin, ill. dopamin anyagcseréjének megváltozásával hozható összefüggésbe. Az unipoláris major depresszió és a disztímia (minor depresszió) csak a tüneti kép súlyosságában és a betegség időtartamában különböznek egymástól, a genetikai hajlam, a pszichoszociális stresszorok szerepe, a biokémiai eltérések és a terápiás válasz azonos.

Az unipoláris depressziók legfontosabb rizikótényezői a depresszió vonatkozásában:

- pozitív családi anamnézis
- kora-gyermekkori pszicho-szociális stresszorok
- aktuális (felnőttkori) negatív életesemények vagy pszichoszociális stresszorok

Az unipoláris major depresszió az egyik leggyakoribb pszichiátriai betegség. Hazai vizsgálatok szerint a betegség élettartam, 1 éves és 1 hónapos prevalenciája a felnőtt lakosság körében 15,1%, 7,1% és 2,6%, ami azt jelenti, hogy Magyarországon minden adott hónapban közel 200 000 major depressziós beteggel kell számolni, akik közül orvosi (gyógyszeres) kezelés alatt csak mintegy 25-30% áll. Az unipoláris minor depresszió és a disztímia a major depresszióhoz képest ritkább: a nemzetközi adatokhoz hasonlóan a hazai felnőtt lakosság körében a disztímia élettartam, 1 éves és 1 hónapos prevalenciái 4,5%, 0,8% és 0,5%

Az unipoláris major depresszió és a disztímia nőkben kétszer gyakrabban fordul elő, mint férfiakban. Az unipoláris major depresszió életkor független, minden életkorban kialakulhat, de leggyakrabban a 20-30 életevek között (de a serdülőkor is veszélyeztetett) indul, a disztímia jellemző megbetegedési életkora a 12 és 16 évek között van. Unipoláris major depresszióhoz és disztímiához gyakran társul komorbid szorongásos betegség valamint személyiségzavar. A rekurrens major depresszió epizódjainak első és ismételt jelentkezése szezonális mintázatot mutat (tavasszal és ősszel gyakoribb). Az ún. téli depresszió az esetek több mint a felében nem az unipoláris, hanem a major depresszió-hipománia lefolyástípussal jellemezhető bipoláris II formakörbe tartozik.





## A depresszió patogenezise

Sokáig a Schildkraut-féle monoamin hipotézis dominált, mely szerint a depresszió a monoaminerg transzmisszió funkcionális deficitjével magyarázható. Schildkraut elsősorban a noradrenalin (NA) szerepét hangsúlyozta, később azonban a szerotonin (5-HT) transzmisszió zavara vált hangsúlyosabbá a depresszió etológiájában. A depresszió patogenezise sokkal komplexebb annál, minthogy azt az alacsony szerotonin vagy noradrenalin szinttel magyaráznánk..

A monoamin-teóriát a reserpin gyógyszerként (vérnyomáscsökkentő) való alkalmazása alapozta meg. A vegyület kiüríti a központi idegrendszerben a monoamin raktárakat, amit mellékhatásként depresszió kísér. A fő ellenérv a teória ellen az volt, hogy a MAO enzim aktivitásának vagy a monoaminok visszavételének gátlása azonnal létrejön a kezelést követően, ugyanakkor a vegyületek antidepresszív klinikai hatása csak két-három hetes latenciaidő után észlelhető.

A depresszióval diagnosztizált öngyilkosságot elkövetett személyekben post mortem csökkent agyi szerotonin és 5-hidroxi-indolecetsav-szint, a fokozott posztzinaptikus szerotonin (5HT<sub>2</sub>)-receptoraktivitás és a csökkent szerotonin- transzporteraktivitás figyelhető meg. A szerotonin - transzporter csökkent aktivitását specifikus SPECT eljárással sikerült kimutatni, leginkább az agytörzsi raphe magvak területén. A szerotonin transzporter elégtelen működésének következménye egy fokozott szerotonin- kiáramlás, ami túlingerelheti a raphe- neuronokon levő 5HT-1A feedback receptorokat, ami idővel a receptorok számának csökkenéséhez vezet- ezt PET- el igazolni lehet.

Tehát nem az akut biokémiai hatások, hanem a kezelésre bekövetkező adaptív változások vezetnek a klinikai hatáshoz. Ezek a változások időben egybeesnek a klinikai hatás megjelenésével (2-3 hét). Az adaptív változások és a terápiás hatás oki összefüggése azonban még nem teljesen tisztázott. A receptorok változó érzékenysége a tartós gyógyszeradagolás során adhat talán magyarázatot az antidepresszív szerek hatásmódjára.

Hasonló megfigyelések bizonyos embereknél a noradrenalin- szintézis és/vagy – felszabadulás ütemét elégtelennek találták, ami fokozott igénybevétel esetén funkcionális hiányhoz vezet, előidézve ezzel a depressziós tüneteket. Több kutatás vizsgálta a dopamin és GABA szerepét is a depresszióban. A depressziós betegek egy részében fokozott centrális D<sub>2</sub> receptor aktivitást észleltek, másoknál a GABA-szintet találták alacsonyabbnak, de a patogenezisben biztosan szerepet játszik még a kolinerg transzmisszió és a neuropeptidek is.

Újabb vizsgálatok a monoamin teória mellett a neuroendokrin modellek jelentőségét hangsúlyozzák, főleg a CRH (kortikotropin releasing hormon) szerepét. Így biokémiailag a depresszióra való hajlam az



agyi CRH- neuronok fokozott szenzitivitását jelentené, ami származhat genetikus variációból, de kialakulhat az élet korai szakaszaiban, külső körülmények, kedvezőtlen stresszhatások nyomán is. Ugyanakkor a krónikusan túlaktivált CRH - rendszer könnyen „kimerítheti” elsősorban a vele összekapcsolt noradrenerg apparátust, de a szerotonin rendszert is.

## Kezelése

### **A. Nem gyógyszeres kezelés**

#### **1. Pszichoedukáció**

A beteg és családtagjai felvilágosítása, képzése a betegség tüneteit, a kezelési lehetőségeket, a terápiák hatásait, a kezelés tervezett időtartamát, várható mellékhatásait illetően a depressziók kezelésének nélkülözhetetlen része

#### **2. Szupportív egyéni pszichoterápia**

A depressziós beteg kezelése során (akár ambuláns, akár osztályos keretek között történik), minden esetben szükség van az egyéni, támogató jellegű pszichoterápiás betegvezetésre. A beteget biztosítani kell arról, hogy panaszai megértésre és elfogadásra találnak.

#### **3. Specifikus pszichoterápiák**

Több strukturált pszichoterápiás módszerről bizonyították, hogy hatékonyak az unipoláris major depresszió akut kezelésében valamint a korai visszaesések megelőzésében. Az interperszonális terápia, a kognitív és viselkedés-terápia, valamint a probléma-megoldás centrikus pszichoterápia bizonyítottan hatékonyak a major depressziók enyhe és középsúlyos formáinak akut és hosszú távú kezelésében.

#### **4. Fizikai aktivitás**

A rendszeres fizikai aktivitás (napi rendszerességgel végzett aerob tréning) hatékony lehet major depresszióban mind fiatal, mind idős betegeknél, de bármilyen egyéb mozgásforma, mint például a jóga, thai chí, úszás vagy vízben végzett torna előnyösen járulhat hozzá az egyes terápiák hatékonyságához.



## 5. Alvásmegvonás, fényterápia, elektrokonvulzív kezelés (ECT)

Az unipoláris depresszió kezelésében akár önmagában, akár gyógyszeres és egyéb terápiákkal kiegészítve is, igen hatékony kezelési mód a részleges alvásmegvonás, illetve a főleg téli depresszió kezelésére alkalmas fényterápia. A részleges alvásmegvonás önmagában is eredményes a major és minor depressziók kezelésében. Az antidepresszív gyógyszeres terápia kiegészítéseként könnyen kivitelezhető és tolerálható eljárás.

A rendszeresen a késő őszi és téli hónapokban jelentkező unipoláris depressziók eseteiben a gyógyszeres terápia kiegészítéseként illetve esetenként önmagában is hatékony módszer lehet a fényterápia: 2500 lux intenzitású fény naponta két órán keresztül, vagy 10000 lux 30-40 percig (inkább reggel).

Az ECT a depresszió hatékony kezelésének legrégebbi módszere, amelynek használata mára egészen háttérbe szorult. Ma már szinte kizárólag az ún. terápia-rezisztens depresszióban vagy extrém súlyos (stuporózus, heves agitációval járó), ill. masszív szuicid veszéllyel járó depressziós esetekben használják terápiás céllal. Az elektrokonvulzív kezelés indokolt akkor is, ha a beteg valamilyen okból kifolyólag gyógyszert nem szedhet, ill. ha az 5-8 alkalommal végzett rövid altatás kisebb megterheléssel/veszéllyel jár a betegre nézve, mint a több hétig/hónapig tartó gyógyszeres kezelés.

## B. Gyógyszeres kezelés

Az elmúlt évtizedekben változatos kémiai szerkezetű vegyületek sorát állították elő a depresszió kezelésére, de hatás tekintetében egyik csoport sem rendelkezik átütő klinikai előnnyel a másikkal viszonyítva. Választásukat ezért elsősorban mellékhatás-profiljuk határozza meg.

Az antidepresszáns vegyületeket négy fő csoportban tárgyalhatjuk:

- triciklusos antidepresszánsok (TCA)
- szelektív szerotonin visszavétel (reuptake) gátlók (SSRI)
- atípusos vagy újabb antidepresszánsok
- monoaminoxidáz (MAO)-bénítók

Jelenleg ismert antidepresszánsok az alábbi mechanizmusok szerint fejtik ki hatásukat:

- szerotonin és-vagy noradrenalin reuptake gátlás



- MAO- bénítás
- a szintézis fokozása prekursorok által
- a posztzinaptikus receptorok működésének fokozása
- a preszinaptikus (gátló) autoreceptorok antagonizálása
- szerotonin- reuptake fokozása

A következő táblázat az antidepresszánsok csoportjait mutatja be a mellékhatások feltüntetésével:

2.táblázat: Az antidepresszáns gyógyszerek csoportjai

Hatóanyag/Napi ajánlott bevitel(mg)	Mellékhatások							
	Hipotónia	Antikolinerg/GI/Szedáció	Inszomnia/Szexuális dysfunctio	Súlynöv.				
<b>Tri/tetraciklikus</b>								
amitriptylin	75-300	+	-	+	-	+	+	+
clomipramin	75-300	+	+	+	+	+	+	+
dibenzepin	240-720	+	-	+	-	+	+	+
imipramin	75-300	+	-	+	+	+	+	+
maprotilin	75-300	+	-	+	-	+	+	+
mianserin	60-150	+	-	+	-	+	+	+
<b>SSRI</b>								
szelektív szerotonin reuptake inhibitor								
citalopram	20-60	-	+	-	+	+	-	+
escitalopram	10-30	-	+	-	+	+	-	+



fluoxetin	20-60	-	+	-	+	+	-	+
fluvoxamin	10-300	-	+	+	+	+	-	+
paroxetin	20-80	+	+	+	-	+	-	+
sertralin	50-200	-	+	-	+	+	-	+

**SSRE**

szelektív szerotonin reuptake fokozó

tianeptin	25-50	+	+	-	+	-	-	-
-----------	-------	---	---	---	---	---	---	---

**SNRI**

szelektív noradrenalin reuptake inhibitor

reboxetin	4-10	-	+	-	+		+	-
-----------	------	---	---	---	---	--	---	---

**Kettős hatású szerek**

szerotonerg és noradrenerg hatásmechanizmussal

duloxetin	40-80	-	+	-	+	+	-	-
mirtazapin	30-45	-	-	+	-	-	+	+
venlafaxin <sup>1</sup>	75-375	-	+	-	+	+	-	-

dopaminerg és noradrenerg hatásmechanizmussal

bupropion	150-400		+	+	-	+	-	-	-
-----------	---------	--	---	---	---	---	---	---	---

**RIMA**

reverzibilis inhibitora



a monoamino-oxidase-A enzimnek

moclobemid	450-900	+	+	-	+	-	-	-
------------	---------	---	---	---	---	---	---	---

Egyéb

trazodon <sup>2</sup>	150-600	-	+	+	-	+	+	+
-----------------------	---------	---	---	---	---	---	---	---

GI: gasztrointesztinális

<sup>1</sup> ritkán hipertónia

<sup>2</sup> ritkán priapizmus

#### Mellékhatások, interakciók, kontraindikációk

Az antidepresszív farmakoterápia során, a terápia kezdetén, jelentkezhetnek mellékhatások amelyek azonban (főleg az új generációs készítmények esetén) gyakran enyhék, átmenetiek, a kezelés megszakítását nem indokolják. Általánosságban véve a tri- és tetraciklusos szereknek több és potenciálisan veszélyesebb mellékhatásaik vannak (ortosztatiikus hipotónia, delírium, fáradékonyság/álmoság, obstipáció, látászavar, kardio- és hepatotoxiikus hatás, kognitív funkciók romlása, testsúlygyarapodás, szexuális jellegű mellékhatások, szájszárazság, stb). Az SSRI antidepresszívumok esetében súlyos, potenciálisan veszélyes mellékhatások (az ún. szerotonin-szindróma kivételével) gyakorlatilag nem fordulnak elő, leggyakrabban a gasztrointesztinális panaszok (hányinger, hasmenés), fejfájás, hosszú távon pedig esetleg szexuális zavarok és testsúlygyarapodás észlelhető. A szerotonin-szindróma szerencsére ritkán fordul elő, és általában több, szerotonerg hatású készítmény, pl. SSRI és MAO bénító/RIMA szerek (többnyire felesleges) kombinációja során alakul ki. Tünetei: hányinger, hányás, fokozódó tremor, hasmenés, hidegrázás, hiperreflexia, mozgásinkoordináció, profúz izzadás, hiperpirexia, szomnolencia, zavartság. A szerotonin-szindróma kezelése: az adott készítmények elhagyása, tüneti terápia (folyadékpótlás, lázcsillapítás) valamint szerotonin-antagonisták (ciproheptadin, chlorpromazin, levomepromazin) adása.

Az SSRI és SNRI kezelés első napjaiban viszonylag ritkán fellépő feszültségfokozódás, agitáció, inszomnia, anxietas az átmenetileg (vagy tartósan) együtt alkalmazott nagy potenciálú benzodiazepinek (alprazolam, clonazepam) és a korszerű altatók (zolpidem, zopiclon, zaleplon) adásával kivédhető és kezelhető. Venlafaxin esetében gasztrointesztinális panaszok, inszomnia, esetleg vérnyomás-emelkedés, mirtazapin kezelés során (főleg kezdeti) álmoság és testsúlygyarapodás, bupropion alkalmazásakor



agitáció, inszomnia szokott előfordulni, amelyek a már említett szorongásoldók és altatók adásával kontrollálhatók

Az új generációs (SSRI, SNRI, kettős hatású) antidepresszívumoknak a tri- és tetraciklusos készítményekhez képest a máj citokróm P-450 enzimrendszeren kifejtett interakciós potenciáljuk is enyhébb, a klinikailag jelentős interakciók aránya csekély. Elsősorban néhány kardiovaszkuláris (béta-blokkolók, antiaritmiás szerek) és antikoaguláns készítmény valamint clozapin együttes alkalmazásánál kell erre figyelemmel lenni, különösen azon antidepresszívumok esetén, amelyek a CYP-450 rendszer 1A2 és 2C (fluvoxamin) valamint 2D6 (fluoxetin és paroxetin) izoenzimein metabolizálódnak. Klinikailag szignifikáns interakciók viszonylag ritkán fordulnak elő, és az esetek többségében a dózisok megfelelő korrekciójával a probléma megoldható. Az antidepresszívumok, antipszichotikumok és egyéb pszichotróp szerek abszolút ellenjavalltak az adott készítményre vonatkozó allergiás reakció esetén. Lítium előrehaladott (jelentősen beszűkült funkcióval járó) vesebetegség, antiepileptikumok súlyos májbetegség esetén kontraindikáltak. Az unipoláris depresszió kezelésében használatos gyógyszerek relatív kontraindikációit a súlyos mellékhatások képezik. Szerencsére a rendelkezésre álló sok készítmény közül többnyire megtalálható a legoptimálisabb (hatásában maximális, mellékhatását illetően minimális) gyógyszer vagy gyógyszer-kombináció.

### **Az unipoláris depresszió kezelése idős korban**

A major depresszió és a disztímia prevalenciája idős korban sem csökken. Időskorú depressziós betegek gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelésének irányelvei sokban megegyeznek az eddig tárgyaltakkal, de ilyen esetekben a következő speciális szempontokra kell figyelemmel lenni.

1. Idős korban kerüljük a tri- vagy tetraciklusos készítményeket, és előnyösebb mellékhatás-profiljuk miatt válasszunk új generációs (SSRI, SSRE, SNRI, RIMA, kettős hatású) szereket.
2. Idős depressziós betegeknél az antidepresszívumra adott terápiás válasz lassabban alakul ki, és sokszor kisebb dózisok is elégségesek.
3. A többnyire mindig jelenlévő komorbid testi betegségekre, ill. az azokra alkalmazott gyógyszerekkel való interakciókra figyelemmel kell lenni.
4. Farmakoterápia-rezisztens, súlyos, szuicid veszéllyel járó esetekben altatásban és relaxációban végzett ECT is szóba jön, amely adott esetben kevesebb megterheléssel járhat a beteg számára, mint a gyógyszeres terápia.
5. Idős depressziós beteg kezelése során különös figyelmet kell fordítani a gondozásra és a kellő szociális támogatás megszervezésére.



6. Amennyire csak lehetséges, kerüljük a hospitalizációt; erre leginkább súlyos, szuicid veszéllyel járó esetekben, ill. egyedül élő, kooperáló hozzátartozóval nem rendelkező betegnél kell gondolni

### Szorongás

Szorongásos zavarok világszerte a leggyakoribb pszichiátriai betegségek közé tartoznak. Reprezentatív felmérések alapján a szorongásos kórképek 1-éves prevalenciája 12,6-17,2 % között van. Hazai vizsgálat szerint 17,7 % . Nőket gyakrabban érinti, mint a férfiakat.

Gyakoriságuk ellenére felismertségük és adekvát kezelésük még elmarad a szakmailag elvárttól. Ez is az egyik indoka lehet a szorongásos zavarok felismeréséről és terápiájáról szóló szakmai protokoll kidolgozásának.

A szorongásos zavarok jelentősége az egészségügyi ellátásban:

1. gyakran veszik igénybe a sürgősségi ellátást (elsősorban a pánikbetegek)
2. az öngyilkossági kísérletek fokozott kockázata
3. a szerfüggőség kialakulásának fokozott kockázata
4. a mentális betegségek összköltségének egyharmadát teszik ki.

A hasonlóságok ellenére számos eltérés mutatkozik az egyes szorongásos zavarok terápiájában. Több példát lehet említeni: 1.: a nagypotenciálú benzodiazepinek mindegyik szorongásos zavarban javasoltak, de az OCD-ben (kényszerbetegségben) nem bázis szerként, hanem csak kiegészítő terápiaként. 2.: a nem benzodiazepin anxiolitikumok közül a buspiron például csak a generalizált szorongásban (GAD) hatékony. 3.: az antidepresszívumok közül sok – de nem mindegyik – hatékony a különböző szorongásos kórképekben. A kényszerbetegségnél pedig speciális a helyzet: itt csak a potens szerotonerg hatással rendelkező antidepresszívumok hatékonyak. 4.: A különböző pszichoterápiás módszerek is más-más hangsúlyt kapnak az egyes szorongásos zavarokban

A fentiek miatt mindegyik szorongásos zavart külön-külön is tárgyaljuk a terápia szempontjából, ezért ez a protokoll egy olyan keretnek tekinthető, amely általánosságban érvényes a szorongásos zavarokra.

### Etiológia

Genetikai vulnerabilitás és környezeti hatások eredményeként lépnek fel a különböző szorongásos kórképek. A neurotranszmitterek, neuropeptidek közül a szerotonin, a noradrenalin, a GABA, a glutamát,





a kolecisztokinin és a hipotalamusz-hipofízis-mellékvesekéreg tengely ún. stresszhormonjai játszanak fontos szerepet. A neuroanatómiai struktúrák közül a prefrontális kéregnek, az amygdalának és a hippocampusnak van kiemelkedő jelentősége. Az öröklött hajlam talaján korai és/vagy aktuális életesemények (pszichotraumák) hatására alakul ki a tüneti kép alapját képező agyi működészavar.

A szorongásos zavarok legfőbb jellemzői

- |                                    |  |
|------------------------------------|--|
| 1. Pánikbetegség:                  | spontán jelentkező szorongásos rohamok                           |
| 2. Agorafóbia:                     | rosszullét, félelem – zsúfolt terektől, tömegtől                 |
| 3. Szociális fóbia:                | rosszullét – figyelemnek kitett szituációkban                    |
| 4. Speciális fóbia:                | konkrét tárgytól, szituációtól, állatoktól való félelem          |
| 5. Kényszerbetegség:               | visszatérő gondolat, ill. cselekvés okozta szorongás, feszültség |
| 6. Generalizált szorongásos zavar: | hullámzó intenzitással, tartósan fennálló szorongás              |
| 7. Poszttraumás stressz:           | rendkívüli (pszicho)trauma után, az emlék okozta szorongás       |

### Gyógyszeres terápia

#### 1. A kezelés indikációja

Amennyiben a beteg tüneti képe a BNO-10 vagy a DSM-IV diagnosztikus kritériumait kimeríti, akkor indokolt a kezelés. A terápiás terv kidolgozásánál figyelembe kell venni a betegség súlyosságát, a komorbid pszichiátriai és/vagy szomatikus kórképeket, a szerfüggőség fennállását, az öngyilkossági kockázatot, a korábbi kezeléseket, a beteg elvárásait (gyógyszeres kezeléssel vagy a pszichoterápiával kapcsolatban), valamint a beteg számára elérhető egészségügyi ellátó rendszer lehetőségeit.

#### 2. A szorongásos zavarok farmakoterápiájának közös vonásai



Első lépés: diagnózis felállítása

Noha a szorongásos zavarok gyakori betegségek, mégis sok beteg kezelés nélkül marad, melynek egyik oka lehet, hogy a betegek nem kérnek segítséget, a másik oka, hogy az orvos nem ismeri fel a kórképet. Néhány rövid kérdéssel a szorongásos tünetek felfedezhetők. Segítséget jelenthetnek ebben a diagnosztikus becslő- és szűrőskálák. Differenciáldiagnózis szempontjából a szorongásos zavarok elkülönítendőik:

- egymástól
- szomatiform zavartól
- alkalmazkodási zavartól
- alkohol és droghasználattól
- belgyógyászati betegségektől.

A felismerés után meg kell határozni a kezelési céltünet(ek)et, az ezt kísérő esetleges komorbid állapotokat, a betegség súlyosságát, kihatását az életvitelre, életminőségre. A farmakoterápia megválasztásához szükséges felvenni a pszichiátriai és belgyógyászati anmnézist egyéni és családi vonatkozásban egyaránt. Szükséges a pszichiátriai és belgyógyászati vizsgálat is.

Második lépés: Lehetséges komplikációk felmérése

### 1. Szorongásos zavar súlyossága

Súlyos tünetekkel járó, régen fennálló, jelentős életminőség romlást okozó zavar esetén a terápiát minél hamarabb kezdjük meg. Antidepresszív terápia indítása esetén kezdetben javasolt kiegészítőként nagy potenciálú benzodiazepin (BZD) adása a szorongás gyorsabb csökkentése érdekében.

### 2. Komorbid depresszió

Első választandó szernek hatékonynak kell lenni mind a szorongásos zavar, mind a depresszió kezelésében is. Erre a legalkalmasabbak a szelektív szerotonin reuptake inhibitorok (SSRI) családjának tagjai. Súlyos depresszió esetén a kettős hatású venlafaxin (SSNRI) vagy a triciklikus (TCA) clomipramin javasolt elsődlegesen. Nem vagy nehezen kontrollálható öngyilkossági gondolatok esetén BZD hozzáadása szükséges, a hospitalizáció pedig mérlegelendő.



### 3. Alkohol vagy drogabuzus gyanúja

A szorongásos zavarok közül a szociális fóbia és a poszttraumás stresszbetegség jár gyakran együtt szerhasználattal. Gyanú esetén a benzodiazepin terápia csak megfelelő körültekintéssel végezhető, hiszen e szereknél alkohollal kereszt-dependencia áll fenn.

### 4. Komorbid belgyógyászati betegség

A farmakoterapiás választást befolyásolja, hogy adott belgyógyászati szerekkel a lehető legkisebb legyen a gyógyszer-interakció esélye.

### 5. Idős kor

Szinte mindig előfordul komorbid belszervi betegség, interakciókat még fontosabb figyelembe venni, mint fiatal korban. A szorongásos tünetek is mutathatnak eltérést: a szorongás gyakran aggodás, aggodalmaskodás formájában jelentkezik, konkrét félelmek megjelenése gyakori. A szorongás felléphet agitáció formájában is. A szorongás kifejezett koncentrációs zavart okozhat, a figyelmetlenség, feledékenység demencia tünetnek is látszódhat (ún. pszeudodemencia). Idős beteg szorongásának csökkentéskor mindig vegyük figyelembe, hogy a BZD-ek paradox izgatottságot is kiválhatnak.

#### Harmadik lépés: a farmakoterápia indítása

A farmakoterápia kezdetekor fontos a beteg megfelelő tájékoztatása. A pszichoedukációra nemcsak a compliance fokozása érdekében van szükség, az információk sokszor már magukban szorongást csökkentők. Elsőként választott terápia leggyakrabban SSRI vagy SSNRI. A konkrét választáshoz mérlegelni kell a tüneteket, egyéni és családi előzményeket, mellékhatás profilt, interakciós profilt, adagolás módját, stb.

#### Negyedik lépés: a terápiás válasz követése



A szorongásos zavarok kezelésében terápiás cél a teljes vagy majdnem teljes remisszió. A hatást a gyógyszer relatíve mellékhatás-mentesen kell, hogy elérje (a beteg által maximálisan tolerálható dózis a hatékony dózis tartományába essen). Életminőségre jelentősen kiható mellékhatás nem elfogadható. A céltünetek maradéktalan remissziójára törekedjünk. Jó terápiás válasz esetén a fenntartó terápiát általában ugyanabban a dózisban, megfelelő ideig folytassuk (6-12 hónap).

Ötödik lépés: a terápia tartama

Nem megfelelő terápiás válasznál emelni kell a dózist, keressük azt az adagot, mely mellett a javulás optimális. Részleges siker esetén augmentációs stratégiával, ennek sikertelensége esetén gyógyszerváltással próbálkozhatunk. Az augmentációs lehetőségek szorongásos zavarokként specifikusak. A terápiás választ BZ terápia esetén 2-3 hét múlva, antidepresszív szer és buspiron esetén 4-6 hét múlva értékelhetjük. Jó terápiás válasz esetén a farmakoterápia javasolt időtartama minimum 6 hónap, de inkább átlagosan 12 hónap.

Hatodik lépés: a terápia befejezése

A terápia befejezése lassan, fokozatosan történik. Biztonságos az elhagyás üteme, ha a beállított terápiás adag maximum harmadával csökkentünk havonta. A terápia befejezésének szakaszában nagy szerepe lehet a pszichoterápiának.

Hetedik lépés: Sikertelen terápia esetén

Terápiás sikertelenség vagy nem megfelelő remisszió esetén felül kell vizsgálnunk a tüneteket, a kezelés menetét. Újra kell értékelnünk a diagnózist, meg kell vizsgálnunk, hogy jól mértük-e fel a pszichiátriai komorbiditást (pl. személyiségzavar is állhat a háttérben), nem magyarázhatók-e jobban a tünetek belgyógyászati eltéréssel (pl. pajzsmirigy túlműködés). A beteg nem megfelelő együttműködése (compliance) vagy alacsony terápiahűsége (adherence) is okozhatja a terápia hatástalanságát. Felmerülhet specifikus farmakokinetikai eltérés (pl. gyors metabolizáló beteg, felszívódási képtelenség). Sikertelenné teheti vagy megnehezítheti a terápiát súlyos, negatív pszichoszociális tényezők tartós fennállása is. Terápiarezisztenciát csak legalább két (lehetőleg különböző gyógyszeres csoportba tartozó) antidepresszívum maximális dóziséval, egyenként legalább 6 hétig folytatott sikertelen terápia esetén mondhatjuk ki.

Nem gyógyszeres terápia

A pszichoedukáció jelentőségét nem lehet eléggé hangsúlyozni a szorongás esetében sem. A beteg számára a megfelelő felvilágosítás már nagyon sokat jelenthet.

A szupportív, támogató pszichoterápiás intervenciót minden, megfelelő empátiás készséggel rendelkező háziorvos biztosíthatja a betegek részére.

A speciális pszichoterápiás módszerek – pl. relaxációsterápia (autogén tréning, hipnózis), kognitív-behavior terápia (CBT), családterápia, interperszonális terápia, pszichodinamikus terápiák – alkalmazása már képzett szakemberek (pszichiáterek, pszichológusok, pszichoterapeuták) feladata.

A gyógyszeres terápiát és a pszichoterápiát együtt lehet – és ajánlott – alkalmazni. Egymás hatását erősítik.

3.táblázat: A nemzetközi szakirodalomban a szorongásos zavarok kezeléséről megjelent szakmai protokollok legfontosabb következtetései

Szorongásos zavar	Szakértői panel	Terápiás ajánlások	Farmakoterápia min. időtartamára vonatkozó ajánlás
Pánikzavar	American Psychiatric Association (APA 1998)  Int. Consensus Group on Depression and Anxiety (Ballanger et al, 1998/a)	CBT v. Farmakoterápia  SSRI-ok	12-18 hónap  12-24 hónap
Generalizált szorongásos zavar (GAD)	Int. Consensus Group on Depression and Anxiety (Ballanger et al, 2001)	SSRI, SSNRI, TCA, CBT	(nincs erre vonatkozó adat)
Szociális fóbia	Int. Consensus Group on Depression and Anxiety (Ballanger et al, 1998/b)	SSRI-ok	12 hó

Specifikus fóbia	Nincs konszenzuson alapuló szakmai irányelv		Nincs megbízható adat
Kényszerbetegség (OCD)	Expert Consensus panel for Obsessive-Compulsive Disorder (1997) American Child and Adolescent Psychiatry (AACAP, 1998)	CBT vagy SSRI/clomipramin  CBT vagy CBT + SSRI v. Clomipramin	12-24 hó  12-18 hó
Posttraumás stressz zavar (PTSD)	Int. Consensus Group on Depression and Anxiety (Ballanger et al, 2000)	SSRI-ok, CBT	12-24 hó

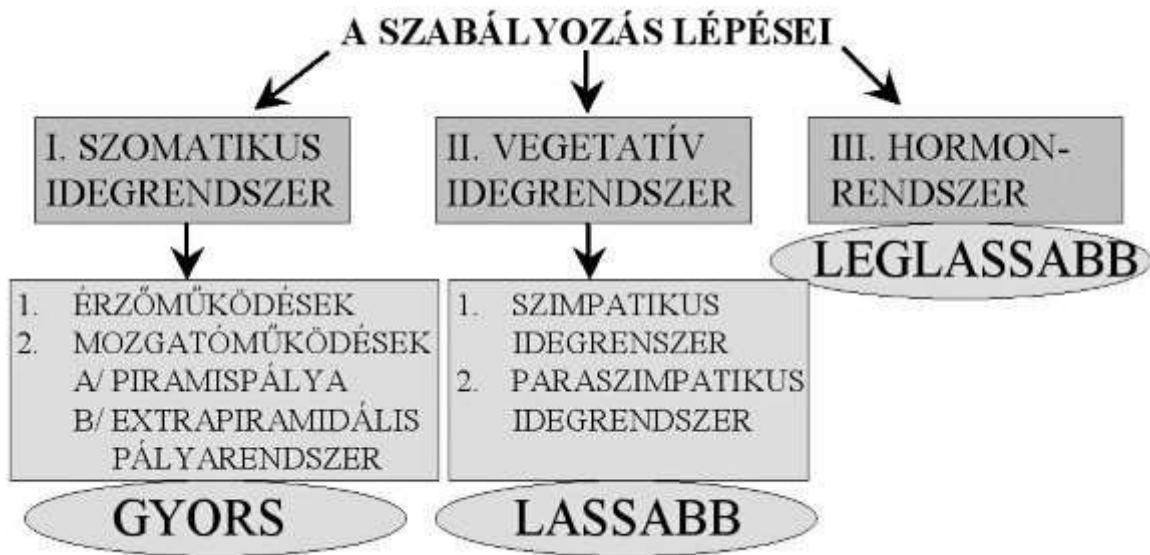
### Gyakori társbetegségek

A pszichiátriai kórképek közül a depresszió és a szerfüggőség társul leggyakrabban a szorongásos zavarokhoz, valamint a szorongásos kórképek egymással kombinálódnak. A szorongás áll gyakran a kezdődő hipertónia hátterében, amely később különböző kardiovaszkuláris szövődményekhez vezethet. A szorongásos állapot az öngyilkosság kockázatát fokozza.

### **1.3.7 Az extrapiramidális rendszer zavara**

#### **A szervezet mozgatóműködése**

A szervezet szabályozóműködéseinek három lépése közül a szomatikus idegrendszer (érzőműködések és mozgatóműködések) a leggyorsabb. Gyorsabb szabályozást tesz lehetővé, mint a vegetatív idegrendszer vagy a hormonrendszer



5.ábra: A szervezet szabályzó működései

A szomatikus idegrendszeren belül a mozgatóműködések (szomatomotoros idegrendszer) a vázizmok vezérlését végzik. Lehetnek egyrészt automatikusak: ilyenek a reflexek és a testtartás szabályozása, vagy akaratlagosak. Az akaratlagos mozgatóműködések két csoportba oszthatjuk: piramis- és extrapiramidális pályarendszerre. A piramispálya főleg az agykérgi mechanizmusokért felelős, míg az extrapiramidális hálózat alatt főleg a bazális ganglionok és a hurokpályák működéseit értjük. Valójában azonban tudnunk kell, hogy a két nagy mozgató mechanizmus szorosan együttműködik a mozgások kivitelezésében, tevékenységük nem szétválasztható..

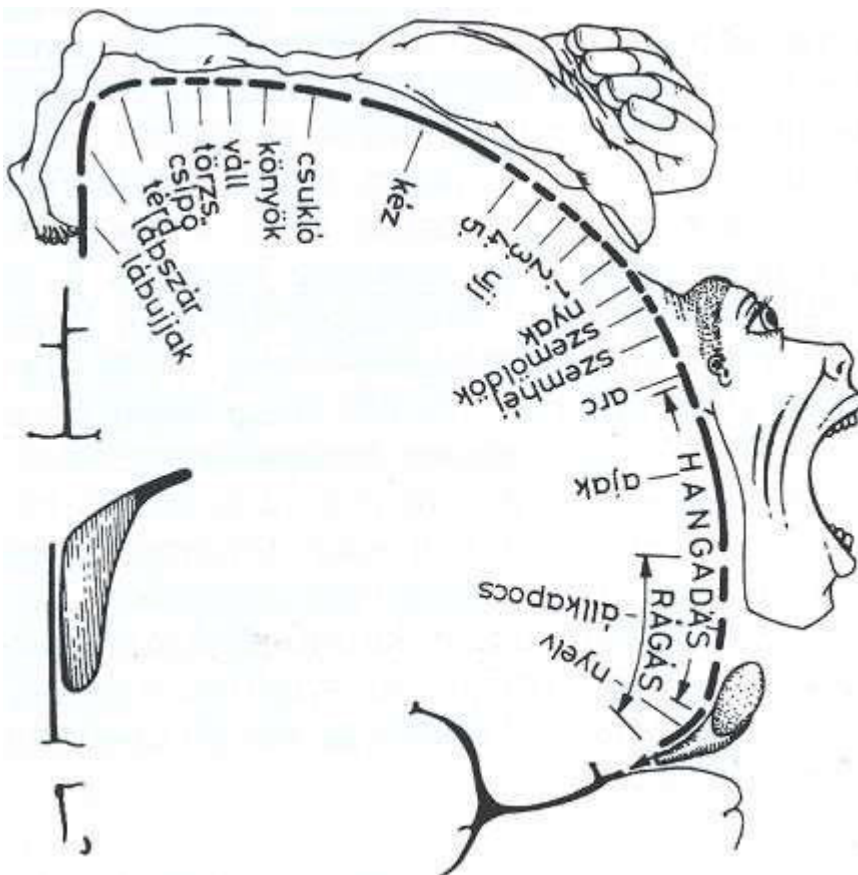
*A piramispálya mozgásvezérlése*

A piramispálya elsődleges szerepe az akaratlagos, gyors, pontos, nem betanult mozdulatok kivitelezése. Kortikospinális pályának is nevezik mivel az agykéregből, a gerincvelő, majd az izmok felé halad az információ. A piramispálya a nagyagykéreg homloklebenyéből indul ki, lefelé haladó útja során az axonok 90%-a átkereszteződik a test másik oldalára a nyúltvelői piramisban, míg 10%-a átkereszteződés nélkül, az azonos oldali fehérállományban halad lefelé, majd csak közvetlenül a gerincvelőből kilépés előtt, a megfelelő gerincvelői szegmensnél kereszteződik át. Így végső soron mindkét pálya átkereszteződik, és az egyik oldali testfél összes vázizma, az ellenoldali agyféltekéből kap akaratlagos mozgató parancsot. A pálya az agykéregtől az izomig mindössze két idegsejtből áll: az agykérgi piramisisejtből, melynek axonja igen hosszú és átkapcsolás nélkül halad egészen a gerincvelő megfelelő szegmenséig, ill. az általa beidegzett a-motoneuronból, mely a gerincvelőből kilépve eléri a mozgatni kívánt izmot. Minden, az

izom összehúzóására ható idegi befolyás – így a piramispálya is -, a motoneuronokon keresztül jut el az izmokhoz, ezért a motoros neuronokat és az efferens axonokat közös végső pályának nevezzük.

Primer motoros kéreg

Az agykéreg legkevesebb négy régiója vesz részt a piramispálya mozgásszervezésében (4-2. ábra). A legfontosabb a homloklebeny leghátsó részén, közvetlenül az elsődleges érzőkéreg előtt elhelyezkedő primer motoros kéreg (Brodmann 4), melyből a kortikospinális pálya axonjainak mintegy fele indul ki. A primer motoros kéreg szomatotópiás vetülésű, mely szerint a test izmainak helye meghatározott az agykérgen is. Egy ún. motoros homunculus (emberke) vetíthető rá, melyen az is megfigyelhető, hogy a finomabban, precízebben mozgatható, kisebb izmok (kéz, ajkak) beidegzésének nagyobb terület jut az agykérgen is. A megfelelő pontokon ingerelve a primer motoros agykérget izommozgás váltható ki, ill. bizonyos sérülései az ott reprezentált izmok működésének kiesésével járhatnak.



6.ábra: A motoros humunculus





### Premotor kéreg

A primer motoros kéreg előtt helyezkedik el a premotor kéreg (Brodmann 6), melynek középső részét szupplementer motoros areának nevezzük. A premotor kéreg a mozgástervezésben fontos, körülbelül 0,8 másodperccel a primer motoros kéreg aktiválódása előtt jön ingerületbe. Mérete az embernél különösen nagy. Axonjainak egy része a kortikospinális pályát alkotja, másik része pedig a primer motoros kéregbe fut, és annak működését szabályozza. Sérülése esetén főleg a kéz bonyolult izmait irányító összetett mozgásmintázatok sérülnek (írás, fésülködés, fogmosás stb.), az ilyen sérüléseket apraxiáknak nevezzük.

### Szupplementer motoros área

A szupplementer motoros área szerepe szintén a mozgástervezés, ám ez a legfontosabb olyan agyterület, amely akkor is aktiválódik, ha a mozdulatsort nem végezzük el, hanem csupán rágondolunk. Sérülése esetén a még bonyolultabb, általában két kezet igénylő mozgások képessége romolhat.

### Poszterior parietális agykéreg

Megemlíthetjük még a poszterior parietális agykéreg (Brodmann 5,7), mely a fali lebeny hátsó részén helyezkedik el és szintén fontos szerepe lehet bizonyos mozgások irányításában. Ez a kéregterület főleg akkor aktiválódik, ha az adott mozgásban bonyolult térérzékelési feladatok vannak (finom, pontos mozdulatok), illetve akkor, ha a cselekedet erősen motivált, pl. ha a mozdulat véghezvitele valamilyen jutalmat eredményez. Emellett a poszterior parietális agykéreg bal féltekei része „beleszólhat” a Wernicke és Broca areák által szabályozott beszédértő és beszédmozgató központok működésébe is. A szupplementer motoros areához hasonlóan gyakran innen is elvezethető ingerület csupán a mozdulatra gondolás esetén is. A poszterior parietális kéreg sérülései hasonló apraxiákat okoznak, mint a premotor kéreg defektusai.

### *Az extrapiramidális mozgásvezérlés*

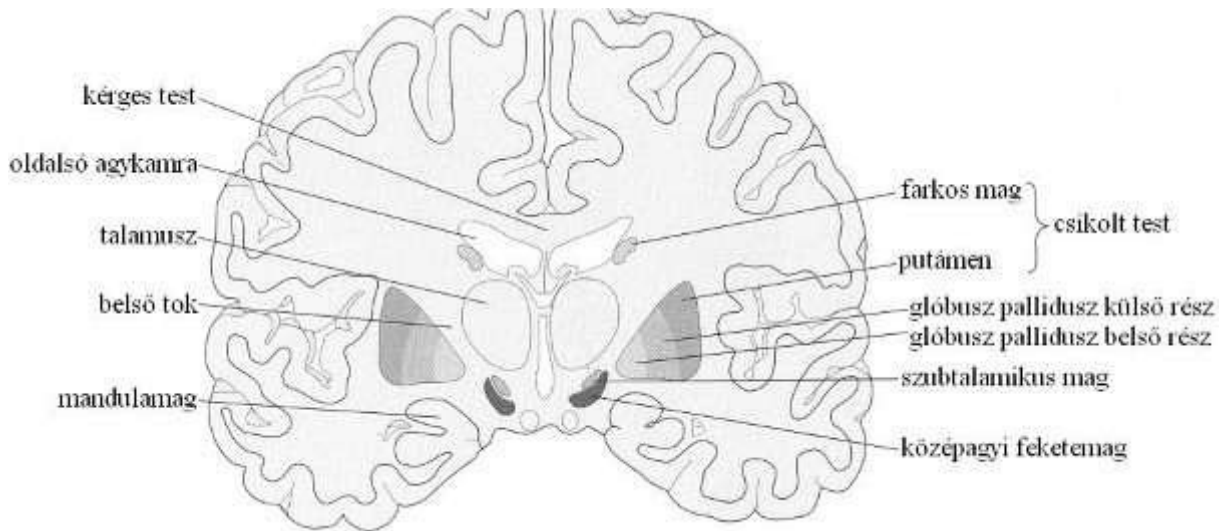


Az extrapiramidális pályarendszer a piramispálya mozgásvezérlésével ellentétben kevésbé akaratlagos, kevésbé tudatos. Ennek megfelelően a durvább, elnagyoltabb, betanult mozdulatok kivitelezését irányítja. Ez azonban csak részben igaz. Valójában a piramispálya és az extrapiramidális pályarendszer együttesen vesznek részt minden mozgás kivitelezésében. Pl. egy „o” betű megformálásánál nem kell tudatosan arra gondolnunk, hogy egy kört kell rajzolnunk, mert ezt a mozgásparancsot már gyermekkorunkban megtanultuk és az extrapiramidális pályarendszer automatikusan, tudatos parancs nélkül elvégzi. Viszont a változó tényezőket (a papír mely részére írjuk, mekkora nagyságú lesz a betű stb.) mindig tudatosan döntjük el, és a piramispálya vezérli. Az írás megtanulása során azért megy nehezen és lassan minden egyes betű leírása, mert ilyenkor még nincs extrapiramidális automatizmus, és mindent tudatosan kell irányítanunk kizárólag a piramispálya igénybevételével.

Az extrapiramidális pályarendszer legfőbb kiinduló pontjai az agytörzs, a kisagy és a bazális ganglionok. Az agytörzsi magvak és az agytörzsi hálózatos állomány főleg a testtartás kialakításában, a nyak és a szem reflexes mozgásában vesznek részt. A kisagy a betanult mozgások rögzítésével, az egyensúlyérzékeléssel, és a mozgás kivitelezés szabályozásával foglalkozik. A bazális ganglionok az ún. hurokpályák segítségével az agy többi részét is bevonják a mozgások szabályozásába. Ezáltal a különböző érzetek az asszociációs agykéregterületekből és az érzelmek a limbikus rendszerből érkező szintén befolyást gyakorolhatnak a mozgásszervezésre. A hurokpályák a talamusz „zárása” vagy „nyitása” által szabályozzák azt, hogy a bazális ganglionokból érkező információk hányadrésze jusson el a premotor kéregbe és így az extrapiramidális mozgásparancsok milyen arányban jelenjenek meg a végső mozdulatsorban.

### Bazális ganglionok

A bazális ganglionok az agykéreg alatti fehérállományban elhelyezkedő sejtcsoportok. Törzsdúcoknak is szokták őket nevezni, bár a törzsdúcok közé sorolhatunk egyéb agytörzsi magvakat is. Szervezettségük és kapcsolatrendszerük igen bonyolult, funkciójuk a mai napig nem teljesen tisztázott.



7.ábra: Bazális ganglionok.

Tudományos nevek: farkos mag-nucleus caudatus; csikolt test-striátum; középagyi feketemag-substantia nigra; kérgestest-corpora callosa; belső tok-capsula interna; mandulamag-amygdala

A bazális ganglionokat a jobb oldalon láthatjuk felsorolva, úgymint: a farkos mag (nucleus caudatus) és az alatta elhelyezkedő putámen alkotta csikolt test (striatum). A háromszög keresztmetszetű lencsemag (nucleus lentiformis), melynek legkülső része az előbb említett putámen, belső része pedig a glóbusz pallidusz, mely szintén két részre bontható, egy külső és egy belső szegmensre. Ide tartozik még a thalamusz alatt elhelyezkedő szubthalamikus mag (nucleus subthalamicus) és végül a középagyi feketemag (substantia nigra), melyet gyakran csak a törzsdúcok közé sorolnak, a bazális ganglionok közé nem. A thalamusz „zárását” a vele kapcsolatban álló, és neki gátló bemenetet adó glóbusz pallidusz belső része és a középagyi feketemag együttesen valósíthatja meg. A többi bazális ganglion ez utóbbi kettő működését befolyásolja.

#### Talamusz „nyitás” (közvetlen út)



A különböző agykéregterületekről - beleértve a mozgástervezésben jelentős premotor kéreg - a bazális ganglionokba érkező információ serkenti a csíktolt test idegsejtjeit (farkos mag, putámen). A csíktolt test ebből kifolyólag erősebb gátló hatást fejt ki a glóbusz pallidusz belső részére és a középagyi feketemagra. Ez utóbbi kettő talamuszra kifejtett gátló hatása ezáltal gyengül, és a talamusz „nyílik” a premotor kéreg felé. Ezt a jelenséget, mikor két gátló idegi elem követi egymást és az első blokkolja a második gátló hatását, diszinhibíciónak vagy gátlásoldásnak nevezzük. A „nyitott” talamusz több bemenetet enged a premotor kéreg felé, így több mozgás valósul meg. Ha ez a rendszer sérül, akkor a talamusz „zártabb” lesz hipokinézis vagy akinézis (kórosan kevés mozgás, mozgásképtelenség) áll elő, mely esetenként talamikus eredetű 5Hz-es frekvenciájú tremorral (kézremegés) is társulhat. Ez utóbbi kórkép a Parkinson-kór, melynek okaként elsősorban a középagyi feketemag kompakt részének dopamin tartalmú sejtjeinek pusztulását jelölik meg. Ez a nigrostriatális dopamin pálya hibás működéséhez vezet.

#### Talamusz „zárás” (közvetett út)

A végső pálya itt is ugyanaz, azaz a glóbusz pallidusz belső része és a középagyi feketemag gátolja a talamuszt, ebben az esetben azonban ez a gátlás nem csökken, hanem fokozódik, így a talamuszba több gátló bemenet fog érkezni és „zárulni” fog. A közvetett út hosszabb, mint a közvetlen. A premotor kéregből érkező információ a csíktolt testen keresztül a glóbusz pallidusz belső részébe jut és gátolja annak működését. A csökkent aktivitású glóbusz pallidusz kevésbé képes gátolni a szubtalamikus magot, így annak működése fokozódik (gátlásoldás). Ezáltal a szubtalamikus mag a közvetlen útnál tapasztaltakkal ellentétben a glóbusz pallidusz belső részét és a középagyi feketemagot serkenti, így a talamuszra kifejtett gátló bemenet erősödik, a talamusz „zárul”. A „zárt” talamusz kevesebb információt enged a premotor kéreg felé, így kevesebb mozgás valósul meg. Ha ez a rendszer rosszul működik, akkor a talamusz „zárás” sérül és hiperkinetikus mozgások (akarattól független hirtelen mozdulatok, rángások) jönnek létre. Súlyosan kóros esetben ezt Huntington-kórnak neve.





vagy a betegséget felgyorsult öregedési folyamatnak tartják, vagy környezeti mérgező anyagok számlájára írják.

A legjellemzőbb, klasszikus tünetegyütteshez a következő betegségtünetek tartoznak:

Hypo- vagy bradykinesis (mozgásszegénység), tremor (kézremegés), rigiditás (izomtónus fokozódás okozta merevség) és tartási instabilitás. Az elsődleges tünetek mellett bradifrenia (lelassult gondolkodás), majd értelmi hanyatlás (demencia) is gyakran észlelhető. A tünetek hosszú évek alatt teljesednek ki. A legtöbb betegnél nem fejlődik ki egyszerre valamennyi klasszikus tünet. A betegség kifejlődése egyénenként igen eltérő lehet. A legtöbb esetben súlyos rokkantságot eredményez. A tünetek egy napon belül is különböző erősségűek lehetnek.

Elsődleges tünetek részletesen

A hypo- vagy bradykinesis az akaratlagos mozgások lelassulását jelenti. A tervezett mozdulatsor elkezdése és eredményes befejezése is nehézségekbe ütközik. Az agyi impulzusok csak lassan jutnak el a vázizmokhoz, mindez az agy dopamin-hiányának tudható be.

A tremor (remegés a kezeken, ujjakon, ajkakon állon, alkaron vagy lábakon) főként nyugalmi helyzetben látható, valamely feladat végrehajtása közben kevésbé.

A rigiditás a flexorok és extensorok, azaz a hajlító és feszítő izmok egyidejű tónusfokozódása merevséget okoz, az arc kifejezésteleenné, maszkszerűvé válik.

A tartási instabilitás a test egyensúlyát fenntartó, úgynevezett mélyreflexek kiesése miatt következik be, mivel mozgás közben a beteg nem tudja kellő gyorsasággal a megváltozó körülményekhez igazítani testhelyzetét.

A másodlagos tünetek lehetnek:

- Székrekedés
- Nyelési nehézségek (diszfágia). A nyál és ételmaradványok összegyűlhetnek a szájüregben, mely a légutakba kerülve fulladást, köhögést, sőt tüdőgyulladást okozhat.
- Fokozott nyálelválasztás



- Fokozott izzadás
- Vizelet és/vagy széklet visszatartási zavarok (inkontinencia)
- Értelmi hanyatlás, demencia
- Szorongás, depresszió, izoláció
- Száraz, pikkelyes bőrhámlás (szeborrea)
- Lelassult válaszadási képesség (bradifréria)
- Apró betűs, görcsös írás (mikrográfia)
- Halk, suttogó beszéd (hipofónia)

A diagnózis felállítása a jellegzetes tünetek alapján, a hasonló tüneteket produkáló egyéb kórképek kizárásával történik. A pontos diagnózishoz felméri a beteg mentális képességeit és állapotát, megméri izomerejét, mozgás-koordinációját, reflexeit, érzékelését, kíváncsiak a hangulatára. A depresszió a Parkinson-kóros betegek 2-90%-ában érhető tetten. A betegség akkor bizonyított, ha az elsődleges tünetekből legalább kettő vagy három egyidejűleg fennáll. A Parkinson-kór diagnózisát teljes bizonyossággal csak a tünetek állandósulásával lehet kimondani. Az utóbbi időben a képalkotó vizsgálati módszerekkel, valamint a különböző gyógyszeres és fizikális vizsgálatokkal sokat javult a betegség felismerhetősége, amelynek a gyógymód megválasztása szempontjából van döntő jelentősége. A Parkinson-kórtól elkülönítendő, parkinsonos tüneteket produkáló szindrómáknál eltérő kezelésre van ugyanis szükség.

Az orvos a "Parkinson-kórt" utánozó állapotok kizárására számítógépes rétegvizsgálatot (CT=computer tomográfia) vagy nukleáris mágnesrezonanciás rétegvizsgálatot (MRI = magnetic resonance imaging) kérhet.

Parkinson-kórhoz hasonló tüneteket produkálhatnak más betegségek vagy állapotok is: az elmekegésben használatos antipszichikumok (pl. Haloperidol), egyes hányáscsillapítók szedése, stroke, vízfejűség (hidrokefalusz), agyvízkeringési elégtelenség, egyes közepagi területek sérülése, sorvadása (progresszív szupranukleáris károsodás), a központi és környéki szimpatikus idegrendszer sorvadásával járó Shy-Drager-szindróma vagy a Wilson-kór, mely egy specifikus szállítófehérje, a cöroloplazmin hiánya miatt rézlerakódásokat okoz a májban és a központi idegrendszerben.



Egyes betegségek megerősítéséhez vagy kizárásához az agyvíz (liquor) vizsgálatára is szükség lehet. Kérdéses esetekben további vizsgálatok - vérkép, májfunkció, pajzsmirigyhormon-vizsgálat, stb. - is indokolt lehet. Az elektrofiziológiai vizsgálatokat más módszerrel nem kimutatható társult zavarok vizsgálatára vetik be.

### Kezelése

A Parkinson-kór gyógyíthatatlan betegség. A kezelésére feljogosított egészségügyi intézetek feladata a tünetek enyhítése, az életminőség javítása, a betegség előrehaladásának (progressziójának) lassítása.

A "Parkinson-kór" gyógyszeres kezeléséhez el kell mondani, hogy minden beteg egyéni beállítást igényel. A legcélravezetőbb kezelés kiválasztásánál az orvos figyelembe veszi a beteg életkorát, a tüneteket és egyidejűleg alkalmazott egyéb kezeléseket. Nincs két egyforma beteg, akik azonos gyógyszerelésre azonos módon reagálnának. Ezért a kezelés beállítása az orvos részéről nagy tapasztalatot, kitartást a beteg részéről pedig türelmet igényel. A leggyakrabban alkalmazott gyógyszerek a következők:

Levodopa: Az agyba jutva gyorsan dopaminná alakul és pótolja annak hiányát. A perifériás idegrendszerben is jelentős a levodopa felvétele, így annak nagy része nem éri el az agyat.

Carbidopa és benserazid: Semlegesíti a perifériás idegrendszerben a levodopa-dopamin átalakulást serkentő enzimet. Ugyanakkor nem jut át a vér-agy gáton, tehát a központi idegrendszerre ilyen gátló hatással nincs. A levodopát ezért carbidopával vagy benseraziddal együtt kombinációban adják.

A dopamin-agonisták között ergotamin- (bromocriptin, pergolid) és nem ergotamin-(pramipexol, ropinirol) származékokat különböztetünk meg: az agyban dopaminszerű hatást váltanak ki, direkt módon hatnak a dopamin receptorokon. Önmagukban is alkalmazhatók, bár többször adják a levodopa/carbidopa mellé kombinációként.

Az amantadin egy vírusellenes szer, mely dopamin-agonista hatásokkal rendelkezik. Fokozza a dopamin felszabadulását is. Főként korai stádiumban alkalmazzák. Hatékonyágát azonban 3-4 hónap alatt elveszíti.





MAO-B enzimgátlók: A dopamint a mono-amino-oxidáz "B" (röviden MAO-B) enzim közömbösíti. A selegilin bénítja a MAO-B enzimet, ezzel növeli az agy dopaminszintjét. A MAO-B inhibitorok fokozzák a levodopa hatékonyságát.

Antikolinerg szerek: Az acetilkolin ingerületátvivő anyag a dopaminnal ellentétes hatású. A Parkinson-kór tünetei lényegében a központi idegrendszer acetilkolin és dopamin aktivitásának egyensúlyának felborulására vezethetők vissza. Ha gátoljuk az acetilkolin aktivitását, az egyensúly egy alacsonyabb szinten, helyreáll. Ez a kezelési mód leginkább a tremorral szemben hatékony. A leggyakrabban alkalmazott vegyületek a benzotropin mesylat, biperiden, difenhydramin és a trihexifenidil.

COMT (catechol-O-methyl transferase) inhibitorai: A Parkinson-kór gyógyszereinek új csoportja fokozza a levodopa hatását a COMT enzim gátlása révén, amely semlegesítené a levodopát. A COMT enzim gátlása tehát fokozza az agyba belépő levodopa mennyiségét. Ezért a COMT inhibitorok csak levodopával együttesen hatásosak. A leggyakrabban használt gyógyszerek az entacapon és a tolcapon.

Sebészi eljárások A műtéti módszereket a beteg életminőségének javítására, valamint arra az esetre dolgozták ki, ha a gyógyszerek mellékhatásai valamilyen okból elviselhetetlenek volnának a beteg számára. Nem minden beteg alkalmas a beavatkozásra; ha például levodopa-carbidopa kombinációjára gyengén reagált, a műtéttől sem lehet jelentős eredményt várni.

A Parkinson-kóros betegeknek csak mintegy 10%-a alkalmas a műtetre. A többiekénél a sebészi beavatkozás kockázata nagyobb a várható haszonnál, hiszen minden műtétnek megvannak a maga jellemző veszélyei, és nincs rá garancia, hogy a műtét javulást eredményez majd, sőt, a beteg állapotának romlása is bekövetkezhet. A műtéti kezeléstől 60-70 %-ban várható kedvező eredmény.

A Parkinson-kóros betegek kezelésére négy műtéti eljárás használatos: a szöveteltávolítás, a stimulációs műtét és a mély agyi struktúrák ingerlése, továbbá a transzplantáció vagy helyreállító műtétek. Az eltávolító műtétek során alkalmazott eljárás lokalizálja, megcélazza, majd elpusztítja a betegség által érintett agyi területeket. A beteg szövetek roncsolására vegyi anyagokat vagy elektromos impulzusokat használnak. Az eljárás főként az a lelassult akaratlagos mozgások és a remegés kezelésében hatékony.

Az eljárás során forró szondát vagy elektródát vezetnek a megcélzott, roncsolandó területbe. Sokszor nehéz megállapítani, hogy mekkora területet kell roncsolni, és hány fokra kell hevíteni a szondát. A beteg



a műtét közben ébren van, hogy meg lehessen állapítani a mozgászavar és a tremor megszűnését. A szonda bevezetése helyi érzéstelenítésben történik. Az agyban nincsenek érző idegvégződések, így az agyszövetek megsértése nem okozhat fájdalmat.

Rendszerint pallidotómiát, thalamotómiát, vagy subthalamotómiát végeznek. Pallidotómia során az agy mélyebb rétegeiben elhelyezkedő gömbölyű képletet, a Globus pallidust roncsolják. Különösen a mozgászavarok kezelésében hatékony.

Thalamotómia esetén a thalamusz részleges eltávolítására kerül sor. Főként a tremor gyógyítására alkalmas módszer. Kriothalamotómia esetén hasonló módon erősen lehűtött szondát használnak.

Mély agyi ingerlés, DBS (Deep Brain Stimulation) segítségével ugyancsak a thalamus alatti magvakat, a Globus pallidust és a thalamust célozzák meg. A DBS nem roncsolja, hanem egy beültetett elektróda segítségével ingerli a megcélzott magvakat. Az elektródát egy bőr alatti vezeték segítségével csatlakoztatják az ingerlő készülékhez ("stimulátor"), melyet az áramforrással együtt a beteg mellkasába helyeznek el. A stimulátor - például kontrollvizsgálatok alkalmával - ki is kapcsolható. Az áramforrásként szolgáló elemeket egy apró műtét segítségével 5 évente ki kell cserélni.

Transzplantációnál vagy helyreállító műtétnél dopamint termelő sejteket ültetnek a striatumnak nevezett agyi mozgásközpontba. A sejtek származhatnak a beteg szervezetéből, esetleg emberi embrióból. A beültetett sejtek 90%-a optimális körülmények között is elpusztul. A módszer eredményei eddig szerények és ellentmondóak.

Az őssejtek, melyeket az idegrendszerbe tudnak ültetni, sokkal alkalmasabbak lehetnek a túlélésre és szaporodásra. Ha az őssejt az idegsejtek irányába alakul, képes lesz arra is, hogy dopamint termelő sejtekké váljon. Az őssejt-beültetés jelenleg kísérleti stádiumban van. Őssejteket köldökzsinórvérből, felnőttek csontveléjéből vagy abortumokból nyerhetnek.

#### Kiegészítő kezelések

Számos módszer alkalmas arra, hogy a betegek életminőségét javítsák. Rendkívül fontos, hogy a beteg közölje orvosával, ha valamilyen vény nélkül is kapható gyógyszer szedésére kényszerül, mert ezek sem mentesek a gyógyszer-kölcsönhatásoktól. Fizioterápia segíthet a merev, alig használt izmok nyújtásában, megerősítésében. A legfőbb cél a fizikai erőnlét fenntartása, az egyensúlyozó készség

javítása, a mozgások terjedelmének növelése, a beszéd és a nyelés képességének javítása, illetve megtartása. Az egyszerű fizikai aktivitás, mint a sétálás, kertészkedés, úszás, nagyon hatékonyak lehet az életminőség minél hosszabb ideig történő megőrzésében. A gyengéd, simogató masszázs főként az izmok merevségének oldásában lehet segítségünkre.

### 2.3.8 Az endokrin rendszert érintő változások

Különbféle korfüggő változások háttérben fontos szerepet feltételeznek az endokrin rendszernek, pl. testösszetétel, alapvető szervi funkciók, idősek affektív rendellenességei, stb. ( . ábra). A hipotalamikus releasing factorokra, vagy a hipofízis tróf-hormonjaira vonatkozó válaszkészség a korrall csökken. Sok hormon normál értéke függ az életkortól. Sok (kevésbé sikeres) próbálkozás volt arra, hogy hormonpótlással késleltessék, vagy megfordítsák az öregedési folyamatot.



9. ábra: Gyakori endokrin változások idősokban

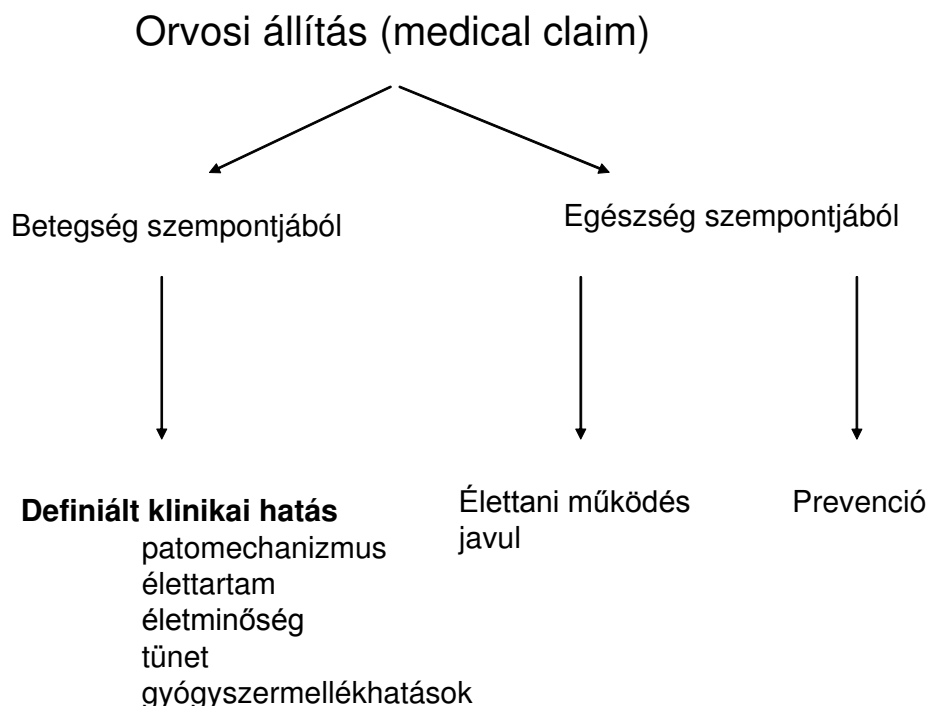
### Szexuál-hormonok

A leglátványosabb korfüggő endokrin változás a szexuál-hormonok vonatkozásában látható. A menopausa, az ösztrogén és inhibin szintek rapid csökkenése 50 év körüli nőkben, ami a follikulusztimuláló és luteinizáló hormonok (FSH és LH) termelésének fokozásához vezet, kapcsolatba hozható a hőhullámokkal, osteoporosisal, autonóm és emocionális diszfunkciókkal. Andropausa, a tesztoszteron szint lassú, fokozatos csökkenése szerepet játszhat pl. az időskori osteoporosis és sarcopenia kialakulásában. Férfiakban és nőkben egyaránt csökken a gyenge androgének (pl. dehidro-

epiandroszteron, DHEA) termelése, amit az „adrenopausa” (mellékvesekéreg aktivitás csökkenés) kialakulásával hoznak kapcsolatba, és ami hozzájárul a csontfelszívódáshoz és izomtömeg/izomerő csökkenéséhez. Szexuál-szteroidokkal végzett hormonpótló kezelések bizonyos diszfunkciókat és az azokkal járó tüneteket kivédhetik.

#### 1.4 Kutatási hipotézis meghatározása

Az ábra mutatja, hogy miként képzelhető el valamilyen élelmiszer funkcionális, ill. gyógyító jellegének bizonyítása. Minden attól függ, hogy orvosi szempontból tudunk-e fontos dolgot mondani az adott élelmiszerről, tudunk – e tenni egy orvosi állítást, egy úgynevezett *medical claim*-et. Ez lehet csupán annyi, hogy megfelelő, minőségbiztosított körülmények között tudom bizonyítani azt, hogy az adott élelmiszer valamilyen jól definiált, élettani folyamatra mérhető módon hat-e, valamint, hogy ennek alapján várható-e, továbbá alkalmas-e arra, hogy valamilyen betegség ellen preventív legyen. Az is előfordulhat, hogy az adott élelmiszer nem *csak* megelőzésre alkalmas, hanem egy már fennálló betegség kezelésébe szólhat bele. Ezt akár közvetlen gyógyhatása révén, de akár a betegség kezelésére alkalmazott gyógyszer hatásának potencírozásával vagy a mellékhatásának csökkentésével is elérheti.



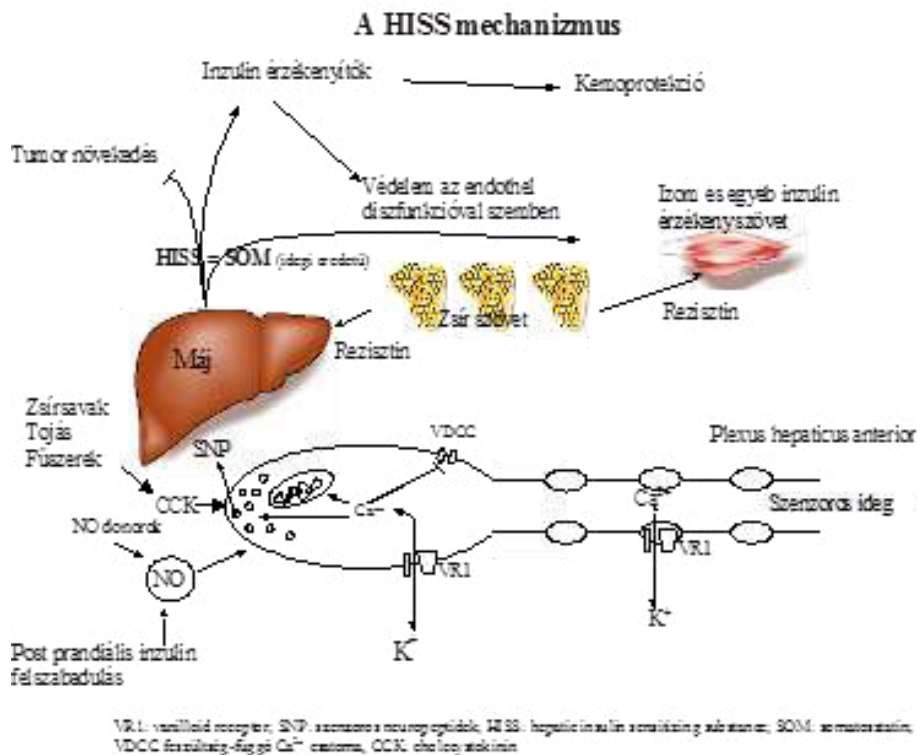
10.ábra. A funkcionális/gyógyító élelmiszer jelleg gyakorlati meghatározása.



- 1.) Az endogén inzulinérzékenyítő mechanizmust befolyásoló, egyedi fűszerezésű (pirospaprika, bors, kurkumin), funkcionális élelmiszerek kifejlesztése, melyek a 2TDM és az IR megelőzésében és kezelésében hatékonyan alkalmazhatóak.
- 2.) Magas fenil – alanin tartalmú funkcionális tejtermékek (sajt, túró) előállítása, melyek preventíven befolyásolják a depresszió, a szorongással járó kórképek valamint a Parkinson – kór kialakulását.
- 3.) Gasztró-turisztikai pontok és események létrehozása, ahol a Kisvárdai térségében megtermelt funkcionális élelmiszerek kerülnek bemutatásra ill. felhasználásra

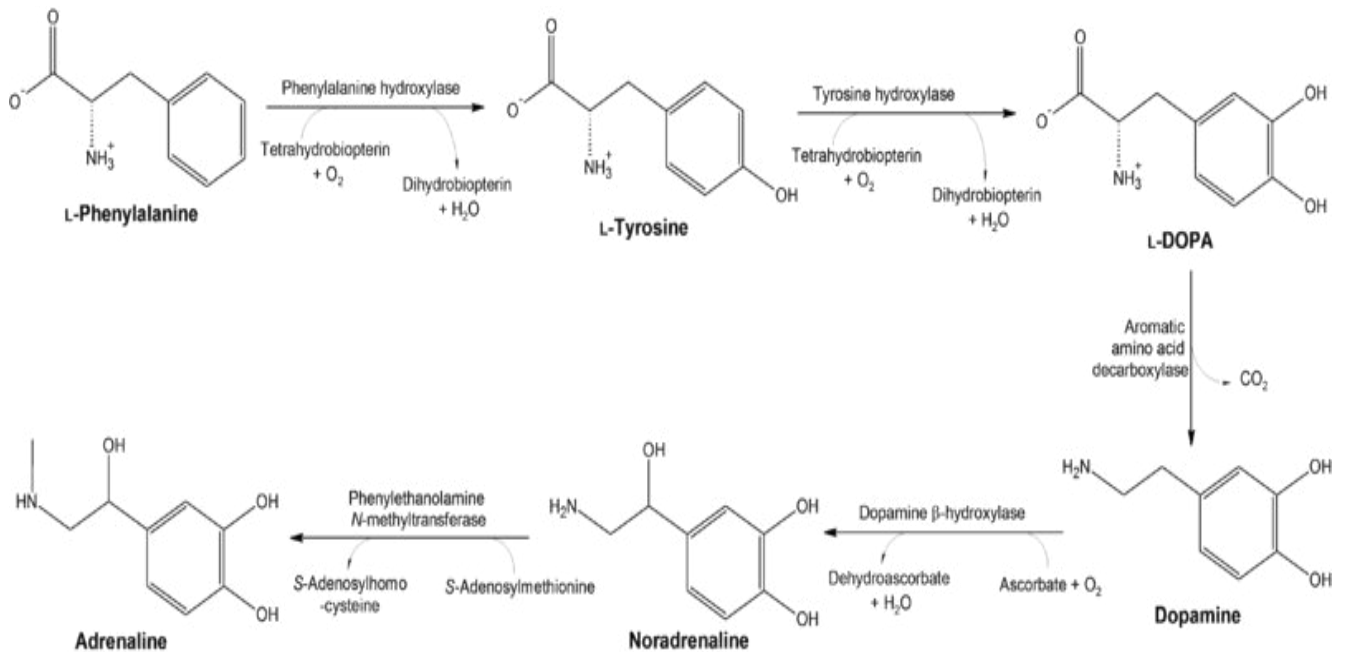
#### **1.5 A kutatási téma tudományos jelentőségének, illetve a kutatási előzmények, bemutatása.**

A diabetes mellitus megelőző állapotában a szervezet inzulin érzékenysége csökken. A szervezet táplálékfelvételt követően fokozza saját inzulinérzékenységét. Ez a jelenség az endogén inzulinérzékenyítő mechanizmus (MIS). Étkezést követően a postprandiálisan megemelkedett inzulinszint aktiválja a n. vagus májhoz futó plexus hepaticus anterior (PHA) ágát, így abból felszabadul egy HISS (hepatic insulin sensitizing substance) -nek nevezett anyag, mely a szervezet étkezés utáni inzulinérzékenyítéséért felelős. A PHA capsaicinnel is aktiválható, így elérhető a szervezet inzulinérzékenyítése. Az élelmiszerben jelen lévő capsaicin, táplálkozás útján, a vena portaen keresztül jut el a májhoz futó PHA-hoz, így képes azt ingerületbe hozni.



11.ábra: A HISS mechanizmus

A fenil – alanin esszenciális aminosavunk, szervezetünk nem képes előállítására, így táplálékból kell fedoznünk felvételét. Számos, szervezet számára nélkülözhetetlen vegyület képződik átalakulása során, melyek a Parkinson – kór és a depresszió valamint a szorongás megelőzésében kiemelkedő jelentőséggel bírnak:



12.ábra: A fenil-alanin sorsa a szervezetben

## 2. Tudományos koncepció és módszerek

### 2.1 A tudományos kutatómunka során alkalmazott tudományos eszköztár bemutatása

- szakirodalmi folyóiratok
- tankönyvek
- internetes adatbázisok
- szakmai irányelvek

### 2.2 A téma irodalmi háttérének bemutatása.

#### Külföldi:

1. Lee E, Jung DY, Kim JH, Patel PR, Hu X, Lee Y, Azuma Y, Wang HF, Tsitsilianos N, Shafiq U, Kwon JY, Lee HJ, Lee KW, Kim JK .: Transient receptor potential vanilloid type-1 channel



- regulates diet-induced obesity, insulin resistance, and leptin resistance. *FASEB J.* 2015 Aug;29(8):3182-92. doi: 10.1096/fj.14-268300
2. Lutt WW, Macedo MP, Sadri P, Takayama S, Duarte Ramos F, Legare DJ.: Hepatic parasympathetic (HISS) control of insulin sensitivity determined by feeding and fasting. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001 Jul;281(1):G29-36.
  3. Lutt WW .: The HISS story overview: a novel hepatic neurohumoral regulation of peripheral insulin sensitivity in health and diabetes. *Can J Physiol Pharmacol.* 1999 Aug;77(8):553-62.
  4. Peijian Wang, Daoyan Liu, PhD, Zhiming Zhu, MD.: Transient Receptor Potential Vanilloid Type-1 Channel in Cardiometabolic Protection, *J Korean Soc Hypertens* 2011;17(2):37-47
  5. Shin KO, Moritani T. Alterations of autonomic nervous activity and energy metabolism by capsaicin ingestion during aerobic exercise in healthy men. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2007;53:124-32.
  6. Ahuja KD, Robertson IK, Geraghty DP, Ball MJ. Effects of chili consumption on postprandial glucose, insulin, and energy metabolism. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:63-9.
  7. Yang D, Luo Z, Ma S, Wong WT, Ma L, Zhong J, et al. Activation of TRPV1 by dietary capsaicin improves endothelium- dependent vasorelaxation and prevents hypertension. *Cell Metab.* 2010;12:130-41
  8. Crichton GE<sup>1</sup>, Murphy KJ, Bryan J.: Dairy intake and cognitive health in middle- aged South Australians. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2010;19(2):161-71.
  9. Camfield DA<sup>1</sup>, Owen L, Scholey AB, Pipingas A, Stough C. Dairy constituents and neurocognitive health in ageing, *Br J Nutr.* 2011 Jul;106(2):159-74
  10. Vijayakumar RS<sup>1</sup>, Nalini N. Piperine, an active principle from *Piper nigrum*, modulates hormonal and apo lipoprotein profiles in hyperlipidemic rats. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2006;17(2):71-86.

**Hazai:**

1. Porszasz R, Legvari G, Pataki T, Szilvassy J, Nemeth J, Kovacs P, Paragh G, Szolcsanyi J, Szilvassy Z. Hepatic insulin sensitizing substance: a novel sensocrine mechanism increase insulin sensitivity in anaesthetized rats. *Br J Pharmacol* 139: 1171-1179, 2003
2. Szilvassy Z, Németh J, Kovács P, Paragh G, Sári R, Vígh L, Peitl B. Insulin resistance occurs in parallel with sensory neuropathy in streptozotocin-induced diabetes in rats: differential response to early vs late insulin supplementation. 2012; *Metabolism.* 2012;61.;776-786.





3. Szilvassy J, Sziklai I, Sari R, Nemeth J, Peitl B, Porszasz R, Lonovics J, Szilvassy Z. Neurogenic insulin resistance in guinea-pigs with cisplatin-induced neuropathy. Eur J Pharmacol 2006;531:217-225
4. Szolcsányi J. Capsaicin and sensory neurones: a historical perspective. Prog Drug Res. 2014;68:1-37.
5. Bánvölgyi A1, Pozsgai G, Brain SD, Helyes ZS, Szolcsányi J, Ghosh M, Meleg B, Pintér E. Mustard oil induces a transient receptor potential vanilloid 1 receptor-independent neurogenic inflammation and a non-neurogenic cellular inflammatory component in mice. Neuroscience. 2004;125(2):449-59.
6. Sarudi Cs.: Gazdasági és piaci stratégiák a vidékfejlesztés szolgálatában, 1-226). Agroinform Kiadó, Budapest, 2004
7. Szigati O, Szakály Z.: Marketing a hagyományos és tájjellegű élelmiszerek piacán, 1-265). Kaposvári Egyetem GTK, 2010
8. Szakály Z.: Táplálkozásmarketing. Mezőgazda Kiadó, Budapest, 2011, 1-216.
9. Funkcionális élelmiszerek piaci helyzetének vizsgálata, Kaposvári Egyetem Gazdaságtudományi Kar, Marketing és Kereskedelem Tanszék, Kaposvár 2010
10. Szakály Z., Széles Gy., Keller B., Szakály S.: Functional quality and marketing strategy of milk products. International Conference on Agricultural Engineering, Madrid, Spain, 1996, 1091-1092.

### 3. A kutatás időbeni ütemezése

A kutatás preklinikai vizsgálatokat annyiban igényel, amennyiben azok a klinikai vizsgálatok indoklásához, tervezéséhez szükségesek. Ezek 2016 folyamán megtörténnek. A klinikai vizsgálatok protokolljainak egyeztetése a hatóság bevonását igényli, ezek elindítása 2017-ben, befejezése 2018-ban esedékes

### 4. A kutatás várható eredményei

A vázolt kutatások az elkövetkező időszakban eredeti, a pályázatban résztvevők által nemzetközi szinten elsőként közölt tudományos eredmények alapján, iparjogvédelemmel ellátott funkcionális



élelmiszeripari termékek kifejlesztését és piacra vitelét eredményezik, melyek alapját képezhetik egy – Kisvárdára exkluzív – jelenleg hiányzó gastroturisztikai attrakció piaci bevezetésének.

Az eredeti tudományos alapokon felépített kutatási program megalapozza a közösségi főiskolán elindított, de a Debreceni Egyetem által mentorált doktori iskola megalapítását.

#### **5. A kutatás feltételrendszere, anyag-, eszköz-, forrásigénye**

A kutatások személyi és tárgyi feltételei jelenleg a Debreceni Egyetemen fellelhetőek, melynek alapjain komplementer kapacitások építhetők ki Kisvárdán is.



## 5. KUTATÁSI TÉMA

### **Az időskori megjegyző emlékezés zavara és annak kiegészítő kezelése élelmiszerterápiával**

#### **Az időskori kognitív funkciók zavarai**

Az öregedés az élethez hozzátartozó természetes folyamat, mely során a szervezet biológiai funkciói hanyatlást mutatnak. Kilencven éves korra az agy tömege közel 20%-kal csökken a fiatal felnőttkorra jellemző értékhez képest, szelektív neuronpusztulás az idegsejtek 5-50%-át érinti, míg a szinapszisok száma a frontális lebenyben 15-20%-kal lesz kevesebb. Az öregedés során a változások pszichoszociális téren is megnyilvánulnak, a személyiség egyes vonásai markánsabbá válnak, és csökken az alkalmazkodási készség. A kognitív funkciók változásának részeként lassul a gondolkodás és az azonnali asszociációk sebessége, és csökken az azonnali emlékezet terjedelme, másrésztől javulnak egyes mentális képességek, úgymint a szintézisképesség, a nyelvi képességek, a logika és a döntéshozatalok átgondoltsága. Az úgynevezett korfüggő feledékenység (AAMI – age associated memory impairment) a mindennapi életvitel során megjelenő erőteljes szubjektív jellegű feledékenységet jelöl. Nem jelentkezik azonban objektív zavar a munkateljesítményben, továbbá organikus betegség sem mutatható ki a háttérben. Összességében a személyiség időskorban is rugalmas rendszer marad, amely képes megküzdeni a felismert hanyatlással az "én-integrálás" fennmaradása érdekében [9].

Az öregedés során a kognitív funkciók megmaradása tekintetében jelentős az egyének közötti heterogenitás. Élesen különválasztandó a normális, helyenként optimális öregkori veszteség-nyereség egyensúly az organikus elváltozások által előidézett mentális hanyatlástól. A patológiás állapotok előszobájaként tekinthetünk az enyhe kognitív zavarra (MCI – mild cognitive impairment), melyre jellemző hogy a feledékenységet a beteg hozzátartozói is megerősítik, és objektív vizsgálattal is alátámasztható. Az intellektus egésze azonban még nem hanyatlak, a napi aktivitásban nincsen szignifikáns zavar, illetve demenciáról sem beszélhetünk még, a mini mental teszt (MMS - mini mental state) értéke 24 fölötti [24]. Előfordulását tekintve a 65 évnél idősebb lakosság körében 15%-ban enyhe kognitív hanyatlás - a korfüggő feledékenység és a demencia közötti állapot - figyelhető meg. Valódi demencia ebben az életkorban 1%-ban jelentkezik, ez az arány ötévente körülbelül a kétszeresére nő, így 90 éves korra 30-35% a demensek aránya. Számtalan betegség járhat idős korban tünetileg a kognitív funkciók romlásával. A két leggyakoribb demencia típus az Alzheimer-kór (40-60%) és a vaszkuláris demencia (20-30%). Az Alzheimer-kór egy multifaktoriális eredetű, progresszív neurodegeneratív betegség, melynek háttérében az agy meghatározott területein kialakuló plakkok és zárványok állnak,



noha a kórkép pontos kiváltó oka lényegében továbbra is ismeretlen [3]. A vaszkuláris demencia hátterében a neurodegeneratív folyamatok mellett elsősorban az agyi vérátáramlás csökkenése áll. A kórral járó agyi degeneratív változásokat felgyorsítják a cerebrovaszkuláris kockázati tényezők, úgy mint a magas vérnyomás és az ateroszklerózis. Ezenfelül mind az Alzheimer-kór, mind pedig a vaszkuláris demenciák patogenezisében fontos szerepet játszik a megváltozott lipid- és koleszterinháztartás. A HDL koleszterin fontos szerepet játszik mindkét betegségben, mivel a HDL gátolja az oxidatív folyamatokat és az ateroszklerózist. Ez a védő funkció egyrészt a HDL reverz-koleszterin transzportjából, másrésztől a HDL-lel összefüggő paraoxonáz (PON) aktivitásából adódik. Alzheimer-kórban és az ateroszklerotikus folyamatokban csökkent PON szintek mutathatók ki, így ez a védő funkció kevésbé érvényesül [16].

Gyógyszeres kezelésként az úgynevezett nootrop szerek ([gingko biloba](#), piracetam, vinpocetin, nicergolin, cerebrolysin hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek) jönnek szóba. Összességében elmondható, hogy a már kialakult demenciák közel 90%-ában érdemi javulás nem várható, és az elsődleges terápiás cél az állapotromlás megállítására korlátozódik. Mindezek következtében a legfontosabb a betegség kialakulásának megelőzése, a megfelelően egészségtudatos életmód folytatása nem csupán idősebb korban, hanem már fiatal felnőttkorban is.

Másik megközelítésben:

Az Alzheimer betegség jellegzetes tünetei az idő előrehaladtával bontakoznak ki. Kezdetben memóriaproblémák, szótalálási nehézségek, majd egyre súlyosabb memóriazavar, beszédzavar, téri és idői dezorientáltság, felismerési zavarok, ingerlékenység, téveszmék, hallucinációk, depresszió, agresszivitás, vándorlási hajlam alakul ki (Sadik és Wilcock, 2003). Az utóbbi évek kutatásai meglepő kapcsolatot tártak fel a nyugati étrend és az Alzheimer betegség között.

### **Civilizációs betegség - elhízás - Alzheimer betegség**

A civilizációs betegségek gyökere a metabolikus szindróma, amelynek alapja a vizszerális elhízás, amely a belső szervek köré lerakódott zsírt jelenti. A metabolikus szindrómát a finomított szénhidrátok túlzott fogyasztása és a mozgáshiány alakítja ki. A metabolikus szindrómának két, a civilizációs betegségek alapját képező következménye van: az inzulinrezisztencia és a szervezetszintű gyulladás. Az inzulinrezisztencia során a sejtek érzéketlenné válnak az inzulinra, ezáltal kevésbé képesek a vérből cukrot felvenni. Szendi (2010) leírja, hogy a vizszerális zsír folyamatosan bocsát ki olyan gyulladásfaktorokat, amelyeket az immunrendszer normálisan csak fertőzés, fizikai sérülés vagy lelki stressz hatására termel. Ennek következtében a nyugati életformát követő emberek szervezetében a vizszerális elhízással arányosan magas a gyulladás. A krónikus gyulladás és az inzulinrezisztencia a kiváltó okai korunk legelterjedtebb és legsúlyosabb civilizációs betegségeinek, mint például a szív és érrendszeri



betegségek, a cukorbetegség, a rák és a legújabb kutatási eredmények tükrében, az Alzheimer betegség is.

A túlzott finomított szénhidrátfogyasztás egyik legbiztosabb jele az elhízás. Whitmer et al. (2005) az elhízást a demencia komoly kockázati faktorának találta. A 40-45 éves korukban megvizsgált, majd 70-75 évesen újrajvizsgált 10 300 ember adatai alapján kimutatták, hogy a normál súlyúakhoz képest, azok akik középkorúként túlsúlyosak voltak, már 74%-kal volt nagyobb a demenciára való kockázatuk (Whitmer et al., 2005). Az elhízott nőknek kétszer nagyobb volt a kockázata az időskori demenciára. Egy későbbi vizsgálatában kimutatták, hogy a 40-45 éves korban elhízottaknak 36 évvel később a normál súlyúakhoz képest háromszor nagyobb volt az Alzheimer, és ötször nagyobb volt az érederetű (vaszkuláris) demencia kockázata (Whitmer et al., 2007). Egy másik vizsgálatban 70 éves koruktól 10-18 éven át követtek 390 nőt. Az eredmények szerint a normál súlyúakat felső határától a BMI értékének minden egységgel való növekedése 36%-os Alzheimer kockázattal járt (Gustafson et al., 2003). Rosengren et al. (2005) vizsgálatában a 20-22.5 BMI közé eső férfiaknak volt a legalacsonyabb a demencia kockázata, s hozzájuk képest a 30-as vagy annál nagyobb BMI két és félszeres demencia kockázatot jelentett. Whitmer összefoglalója alapján a viscerális elhízás komoly kockázatot jelent még akkor is, ha az illető amúgy nem elhízott. Egy vizsgálatában a 40-es éveikben a legnagyobb hasi elhízást mutatóknak háromszoros kockázata volt 36 évvel később a demenciára (Whitmer et al. 2008). A demenciában szenvedőknél több vizsgálat szignifikánsabb magasabbnak találta a viscerális zsír által kibocsátott gyulladásfaktorok szintjét is (Whitmer et al., 2007). A gyulladásfaktorok magas szintje pedig már egészséges emberekben is rontja a szellemi képességeket (Yaffe et al., 2004). Anstey et al. (2011) összevontan elemezték az elhízás és a demencia kapcsolatát vizsgáló 15 kutatás 72 000 személyének adatait. Eredményük szerint az elhízás kétszeres kockázatot jelent Alzheimer betegségre.

Néhány vizsgálat azonban látszólag mindennek az ellenkezőjét találta, azaz, az alacsony testtömegű embereknél mutatkozott fokozott kockázat a demenciára. Ennek magyarázata azonban az, hogy a még diagnosztizálatlan Alzheimer bevezető szakaszának első jelei közé tartozik az étvágy elvesztése és a testsúly csökkenése (Whitmer et al., 2007). Tehát a spontán csökkenő testsúly nem oka, hanem következménye a demencia kibontakozásának (Gillette-Guyonnet et al., 2000).

A fentiek alapján látható, hogy az elhízás két-háromszoros kockázatot jelent az Alzheimer betegség és más demenciák kialakulására. Így érthetővé válik, hogy miért terjed járványszerűen az Alzheimer a bőséges társadalmában, és miért kezdenek felzárkózni a fejletlenebb országok is, párhuzamosan azzal, hogy náluk is teret nyer a nyugati étkezési kultúra. A nyugati étrend sajátossága, hogy 50-60%-ban gyorsan felszívódó szénhidrátokból áll, ez az étrend pedig rendkívüli módon hizlaló és gyulladáskeltő. Az USA lakosságának 68%-a túlsúlyos vagy elhízott, azaz a lakosság kétharmadának komoly kockázata van a demenciára. Hasonló a helyzet más nyugati, fejlett országokban is. Az elhízás és demencia közti szoros kapcsolat megmagyarázza, hogy az Alzheimer betegség és a demenciák járványszerű elterjedése miért



modernkori jelenség. Egészen a 19. század végéig az elhízás csak a jómódúak szűk rétegére volt jellemző, s a természeti népeknél még ma is a 20-22 BMI az átlagos. A népességszintű elhízás csak a 20. században kezdődött, ekkor is főleg a nyugati társadalmakban.

### **Az Alzheimer betegség tüneteinek kezelése - életmód**

Világszerte ígéretes gyógyszerfejlesztések folynak a demenciák, elsősorban az Alzheimer betegség és korelőző állapotának az MCI-nek a megelőzésére, egyelőre azonban még nem sikerült áttörést elérni. Jelenleg a kockázati tényezők csökkentése jelenti az igazi lehetőséget, amit azonban hajlamosak vagyunk alábecsülni, pedig a legújabb számítások szerint így harmadára lehetne csökkenteni a megbetegedések számát, ami világviszonylatban 10 milliós nagyságrendet jelent (Norton et al., 2014). Watson és Craft (2009) összefoglalójukban három működő terápiás megközelítést összegeznek. Az első szerint az intravénásan beadott, mind az agyba juttatott inzulin Alzheimer betegekben fokozza a gondolkodási és emlékezeti teljesítményt és csökkenti az amyloid fehérje szintjét. A szívhatásai miatt visszavont Avandiával (rosiglitazon) több vizsgálat is folyt. Az egyik vizsgálatban hat hónapos kezelés hatására az Alzheimer betegek memóriaromlása megállt (Watson et al., 2005). Egy másik vizsgálat csak az ApoE- $\epsilon$ 4 gént nem hordozók közt mutatott ki javulást (Risner et al., 2006). Nyolc vizsgálat összefoglalásaként Akter et al. (2011) megállapította, hogy az Alzheimer megelőző állapotban vagy korai stádiumban azoknál a betegeknél várható némi javulás, akiknél az Alzheimer az inzulinszabályozás zavarával jár.

A második terápiás megközelítés a metformin-on alapul. A metformin egy másik, inzulinérzékenységet fokozó szer, mely gátolja a tau fehérjék károsodását, ami elvileg lassítja az Alzheimer betegség romlását (Kickstein et al., 2010). Más vizsgálat azonban arra figyelmeztet, hogy a metformin önmagában adva ronthatja, inzulinnal kombinálva viszont javíthat a betegségen, mert a metformin és az inzulin együtt gátolják az amyloid fehérjék képződését (Chen et al., 2009).

Watson és Craft (2009) harmadik javasolt alternatívája a táplálkozás megváltoztatása és a megnövelt fizikai aktivitás. A fogyás ugyanis minden gyógyszernél hatékonyabban növeli az inzulinérzékenységet. Az utóbbi pár év vizsgálatai azt bizonyítják, hogy az Alzheimer betegség és általában a demencia a nyugati táplálkozás és mozgásszegény életmód következménye, ezért a megelőzésben és a betegség folyamatának lassításában előtérbe kerülnek azok az étrendek, amelyekhez az emberi szervezet évmilliókon keresztül adaptálódott.

A nyugati étrenddel az a fő probléma, hogy a legtöbb ember számára a normál testsúly csak folyamatos koplalás mellett biztosítható. Mivel az Alzheimer legnagyobb kockázata az elhízás, a hiperinzulinizmus, az inzulinrezisztencia, a cukorbetegség és a magas gyulladásszint, logikus, hogy ennek megelőzése egyben az Alzheimer betegség megelőzését és romlásának lassítását is jelenti. A nyugati étrend túlnyomó



részben finomított szénhidrátokat tartalmaz, és a nyugati világban egyre terjedő elhízásjárvány jelzi, hogy ez az étrend rendkívül nagy kockázatot jelent az elhízásra és az azzal járó civilizációs betegségekre. Klinikai vizsgálatokat napjainkig nem folytattak le annak vizsgálatára, hogy milyen étrend véd az Alzheimer betegség ellen, bár a modern táplálkozástudomány által preferált mediterrán étrendről, amely sok zöldséget, gyümölcsöt, halat, olíva olajat, kevés tejet és húst tartalmaz, feltételezik, hogy védőhatású (Solfrizzi et al., 2011). Tekintve, hogy a paleo étrend fölényét bizonyították a mediterrán diétával szemben, joggal tételezhetjük fel, hogy a paleolit étrend védőhatása nagyobb (Lindeberg et al., 2007).

A normál testsúly elérésére és megtartására olyan étrendek bizonyulnak alkalmasnak, amelyek laktatók és alacsony a hizlaló hatásuk. A mai dietetikusi kalkulációk a zsírt nagy kalóriatartalmúnak tekintik, holott a zsír nem hizlal. Nem hizlaló, vagy helyesebben testsúlyt normalizáló étrendek a paleolit, az alacsony szénhidráttartalmú lowcarb, és a döntően zsír és fehérjét tartalmazó ketogén étrend (Szendi, 2009). A paleolit további előnye a többi testsúlyt normalizáló étrendekkel szemben, hogy a tápanyagok megválasztásában az energetikai szempontokon túl evolúciós szempontokat is figyelembe vesz. Azonban sok lowcarb étel (pl. az alacsony szénhidráttartalmú kenyerek és sütemények) veszélyt jelenthet az egészségre, mert a keményítőt gluténnal helyettesítik, amire az emberek fele enyhébb-súlyosabb tünetekkel reagál. A paleolit étrendről ismételtelen bebizonyosodott, hogy védőhatású a szív és érrendszeri betegségekben és cukorbetegségben.

Seneff et al. (2011) összefoglalójában az Alzheimer járványt egyrészt a magas glikémiás indexű finomított szénhidrátok fogyasztásának és az egyre nagyobb mennyiségben fogyasztott fruktóznak tulajdonítják, másrészt a koleszterin hiánynak. Az agy testünk tömegének két százaléka, de a test összkoleszterinjének 25%-a itt koncentrálódik. Az agynak rendkívül sok koleszterinre van szüksége az idegsejtek megfelelő működéséhez és regenerálódásához. A szerzők szerint feltűnő, hogy a koleszterincsökkentők terjedésével kezdett rohamosan növekedni az Alzheimer betegség gyakorisága. A vizsgálatok szerint a magas koleszterinszint véd az Alzheimer betegséggel szemben, az alacsony pedig fokozott kockázatot jelent (Mielke et al., 2005; Seneff et al., 2011). A koleszterinszint mesterséges csökkentése ugyanis károsítja a neuronokat és az idegeket burkoló velőhüvelyt alkotó sejteket. A modern koleszterinszint csökkentők, a sztatínok vizsgálataiban ismert mellékhatás a szellemi teljesítmény romlása (Golomb et al., 2008). A zsír- és koleszterinfóbia óriási egészségügyi károkat okozott már eddig is a nyugati világban. Ismert, de elhallgatott tény, hogy a magas koleszterinszint szoros kapcsolatot mutat a hosszú, egészséges élettel (Schupf et al., 2005). A másik hatékony megelőzési és kezelési étrend a ketogén, azaz a kb. 88% zsír és 10% fehérjét és 2% szénhidrátot tartalmazó diéta régóta ismert, mint epilepszia ellenes étrend. Az újabb vizsgálatok azt mutatják, hogy a ketogén étrend kifejezetten hatásos Alzheimer betegségben is. A táplálkozás hatására ketontestek jelennek meg a vérben, melyből az Alzheimer beteg cukrot már kevésbé felvenni képes agysejtjei energiát tudnak nyerni (Costantini et al., 2008; Henderson, 2008). A ketogén diéta hatására csökken az amyloid fehérje szintje is. Egy 2009-ben lefolytatott placebo



kontrollos ketogén diéta vizsgálatban a ketogén diétát fogyasztó Alzheimer betegek szignifikánsan jobban teljesítettek a kognitív próbákban (Henderson et al., 2009).

A Rush Egyetem kutatói által végzett vizsgálat során a mediterrán étrendet és a magas vérnyomás megelőzését szolgáló DASH-diétát (Dietary Approaches to Stop Hypertension) ötvözték. Az így kialakított MIND (Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay) elnevezésű étrend 10 ajánlott és 5 tiltott ételféleséget kínál. Az előbbiekhöz a zöld leveles zöldségeket és egyéb zöldségfélét, az olajos magvakat, a bogyós gyümölcsöket, a hüvelyeseket, a teljes kiőrlésű gabonaféléket, a halat és a baromfihúst, az olívaolajat, valamint a bort sorolták a kutatók. A szellemi leépülést elősegítő élelmiszerek lajstromában pedig a vörös húsok, a vaj és a margarin, továbbá a sajt, a sütemények és az édességek, a sülték és a gyorséttermi fogások szerepelnek. A tízéves követéses vizsgálatban 923 önkéntes vett részt. Mint kiderült, azoknál a résztvevőknél, akik a MIND-étrend szerint táplálkoztak, 53 százalékkal csökkent az Alzheimer-kór kialakulásának kockázata, ám a rizikó azoknál az önkénteseknél is 35 százalékkal alacsonyabb volt, akik csak részlegesen tartották be a diétát.

Az Alzheimer kutatás másik ígéretes iránya az omega-3 védőhatásának a vizsgálata. Az omega-3 zsírsav egyik legfontosabb tulajdonsága a gyulladáscsökkentő hatás. Cunnane et al. (2009) részletes összefoglalója szerint a csökkent hal- és omega-3 fogyasztás fokozott Alzheimer kockázattal jár. Fotuhi et al. (2009) áttekintése alapján az omega-3 fogyasztása leginkább a kognitív hanyatlás lassítására tűnik alkalmasnak, nem az Alzheimer megelőzésére. Azonban rámutatnak, hogy a vizsgálatokban nem vették figyelembe a növényi olajok, azaz az omega-6 fogyasztást, amely ismertén fokozza az Alzheimer kockázatát. Egy további összefoglaló 13 epidemiológiai vizsgálat alapján arra következtetett, hogy az omega-3 és halfogyasztás csak élethossziglani hatásában véd az Alzheimer betegséggel és a kognitív hanyatlással szemben (Boudrault et al., 2009).

Hatékony megoldást jelenthetnek a különböző táplálékkiegészítő készítmények is. Az egyik ilyen ígéretes táplálékkiegészítő forrása az agy vérellátását javító páfrányfenyő (gingkó). Ellenőrzött keretek között történő kipróbálása azt mutatta, hogy némelyik beteg esetében a memória javulását idézi elő. Hatását feltehetően részben antioxidáns tulajdonsága révén, az idegsejtek állapotának általános javításával éri el. A további szóba jöhető antioxidánsok közül érdemes megemlíteni a C és az E- vitamint, a kevert karotinoidokat és a Q10 koenzimet. Főleg a Q10 koenzim lényeges ezek közül, mert energiát szolgáltat számos testi funkcióhoz. A szervezet termel ugyan Q10 koenzimet, de idősödő korban már kisebb mennyiségben, ezért is olyan fontos pótolni. Olyan készítmények is kaphatók, amelyek ezeket a hatóanyagokat a megfelelő arányban keverve tartalmazzák. Fontos szempont az is, hogy a szervezet elegendő B vitaminhoz jusson, mivel ezek alacsony szintje is hozzájárulhat az Alzheimer betegség kialakulásához. A B vitamin-komplexet B6-vitaminnal kiegészítve alkalmazzák. A ligetszépeolaj, az ázsiai gázló gyógynövény és a szibériai ginszeng (tajgagyökér) szintén hatásosnak bizonyulhatnak, mivel ezek az





idegimpulzusok átvitelének elősegítésével javíthatják a memóriát. Két további anyag - az L-acetil-karnitin vagy a foszfatidilszerin - a memóriajavító agyi anyagok szintézise révén fejtheti ki jótékony hatását.

Tömegek esetében az étrend megváltoztatása vagy különböző táplálékkiegészítő készítményekkel való kibővítése különböző okokból (pl.: hagyományok, vásárlói szokások, ízlés, pénzügyi korlátok, ismeretek hiánya) csak hosszú távon jelenthet megoldást. Gyorsabban megvalósítható alternatíva, ha olyan élelmiszerek fokozott fogyasztására ösztönözzük a népet amelyek, átlagon felüli mennyiségben tartalmazzák a fenti anyagokat, és/vagy azok jobban hasznosulnak általuk. Ilyen élelmiszer például a dió, mert a benne található omega-3 zsírsavak serkentik az agy vérellátását, így több tápanyag jut a sejtekhez. Ráadásul a dió olajtartalma mérsékli a gyulladós folyamatokat, és gátolja az amyloid fehérjeszint emelkedését. Az alfa-linolénsav fontos antioxidáns anyag, megköti a sejtkárosodást kiváltó szabad gyököket. Az áfonya a polifenoloknak nevezett molekulákat tartalmazza. Ez az anyag csökkenti a sejtkárosodást kiváltó gyulladós folyamatokat az agyban és a gerincvelőben. Számos vizsgálat megállapította, hogy az Alzheimer betegség kialakulásában jelentős szerepet játszik a szervezet emelkedett homociszteinszintje. Ez az anyag a fehérje-anyagcsere mellékterméke, és könnyen felhalmozódik, ha vörös húsokban bővelkedő, ám lúgosító zöldségekben szegény az étrended. A lencse nagy mennyiségű B12-vitamint és folsavat tartalmaz, amelyekkel eredményesen csökkenthető a homocisztein mennyisége. A lencse emellett több oldalról is védi az agysejteket. Magas rosttartalma kiegyensúlyozza a vércukorszintedet, nem jön létre a gyulladást kiváltó inzulin- és vércukor-ingadozás. A lencse értékes hatóanyaga az anthocyanin, egy sejtvédő flavonoidfajta. A lencsék közül a vörös és a fekete tartalmazza legnagyobb mennyiségben. A sötétzöld zöldségek mindegyike óvja a sejteket. Az agysejtek idő előtti öregedésétől a brokkoli szulforafántartalma véd. A benne található C-vitamin és béta-karotin erősíti a sejtfalakat. Bőségesen tartalmaz lignánt. Ez az összetevő támogatja a szellemi képességeket, a gondolkodási folyamatokat és a memóriát. Az alma legfontosabb agysejtvédő összetevője a kvercetin. Erőteljes antioxidáns hatásával megakadályozza a sejtkárosodást, és meggátolja amyloid felhalmozódását. Az alma nemcsak a megelőzésben segít, de a betegség kialakulása után az állapot rosszabbodását is késlelteti.

Az intenzív fizikai tréning ugyancsak gyulladáscsökkentő hatású, s több vizsgálat igazolta, hogy a rendszeres testmozgás védőfaktor az Alzheimer betegséggel szemben (Watson és Craft, 2009).

### **A funkcionális élelmiszerek szerepe és jelentősége**

A betegségmegelőzés szerepe napjainkra stratégiai fontosságúvá vált, és a lakosság egyre szélesebb rétegeiben tudatosul, hogy egészséges táplálkozással az általános egészségi állapot javítható és a betegségek jelentős része megelőzhető [12]. A funkcionális élelmiszerek fogalma olyan ételeket jelöl,



amelyek aktívan segítik a szervezet egészségének fenntartását és helyreállítását. A jó minőségű, bioaktív komponenseket is tartalmazó funkcionális élelmiszerek az alapvető táplálkozás-élettani következményeken kívül egyéb előnyös hatásokat is gyakorolnak a szervezetre: a szubjektív egészségérzetet növelik, a közérzetet és az életminőséget javítják, csökkenthetik bizonyos betegségek kockázatát, a hétköznapi táplálkozás részét alkotva hatásuk a szokványos napi mennyiség elfogyasztása mellett is megmutatkozhat [31]. A funkcionális élelmiszerek értékesítésének üteme a világszerte tapasztalható trendeknek megfelelően Magyarországon is meghaladja az élelmiszerek értékesítésének átlagos növekedési ütemét. Mindennek a háttérében az egyre terjedő egészségtudatos táplálkozás, a fogyasztók betegségtől való félelme, a gyógykezelések magas költsége és a funkcionális élelmiszerekkel kapcsolatos attitűdök változása áll [32]. A hazánkban jelenleg kapható funkcionális élelmiszerek elsősorban a szív- és érrendszeri problémák megelőzésére, a baktériumflóra befolyásolására, a testsúlyszabályozásra, az energia- valamint a vitaminpótlásra helyezik a hangsúlyt.

A nemzetközi szakirodalomban az elmúlt években több olyan közlemény is napvilágot látott, mely egyes funkcionális élelmiszerek kognitív funkciókra gyakorolt hatásait vizsgálták állatmodellek alapján, illetve humán személyek bevonásával. A legfrissebb vizsgálatok többek között a datolyának, a pálmaolajnak [20], a *C.rotundus* and *Z.officinale* kombinált kivonatának (CP1) [37] és a fokhagymának [17] is demonstrálták a hatékonyságát állatkísérletes modellekben. A nemrég publikált AREDS2 randomizált, placebo-kontrollált klinikai tanulmány az omega-3 zsírsavak, a lutein/zeaxantin, illetve egyéb tápanyagok szupplementációját vizsgálta, és arról számolt be, hogy nem rendelkeznek szignifikáns hatással a kognitív funkciókra [6]. Egy frissen megjelent metaanalízis azonban az oliva olajjal kiegészített mediterrán diéta jótékony hatására hívta fel a figyelmet [19].

### **A vizsgálatok során alkalmazandó klinikai állapotfelmérés módszerei**

Számos hatékony skála áll rendelkezésre a normális öregedés és a demencia egyes fokozatainak az elkülönítésére. A kognitív károsodás mértékének megállapítására első vizsgálatként MMS tesztet használunk, mely alkalmas a betegség progressziójának a követésére is. Enyhe tünetek esetén az MMS csak a demencia kizárására alkalmas, az MCI diagnózisához klinikai demencia értékelőskála (CDR – Clinical Dementia Rating), illetve a globális deteriorizációs skála (GDS – Global Deterioration Scale) használható. Az egyes kognitív részterületek érzékenyebb vizsgálatára különböző neuropszichológiai módszerek alkalmazhatók. Előfordul, hogy a tünetek közül először a napi teendők ellátásában mutatkozó zavar tűnik fel a beteg környezetében élőknek, melynek felmérésére a napi aktivitás (ADL – Activity of Daily Living) kérdőív alkalmas.



### A vizsgálatok során alkalmazandó laboratóriumi vizsgálatok

A szérum LDL-, HDL-koleszterin és apolipoprotein E4 szintek mérése, illetve a PON aktivitás összefüggést mutat a kognitív funkció romlásával. A gyulladássos citokinek és markerek, úgy mint tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 (IL-1), IL-6 és C-reaktív protein (CRP) vizsgálata szintén jelentőséggel bír, mivel mind az ateroszklerotikus mind pedig a neurodegeneratív folyamatokban részt vesznek. Az alkalmazott élelmiszer-összetevők hatásmechanizmusának, többek között antioxidáns hatásainak vizsgálata immunkompetens sejteken ex vivo.

### Irodalomjegyzék

1. Akter, K., Lanza, E. A., Martin, S. A., Myronyuk, N., Rua, M., & Raffa, R. B. (2011). Diabetes mellitus and Alzheimer's disease: shared pathology and treatment?. *British journal of clinical pharmacology*, 71(3), 365-376.
2. Anstey, K. J., Cherbuin, N., Budge, M., & Young, J. (2011). Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obesity Reviews*, 12(5), e426-e437.
3. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2011;377:1019-31.
4. Boudrault, C., Bazinet, R. P., & Ma, D. W. (2009). Experimental models and mechanisms underlying the protective effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in Alzheimer's disease. *The Journal of nutritional biochemistry*, 20(1), 1-10.
5. Chen, Y., Zhou, K., Wang, R., Liu, Y., Kwak, Y. D., Ma, T., ... & Liao, F. F. (2009). Antidiabetic drug metformin (GlucophageR) increases biogenesis of Alzheimer's amyloid peptides via up-regulating BACE1 transcription. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(10), 3907-3912.
6. Chew EY, Clemons TE, Agrón E, et al.; Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group. Effect of Omega-3 Fatty Acids, Lutein/Zeaxanthin, or Other Nutrient Supplementation on Cognitive Function: The AREDS2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Aug 25;314(8):791-801.
7. Costantini, L. C., Barr, L. J., Vogel, J. L., & Henderson, S. T. (2008). Hypometabolism as a therapeutic target in Alzheimer's disease. *BMC neuroscience*, 9(Suppl 2), S16.



8. Cunnane, S. C., Plourde, M., Pifferi, F., Bégin, M., Féart, C., & Barberger-Gateau, P. (2009). Fish, docosahexaenoic acid and Alzheimer's disease. *Progress in Lipid Research*, 48(5), 239-256.
9. Czigler I. (szerk.): *Túl a fiatalságon (Megismerési folyamatok időskorban) - Pszichológiai tanulmányok XVIII.* Akadémiai Kiadó, Budapest, 2000.
10. Fotuhi, M., Mohassel, P., & Yaffe, K. (2009). Fish consumption, long-chain omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline or Alzheimer disease: a complex association. *Nature Clinical Practice Neurology*, 5(3), 140-152.
11. Gillette-Guyonnet, S., Nourhashémi, F., Andrieu, S., de Glisezinski, I., Ousset, P. J., Rivière, D., ... & Vellas, B. (2000). Weight loss in Alzheimer disease. *The American journal of clinical nutrition*, 71(2), 637s-642s.
12. Goetzke B, Nitzko S, Spiller A. Consumption of organic and functional food. A matter of well-being and health? *Appetite*. 2014; 77: 96-105.
13. Golomb, B. A., & Evans, M. A. (2008). Statin Adverse Effects: A Review of the Literature and Evidence for a Mitochondrial Mechanism. *Am J Cardiovasc Drugs*, 8(6), 373-418.
14. Henderson, S. T. (2008). Ketone bodies as a therapeutic for Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*, 5(3), 470-480.
15. Henderson, S. T., Vogel, J. L., Barr, L. J., Garvin, F., Jones, J. J., & Costantini, L. C. (2009). Study of the ketogenic agent AC-1202 in mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Nutr Metab (Lond)*, 6(1), 31.
16. Janka Z, Juhász A, Rimanóczy A, et al. Codon 311 (Cys --> Ser) polymorphism of paraoxonase-2 gene is associated with apolipoprotein E4 allele in both Alzheimer's and vascular dementias. *Mol Psychiatry*. 2002;7:110-2.
17. Jeong JH, Jeong HR, Jo YN, et al. Ameliorating effects of aged garlic extracts against A $\beta$ -induced neurotoxicity and cognitive impairment. *BMC Complement Altern Med*. 2013;13:268.
18. Kickstein, E., Krauss, S., Thornhill, P., Rutschow, D., Zeller, R., Sharkey, J., ... & Schweiger, S. (2010). Biguanide metformin acts on tau phosphorylation via mTOR/protein phosphatase 2A (PP2A) signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(50), 21830-21835.
19. Lehert P, Villaseca P, Hogervorst E, et al. Individually modifiable risk factors to ameliorate cognitive aging: a systematic review and meta-analysis. *Climacteric*. 2015;18:678-89.
20. Leow SS, Sekaran SD, Tan Y, et al. Oil palm phenolics confer neuroprotective effects involving cognitive and motor functions in mice. *Nutr Neurosci*. 2013;16:207-17.



21. Lindeberg, S., Jönsson, T., Granfeldt, Y., Borgstrand, E., Soffman, J., Sjöström, K., & Ahrén, B. (2007). A Palaeolithic diet improves glucose tolerance more than a Mediterranean-like diet in individuals with ischaemic heart disease. *Diabetologia*, 50(9), 1795-1807.
22. Mielke, M. M., Zandi, P. P., Sjögren, M., Gustafson, D., Östling, S., Steen, B., & Skoog, I. (2005). High total cholesterol levels in late life associated with a reduced risk of dementia. *Neurology*, 64(10), 1689-1695.
23. Norton, S, Matthews, FE, Barnes, DE, Yaffe, K, & Brayne, C. (2014) Potential for primary prevention of Alzheimer's dis-ease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurology*, 13, 788-794.
24. Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. [Arch Neurol](#). 2001;58:1985-92.
25. Risner, M. E., Saunders, A. M., Altman, J. F., Ormandy, G. C., Craft, S., Foley, I. M., ... & Roses, A. D. (2006). Rosiglitazone in Alzheimer's Disease Study Group. Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics J*, 6(4), 246-254.
26. Rosengren, A., Skoog, I., Gustafson, D., & Wilhelmsen, L. (2005). Body mass index, other cardiovascular risk factors, and hospitalization for dementia. *Archives of internal medicine*, 165(3), 321-326.
27. Sadik, K., & Wilcock, G. (2003). The increasing burden of Alzheimer disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 17, S75-S79.
28. Schupf, N., Costa, R., Luchsinger, J., Tang, M. X., Lee, J. H., & Mayeux, R. (2005). Relationship Between Plasma Lipids and All-Cause Mortality in Nondemented Elderly. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(2), 219-226.
29. Seneff, S., Wainwright, G., & Mascitelli, L. (2011). Nutrition and Alzheimer's disease: The detrimental role of a high carbohydrate diet. *European journal of internal medicine*, 22(2), 134-140.
30. Solfrizzi, V., Frisardi, V., Seripa, D., Logroscino, G., Imbimbo, B. P., D'Onofrio, G., ... & Panza, F. (2011). Mediterranean diet in predementia and dementia syndromes. *Current Alzheimer research*, 8(5), 520.
31. Szakály Z, Szente V, Kövér Gy, et al. The influence of lifestyle on health behavior and preference for functional foods. *Appetite* 2012; 58: 406-413.
32. Szakály Z. Egészségmagatartás és funkcionális élelmiszerek: hogyan vélekednek a hazai fogyasztók? *Élelmiszer, Táplálkozás és Marketing* 2009; 6: 9-18.
33. Szendi, G. (2009). *Paleolit táplálkozás*. Jaffa, Budapest, 320.



34. Szendi, G. (2010). Boldogtalanság és evolúció. Jaffa, 270.
35. Watson, G. S., & Craft, S. (2009). 18 The Role of Insulin Resistance in Age-Related Cognitive Decline and Dementia. *Diabetes and the Brain*, 433.
36. Watson, G. S., Cholerton, B. A., Reger, M. A., Baker, L. D., Plymate, S. R., Asthana, S., ... & Craft, S. (2005). Preserved cognition in patients with early Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment during treatment with rosiglitazone: a preliminary study. *The American journal of geriatric psychiatry*, 13(11), 950-958.
37. Wattanathorn J, Sotalangka C. Novel Food Supplement "CP1" Improves Motor Deficit, Cognitive Function and Neurodegeneration in Animal Model of Parkinson's disease. *Rejuvenation Res.* 2015; doi:10.1089/rej.2015.1729.
38. Whitmer, R. A., Gunderson, E. P., Barrett-Connor, E., Quesenberry Jr, C. P., & Yaffe, K. (2005). Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *Bmj*, 330(7504), 1360.
39. Whitmer, R. A., Gunderson, E. P., Quesenberry, C. P., Zhou, J., & Yaffe, K. (2007). Body mass index in midlife and risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Current Alzheimer Research*, 4(2), 103-109.
40. Whitmer, R. A., Gustafson, D. R., Barrett-Connor, E., Haan, M. N., Gunderson, E. P., & Yaffe, K. (2008). Central obesity and increased risk of dementia more than three decades later. *Neurology*, 71(14), 1057-1064.
41. Yaffe, K., Kanaya, A., Lindquist, K., Simonsick, E. M., Harris, T., Shorr, R. I., ... & Newman, A. B. (2004). The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *Jama*, 292(18), 2237-2242.



## 6. KUTATÁSI PROGRAM:

### A szív és érrendszeri betegségek megelőzésére irányuló szállodai programok kidolgozása

#### 1. Célkitűzések:

##### A kutatási cél és a tudományos problémák bemutatása

A kutatás célja olyan szállodai programok kidolgozása, amelyek a szív és érrendszeri megbetegedések megelőzésére irányulnak. A modern élet azzal jár, hogy a vezető halálokká léptek elő a szív és érrendszeri megbetegedések, világszerte körülbelül az összes haláleset mintegy 30%-át okozva, ez az érték Magyarországon eléri a 37.5%-ot. Messze megelőzi az összes többi betegség kockázati tényezőit és egyértelműen növekvő értéket mutat.

##### A vizsgálandó tudományos probléma lehatárolása

A szív és érrendszeri megbetegedések hátterében olyan kockázati tényezők szerepelnek, mint magasvérnyomás, érrelmeszesedés, dohányzás, a túlsúly, a mozgáshiány, az egészségtelen étrend, amelyek tulajdonképpen mind befolyásolhatók és ezzel egyértelműen csökkenthető a kockázat. A megelőzés döntő módszerei az egészséges életmódra nevelést jelentik és ennek folyamatos betartását igénylik, ezekkel az előbbieken felsorolt kockázati tényezők kiküszöbölhetők, csökkenthetők.

##### A problémakör pontos definiálása

A modern kor életmódja (hosszú munkaidők, sokaknál szinte egész napos ülő foglalkozás okozta mozgáshiány, a nem megfelelő étrend és nem kellő fizikai aktivitás következtében kialakuló túlsúly, elhízás, a hagyományosan túl sós, zsíros étrend, a stresszhelyzetek nagyban fokozzák a kockázati tényezőket. A rendszeres egészséges életmódra nevelés (iskolában, tv, rádió, sajtó, iskolai menzák étrendje, a rendszeres testnevelés) mellett a növekvő egészségturizmus is igen jó lehetőségeket kínál a szív és érrendszeri betegségek kockázatait csökkentő programok beindítására, ezek különös jelentősége az, hogy éppen azt a célcsoportot éri el, amelyik élethelyzete miatt a veszélyeztetett csoporthoz tartozik.

Az egészségturizmusban, a wellness programokban, a szállodai fitness és diétás kurzusokban nyilvánvalóan a megfelelő anyagi háttérrel rendelkező elsősorban középosztályú populációra számíthatunk, akik státusza valamilyen módon kombinálja a hátrányos kockázati tényezőket. A világhírű fürdőhelyek és hegyi síparadicsomok célközönsége általában az ennél a rétegnél magasabb jövedelműeket jelenti és őket célozza meg. Regionális szinten viszont mindenképpen lehetséges vonzó szállodai programokat kínálni a megfelelő célcsoportnak, az egészségnyereség mellett elősegítve a régió gazdasági fejlődését.



A világ egyik legnagyobb multinacionális szállodalánca ilyen jellegű kínálata mellett további átfogó programot dolgozott ki a vendégek és az alkalmazottak egészséges környezetének biztosítására. Ebben 2015-re három elkötelezettséget és mérhető célt tűzött ki:

- a) egészséges szállodabelsők kialakítása a környezetbarát termékek (anyagok, festékek és tisztítószer) alkalmazásával,
- b) a hipertónia, a diabetes és a szív és érrendszeri betegségek megelőzésére, kezelésére a felszolgált évi 130 millió étkezés során kiegyensúlyozott étrendet kínál,
- c) globalizáció során jelentkező fertőző betegségek megelőzésére AIDS megelőzési felvilágosító programot indított és az egyéb krónikus és fertőző betegségekkel kapcsolatosan helyi egészségi programokhoz csatlakozott.

#### A kutatási hipotézis meghatározása

A cél, olyan vonzó szállodai programok kidolgozása, amelyek során egy-két hetes vagy akár hosszabb kurzusok keretében a szűrővizsgálatok, az egészségnevelés, fizikai aktivitás, a megfelelő étrend biztosításával és főleg ezek tartós használatára való neveléssel, oktatással, a résztvevők szív és érrendszeri megbetegedési kockázata szignifikánsan csökkenthető. A komplex program keretében indított eljárások a célok elérését elősegítik és emellett a régió vendéglátását felértékelik, a szállodai szolgáltatások biztosításával jelentős foglalkoztatási tényezővé válhatnak. Ezek a programok a következők: a célhoz kapcsolódó szűrővizsgálatok (vérnyomás mérés, vércukor és koleszterinszint meghatározás), orvosi vizsgálat, megfelelő különböző diéták alkalmazása (szórakoztató jellegű főzésre tanítással egybekötve), a szállodai sport létesítmények, fitness termek, úszómedencék kiépítése, fizioterápiás lehetőségek biztosítása, sétáló és kocogó programok megszervezése és megfelelő edzők, oktatók munkába állítása, dohányzásról leszoktató programok indítása.

Az ilyen programok beindításával mérhető egészségnyereség érhető el és emellett komoly húzóhatást biztosíthat a régióknak a foglalkoztatás és a megfelelő létesítmények kialakításával és bővülésével, a szállodai kapacitás növelésével, a szállodai kihasználtság javításával a hosszabb vendégtartózkodás elérésével. Az egyes programelemek standardizálásával, a rendszerek kapcsolódásának kidolgozásával, megtervezésével mérhetővé tehető mind az elérhető egészségnyereség, mind a gazdaságra gyakorolt hatás.

#### A kutatási téma tudományos jelentőségének, illetve a kutatási előzmények bemutatása

A szív és érrendszeri (cardiovascularis) betegségek a szívet és az ereket érintő megbetegedések. Ebbe a csoportba tartozik a magasvérnyomás okozta szívbetegség, a koszorúerek megbetegedései, mint például az angina pectoris (a szív vérellátási zavarai következtében kialakuló mellkasi fájdalom) és a szívinfarktus (myocardialis infarktus). További szív és érrendszeri megbetegedések a szívizom elfajulás (cardiomyopathia), a szívritmus zavarok (például a gyakori pitvari fibrilláció), a szélütés (stroke), a vele





született szív rendellenességek, az aorta aneurizma (verőér tágulat), a perifériás artériás megbetegedések (érszűkületek) és a vénás trombózisok.

A megbetegedések kialakulásának okai eltérhetnek az egyes megbetegedésekben. A leggyakoribb oka és elősegítője kialakulásuknak az érlemeszesedés (atherosclerosis), ezt észleljük koszorúér megbetegedések, perifériás érbetegségek és az agyér megbetegedések hátterében. Ugyancsak jelentős e betegségek és az érlemeszesedés kialakulásában a magasvérnyomás, a cukorbetegség (diabetes), a magas koleszterin szint, az elhízás, a mozgáshiány, a nem megfelelő étrend, a dohányzás.

A szív és érrendszeri betegségek kialakulásában szereplő nem befolyásolható rizikó tényezők az életkor, a nem, a családi öröklés, az etnikum.

Az életkor a szívérrendszeri betegségek kialakulásában az egyik legjelentősebb tényező mintegy megháromszorozza évtizedenként a kockázatot. A 65 évnél idősebbek közül kerül ki a koszorúér betegségekben meghaltak több. mint 80%-a, a stroke kockázata már 55 év felett megkétszereződik évtizedente. Az életkor, mint kockázati tényező jól magyarázható, egyrészt a koleszterin felszaporodás és az erek meszesedése, valamint az érfal mechanikus és strukturális változásai csökkentik az erek rugalmasságát és a verőerek alkalmazkodó képességét, elősegítve a koszorúér betegségek és a magasvérnyomás kialakulását.

A nem, mint kockázati tényező azt jelenti, hogy a középkorú férfiak között kétszer-ötször gyakoribb a koszorúér betegségek előfordulása, mint a nők között. Ennek hátterében az egyik magyarázat a hormonális különbségekben található, feltételezik, hogy a női ösztrogén szintek valamilyen formában védőhatást fejtenek ki, emellett jelentős különbségek vannak a nemek között, a testsúlyban, a magasságban, a test zsír elosztásában is.

Az életmóddal összefüggő kockázati tényezők: dohányzás, egészségtelen étrend, fizikai aktivitás (mozgásszegény életmód), túlzott alkohol fogyasztás. Biológiai meghatározott, de azért befolyásolható kockázati tényezők a magas vérnyomás, magas vércukorszint, emelkedett koleszterin szint, túlsúly és elhízás. További befolyásolható kockázati tényezők, a jövedelem, az iskolázottság, az életkörülmények és a munkakörülmények.

A dohányzás egyes felmérések szerint a szív és érrendszeri betegségek mintegy 10%-át okozza, a közvetlen dohányzás mellett a másodlagos dohányfüst is kockázati tényező.

A fizikális inaktivitás, mozgásszegénység a negyedik leggyakoribb kockázati tényező. Világszerte több, mint 30%-a a lakoságnak tekinthető nem megfelelő fizikai aktivitást végzőknek (ez kevesebb, mint heti 5x30 perc közepes vagy 3x20 perc erőteljesebb fizikai aktivitást jelent). Az iszkémiás szívbetegség és a cukorbetegség kialakulásának rizikója harmadolódik heti 150 perces fizikai aktivitás mellett.

A nem megfelelő étrend jelentős kockázati tényező: magas telített zsírsav, transz zsír és só fogyasztás, alacsony zöldség, gyümölcs és hal fogyasztás sorolható ide. Emellett a magas energiatartalmú feldolgozott élelmiszerek (jelentős zsír és cukortartalommal, szénhidrát tartalommal) növelik a testsúlyt és elősegítik a túlsúlyt és kövérséget, ezen felül a cukorbetegség kialakulásának kockázatát is növelik.



Kismértékű alkoholfogyasztás csökkentheti, jelentősebb alkoholfogyasztás növeli a szív és érrendszeri betegségek kockázatát. Különböző diéták csökkentik a szív és érrendszeri megbetegedések kialakulásának kockázatát. Jelenleg a legelfogadottabb az úgynevezett Mediterrán diéta, amelyik az ottani országok hagyományos étrendjén alapul. Jelentős mennyiségű oliva olaj, zöldség, gyümölcs, alacsony kiőrlésű gabona mellett halban gazdag és rendszeres tejtermék fogyasztást jelent. Egyes kutatások szerint kedvező az alacsony zsírtartalmú diétánál.

A magas só fogyasztás egyértelműen növeli a vérnyomást és fokozza a hipertóniát, ezzel növeli a szív és érrendszeri mortalitást (halálozást). Az igen alacsony sótartalmú diéta kedvező hatását egyes vizsgálatokban nagyon csekélynek észlelték.

## 2. Tudományos koncepció és módszerek

A téma kidolgozására vonatkozó elképzelések és a primer és szekunder kutatómunka módszertanának (adatgyűjtés, adatfeldolgozás, elemzések stb.) ismertetése

- A régió jelenlegi tényleges szállodai-idegenforgalmi kapacitásának felmérése, erről megfelelő kataszter készítése. Az egyes egységek leírásának (szobaszám, éttermi lehetőség, sportolási lehetőség, fitneszterem, fizioterápiás lehetőségek, úszómedence esetleges orvosi részleg) elkészítése és összegzése.
- A frekvenciált idegenforgalmi létesítmények (látogatott parkok, strandok, fürdőkomplexumok, idegenforgalmi nevezetességek, nagyobb rendszeres rendezvények) katalógizálása nemcsak idegenforgalmi szempontból, hanem az egészséges életmódra nevelés szempontjából és orvosi-egészségügyi szempontok alapján is
- Az esetleges új fejlesztések tervezése (szállodák, wellness létesítmények, humán erőforrások, egészségügyi intézmények felmérése).
- Az előbbieket közölte kapcsolatok, együttműködések terveinek kidolgozása (mint például szálloda esetében a közeli fitnesz vagy sport és egészségügyi létesítmények együttműködésének kidolgozása, hogy a megfelelő szállodai programok ilyenformán megvalósíthatók legyenek.
- A régió lakosságának szív és érrendszeri betegség szempontjából történő felmérése, megfelelő egészségnevelési és prevenció programok beindítása és a már működőkben együttműködés. A helyi lehetőségek felmérése a helyi igények tükrében. Ezekre megvalósítási terv készítése a meglévő létesítmények és szakemberek bevonásával, összekapcsolásával.

- egységes (több fokozatú) szállodai szűrőprogram kidolgozása és beindítása (vérnyomás mérés, vércukor és koleszterin-lipid szűrés) és az orvosi vizsgálat lehetőségének megteremtése minden egységben.
- *A regionális mezőgazdasági termelés* katalogizálása az egészséges étrend biztosításának szempontjából, biotermékek termelési beszerzési-termelési lehetőségeinek számbavétele. A szállodai és éttermi kínálatban az egészséges ételsorok kidolgozása, a zöldség, a gyümölcs és a hal fogyasztás növelése, a só fogyasztás megfelelő szintre csökkentése. Minden egységben alternatív étrendek biztosítása a túl zsíros és túl cukrozott készítmények helyettesítése. A bio minősítésű élelmiszerek kínálatának megteremtése, bővítése.

*A szállodaipar és az éttermek közreműködésének megszervezése:*

- a helyi kapacitások a szív és érrendszeri betegség megelőzési célból történő felmérése (kérdőíves módszerrel és személyes interjúkkal)
- a szállodaipar és az éttermek vezetőinek tartott előadásokkal és szimpóziumokkal egyrészt a felvilágosítás, másrészt a különböző standardok kialakítása, a szűrővizsgálatokra (vérnyomás, vércukor, koleszterin és EKG vizsgálatok), az orvosi vizsgálati lehetőségek megteremtésére, a fitnesz, sportprogramok és fizioterápia kínálatának biztosítására, megfelelő szakemberek időszakos igény szerinti rendelkezésre állásának megteremtése.
- a vendéglátóipari egységek vezetőinek, szakácsainak továbbképzése, új egészséges ételsorok bevezetésének kidolgozása dietetikus szakember bevonásával. A regionális hagyományos ételek újabb egészséges változatainak kidolgozása és kínálata, a helyi zöldség gyümölcsstermelés és különösen a biotermékek kínálatának bővítése a szállodai vendéglátóipari kínálatban.

*Sport, fitnesz és fizikai aktivitás programok:*

- A szállodai egységekben felmért sport, fitnesz, úszás, fizioterápiás lehetőségek bővítése és az ezekre alapozott standard szív érrendszeri betegség megelőzését szolgáló programok kidolgozása, kínálata. Az egységek ilyen jellegű katalogizálása, a rendelkezésre álló személyállomány felmérése kérdőíves módszerrel, személyes interjúkkal és helyszíni bejárásokkal.
- A megfelelő facilitásokkal nem rendelkező kisebb egységekben is a környező sport és fitnesz klubok illetve az egészségügyi intézmények bevonásával az ilyen jellegű programok kínálata biztosítható egyedi együttműködések megtervezésével, kialakításával.
- (Amerikában és Európában sok igen nagy városi szálloda is kínál golf, uszoda, tenisz stb. programokat, közeli-távolabbi sportpályákon, uszodákban együttműködés keretében, ugyanezt a rendszert kell megfelelő tervezéssel, szervezéssel e programban is biztosítani).



- A sportaktivitást nem folytató esetleg idősebb vagy sport tevékenységre nem alkalmas vendégek számára is lehet (akár orvosi ellenőrzés mellett) megfelelő fokozatú napi sétálóprogramokat, lehetőleg jó levegőn, megfelelő környezetben szervezni, hiszen a heti ötször fél órás séta is már megfelelő fizikai aktivitás a szív és érrendszeri megbetegedések kockázatának kifejezett csökkentésére. Ehhez lényegében egy behívható „túravezető” elegendő és máris lehetővé teszi a szállodai szolgáltatás szintjét emelő egészségvédő program indítását, meghirdetését.

Egészségügyi szűrővizsgálatok, orvosi vizsgálatok:

Alapvető valamilyen egészségügyi helység, rendelő kialakítása nagyobb egységekben. Mindenképpen meg kell teremteni a standard vérnyomás mérés lehetőségét és ezt a szolgálatban lévő személyzetnek is el kell tudni végezni. A megfelelően kalibrált vérnyomásmérő mellett rövid kiképzéssel a személyzet minden tagja képes lesz a szabályoknak megfelelő standard vérnyomásmérést elvégezni, emellett egészségügyi program keretében a nap bizonyos szakában orvosi vizsgálatot is fel kell tudni ajánlani a nagyobb egységekben, amikor a helyszínen rendel rövid ideig egy orvos és ennek keretén belül állapotfelmérést végez a rizikófaktorokat illetően alap fizikális vizsgálat mellett, ezt nyilvánvalóan testsúly és testmagasság mérés egészíti ki a BMI meghatározásával. Lehetőség szerint EKG készítése is ajánlott. A vércukor és koleszterin (lipid) szűrés egy vérvételben járatos nővér közreműködésével biztosítható és a regionális laborban könnyen meghatározható. A kutatási program keretében felmérésre kerül sor (kérdőíves és személyes interjú) az egyes egységek egészségügyi kínálatának jelenlegi lehetőségeiről. Ugyancsak tervek készülnek a standard kínálati program kialakítására és az egyes egységekre adaptált formában.

A tudományos kutatómunka során alkalmazott tudományos eszköztár bemutatása

A jelenlegi helyzet állapotfelmérése során (a mezőgazdasági élelmiszeripari lehetőségek, a szállodai egységek kapacitása, sport, fitnessz, uszoda és fizioterápia lehetőségeinek felmérésére, az egészségügyi, orvosi vizsgálatok helyzetére vonatkozóan *kérdőíves módszert* alkalmazunk. Az egyes részterületekre standardizált kérdőívek feldolgozása ismert és szokásos tudományos vizsgáló eljárás.

A kérdőívek során szerzett tapasztalatok kiegészítésére standardizált *személyes interjúk* készülnek egyes intézményi vezetőkkel és illetékes szakemberekkel, ezek feldolgozása ugyancsak szabványos módszerekkel történik.

A gyűjtött adatokat pontozásos módszerrel minősítik és számítógépes adatfeldolgozás után statisztikai terv szerint értékelik.

A változási javaslatok alapján előállítható helyzeteket (kínálati bővítés, program bővítés stb.) ugyanezzel a pontozásos módszerrel minősítik és értékelik statisztikailag, számszerűsítve a pozitív változást.



### A választott módszer indoklása és célja. A kutatási és vizsgálati adatok forrásának ismertetése

A kérdőíves és személyes interjúkon alapuló felmérés a jelen állapot rögzítésére tudományosan alkalmas az adatok pontozással történő súlyozásával és statisztikai feldolgozásával. Az elérhető és javasolt változások ugyanezzel a módszerrel egzakt módon meghatározhatók és ezzel a fejlesztések/irányok számszerűsítve megvalósíthatók. Az adatok rögzítése erre a célra kifejlesztett adatbázisban történik.

A vizsgálati adatok a jelen helyzetre vonatkozóan objektív termelési, szolgáltatási, forgalmazási létszám és kínálati adatok, ezek részben nyilvános forrásokból beszerezhetők, részben a kérdőíves és személyes interjúk módszerével nyerhetők, helyszíni bejárásokkal részben ellenőrizhetők.

### A vizsgált területek időben, térben, terjedelemben történő lehatárolása a primer adatbázisok ismertetése

A szív és érrendszeri betegségek megelőzésére irányuló szállodai programok kidolgozására irányuló kutatási program keretében felmérésre kerülnek a Felső-Szabolcsi (Kisvárdai) régió egészséges életmódhoz szükséges mezőgazdasági termékeinek, biotermékek előállításának helyzete, a szállodai kapacitások és infrastruktúra felmérése, vendéglátóipari egységek kínálata, a sport-fitness lehetőségek. A jelenleg rendelkezésre álló infrastruktúra bővítésének megtervezése a már rendelkezésre álló kapacitások működésével és kiegészítésével, az ehhez szükséges egészségügyi szűrővizsgálatok kínálatának kialakítása a szállodai programok keretében jelenti a program második lépcsőjét. A vizsgálat során feltárt adatok speciális adatbázisban kerülnek rögzítésre, lehetőséget nyújtva a statisztikai feldolgozással az elérhető eredmények pontos meghatározására.

### **3. A kutatási téma szerkezete**

1. A Felső-Szabolcsi (Kisvárdai) régió jelen helyzetének/lehetőségének felmérése és fejlesztése a szív és érrendszeri betegségek megelőzésére irányuló mezőgazdasági és élelmiszeripari termelés terén.
  - a helyi mezőgazdasági termelés helyzete az egészséges életmódot elősegítő táplálékok biztosításában.
  - a helyi kínálat biztosításával a zöldség-gyümölcs fogyasztás és a biotermékek kínálatának bővítési lehetőségei a térség vendéglátásában, agrár és dietetikus szakemberek bevonásával.
2. A Felső-Szabolcsi (Kisvárdai) régió jelen helyzetének/lehetőségének felmérése és fejlesztése a szív és érrendszeri betegségek megelőzésére irányuló szállodai kapacitások terén.
  - a szobaszám, az épületállomány, az infrastruktúra felmérése, a jelen kínálat katalógizálása.
  - a fejlesztési lehetőségek meghatározása, a tervek kidolgozása.

- az egyes létesítmények között együttműködéssel új kínálati lehetőségek kialakítása az egészségturizmus területén (életmód és megfelelő fizikai aktivitás biztosításával). Erre standardizált protokollok kialakítása rövidebb-hosszabb (egy-két hetes szállodai komplex programajánlatok kidolgozása).

4.3. A Felső-Szabolcsi (Kisvárdai) régió jelen helyzetének/lehetőségének felmérése és fejlesztése a szív és érrendszeri betegségek megelőzésére irányuló vendéglátóipari lehetőségek terén.

- az elsősorban a szállodákhoz kapcsolódó étrendi kínálat felmérése elemzése (megfelelő étrendek, alapanyagok, diétás követelmények, fogyókúrás lehetőségek)
- az étrendi kínálat átalakítása a szív és érrendszeri betegségek, a magasvérnyomás, cukorbetegség és a magas koleszterin szint megelőzésére. Gyümölcs-zöldség kínálat növelése, só és cukorfelhasználás csökkentése az éttermek személyzetének erre való kiképzése, a tájjellegű specialitások ilyen irányú átdolgozása. Ilyen jellegű szállodai programok kidolgozása a kínálat bővítésére.

4.4 A Felső-Szabolcsi (Kisvárdai) régió jelen helyzetének/lehetőségének felmérése és fejlesztése a szív és érrendszeri betegségek megelőzésére irányuló szállodai sport, fitness, uszodai és fizioterápiás kapacitásainak terén.

- a jelenleg rendelkezésre álló kapacitások és kínálati programok felmérése
- a kínálati program bővítési lehetőségeinek kidolgozása, együttműködési lehetőségek felmérése és beindítása környező sport, fitness és fizioterápiás intézmények bevonásával
- a személyzeti szükségletek megtervezése, képzésük, foglalkoztatásuk megtervezése.

4.5 A Felső-Szabolcsi (Kisvárdai) régió jelen helyzetének/lehetőségének felmérése és fejlesztése a szív és érrendszeri betegségek megelőzésére irányuló egészségügyi szűrővizsgálatok terén.

- a jelenlegi rendelkezésre álló lehetőségek és szállodaipari kínálat felmérése
- standard protokoll kidolgozása és bevezetése vérnyomásméréssel, vércukor és koleszterin szűréssel, orvosi vizsgálattal és EKG vizsgálattal a szállodaipari egészségturizmus kínálatában
- egy-két illetve több hetes szállodaipari kínálati programok kidolgozása és alkalmazása életmódváltással, fizikai aktivitással, diétával és egészségügyi vizsgálatokkal.



## 5. Az irodalmi feldolgozásra vonatkozó elképzelések

1. AccorHotels-group.com, Sustainable development – Health, 2015. [www.accorhotels-group.com/en](http://www.accorhotels-group.com/en)

2. Soós P., Szelid Zs., Bagyura Zs., Merkely B. – A szív és érrendszeri megbetegedések magyarországi epidemiológiája, 2011, [http://semmelweis-kutatoegyetem.hu/wp-content/uploads/2012/10/Kardiovaszkularis\\_strategiai\\_terv-logokkal.pdf](http://semmelweis-kutatoegyetem.hu/wp-content/uploads/2012/10/Kardiovaszkularis_strategiai_terv-logokkal.pdf)

3. Tyahur Szilvia -A szív és érrendszeri betegségek csoportosítása, kialakulásában szerepet játszó életmódbeli hibák, a megelőzés lehetőségei, 2008 [http://www.kepzesevolucioja.hu/dmdocuments/4ap/1\\_2328\\_008\\_101215.pdf](http://www.kepzesevolucioja.hu/dmdocuments/4ap/1_2328_008_101215.pdf)

4. Kökény M., Szív és érrendszeri megbetegedések megelőzésének hazai és nemzetközi egészségpolitikai lehetőségei, [http://www.oefi.hu/kokeny\\_mihaly.pdf](http://www.oefi.hu/kokeny_mihaly.pdf)

5. Szív és érrendszeri betegségek, egészséges Vásárhelyért program <http://evp.hu/szakteruletek/sziv-es-errendszeri-betegsegek/>

6. Perk J. et al: *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012)*, *Eur. Heart J.* 2012, 33, 1635-1701

7. Fink et al: *Key articles of dietary interventions that influence cardiovascular mortality*, *Pharmacotherapy* 32 (4) 54-87

8. Ignarro LJ et al: *Nutrition, physical activity, and cardiovascular disease: an update*, 2007, *Cardiovascular research* 73(2):326-40.

9. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators: *Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study*, 2015, *Lancet*, 385, p117-171



10. Georgousopoulou EN et al: Assessment of diet quality improves the classification ability of cardiovascular risk score in predicting future events: The 10-year follow-up of the ATTICA study (2002–2012), 2015, European Journal of Preventive Cardiology, 22: 1488-1498
11. Alter AD et al: On-site programmatic attendance to cardiac rehabilitation and the healthy-adherer effect, 2015, European Journal of Preventive Cardiology, 22: 1232-1246
12. Pogosova N: Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: From theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology, 2015, European Journal of Preventive Cardiology, 22: 1290-1306
13. Perk J et al: The 10-year anniversary of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation: achievements and challenges, 2015, European Journal of Preventive Cardiology, 22: 1340-1345
14. Hansel B et al: Relationships between consumption of alcoholic beverages and healthy foods: the French supermarket cohort of 196,000 subjects, 2015, European Journal of Preventive Cardiology, 22: 215-222
15. Hoevenaar-Blom MP et al: Sufficient sleep duration contributes to lower cardiovascular disease risk in addition to four traditional lifestyle factors: the MORGEN study, 2014, European Journal of Preventive Cardiology, 21: 1367-1375
16. Ludt S et al: The challenge of cardiovascular prevention in primary care: implications of a European observational study in 8928 patients at different risk levels, 2014, European Journal of Preventive Cardiology, 21: 203-213
17. Kincses Gy., A gyógyturizmus nemzetközi tendenciái-magyarországi konzekvenciák, 2009, <http://docplayer.hu/1628676-A-gyogyturizmus-nemzetkozi-tendenciai-magyarorszag-i-konzekvenciak.html>





18. Moharos Melinda: Életmóddal az egészséges, „nyitottabb” szívekért, 2010, Új DIÉTA 2010 (2), 15-16.

19. Dr, Dean Ornish: Spektrum, Személyre szabott egészségprogram – Art Smith receptjeivel, 2008, HVG kiadó és Quintess,

20. Barna Csilla: Táplálkozási szokások és a betegoktatás eredményének vizsgálata magas vérnyomásos betegek körében, 2010, Új DIÉTA 2010 (2), 25-27.

21. Mattes RD, Donnelly D. Relative contributions of dietary sodium sources. *J Am Coll Nutr.* 1991;10:383-93.

22. [http://www.medicalonline.hu/gyogyitas/cikk/uj\\_ajanlasok\\_a\\_kardiovaszkularis\\_megbetegedések\\_m\\_egelozesere](http://www.medicalonline.hu/gyogyitas/cikk/uj_ajanlasok_a_kardiovaszkularis_megbetegedések_m_egelozesere)

23. Kiss I. és mtsai: A hypertoniabetegség ellátása. Az MHT szakmai irányelve 2015.

## 6. A kutatás időbeni ütemezése

Három-ötéves program keretében az első évben a jelen helyzet felmérése, értékelése történne. A második évben kerülnének kidolgozásra a felmérés alapján javasolt fejlesztési, képzési, változtatási javaslatok. Ezek megvalósítása a harmadik évben kezdődne és a negyedik évre lenne teljes a javasolt programkínálati bővítés. Az ötödik évben a már elért eredmények is felmérhetőkké válnak.

## 7. A kutatás várható eredményei

A kutatás a szállodai programok indításával jelentős számú résztvevő számára lehetővé teszi a szív és érrendszeri betegségek megelőzésére szolgáló életmódbeli, diétás és szűrővizsgálati lehetőségek megnyitását, ami hosszútávon mindenképpen jelentős kockázatcsökkenéssel jár és a résztvevők számára egészségnyereséget jelent. A szűrővizsgálatok az egyes betegségek (magasvérnyomás, cukorbetegség stb.) korai felismerését és megelőzését teszik lehetővé.

A régió mezőgazdaságának szálloda és vendéglátóiparának és a komplex szállodai programokkal új piaci lehetőségeket nyit és a szállodai programokkal a szállodaipari kapacitások és kihasználtság növelését, a régióban a foglalkoztatottak számának emelkedését eredményezi.



### **8. A kutatás feltételrendszere, anyag, eszköz, forrásigénye**

A kutatás feltétele egy egészségügyi munkacsoport kialakítása megfelelő kutatói, hallgatói létszámmal, adminisztratív személyzettel, számítógépes háttérrel és statisztikai feldolgozó kapacitással, költségvetéssel.



## 7. KUTATÁSI PROGRAM

### Termálterápia a metabolikus betegségek megelőzésére

#### A célkitűzés újdonságtartalmának nemzetközi és hazai összehasonlítása

A gyógyturizmus – ezen belül a termál turizmus – szolgáltatásainak kínálata meglehetősen egysíkú, gyakorlatilag a legtöbb szolgáltató ugyanazt kínálja; nem specifikált mozgásszervi betegségekre gyakorolt – leginkább csak marketing szinten megfogalmazott – jótékony hatás mellett a hegyvidéki fürdőhelyek tiszta levegőjét, illetve a szállodaiipari szolgáltatásokat (masszázs, szauna, fitness termek, uszodák, szórakoztató, illetve kulturális programok) ajánlanak.

A jelen program tudományos prekonceptiója, egy eredeti – igen nagy jelentőségű - magyar felfedezés továbbfejlesztésére épül. Ez a felfedezés a szenzoros effektor működések feltárása, mely a múlt század közepén Jancsó Miklós akadémikus, a magyar farmakológia kiemelkedő alakja, illetve tanítványa, Szolcsányi János akadémikus, valamint fia Jancsó Gábor professzor, megalapozó munkásságához kötődik. A jelen program témavezetője ezen iskolából került ki, és az elmúlt évtizedben a Debreceni Egyetemen a szenzoros effektor működések farmakológiai illetve egyéb gyógyászati kiaknázhatóságán dolgozott.

A szenzoros effektor működés lényege, hogy a szervezetet behálózó érzőidegek rendszerének működése nem korlátozódik arra, hogy az idegek a legkülönbözőbb információkat a perifériáról a központi idegrendszer felé továbbítsák. A szenzoros rostok jelentős része – és ez a capsaicinre érzékeny szenzoros rostok esetében bizonyított leginkább – többféle effektor működést végez. Ennek lényege, hogy az érzőrostok aktivációjakor, ami a hőmérséklet emelkedésére, a szöveti pH csökkenésére, a rostok körüli  $K^+$  koncentráció emelkedésére, vagy különböző ligandok (capsaicin, resiniferatoxin) neurotranszmitterek – főként peptidek, illetve atípusos ingerület átvivő anyagok (pl nitrogén monoxid (NO) szabadulnak fel, melyek az idegek környezetében igen fontos – főként vasculáris – reakciókat indítanak el. A szenzoros effektor működés kapcsán azonban olyan anyagok is felszabadulnak, melyek az idegek aktivációjától távoli helyeken is hatnak. Utóbbi úgy lehetséges, hogy ezek az anyagok bejutnak a keringésbe, és hormonszerűen hatva képesek a legkülönbözőbb szervek illetve szervrendszerek működését befolyásolni. Ilyen anyag a szenzoros rostokból származó somatostatin, melynek szisztémás gyulladáscsökkentő hatását először Szolcsányi és munkatársai írták le (1998), illetve ilyen a szenzoros effektor működéshez kapcsolódó inzulin érzékenyítő hatás, melyet a pályázó munkacsoport írt le először (Pórszász és munkatársai, 2002, 2003, Szilvássy és munkatársai, 2016). Legújabb eredményeink szerint a

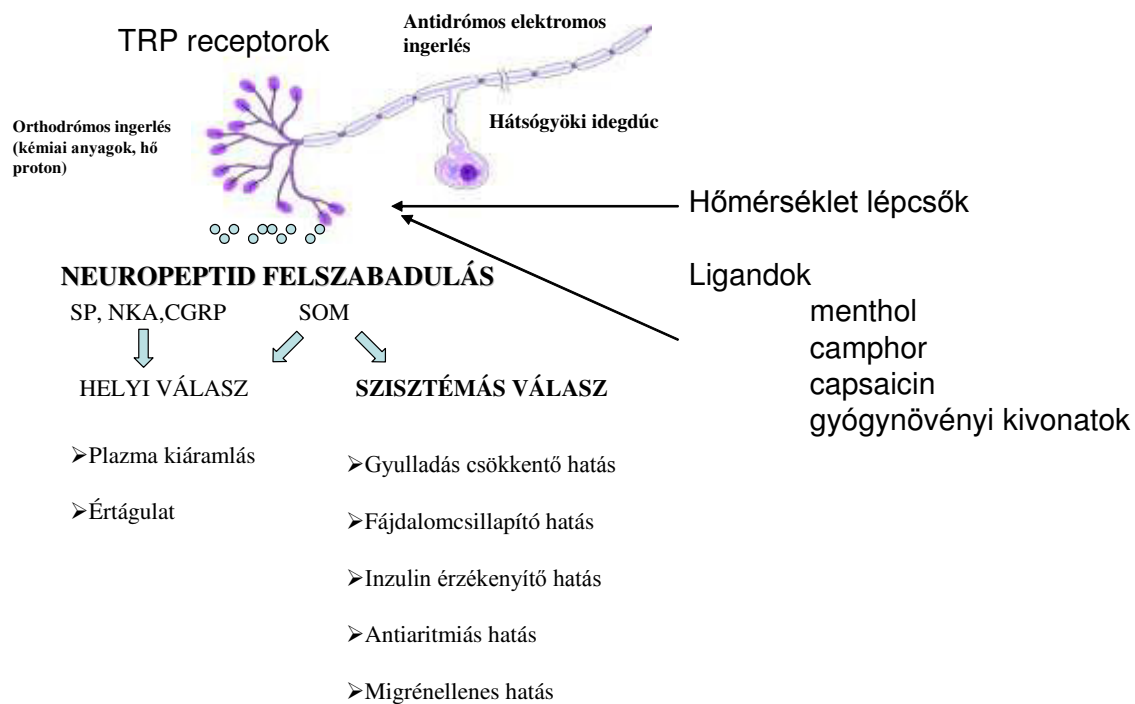


szenzoros rostokból felszabadult és somatostatinként azonosított anyag nem somatostatin, hanem egy – a szenzoros idegekben jellemzően megtalálható somatostatin analóg, melynek hatás spektruma több lényeges ponton különbözik a somatostatinétól. Ezek közül kiemelkedik, hogy ez az analóg nem rendelkezik a somatostatinra jellemző inzulin felszabadulási gátló hatással; ellenkezőleg, fokozza a perifériás inzulin érzékeny szövetek inzulin iránti érzékenységét (Szilvássy és munkatársai, 2016), ugyanakkor a somatostatinhoz hasonlóan jelentős gyulladáscsökkentő hatása van. A somatostatin mellett azonban számtalan más anyag is részt vesz a szenzoros effektor működések kivitelezésében, melyeknek lokális hatásait sem ismerjük pontosan, a szisztémásokról pedig alig vannak ismereteink.

A termál turizmus azért elsőrendű jelentőségű a szenzoros effektor mechanizmusok ipari hasznosítása szempontjából, mert ez az iparág honosította meg a hőreceptorokon keresztül történő egészségvédelem, illetve betegség megelőzés és terápia alapvető módszereit. Természetesen, ezeket a módszereket leginkább tapasztalati tényekre alapozva alkalmazzák, és – ami a hasznosítás szempontjából kiemelkedő jelentőségű – a jelen ismeretek alapján, kellő tudományos megalapozottság hiányában az alkalmazott módszereket nem lehet indikáció szerint lebontani, illetve a módszerek hatékonyságát kellő színvonalú klinikai vizsgálatokkal bizonyítani. A jelen pályázat szempontjából igen fontos, hogy a szenzoros rostok effektor működéséért felelős neurotranszmitter felszabadulás miként jön létre, illetve ez miként befolyásolható, főként olyan módszerekkel, melyek a termál turizmus kapcsán kivitelezhetők. A neurotranszmitter felszabadulásért felelős alapvető receptor a capsaicin receptor, melyet Vanilloid receptornak (VR1) is neveznek. Ez a receptor alapvetően egy hőérzékeny receptor, 43C<sup>0</sup> felett aktiválódik, de érzékeny számos liganra, így capsaicinre is. Elektrofiziológiai sajátosságai alapján ez a receptor a TRP (transient receptor potential) típusú ioncsatornához tartozik, melyeknek több típusát azonosították. Ezek a receptorok a szenzoros rostokon egy receptor spektrumot alkotnak, melyek számos – csak részben feltárt - fiziológiai funkciója között igen jelentős, hogy az egyes TRP receptorok különböző hőmérsékleten aktiválódnak, ennek megfelelően a thermoregulációban feltehetően fontos szerepük van. Ráadásul, a különböző hőmérsékletre érzékeny TRP receptorok nem egyforma eloszlásúak a különböző rostokon, illetve különböző ligandokkal szembeni érzékenységük is jelentősen eltér (5). A legalacsonyabb hőmérsékleten aktiválódó ún. „cold” típusú TRP receptorok pl. érzékenyek mentolra, illetve camphorra, a magasabb hőmérsékleten aktiválódnak pl. capsaicinre. Arról azonban nincs adat, hogy az eltérő szenzoros rostpopuláció az eltérő receptorokon különböző szenzoros neurotranszmitterek útján eltérő jellegű effektor működést hoz-e létre, illetve ez a különbözőség a szisztémásan is ható szenzoros neurotranszmitterek szintjén igazolható-e. Ezeknek a kérdéseknek a tisztázása a program alapkutatói részéhez tartozik. Amit viszont a szenzoros effektor működésekről biztosan tudunk, nevezetesen, hogy a „cold” típusú TRP csatornák menthollal és camphorral aktiválhatók, és ehhez effektor funkció társul, legjobb tudomásunk szerint mindeddig nem került semmilyen ipari hasznosításra. Úgyszintén kiaknázatlan az is, hogy a különböző hőmérsékleten aktiválódó thermoszenzitív receptorok – feltételezetten diverzifikált effektor hatású szenzoros transzmitter felszabadulás révén eltérő klinikai targetek szerint is megkülönböztethetők. A program során természetesen nem csak a hasznosítható tudományos kérdéseket kívánjuk tisztázni, hanem a Debreceni

Egyetem klinikai háttérére építve prospektív, kontrollált klinikai vizsgálatokat is végzünk az egyes gyógyturisztikai szolgáltatások gyógyító hatásának pontos felmérésére.

## A szenzoros effektor mechanizmus elve



Adaptáció Szolcsányi és mtsai Hyperalgesia: Molecular Mechanism and Clinical Implications Progress in Brain Research and Management Vol. 30. 2004.

**1. ábra: A szenzoros effektor mechanizmus elve Szolcsányi és munkatársai eredményeinek továbbfejlesztésével.** A szenzoros rostok TRP receptor családjának különböző tagjai eltérő hőexpozíció, illetve különböző ligandok hatására aktiválódnak. Az aktiváció eredményeként különböző szenzoros neurotranszmitterek szabadulnak fel, melyek egy része lokálisan, más része szisztémásan effektor hatást mediál. A szisztémás válaszok terápiás kiaknázása a pályázat tudományos alapja. A „hőmérsékleti lépcsők”, illetve „ligandok” a terápiás kiaknázás konkrét megoldásait szemlélteti.

A fentiek alapján a program egy eredeti, magyar tudósok nevéhez kötődő alapvető jelentőségű felfedezés továbbfejlesztése nyomán specifikus, a magyar gyógyturizmus számára unikális szolgáltatási portfólió megteremtésének a lehetőségét jelenti, miszerint definiálni tudjuk, hogy milyen - a gyógyvíz kincsre épülő - kúra milyen betegcsoportban, milyen eséllyel képes egy betegség megelőzésére, vagy a



kialakult betegség progressziójának a gátlására, esetleg milyen konvencionális terápia mellett gyorsítja a beteg gyógyulását. A fejlett vendéglátóipari környezet és a gyógyhotel milieu pedig nagymértékben megteremti az egyes beavatkozások individualizálhatóságát.

Legjobb tudomásunk szerint a fenti koncepció alapján sehol sincs tervben vagy folyamatban hasonló gyógyturisztikai fejlesztés, illetve nem lelhető fel akár csak elviekben is hasonló termál turisztikai gyakorlat.

### **A szállodaipari és a kutatóintézeti partnerek megelőző, a kutatási tervet közvetlenül megalapozó tevékenységének összefoglalása**

A szállodaipari partnerek több évtizedes gyakorlattal rendelkeznek a konvencionális gyógyturizmus, illetve fejlett szállodaipari szolgáltatások terén. A jelen programban való részvételre a legfontosabb motivációjuk éppen az, hogy az egyetemi innováció kapcsán minőségileg más szolgáltatásokat tudjanak nyújtani, magukat egyértelműen ki tudják emelni az iparágra szakosodott nagyszámú egyéb szolgáltatótól.

A Debreceni Egyetem Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézetének szakmai tevékenysége az elmúlt években teljesen átalakult. Az ezredfordulótól az intézet kutatásának fő vonulata a Jancsó, illetve Szolcsányi által elindított szenzoros neurofarmakológiai kutatási főirány mentén haladt előre. Az intézet kezdeményezésére jött létre a Debreceni Egyetemen az Orvos- és Egészségtudományi Centrumon belül az Experimentális és Klinikai Farmakológiai Konzorcium, ami egy tető alá terelte a gyógyszerfejlesztésekkel és innovatív terápiás megoldásokkal foglalkozó elméleti és klinikai diszciplínákat. A belső konzorcium létrehozásával a szellemi és anyagi erőforrások igen jelentős koncentrációját tudtuk elérni, ami az egyetem környezetébe vonzott több igen jelentős gyógyszeripari szereplőt, köztük multinacionális iparvállalatot. Az akadémiai szféra és a biotechnológiai kutatás fejlesztés gazdasági szereplői közötti hatékony együttműködés következő példája volt a 2015 januárja óta működő és az N-GENE Kft.-vel közösen alapított Debreceni Egyetem Farma Innovációs Kooperációs Kutató Központ (DEFI KKK) létrehozatala, melyben az egyetem mellett hat iparvállalat található. A jelen projekt tudományos szakmai alapjainak megteremtése ennek folytán sokkal inkább ezeknek az erősen innováció motivált szerveződéseknek köszönhető, mintsem egy elméleti intézet alap kutatási eredményeinek. Igen fontos, hogy az említett átszerveződés kapcsán a farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet körül olyan innovációs környezet alakult ki, ami – sajnos – a magyar egyetemeken egyelőre még nem általános.



A Jancsó-Szolcsányi féle szellemi áramlat mentén folytatott kutatások ebben az innovációs környezetben több olyan eredményt hoztak, melyeknek a gazdaságba való áramoltatása részben már meg is történt. Ilyen pl. az N-GENE Kft inzulin szenzitizáló szerként kifejlesztett eredeti molekulája, melyet a gazdasági miniszter a magyar biotechnológia kiemelkedő eredményeként értékelt, és amely molekula fejlesztése jelentős részben a Debreceni Egyetemen, illetve a DEFI KKK-ban történt. A további fejlesztések, illetve a jelen projekt szempontjából legkiemelkedőbb eredmény annak felismerése, hogy lokális szenzoros rost aktiváció eredményeként terápiásan kiaknázható szisztémás anyagcsere hatás az inzulin hatásával szembeni fokozott érzékenység érhető el, és ezt három állatfajban is tudtuk bizonyítani (1-4). Mindezen túlmenően a mechanizmus farmakológiai kiaknázhatóságát már klinikai vizsgálattal is igazolni tudtuk, ami azt bizonyítja, hogy a Debreceni Egyetemen kialakított fejlesztési konzorcium eredményes lehet „from basics to clinics” kutatásokban (6). A tudományos közlemények mellett a felhasználás orientált k+f tevékenység melletti elkötelezettséget bizonyítja, hogy az intézet és ipari partnerei közötti együttműködés eredményeként született 5 szabadalom, melyek közül az egyik - gyógyszerfejlesztési szabadalom hasznosítására született üzleti terv - 2015-ben a Bécsben megrendezett „Best of Biotech” projekt konferencián az egyetlen díjazott Kelet-Európai projekt volt.

#### **A tervezett tevékenység leírása**

A projektet végrehajtó konzorcium négytagú. A Debreceni Egyetem végzi a programhoz szükséges valamennyi alapkutatást, míg a három ipari partner kizárólag alkalmazott kutatást folytat. Az innovációhoz szükséges kutatási eredmények a Debreceni Egyetemen születnek meg, a „proof of concept” vizsgálatok pedig a három ipari partnernél a multicentrikus vizsgálatok mintájára párhuzamosan folynak. Az ipari partnereknél folyó vizsgálatok eredményeit a Debreceni Egyetem munkatársai értékelik. A multicentrikus vizsgálatok központi laboratóriuma („central laboratory”) a Debreceni Egyetem központi laboratóriuma.

#### **A program első évére tervezett tevékenység:**

##### ***Debreceni Egyetem***

A program első évében az egyetem számára a legfontosabb tisztázandó kérdés, hogy a (i) TRP receptor családnhoz tartozó „cold” receptorok izgatásával az ugyancsak TRP receptor familia részét képező VR1 (hot) receptor aktivációra jellemző szenzoros neurotranszmitter felszabadulás létrejön-e. Ezt követően (ii) igyekszünk jellemezni, hogy a „cold” illetve a „hot” receptorok között neurotranszmitter szinten van-e



interakció. Ez kísérleti programra lefordítva azt jelenti, hogy a capsaicin receptorra jellemző capsaicin deszenzibilizálás jelensége előidézhető-e „cold” receptor aktivációval?

A feltett kérdések jelentősége:

Ad (i)

A „cold receptor agonisták (menthol, camphor és analógiák) által felszabadítható szenzoros neurotranszmitter spektrum révén információt nyerünk arról, hogy ezeket az anyagokat milyen terápiás targetek irányában vizsgáljuk, illetve fejlesszük tovább. A felszabadított neurotranszmitterek alapján párhuzamot vonhatunk a „hot” (capsaicin) és a „cold” receptor aktiváció effektor hatásai között.

Ad (ii)

A szenzoros neurofarmakológiai kutatásokat serkentő egyik alapjelenség a capsaicin deszenzibilizáció. Ez azt jelenti, hogy capsaicin expozíciót követően (ez általában nagy dózisú capsaicin kezelést jelent) neuropeptid depléció következik be az érzőrostok egy részében. A neuropeptid depléció eredményeként az érzőrostok fájdalomérzékelő képessége jelentősen csökken, ugyanakkor a rostokhoz kötődő effektor működések (pl. neurogén vasodilatatio és gyulladás) megszűnnek. Így rendkívül szelektív, lényeges mellékhatások nélküli fájdalomcsillapító és gyulladáscsökkentő hatás jön létre. Terápiásan azonban ez a jelenség mind a mai napig nem volt kihasználható a deszenzibilizáláshoz szükséges kezdeti nagy dózisú capsaicin kezelés akut izgató hatásai (láz, vérnyomás ingadozások, akut gyulladásos jelenségek) miatt. Ezért a világ vezető nagy gyógyszergyárai intenzív kutatásokat folytatnak abban az irányban, hogy a VR1 receptoron keresztül létrehozható-e kezdeti izgató hatás nélkül deszenzibilizáció. Tekintettel arra, hogy „cold” és a „hot” receptorok hasonló elektrofiziológiai mechanizmussal működnek, valószínűsítjük, hogy „cold” receptor agonistákkal történő krónikus kezeléssel (menthol, camphor ill analógiák) kezdeti gyulladásos jelek nélkül (ezeket a vegyületeket éppen hűsítő, illetve gyulladáscsökkentő szerekként alkalmazzák) elérhető a capsaicin deszenzibilizáció. Többféle kísérleti paradigma mellett vizsgáljuk meg, hogy különféle „cold” receptor aktivátor alkalmazását követően kialakul-e a szenzoros deszenzibilizáció jelensége.

Várható eredmény: alapvetően gyulladáscsökkentő hatású szerrel történt kezelés eredményeként a jelenleg ismert fájdalomcsillapító és gyulladáscsökkentő mechanizmusoktól alapvetően eltérő szelektív hatást tudunk elérni.





### ***Ipari partnerek***

Különböző időtartamú hőlépcsős fürdés szenzoros neurotranszmitter hatásainak vizsgálata. Vizsgáljuk a somatostatin, calcitonin génrokon peptid (CGRP), P-anyag mellett a HOMA index (éhomi plasma inzulin, illetve glucose szint hányadosa) változásait, az egyes beteg – illetve rizikócsoportokon az állapotfelméréshez szükséges rutin paraméterek mellett. Klinikai paraméterek: Holter EKG, ABPM monitorozás, ill a páciensek egy részében inzulin érzékenység meghatározás hyperinzulinaemiás euglycaemiás glucose clamp módszerrel. Utóbbi vizsgálatot a Kisvárdai, illetve Debrecen környéki szállodák vendégein végezzük el a Debreceni Egyetemen. További alapvizsgálatként használjuk a HAMA és a HAMD anxietás/depresszió score rendszert, valamint a nemzetközileg elfogadott életminőség globális klinikai paramétereket. Tizennégy napos rendszeres hőlépcsős fürdőterápia élettani hatásainak vizsgálata.

### **A program második évére tervezett tevékenység**

#### ***Debreceni Egyetem-Kisvárdai Első Közösségi Főiskola (KEKIF)***

A második év feladata, hogy a program első évében végzett kutatások eredményei alapján optimalizáljuk a „cold” receptor agonistákkal végzett kezeléseket preklinikai körülmények között. Az optimalizáció azt jelenti, hogy a szenzoros effektor mechanizmusok kiaknázhatóságát azon állatkísérletes modelleken vizsgáljuk meg, amelyek a leginkább megfelelnek a későbbiekben remélt humán alkalmazásnak. Az 1. ábrán definiált alkalmazási területeknek megfelelően megvizsgáljuk, hogy gyulladáshoz vezető megbetegedések, a migrén, az asthma, cukorbetegség, szívritmuszavarok, valamint különböző fájdalom teszteken milyen „cold” receptor agonistától, milyen kezelési protokoll mellett várható optimális hatás. Ezeknek a kísérleteknek az a célja, hogy segítse a humán alkalmazásra szánt ideális kezelési protokollok összeállítását.

**Ipari partnerek**

A első év eredményei alapján az alkalmazott hőlépcsős, illetve a termál kezeléseket „cold” receptor agonista alkalmazásával kiegészített eljárások optimalizálása. Ebben e periódusban az egyes területek (Hévíz, Zalakaros, Hajdúszoboszló, Debrecen) innovatív termálvíz hasznosításának indikációk szerinti tagozása. Ebben a munkafolyamatban azt kell elérni, hogy a program végére definiálni tudjuk, hogy melyik gyógyturisztikai régióban milyen kezelésekkel, milyen betegségek megelőzését, terápiáját, illetve a betegség progressziójának meggátolását tudjuk a leghatékonyabban elvégezni, és ezt a Debreceni Egyetem klinikai hátterével igazolni. Ezeknek a vizsgálatoknak a típusa „proof of concept” pilot vizsgálat, melyet az ipari partnerek végeznek, de a Debreceni Egyetem koordinál. A második évben történik meg a pályázati koncepció alapján végzett termál terápia márkanévvel történő védelme, és a különböző eljárások, illetve az eljáráshoz szükséges anyagok iparjogvédelme.

**A program harmadik évére tervezett tevékenység**

A harmadik évre a Kisvárdai Első Községi Főiskola a Debreceni Egyetem mellett integrálódik az országos méretű termál klaszter hálózatba. Az eredmények birtokában ipari partnerenként 100 vendég bevonásával a klinikai vizsgálatok igényességével elvégzett tanulmány készül, melynek eredményét tudományos közleményekben, sajtóban, előadások formájában, különböző PR anyagokban közzé tesszük. A második év (optimalizációs időszak) eredményei alapján 100 gyulladássos – főként mozgásszervi – betegségben, 100 II-es típusú diabetesben, illetve 100 légúti (asthma) megbetegedésben szenvedő beteg turista bevonásával prospektív, kontrollált, nyitott vizsgálatot végeznek az ipari partnerek a Debreceni Egyetem koordinálásával. Az adatok feldolgozását, illetve a vizsgálati jelentés elkészítését a Debreceni Egyetem végzi.

Sorszám	A feladat megnevezése	Közreműködő konzorciumi tagok	A feladat szakmai vezetője	Kezdet időpontja (év, hó, nap)	Befejezés időpontja (év, hó, nap)	A feladat költsége	A feladat típusa	A feladat teljesítésének formája
1	„cold receptor aktiváció neurotransm	2	Dr. Szilvássy Zoltán; Dr. Belinsz	2016.08.01	2016.12.20	4.215.000.-	Alapkutatás	Jelentés, cikk, szabadalmi anyag, tudományos



	ittél spektrumána k megállapítás a		ky Katalin					közlemény
2	„cold vs „hot” receptor keresztdesze nzivitáció lehetőségein ek vizsgálata preklinikai körülmények között.	2	Dr. Szilvássy Zoltán; Dr.Belinsz ky Katalin	2016.08.0 1	2016.12.2 0	3.000. 000.-	Alapkuta tás	Jelentés, tudományos közlemény, sajtóanyag
3	Hőlépcsős gyógyfürdő kezelés neurotrnszmi ttel mechanizmu sainak vizsgálata emberen	1; 3; 4	Dr. Kovács Péter	2016.08.0 1	2016.12.2 0	39.495 .000.-	Alkalma zott kutatás	Jelentés, közlemény
4	„cold” receptor agonista (mentol, kámfor) keringő szenzoros neurotransm ittél felszabadulás ra gyakorolt hatásának vizsgálata emberen.	1;3;4	Dr. Kovács Péter	2016.08.0 1	2016.12.2 0	42.495 .000.- Ft	Alkalma zott kutatás	Jelentés, közlemény

5	A hőlépcső és „cold” receptor aktiváció általános éleminőségparamétereire gyakorolt hatásának vizsgálata (EKG, ABPM, anyagcsere Anxiétás/depresszió score gyakorolt hatásának vizsgálata emberen	1;3;4	Dr. Kovács Péter	2016.08.01	2016.12.20	42.495.000.-	Alkalmazott kutatás	Jelentés, közlemény
6/1	A termális receptoron történő manipuláció hatásainak optimalizálása a migrén ellenes hatás szempontjából kísérleti körülmények között.	2	Dr. Szilvássy Zoltán; Dr. Belinsky Katalin	2017.01.01	2017.12.31	6.200.000.-	alapkutatás	Jelentések, publikáció, szabadalom
6/2	A termális receptoron történő manipuláció hatásainak optimalizálása a antiaszmatikus hatás	2	Dr. Szilvássy Zoltán; Dr. Belinsky Katalin	2017.01.01	2017.12.31	6.400.000.-	Alapkutatás	Jelentések, publikáció, szabadalom

	szempontjából kísérleti körülmények között.							
6/3	A termális receptoron történő manipuláció hatásainak optimalizálása a antidiabetikus hatás szempontjából kísérleti körülmények között.	2	Dr. Szilvássy Zoltán; Dr. Belinsky Katalin	2017.01.01	2017.12.31	6.160.000.-	Alapkutatás	Jelentések, publikáció, szabadalom
6/4	A termális receptoron történő manipuláció hatásainak optimalizálása a ntiaritmiás hatás szempontjából kísérleti körülmények között.	2	Dr. Szilvássy Zoltán; Dr. Belinsky Katalin	2017.01.01	2017.12.31	9.500.000.-	Alapkutatás	Jelentések, publikáció, szabadalom
6/5	A termális receptoron történő manipuláció hatásainak optimalizálása a gyulladáscsökkentő hatás	2	Dr. Szilvássy Zoltán; Dr. Belinsky Katalin	2017.01.01	2017.12.31	9.078.000.-	Alapkutatás	Jelentések, publikáció, szabadalom



	szempontjából kísérleti körülmények között.							
7	Prove of concept vizsgálat a migrénelles és az antiaszmatikus hatásvizsgálata (hőlépcső illetve „cold” receptor agonista hatás vizsgálata)	1; 3; 4	Dr. Kovács Péter	2017.01.01	2017.12.31	92.990.000.-	Alkalmazott kutatás	Jelentések, publikáció, szabadalom
8	Prove of concept vizsgálat az antidiabetikus és antiaritmiás hatásvizsgálata (hőlépcső illetve „cold” receptor agonista hatás vizsgálata)	1; 3; 4	Dr. Kovács Péter	2017.01.01	2017.12.31	92.990.000.-	Alkalmazott kutatás	Jelentések, publikáció, szabadalom
9	Prove of concept vizsgálat gyulladáscsökkentő és fájdalomcsill	1; 3; 4	Dr. Kovács Péter	2017.01.01	2017.12.31	92.990.000.-	Alkalmazott kutatás	Jelentések, publikáció, szabadalom



	apító hatás vizsgálatára (hőlépcső illetve „cold” receptor agonista hatás vizsgálatára)							
10	7-9 pontok alapján optimalizált terápia multicentrikus vizsgálatban történő hatás tanulmánya mozgásszervi betegségekben 2 .típusú diabéteszben , illetve asztmában. (központi laboratóriumi adatfeldolgozási, illetve koordinációs feladatok, valamint az interim és „final” jelentések elkészítése	2	Dr. Kovács Péter	2018.01.01	2019.03..30	55.447.000.-	alapkutatás	Jelentés, tudományos közlemény, szabadalmi bejelentés, forrásbevonás
11	7-9 pontok alapján optimalizált terápia	1;3;4	Dr. Kovács Péter, Dr. Szilvássy Zoltán;	2018.01.01	2019.03.30	296.461.000.-	Alkalmazott kutatás	Jelentés, tudományos közlemény, sajtótájékoztató



multicentrikus vizsgálatban történő hatás tanulmánya mozgásszervi betegségekben 2 .típusú diabéteszben , illetve asztmában. (vizsgálati alanyok beválogatása a vizsgálat elvégzése, adatgenerálás)		Dr.Belinsky Katalin					tó, összefoglaló kiadvány, szakkönyv
--	--	---------------------	--	--	--	--	--------------------------------------

Gantt-táblázat

### Munkaszakaszok

A projekt munkaszakaszokra bontása

(1.) beszámoló	A beszámoló időpontja: 2017.01.20	
Konzorciumi tag neve:	<b>Debreceni Egyetem</b>	
Részfeladatok megnevezése	A részfeladat szakmai tartalma az adott beszámolási időszakban	A részfeladat költsége (eFt)
1.feladat 1..részfeladat	Alap kutatás annak tisztázására, hogy a TRP receptor családkhoz tartozó „cold” receptorok izgatásával az ugyancsak TRP receptor típusú	4.215.



“Cold” receptor aktiváció neurotransmitter spektrumának feltárása	VR1 (hot) receptor aktivációra jellemző szenzoros neurotransmitter felszabadulás létrejön-e. Ezt követően megvizsgáljuk, hogy a “cold” receptor aktivációval előidézhető-e szenzoros deszenzibilizálás	
2.feladat. 1. részfeladat “Cold” receptor izgatással tötrénő szenzoros deszenzibilizálás vizsgálhatósága	Különbféle “cold” receptor agonisták (menthol, camphorés analógjaik) alkalmazásával megkeressük azt a kezelési protokollt, melynek segítségével szenzoros deszenzibilizáció érhető el. A szenzoros deszenzibilizáció eredményességét a klasszikus capsaicin deszenzibilizáció experimentális végpontjain, illetve különböző fájdalom tesztek használatával igazoljuk legalább két állatfajon (előnyösen patkány, illetve tengerimalac)	3.000
2. beszámoló	A beszámoló időpontja: 2018.01.20	
6/1-5, részfeladat teljesítése, illetve közreműködés a 3-4 részfeladatokban : “cold” receptor agonista kezelés optimalizációja	A “cold” receptor kezelés optimalizációja a migrén, a II-es típusú cukorbetegség, a szívritmuszavarok, a gyulladásoos megbetegedések, valamint az asthma megelőzésére és gyógyítására állatkísérletes modelleken	37.338
3. beszámoló	A beszámoló időpontja: 2019.04.30	
10. részfeladat Multicentrikus humán vizsgálat, jelentés	A 6/1-5 részfeladatok során behatárolt indikációknak megfelelően multicentrikus vizsgálatok központi laboratóriumi feladatai, valamint adatkezelés, koordináció, statisztikai vizsgálatok kiértékelése, jelenések megírása	55.447



1. beszámoló	A beszámoló időpontja: 2017.01.20	
Konzorciumi tag neve:	<b>Legatum'95 Kft.</b>	
Részfeladatok megnevezése	A részfeladat szakmai tartalma az adott beszámolási időszakban	A részfeladat költsége (eFt)
3. feladat 1 részfeladat Hőlépcső kezelés neurotranszmitter spektrumának meghatározása emberen Hajdúszoboszlón	Hőlépcső kezelés 25-40 C° neurotranszmitter spektrumának meghatározása, Holter EKG, ABPM, illetve Életminőség paraméterek alapján a hőlépcső kezelés hatásainak jellemzése	33.495
2. beszámoló	A beszámoló időpontja: 2018.01.20	
7. feladat. 1. részfeladat Proof of concept pilot vizsgálat	Cold receptor agonisták (menthol, camphor) limitált prospektív "proof of concept" vizsgálata a 6/1-5 részfeladatok során definiált indikációknak megfelelően (diabetes, ritmuszavarok).	92.990
3. beszámoló	A beszámoló időpontja: 2019. 04.30	
10. részfeladat Multicentrikus vizsgálat (közös feladat)	Vizsgálat 100 önkéntesen a második és "Proof of concept" vizsgálatai alapján kiválasztott indikációkban	67.487



1. beszámoló	A beszámoló időpontja:	
Konzorciumi tag neve:	<b>Karosinvest Rt.</b>	
Részfeladatok megnevezése	A részfeladat szakmai tartalma az adott beszámolási időszakban	A részfeladat költsége (eFt)
4. 1. részfeladat Hőlépcső kezelés neurotranszmitter spektrumának meghatározása emberen Zalakaroson	Hőlépcső kezelés 25-40 C° neurotranszmitter spektrumának meghatározása, Holter EKG, ABPM, illetve Életminőség paraméterek alapján a hőlépcső kezelés hatásainak jellemzése	42.495
2. beszámoló	A beszámoló időpontja: 2018.01.20	
8. feladat. 1 részfeladat Proof of concept pilot vizsgálat	Cold receptor agonisták (menthol, camphor) limitált prospektív "proof of concept" vizsgálata a 6/1-5 részfeladatok során definiált indikációknak megfelelően (migrén, asthma).	92.990
3. beszámoló	A beszámoló időpontja: 2019.04.30	
Multicentrikus vizsgálat (közös feladat)	Vizsgálat 100 önkéntesen a második és "Proof of concept" vizsgálatai alapján kiválasztott indikációkban	114.487

1. beszámoló	A beszámoló időpontja:	
Konzorciumi tag neve:	<b>Hévinvest Rt.</b>	
Részfeladatok megnevezése	A részfeladat szakmai tartalma az adott beszámolási időszakban	A részfeladat költsége (eFt)
5. .feladat	Hőlépcső kezelés 25-40 C° neurotranszmitter	42.495

1.részfeladat Hőlépcső kezelés neurotranszmitter spektrumának meghatározása emberen Hévízen	spektrumának meghatározása, Holter EKG, ABPM, illetve Életminőség paraméterek alapján a hőlépcső kezelés hatásainak jellemzése	
2. beszámoló	A beszámoló időpontja: 2018.01.20.	
9. feladat 1. részfeladat Proof of concept pilot vizsgálat	Cold receptor agonisták (menthol, camphor) limitált prospektív "proof of concept" vizsgálata a 6/1-5 részfeladatok során definiált indikációknak megfelelően (mozgásszervi gyulladásos, illetve degeneratív betegségek).	92.990
3. beszámoló	A beszámoló időpontja: 2019. 04 30	
Multicentrikus vizsgálat (közös feladat)	Vizsgálat 100 önkéntesen a második és "Proof of concept" vizsgálatai alapján kiválasztott indikációkban	114.487

#### 1.4 Költségterv

A projekt tervezett költségei a jelenlegi piaci árakhoz igazodnak, reális nagyságot képviselnek. A költségek tervezése során figyelembe vettük az útmutató által szabott korlátokat. A projektre kért támogatással elvégezhető egy olyan kutatás, amelynek hosszú távú előnyei és felhasználhatósága túlmutat a jelenen és jövő alapvető tervezésének, az oktatás reformjának lehet alapja. A Legátum'95 Kft, a Debreceni Egyetem, a Hévinvest Zrt, illetve a Karosinvest Zrt gondozásában benyújtott pályázat erős, az intézményekben megtalálható szellemi és tárgyi alapokra támaszkodik, amelyek tovább erősítik a megvalósítás sikerességét.



Konzorciumi tag	A tervezett projekt megvalósulásának éve	Kért előleg összege (eFt)	Előleg igénybevételének indoka
KEKIF	2016	35545	A tervezett projekt sikeres megvalósítása érdekében van szükség az előleg igénybevételére. A projektfolyamatok finanszírozása előleg nélkül veszélyeztetné a folyamatos működést. A likviditás teljes mértékben fent tartható az előleg felhasználásával.
KEKIF	2017	83691	
KEKIF	2018	48591	
KEKIF	2019	12147	
Debreceni Egyetem	2016	7215	Az Egyetem keretösszege a pályázatok felhasználása érdekében jelentősen lecsökkent, mivel párhuzamosan több mint 30 pályázat megvalósítása zajlik. Az egyes projektfolyamatok finanszírozását az egyetem nem tudja vállalni, ezért van szükség az előleg igénybe vételére.
Debreceni Egyetem	2017	37338	
Debreceni Egyetem	2018	37290	
Debreceni Egyetem	2019	18157	
Karosinvest Rt	2016	38245	A tervezett projekt sikeres megvalósítása érdekében van szükség az előleg igénybevételére. A projektfolyamatok finanszírozása előleg
Karosinvest Rt	2017	83691	
Karosinvest Rt	2018	90891	
Karosinvest Rt	2019	12147	



			nélkül veszélyeztetné a folyamatos működést. A likviditás teljes mértékben fent tartható az előleg felhasználásával.
Hévinvest Rt	2016	38245	A tervezett projekt sikeres megvalósítása érdekében van szükség az előleg igénybevételére. A projektfolyamatok finanszírozása előleg nélkül veszélyeztetné a folyamatos működést. A likviditás teljes mértékben fent tartható az előleg felhasználásával.
Hévinvest Rt	2017	83691	
Hévinvest Rt	2018	90891	
Hévinvest Rt	2019	12147	
ÖSSZESEN:		729922	

**A kutatáshoz beszerzésre kerülő K+F gépek, eszközök:**

Szállodánként:

10 db ABPM készülék központi kiértékelővel

10 db Holter EKG periféria, mely a DE Holter rendszeréhez csatlakozik -80 fokos hűtőszekrény

Folyékony nitrogénnak töltött vérminta szállító készülék

1 db Echocardiograph,



Egyetem részére:

5 db ABPM készülék központi kiértékelővel

5 db Holter EKG periférim, mely a DE Holter rendszeréhez csatlakozik -80 fokos hűtőszekrény

Folyékony nitrogénnak töltött vérminta szállító készülék

**A projekt sikeres megvalósításához feltétlenül szükség van TQM (Teljes körű minőségirányítási rendszer) rendszer bevezetéséhez és folyamatos működtetéséhez.**

A TQM egy felülről építkező, a minőség megvalósításában a vezetői elkötelezettség elsődlegességét hangsúlyozó, a szervezet összes résztvevőjének együttműködésén alapuló minőségirányítási rendszer, amely a termék minőségét és a vevők igényeinek kielégítését helyezi a középpontba, emellett a cég eredményességét, a szervezet tagjainak és a társadalom hasznát is célkitűzésként kezeli.

Egy jól működő, TQM szerint felépített Teljes Minőségirányítási Rendszer elősegíti a vevői igények kielégítését és a vevők elégedettségének elérését, az előállított termék folyamatos minőségfejlesztését a termék tervezésétől a folyamatok felügyeletéig, a szervezet hatékony működését, az erőforrások kihasználását, maximalizálását, a cég gazdaságos, hatékony és eredményes működését valamint a szervezet tagjainak és a társadalom hasznának érvényesülését

Vállalkozás az általa igénybe kívánt venni szolgáltatások nyújtóit amennyiben az közbeszerzésre kötelezett az egyszerűsített közbeszerzés előírásainak megfelelően választja ki. Azonban minden esetben a döntést több árajánlat és referenciamunkák bekérését követően, szakmai és gazdaságossági szempontok alapján hozza meg. A szolgáltatások tartalmát és a szolgáltatóval kapcsolatos elvárásait a lehetséges partnereknek kipostázza, közülük a legkedvezőbb árajánlatot tevővel köt szerződést. Ennek értelmében a közreműködő vállalkozások jelenleg még nem ismertethetőek, nem kerültek kiválasztásra.

### 1.5 Kapcsolódás az Európai Közösség projektjeihez

TÁMOP-4.2.1.D-15/1/KONV-2015-0004

*Tudásgazdaságra építő, kreatív város-, és térségfejlesztés megalapozása a Debreceni Egyetem képzési és tudományos kapacitására építve felsőoktatási szolgáltatások kiterjesztése Kisvárda térségére*

A jelen pályázatban foglalt fejlesztési- kutatási projekt nem csatlakozik a konzorciumi tagok egyéb projektjeihez.

**1.6 A pályázó szervezetek és személyek szakmai tevékenységének bemutatása**

Meghatározó személy (név, minősítés)	Konzorciumi tag (sorszám)	Feladatok (sorszám, munkaterv szerint)	Ráfordított idő (nap)
Dr. Szilvássy Zoltán, MTA doktora	Debreceni Egyetem, 1.	1;2;6/1-5;10;11	786
Dr. Kovács Péter, MTA doktora	Debreceni Egyetem, 1.	3;4;5;7;8;9;10;11	786
Dr. Belinszky Katalin, MD.PhD	KEKIF	1;2;6/1-5;10;11	786
<b>Egyéb a kutatásban részt vevők összevontan:</b>		<b>Egyéb közreműködő K+F</b>	
		Posztdoktor	1000
		PhD hallgató	1000
		K+F munkakörben pályakezdő	1200
		Technikus	800
		<b>Összesen:</b>	6358
		<b>Teljes munkaidőre átszámított kutatói létszám:</b>	10





### 1.7 Projekt menedzsment bemutatása

A projekt megvalósításához szükséges menedzsment konzorciumi irányító testület (IT) formájában működik. Az irányító testület elnöke a pályázó intézmény (KEKIF) szakmai vezetője, illetve a pályázó intézmény adja a konzorcium gazdasági vezetőjét. A másik két ipari partner 1-1 tagot delegál az IT tagok közé. A Debreceni Egyetemet Dr Szilvássy Zoltán képviseli, aki egyben a projektért felelős tudományos vezető. Az említetteknek megfelelően az IT 5 tagú. Az irányító testület 3 havonta ülészik rendszeresen. Az üléseken a projektért felelős tudományos vezető rövid szakmai beszámolót tart, melyhez írásos anyagot mellékel. A szakmai beszámolót a gazdasági vezető pénzügyi beszámolója követ, melyhez szintén írásos anyag társul. A döntéshozatal egyszerű többségi szavazás formájában történik. Az IT elnökének vétőjoga van.

A munkafolyamatok minőségbiztosítását külső megbízás révén professzionális minőségbiztosító cég bevonásával kívánjuk megvalósítani.

#### Hasznosítás:

A hasznosítás első lépése a jelenleg ismert és más célra már alkalmazott gyógyhatású anyagok és eljárások standardizált, orvosilag ellenőrzött alkalmazásából áll a konzorciumi tagok telephelyein. Az eljárások iparjogi védetősége esetén (új eljárások, ismert anyagok új indikációi, márkánév) a felhasználás licenc szerződések keretében kiterjeszhető.

A nem gyógyszeres beavatkozásokkal végzett egészségmegőrző tevékenység iránt általános és tartós piaci igény mutatkozik, melyet túlnyomó részben a nem-, vagy kevésbé ellenőrzött termékekkel és szolgáltatásokkal elégítenek ki. Az ilyen eljárások egy része nem hatásos, nem ritka azonban az sem, hogy ezek a módszerek az egészségre veszélyesek. A fizetőképes vásárlók többsége ezért igényli és megfizeti a „márkázott” szolgáltatásokat. Jelen esetben a márkázottságot az orvosi ellenőrzöttség és a hatósági engedélyek megléte testesíti meg, mely egybeépül a szolgáltató jó hírnevével. .



**A Metabolikus betegségek termál terápiával történő gyógyításának működési keretei: Termál klaszter innovációs miliő.**

Az Észak-alföldi Termál Klaszter Egyesület 2005. szeptember 22-én alakult meg 18 alapító taggal. Az Egyesület az Észak-alföldi régió területén működő termál- és gyógyturizmusban érintett természetes- és jogi személyek, illetve jogi személyiséggel nem rendelkező gazdasági társaságok együttműködésére jött létre.

Legfőbb célja, hogy elősegítse a termál- és gyógyturizmus érdekeltjeinek aktív részvételével az Észak-alföldi régió termál-, és gyógy-idegenforgalmának fejlődését, továbbá kezdeményezésekkel, javaslatokkal kívánja segíteni a termál- és gyógyturizmus résztvevőit. Ennek érdekében információs és egyeztető fórumot működtet, állásfoglalásokat készít a szakmapolitikai termálügyek megoldására és közreműködik a térség megyéinek turisztikai szempontú fejlesztési feladatainak összehangolásában is.

Fontos célkitűzése, hogy tevékenységének eredményeként bővüljön a helyi turisztikai kínálat. Ezt szolgálják a rendszeres tapasztalatcserék és tanulmányutak mellett a különböző kiadványok, reklámanyagok is, de a társaság részt vállal szakmai- és továbbképzések szervezésében is. A klaszter kiemelt feladata az is, hogy párbeszédre hívja az ágazat valamennyi szereplőjét, a tevékenységben érdekelt hazai és külföldi szervezeteket, intézményeket, szövetségeket, önkormányzatokat és gazdasági vállalkozásokat.

2013-ban egy egyedülálló kezdeményezés vette kezdetét – illetve még jelenleg is folyik, mivel a módosított Alapszabály elfogadása megtörtént, viszont a hivatalos folyamat még nem fejeződött be –, ugyanis az Észak-Alföldi Termál Klaszter „fuzionált” a Termál-Egészségipari Klaszterrel. Tekintettel arra, hogy a régió ezen két klasztere tevékenységeikben egyre inkább közelítettek egymáshoz, a menedzsment szervezetek vezetői, illetve a Klaszterek meghatározó cégeinek képviselői fejében megfogalmazódott egy egységes klaszter létrehozása. Így a két, maga területén egyaránt elismert klaszter „egyesült”, a klaszter-prioritások, melyek egy terület köré összpontosultak egy, a régió meghatározó Klaszterében, egymást kiegészítve és egymást segítve jutnak szerephez az új együttműködésben. Közössé vált az irány, egységes keretet teremtve így mind a turisztikai, illetve az egészségipari, mind pedig a környezettudatos elképzeléseknek.



A Hajdú-Bihar Megyei Konceptióban (2014-2020 közötti időszakra vonatkozóan), az egyik kiemelt stratégiai terület: a „Debrecen, az életerős város, mint a Kárpát-medence egészség és innováció fővárosa” kialakítása. Melynek kapcsán a cél, hogy magas hozzáadott értékű beruházások, illetve a kulcságazatokban kutató-innovációs központok jöjjenek létre, kapcsolódva többek között a termál, egészségipar, egészséges élelmiszer és környezetvédelmi – geotermikus alternatív módszerek kidolgozásához – témákhoz. Ezen stratégiához szervesen illeszkedik az Észak-alföldi Termál Klaszter következő évekre kidolgozott célrendszere, melyet a következőkben részletesen bemutatunk.

A klaszter jövője szempontjából szintén jelentős befolyással bír, hogy jelenleg folyik a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum és a Kenézy Gyula Kórház fúziója is, ami szintén az előbb említett célok megvalósítását támogatja a decentralizálódással.

A régió városainak és a megyéinek stratégiai céljait ismerve, már elindultak a tárgyalások a vezetők között. A stratégiák összeállítói, a tervezési szakaszban már megkérték az elismert szakmai együttműködés hírében álló Észak-alföldi Termál Klaszter szakmai anyagait és egyeztettek a vezetőkkel a különböző fórumokon. Továbbá a megvalósítás érdekében már 2013-ban elindultak a régió meghatározó, az adott területhez kapcsolódó klaszterei közötti egyeztetések a stratégiák megvalósítása érdekében. Így a Pharmapolis Debrecen Innovatív Gyógyszeripari Klaszter, a Magyar Sport és Életmód Fejlesztő Klaszter, illetve - az egyesülés után létrejövő - Észak-alföldi Termál Klaszter között.

Ezen jövőbeni irányvonalak mentén alakultak ki az Észak-alföldi Termál Klaszter projektötletei is, amelyek a megyei stratégiai cél (Debrecen, mint egészség és innováció főváros) megvalósulását is támogatja. Ugyanakkor nem csak az Észak-alföldi régióban, hanem az egész Kelet-Magyarországon egyedülálló, ez a termálvízre épülő szakmai csoportosulás, melynek együttműködéseit mindenképpen a teljes Kelet-Magyarország területére ki kívánjuk terjeszteni.

A következő évek elképzeléseit szolgálják, a tagok között elindult fejlesztések, mind szálláshelybővítést, mind szolgáltatásbeli oldalt vizsgálva. Napjainkban a termálvízzel kapcsolatos szolgáltatások fejlesztése, az egészségturisztikai célokat is figyelembe véve kerül kialakításra. A térség vendégforgalmának növelése érdekében mindenképpen kiemelt cél olyan gyógyászati és egészségügyi szolgáltatások nyújtásának kidolgozása, mely a külföldi fizető betegektől is színvonalat jelent. Ezzel párhuzamosan természetesen a szálláshelyek színvonalainak fejlesztése és az infrastruktúra fejlesztése is a térség jövőképeinek része.

A Klaszter célja egy alföldi SPA „Termálút”, mint turisztikai termék létrehozása, melynek során a megfelelő minősítéssel rendelkező termálfürdőket, helyi gasztronómiai és egyéb turisztikai attrakciókkal, programokkal összefűzve, „csomagként” vehetnek majd igénybe a pihenni vagy gyógyulni vágyó hazai és



külföldi vendégek. A „Termálút” megjelenésével egy teljesen új produktum jelenik meg a turisztikai piacon, segítve ezzel a térség termál-, gyógy és egészségügyi szolgáltatóit, illetve a kapcsolódó attrakciókat. A nemzetközi turisztikai értékesítésben egy egységes megjelenés, fellépés nagyobb lehetőségeket teremt, mint egy-egy önálló kezdeményezés.

Ugyanakkor az Észak-alföldi Termál Klaszter fókusz területein a működésének elmúlt 8 évében „termálvíz hasznosítása” elsősorban gyógyászati, illetve turisztikai céllal történt, a geotermikus energiahasznosítás kevésbé volt jellemző. Az igény és a lehetőség az elmúlt 12 évben találkozott egymással, a mindennapi életben és a klaszteren belül is. Olyan megkeresések történtek, melyek a tagjainknak számos lehetőséget teremtettek a termálvíz, mint megújuló energia hasznosításával, felhasználásával kapcsolatosan. Továbbá a klaszter tagjaiként a Debreceni Egyetem és néhány környezetvédelemmel foglalkozó klasztertag is azzal a javaslattal élt a klaszter irányába, hogy közös együttműködések keretében dolgozzunk ki termálvíz-hasznosítással és kutatás-fejlesztéssel kapcsolatos projekteket. A kutatóink fejében már évek óta kidolgozás alatt van egy komplex, a termálvíz hőtartalmát is hasznosító felhasználási eljárás, amit jelen stratégia projektötletei között be is mutatunk.

A Termál-Egészségipari Klaszterrel történt fúzió által, illetve hogy a közelmúltban egyre többen ismerték fel, hogy igazi sikereket elérni együttes fellépéssel lehet, tagjaink száma 47-re bővült. A klaszter tagjai között vannak kis- és középvállalkozások (továbbiakban: KKV-k), önkormányzatok, önkormányzati tulajdonú cégek, illetve olyan szolgáltató cégek, amelyek segítik egyfelől a klaszter munkáját és érvényesülését (lásd: pályázatíró, informatikai, kivitelező cégek, stb.), másfelől pedig erősítik a környezettudatos gondolkodást (lásd: NNK, akik környezetvédelemmel, termálvíz minőség mérésével, K+F laboratóriumi munkákkal foglalkoznak).

A KKV tagok – az önkormányzati tulajdonúakkal együtt:

- Aqua Soft 2004 Kft.
- Berek-Víz Kft.
- Herpály-Team Építőipari és Szolgáltató Kft.
- Hotel Nagyerdő Kft.
- Jászapáti Városüzemeltető Kft.
- Nagykun Víz- és Csatornamű Kft.
- Püspökladányi Városüzemeltető Kft.



- Termál Hotel Balmaz Hotel Balmaz Kft.
- Hotel Korona Hotel Korona Kft.
- Made in.hu Produkciós Iroda Kft.
- Kumánia Gyógyfürdő Kft.
- Hotel Atlantis\*\*\*\*superior K.V. Ingatlan Kft. K. V. Ingatlan Befektetési és Forgalmazási Kft.
- KATKER 2005 Kft.
- EURÓPA TERV Kft.
- NNK Környezetgazdálkodási, Számítástechnikai, Kereskedelmi és Szolgáltató Kft.
- Pipelife Kft.
- Dryvit Profi Bt.
- Polgári Kft.
- Hernadvölgyi Kft.
- UNITED-IMPEX Kft.
- Geotherm Üdülő Kft.
- Mezőtúr Iparipark Kft.
- Földes Therm Energetikai Kft.
- Községi Önkormányzati Fürdő és Gyógyászati Központ
- Balmazújvárosi Városgazdálkodási Nonprofit Közhasznú Kft.
- Hajdú-Bihar Megyei Fejlesztési Ügynökség Nonprofit Korlátolt Felelősségű Társaság
- INNOVA Észak-Alföldi Regionális Fejlesztési és Innovációs Ügynökség Non-profit Kft.

B, Nagyvállalat:

- Debreceni Gyógyfürdő Kft.
- HUNGAROSPA Hajdúszoboszlói Gyógyfürdő és Egészségturisztikai Zrt.
- Hunguest Hotel Béke, Hunguest Hotels Zrt.



- Magyar Turizmus Zrt.
- Sóstó-Gyógyfürdők Szolgáltató és Fejlesztő Zrt.
- Toma-Bau Zrt.
- Hajdúböszörményi Városgazdálkodási Kft. Bocskai Strand- és Termálfürdő

B, intézményi tagok:

- Debreceni Egyetem
- Szatmár-Beregi Kórház és Gyógyfürdő Nonprofit Kft.
- VITKA Nonprofit Kft.

C, önkormányzatok:

- Hajdú-Bihar Megyei Önkormányzat
- Hajdúnánás Városi Önkormányzat
- Jász-Nagykun Szolnok Megyei Önkormányzat
- Jászárokszállás Város Önkormányzata
- Jászberény Város Önkormányzata
- Kisújszállás Város Önkormányzata
- Martfű Város Önkormányzata
- Nagykálló Város Önkormányzat
- Nyírbátor Város Önkormányzata
- Polgár Város Önkormányzata

Bár a klaszter tagsága mind a hazai KKV, intézményi és önkormányzati szektor tekintetében imponáló, a jövőben a klaszter management tevékenységet erősíteni kívánjuk, mivel a klaszter tagok további bővülésére számítunk, és a klaszter tevékenységének összetettsége megkívánja a menedzsment Kft. sokrétűségét.



Az Észak-Alföldi Termál Klaszter, mint működő klaszter, az elmúlt 5 évben több állami támogatásból megvalósított projektje volt:

A pályázat benyújtásának dátuma	Pályázat megnevezése	Pályázat azonosítója és címe	Támogatási szerződés dátuma	Elnyert támogatás összege
2005. 12. 19.	<b>2005. évi Baross Gábor Program</b>	<b>EA_KLAS_05-TERM1122</b> – „Innováció a gyógy- és termálturizmus fejlődéséért – Az Észak-alföldi régió termálvizének innovatív hasznosítása a turizmus és a gyógyászati együttműködésében”	2006. 05. 24.	20 240 000,- Ft
2006. 03. 09. (befogadás)	<b>2006. évi TRFC</b>	<b>EA-2382/2006</b> - „Vizuális barangolás az Észak-alföldi Termál Klaszter fürdőiben – Az egyesületi tagok fürdőinek hatékony marketingjét elősegítő film elkészítése”	2006. 10. 26. módosítás: 2007. 11. 27.	700 000,- Ft
2006. 09. 07.	<b>2006. évi Baross Gábor Program</b>	<b>EA_KAPC_06-HUROTUR7</b> – „Nemzetközi egészségturisztikai konferencia és szakkiállítás szervezése az innováció jegyében”	2007. 07. 23.	3 000 000,- Ft
	<b>Önkormányzati és Területfejlesztési Minisztérium Turisztikai Célelőirányzat</b>	<b>2008-TU-ÉAL-3-08-04-9</b> „Spa & Wellness az Észak-alföldi régióban – A forró arany nyomában...” című egészségturisztikai kiadvány javított utánnomása	2008.12.17.	1.105.000,- Ft
2008. 04.14.	<b>Önkormányzati és Területfejlesztési Minisztérium Turisztikai Célelőirányzat</b>	<b>2008-TU-ÉAL-2-08-04-15</b> II. Thermal & Wellness Egészségturisztikai Vásár és Konferencia szervezése	Nem kötöttük meg a támogatási szerződést	1.250.000,- Ft



2008.03.26.	<b>NCA Civil szervezetek működésének támogatása</b>	<b>NCA-EA-08-0457</b> Az Észak-alföldi Termál Klaszter Egyesület működésének támogatása	2008.09.04.	400.000,- Ft Árfolyam: 237,03 Ft 1.687,55 €
2008.04.	<b>NCA Civil szervezetek szakmai tanulmányútjának támogatása</b>	<b>NCA-CIV-08-D-P-0087</b> Az Észak-alföldi Termál Klaszter tanulmányútja a Dél-alföldi Termál Klaszter tagszervezeteihez az Alföld Spa együttműködés jegyében	2008.10.20.	400.000,- Ft Árfolyam: 231,19 Ft 1.730,18 €
2008.08.29.	<b>Észak-alföldi Operatív Program</b>	<b>ÉAOP-1.1.2-2008-0009</b> Termál-innováció az Észak-alföldi régióban – Az Észak-alföldi Termál Klaszter menedzsment szervezetének megerősítése	2009.08.10.	Teljes projekt költség: 86.549.528,- Ft = 279.896,28 €  Teljes támogatás: 48.001.540,- Ft = 155.234,26 €  Ebből a Klaszterre eső projekt költség: 15.555.660,- Ft = 50.306,13 € Támogatás: 11.545.230,- Ft = 37.336,62 €
2009.02.24.	<b>NCA Civil szervezetek működésének támogatása</b>	<b>NCA-EA-09-0154</b> Az Észak-alföldi Termál Klaszter Egyesület működésének támogatása	2009.07.29. (körül)	400.000,- Ft Árfolyam: 281,56 Ft 1.420,66 €





2010.03.02.	<b>NCA Civil szervezetek működésének támogatása</b>	<b>NCA-EA-10-0721</b> Az Észak-alföldi Termál Klaszter Egyesület működésének támogatása	2010.07.20.	350.000,- Ft Árfolyam: 275,34 Ft 1.271,16 €
2011.	<b>HU-RO Magyarország -Románia Határon Átnyúló Együtműködési Program 2007-2013</b>	<b>HURO / 0801 / 022 Public.com</b>	2011.10.10.	magyar total costs: 76.045 EURO román total costs: 248.793 EURO összesen: 324.838 EURO
2011.	<b>HU-RO Magyarország -Románia Határon Átnyúló Együtműködési Program 2007-2013</b>	<b>HURO 1001/239/2.1.2. „CLUSTERHOOD”</b>	2012. március	magyar total costs: 38.867,96 EURO román total costs: 4260 EURO összesen:43.127,97 EURO
2013.03.18.	<b>2013. évi TÁMOP program</b>	<b>TÁMOP-1.4.1-12/1-2013-0447</b> „Hátrányos helyzetű alkalmazott felvétele és alkalmazása az Észak-alföldi Termál Klaszter Egyesületben”	folyamatban, támogatást nyert	4 532 829 Ft
2013. 09. 13.	<b>Visegrádi Négyek Pályázat</b>	<b>„Visegrádi Négyek” Study tour, website, workshop</b>		

2009-ben nyert támogatást a klaszter menedzsment szervezet létrehozására, mely azóta is működik.



A klasztermenedzsment szervezet működését segítő, illetve a tagok számára is hasznos elképzelések megvalósítása céljából számos támogató tevékenység megvalósítását tervezünk. Többek között egy komolyabb honlap fejlesztést is, amelyen keresztül lehetővé tennénk egyfelől a belső kommunikációt a tagok között, a projekt ötletek generálását, a projekt csapatok kialakítását és működtetését, továbbá a klaszter honlap folyamatos aktualizálását és a tagokkal kapcsolatos adminisztratív adatközlési kötelezettség feltöltését is. Ezen vállalatirányítási rendszerszerű működés kialakítása nagyban megkönnyíthetik a tagok közös munkáját, illetve akár a legkezdetlegesebb együttműködések dokumentálására is lehetőség adódhatna így. Az elképzelések között szerepel az is, hogy tárgyalások kezdődjenek a régió egy kiemelt pénzügyi szolgáltatójával, hogy a klaszter tagjainak egy egyedi pénzügyi csomagot állítsanak össze, a pályázatok és egyéb finanszírozás céljából.

Továbbá céljaink között szerepel egy kibővített klaszter menedzsment szervezet létrehozása, amelynek szolgáltatásával a klasztertagok mind tudásban, piaci pozícióban, információban plusz szolgáltatásokat kaphassanak.

2013 júliusában a klaszter menedzsment cég a Hajdú-Bihar Megyei Kereskedelmi és Iparkamara Nonprofit Gazdaságfejlesztő Szervezetek Székházába költözött, amely lehetőséget teremt igazán magas színvonalú klasztertalálkozók, üzleti fórumok, B2B találkozók, workshopok, konferenciák megszervezésére és megtartására.

A 2005 óta működő Észak-alföldi Termál Klaszter Egyesületben a fluktuáció nem jellemző, ez is tükrözi azt, hogy ez az együttműködési forma egy erős gazdasági szereplőnek tekinthető a térségben.

## 2.1 Tevékenység

A klaszter legfontosabb tevékenységei:

- a termál- és gyógyturizmus résztvevői érdekeinek megfogalmazásának elősegítése kezdeményezésekkel, javaslatokkal,
- a termál- és gyógyturizmus szakmai kérdéseiről információs és egyeztető fórum működtetése,
- a szakmapolitikai termálügyek megoldására állásfoglalások készítése,



- közreműködés a régió megyéinek, kistérségeinek turisztikai szempontú fejlesztési feladatainak összehangolásában,
- a helyi turisztikai kínálat bővítésének, minősége javításának elősegítése, közreműködés ennek értékesítésében, ennek érdekében tapasztalatcserék, tanulmányutak szervezése, kiadványok, reklámanyagok megjelenítése,
- kapcsolattartás és együttműködés a tevékenységben érdekelt hazai és külföldi szervezetekkel, intézményekkel, szövetségekkel,
- kapcsolattartás az érdekelt önkormányzatokkal, gazdasági vállalkozásokkal,
- a termál- és gyógyturizmus területén a képzések, továbbképzések szervezésének kezdeményezése,
- egészségmegőrzés, betegségmegelőzés, gyógyító és egészségügyi rehabilitációs tevékenység, mely közhasznú tevékenység
- egészségipari kutatásokhoz történő preklinikai és klinikai vizsgálatok megszervezése és lebonyolítása, az eredmények kiértékelése,
- egészségipari kutatásokhoz szükséges anyagok és eszközök gyártása, az Egyesület tagjai számára szükséges géppark megteremtése, biztosítása,
- egészségipari és biotechnológiai kutatások,
- a megfelelő hazai és nemzetközi szabványok szerinti munkakörülmények biztosítása, minőségbiztosítás,
- innovatív kutatásokban való közös részvétel,
- az Egyesület céljait szolgáló közös pályázatok, projektek kidolgozása, amelyek a hazai programok elvárásainak megfelelően készülnek, valamint az Európai Unió keretprogramjaiban megadott ajánlásokat követik,
- az Egyesület tevékenységéhez kapcsolódó, támogató szoftver kifejlesztése,
- egyéb egészségipari, továbbá health és wellness piachoz kapcsolódó szektorok klasztereivel való együttműködés (gyógyszeripari, élelmiszeripari, sport, orvos műszeripari),
- egészségmegőrzés, betegségmegelőzés, gyógyító és egészségügyi rehabilitációs tevékenység, mely közhasznú tevékenység
- kapcsolódó közfeladat: a lakosság egészségi állapotának javítása, a jobb életminőség elősegítése, az egészségkárosító környezeti, társadalmi és egyéb hatások elleni fellépés /az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvény 144. § (1) –(2) bekezdés/



- környezetvédelem, mely közhasznú tevékenység kapcsolódó közfeladat: helyi környezet- és természetvédelem /Magyarország helyi önkormányzatairól szóló 2011. évi CLXXXIX törvény 13. § (1) bekezdés 11. pont/

### Iparágak, szegmensek, fókusz területek

Iparág	Szegmens	Fókusz terület
S - Egyéb szolgáltatás	96 Egyéb személyi szolgáltatás	96.04 Fizikai közérzetet javító szolgáltatás

- Az Észak-alföldi Termál Klaszter legfőbb tevékenységei a gyógy-, termál- és egészségügyi szolgáltatásokhoz kapcsolódnak, tekintve hogy alapító klasztertagjai az Észak-alföldi régió nagyobb fürdőhelyei (Debreceni Gyógyfürdő Kft., HUNGAROSPA Hajdúszoboszlói Gyógyfürdő és Egészségturisztikai Zrt. és a Sóstó-Gyógyfürdők Szolgáltató és Fejlesztő Zrt.), akik fizikai közérzetet javító szolgáltatásokat (fürdő szolgáltatás, masszázs, frissítő, relaxáló masszázsok, és képesítéshez nem kötött fizikai közérzetet javító szolgáltatás) nyújtanak a vendégeik számára. A klaszter legfontosabb feladata a tagok közötti gazdasági és társadalmi együttműködés kialakítása, melynek eredményeként a klaszter tevékenysége növeli a résztvevők gazdasági teljesítményét, pozitív hatást gyakorol az innovációra és versenyképességre, a szaktudás- és információáramlásra, valamint a hosszú távú üzletdinamikára. Ennek érdekében folyamatosan szőjük azt a kommunikációs hálót, amely lehetővé teszi a horizontális kapcsolatok kiépítését a tagok közötti kölcsönös bizalom megteremtésére alapozva.

További célunk a gazdasági környezet feltérképezése és stabilitásának biztosítása, mely megfelelő alapot teremt új projektek generálásához, innovációs programok valamint technológiai transzfer támogatásához. Ennek hozadékeként klaszterünk tagjai egyre fejlettebb, színvonalasabb termelési tényezőkhöz jutnak mind az infrastruktúra, mind a humán tőke tekintetében, valamint hozzáférnek olyan K+F eredményekhez, melyek az intézményi tagok, egyetemek által jutnak el a klaszterszervezethez. Nem elhanyagolható a személyes kapcsolatok jelenléte a klasztertagok között, mivel ezek kiváló táptalajként szolgálnak az innovációs ötletek születéséhez, folyamatok beindításához.

A jelenlegi gazdasági helyzetben fokozott figyelmet fordítunk az uniós és hazai források, támogatások felkutatására, pályázati együttműködések szervezésére, valamint a pályázatok megvalósításának elősegítésére.



Céljaink elérése érdekében a menedzsment szervezet műszaki, szakmai és kommunikációs háttérrel ad, valamint marketing-, üzletviteli és egyéb tanácsadást biztosít a tagság számára.

## 2.2. Struktúra

A klaszternek a megalakulása óta a taglétszáma 18-ról 47-re nőtt, ebből 10 önkormányzat, 30 hazai KKV és 7 intézményi tag csatlakozott. A klaszter menedzsmentet ellátó szervezet a SPA Klaszter Kft, amelynél a klaszter menedzsmenti teendőket Gurzó Andrea látja el.

Elődleges kibocsátó a klaszteren belül 9 tagvállalat, amelyek a termál területen fürdőzéshez kapcsolódó szolgáltatásokat nyújtanak a piacon. A fenti tevékenységeket az alábbi vállalatok látják el:

- Berek-Víz Kft.
- Debreceni Gyógyfürdő Kft.
- Hotel Nagyerdő Kft.
- HUNGAROSPA Hajdúszoboszlói Gyógyfürdő és Egészségturisztikai Zrt.
- Hunguest Hotel Béke, Hunguest Hotels Zrt.
- Jászapáti Városüzemeltető Kft.
- Magyar Turizmus Zrt.
- Nagykun Víz- és Csatornamű Kft.
- Püspökladányi Városüzemeltető Kft.
- Sóstó-Gyógyfürdők Szolgáltató és Fejlesztő Zrt.
- Hajdúböszörményi Városgazdálkodási Kft. Bocskai Strand- és Termálfürdő
- Termál Hotel Balmaz Hotel Balmaz Kft.
- Hotel Korona Hotel Korona Kft.
- Kumánia Gyógyfürdő Kft.
- Hotel Atlantis\*\*\*\*superior K.V. Ingatlan Kft. K. V. Ingatlan Befektetési és Forgalmazási Kft.
- Geotherm Üdülő Kft.



Belső szolgáltató vállalként több cég végzi tevékenységeit, így pályázatíró, informatikai, kivitelező és környezetvédelmi cégek (lásd: NNK, akik környezetvédelemmel, termásvíz minőség mérés, K+F laboratóriumi munkákkal foglalkoznak).

A fenti szereplőkön kívül még jelentős szerepet kap a Debreceni Egyetem, mint felsőoktatási intézmény, amely mind kutatási projekteken keresztül vesznek részt a klaszter munkájában.

### 2.3. Működés

A klaszter management szervezet funkcióját a SPA Klaszter Korlátolt Felelősségű Társaság látja el, a klasztermanager, Gurzó Andrea. A klaszter legfelsőbb állásfoglaló intézménye bármely, a klasztert érintő kérdésben, a Klaszter Közgyűlés. A közgyűlésen minden tag részt vehet, véleményt nyilváníthat, és befolyásolhatja a legmagasabb szintű állásfoglalást, a Közgyűlési állásfoglalást. A Klaszter Közgyűlés megtartható személyes részvétellel, illetve elektronikus támogatással.

A klaszter a megalakításakor egységes tömörülés, később azonban a klaszter tagok különböző projektek megvalósítására klaszter munkacsoportokat hozhatnak létre a saját belátásuk és döntésük szerint ágazati, területi, személyi, vagy bármi más alapon.

A klaszter operatív munkáját a Klaszter Munkaszervezetének vezetője szervezi és támogatja.

A Klaszter Közgyűlés összehívását a tagok kezdeményezhetik a Klaszter Munkaszervezet vezetőségéhez intézett kérésével, valamint a Klaszter Munkaszervezetnek vezetője. A közgyűlés a tárgyalt témában vita után nyílt szavazáson a jelenlévők egyszerű többsége által megszavazott állásfoglalást hozza. Elektronikus közgyűlésen az állásfoglalás az elektronikus leadott szavazatok többsége alapján születik. A közgyűlést az elnök vagy a résztvevők többsége által megválasztott más klaszter tag vezeti le. A közgyűlés szervezése, a jegyzőkönyvvezetés, a technikai lebonyolítás a Klaszter Munkaszervezet vezetőjének feladata.

A Klaszter Közgyűlés évente egyszer összehívásra, a Közgyűlés összehívását a Klaszter Munkaszervezetének vezetője kezdeményezi.



Minden közgyűlési, vagy bizottsági állásfoglalás a tagok számára nyilvános és azt azonnal közzé kell tenni elektronikus úton. Az állásfoglalások meghozatalakor az állásfoglalók dönthetnek úgy is, hogy az a külvilág számára is nyilvános.

### **Tagfelvétel**

A klaszter tagja az a természetes vagy jogi személy lehet, amely belépési szándéknyilatkozatát a Klaszter Munkaszervezete elfogadja. A felvételre jelentkezőt a Klaszter Munkaszervezete vizsgálja, szükség esetén Közgyűlési állásfoglalást kér. A Belépni szándékozó Partner tagsági viszonya a döntés időpontjára visszaható hatállyal, a Belépési Szándéknyilatkozatra rávezetett Elfogadó záradék aláírásával keletkezik. Ezáltal a klaszter teljes jogú tagjává válik. A klaszter tagjai a tagjegyzékben és az adatbázisban róluk nyilvántartott információkban bekövetkezett változásokat, a változást követően 1 hónapon belül bejelentik.

### **Tagsági viszony megszűnése**

- a.) a természetes személy tag halálával, illetve a nem természetes személy tag jogutód nélküli megszűnésével,
- b.) kilépéssel,
- c.) kizárással,
- d.) az Egyesület megszűnésével.

Kilépését a tag írásban köteles bejelenteni az Elnökségnek. A tagsági jogviszony a kilépésre vonatkozó bejelentés Elnökség általi átvételének időpontjában szűnik meg. A kilépési nyilatkozatot a tag nem köteles indokolni.

Az Elnökség indokolt határozattal az Egyesületből kizárhatja azt a tagot, aki (amely) valamely, az egyesületi tagságból eredő kötelezettségét ismételten vagy súlyosan megszegi; így különösen, ha az Egyesület céljával, szellemiségével vagy az Alapszabállyal össze nem egyeztethető magatartást tanúsít, illetve ha az Alapszabály 12.6. pontjában meghatározott határidőig a tagdíjat nem fizette be.



Tagdíjfizetés elmulasztása miatt kizárásra csak abban az esetben kerülhet sor, ha a tagot ezt megelőzően az Elnökség írásban – a kizárás jogkövetkezményére történő figyelmeztetés mellett – felhívta a teljesítésre, és a tag a tagdíjat a felhívás kézhezvételétől számított 15 napon belül sem fizeti meg az Egyesület részére.

A kizárásról szóló határozat csak abban az esetben hozható meg, ha a határozattal érintett személyt meghallgatták, részére lehetőséget biztosítottak védekezésének előterjesztésére és az enyhítő vagy mentő körülmények ismertetésére.

Az Elnökség kizárásról szóló határozatával szemben a tag a határozat kézhezvételétől számított 8 napon belül, írásban, postai úton vagy személyes benyújtás mellett az Egyesület Közgyűléséhez címzett, de az Egyesület Titkárához benyújtandó fellebbezést terjeszthet elő. Amennyiben a tag fellebbezést nem nyújt be, a tagsági jogviszony a fellebbezésre nyitva álló határidő lejártának napján szűnik meg.

Az Elnökség kizárásról szóló határozatával szembeni fellebbezés esetén a Közgyűlés a soron következő ülésén a kizárásról szóló határozat elleni fellebbezés tárgyában történő döntést köteles napirendjére tűzni. Amennyiben a Közgyűlés az Elnökség kizárásról szóló határozatát helybenhagyja, a tagsági jogviszony a Közgyűlés erre vonatkozó döntésének időpontjában szűnik meg.

#### **2.4. Teljesítmény és gazdaságélénkítő hatás, régióban betöltött szerep**

A klaszter gazdaságélénkítő hatása és foglalkoztatási mutatói kiemelkedőek, ami elősegítheti a vállalatok helyben maradását, illetve a további működő tőke betelepülését. Az "Észak-alföldi Termál Klaszter" a régió, illetve az iparág fejlődésére gyakorolt hatása, továbbá a térségi és tematikus vállalati hálózati formák gazdaság-élénkítő és munkahely-teremtő képessége meghatározó, hisz ezen szakterület meghatározó szereplői, tagjai a klaszternek.

A „Világtrendek a turizmus-iparban” című tanulmány szerint egészségturizmus a turizmus egyik legnagyobb és leggyorsabban fejlődő ága. A modern egészségturizmus legfőbb trendje a komplexitás, mely ma már nem elsősorban a vízről és a vízhez kapcsolódó klasszikus kezelésekről szól, hanem az adott igényhez, problémához tartozó komplex megoldáscsomagokról.





Az egészségturizmus egészséggel kapcsolatos trendjei egyrészt a medical wellness előretörését, másrészt az egészségügyi aspektusok felértékelődését jelentik. Bár a klasszikus gyógyturizmus visszaszorulóban van a wellness terjedő trendjéhez képest, de ez nem vonatkozik a gyógyturizmus egészségüghöz kapcsolódó részére. Ez Magyarország szempontjából a gyógyturizmuson belül versenyelőny, hiszen mind a hagyományok, mind a rendelkezésre álló humán erőforrás terén az ország helyzete jobb, mint a legtöbb versenytársáé.

### **Foglalkoztatás**

A KKV klasztertagok statisztikai létszáma 2187 fő volt 2012-ben, ebből a nemzetközi jelentőséggel bíró fürdők (Debreceni Gyógyfürdő Kft., HUNGAROSPA Hajdúszoboszlói Gyógyfürdő és Egészségturisztikai Zrt., Sóstó-Gyógyfürdők Szolgáltató és Fejlesztő Zrt.) 816 főt foglalkoztatnak. A régió fürdőlétesítményeiben közcélú foglalkoztatás keretében 173 fő dolgozik és 210 fő idényjellegű diákmunkát lát el. A közcélú foglalkoztatás elsősorban a helyi és az országos-regionális jelentőségű fürdők esetében jelentős, mely a turisztikai szezonban jelent többlet munkaerőt az érintett önkormányzatok esetében. A diákmunka leginkább a nemzetközi és az országos-regionális jelentőségű fürdőknél jelenik meg, vélhetőleg a nyelveket jól beszélő diákok foglalkoztatása hasznos segítségnek bizonyul a külföldi vendégek által látogatottabb fürdők esetében.

Nemzetközi fürdők esetén a közcélú munkavégzés nem szerepel, idényjellegű diákmunka a létesítménytől függően jellemző: élményfürdőben jelentősebb létszámmal vannak jelen, míg gyógyfürdőben kevésbé. Elsősorban kisegítő munkát végeznek a diákok, pl. információszolgáltatás, medence-őrés, stb.

Országos, regionális jelentőségű fürdők esetén megjelenik a közcélú munkavégzés, a diákmunka jelentősége csökken. Helyi jelentőségű fürdők esetén a viszonylag mérsékeltebb állandó statisztikai létszám mellett jellemző a közcélú foglalkoztatás, melynek turisztikai szempontból egyik oka a szezonális nyitva tartás. Emellett a helyi munkaerő átmeneti munkához jutásában nyújt segítséget a közcélú foglalkoztatás, melyben a helyi fürdők jelentős szerepet tudnak vállalni a nyári szezonban. A helyi jelentőségű fürdők esetében az idényjellegű diákmunka nem jellemző.

Végzettség szerint elmondható, hogy a fürdőlétesítményben dolgozók túlnyomórészt alap és középfokú végzettséggel látják el az alábbi munkaköröket: pénztáros, fürdőmester, gépész, gyógymasszőr, asszisztens, biztonsági szolgálat, takarítás. Felsőfokú végzettség a létesítmény vezetésében jelenik meg, valamint orvos, gyógytornász munkakörökben. Megállapítható, hogy a régió fürdőlétesítményeiben ellátandó feladatokhoz megfelelő számú és képzettségű munkaerő áll rendelkezésre, mind a működtetést, mind a szolgáltatások nyújtását illetően.



Jelentős tartalékok vannak a régióban a kitermelt és használt termásvíz komplex hasznosítására, a balneológiai célok mellett energetikai, mezőgazdasági hasznosításra, másodlagos felhasználásra, ipari alapanyagok előállítására stb.. Ezen komplex fejlesztések indokolják, hogy az évi 5%-os emelkedést a klaszter vállalni tudja a foglalkoztatás kapcsán, ugyanis nem csak a klaszter által foglalkoztatottak száma fog várhatóan emelkedni, hanem ennek kapcsán a beszállítói tagoké is.

### **Export**

A piaci szereplők forgalmának egy része már ma is az exportból származik: a régió 8 db országos-regionális jelentőségű gyógytényezővel rendelkező településének fürdőlétesítményei az elmúlt évtized bővülő fejlesztési forrásainak köszönhetően széles szolgáltatás-kínálattal, javuló infrastrukturális feltételekkel, bővülő kereslettel, s egyre kiterjedtebb ismertséggel rendelkeznek az egészségturizmus piacán. Az elsősorban hazai látogatók mellett *a nemzetközi fürdőkhöz képest kisebb volumenű, de egyre növekvő, stabilizálódó külföldi vendégkört mondhatnak magukénak*. Bár a klaszter bízik abban, hogy a klaszter tevékenysége és projekttervei folytán egyre több külföldi vendég fordul majd meg régióink termálfürdőiben.

Ezen okokból, illetve az előző foglalkoztatási részben említett komplex fejlesztésekből kifolyólag az évi 5%-os emelkedést a klaszter vállalni tudja az export kapcsán is. Ez maga után vonja a belföldi értékesítés és a mérleg szerinti eredmény esetében is a mutatók 5%-os várható emelkedését.

### **Belföldi értékesítés, mérleg szerinti eredmény**

A klaszter tagjainak utolsó lezárt pénzügyi éve a 2012-es naptári év. Ebben az évben a klaszter KKV tagjai közel 3,2 milliárd forintos forgalmat generáltak.

A klaszter tagjai szolgáltatás jellegű munkát végeznek, nem árrés típusú kereskedelmet, így a 3,2 milliárdos forgalom a hazai fürdőszolgáltatást nyújtó piac KKV szereplőinek vonatkozásában igen jelentős koncentrációnak mondhat. A KEKIF program egyik fontos célkitűzése a kisvárdai termásvíz gyógyvíz minőségének megszerzése „medical claim”-mel alátámasztva, ami mind a KEKIF, mind a klaszter egészségének eredményessége szempontjából fontos lehet.



Az Észak-Alföldi régió jelentős termál- és gyógyvízkinccsel rendelkezik. A régióban 209 db 30°C-nál melegebb vizet adó kút van, ez 16,2%-a a Magyarországon található termálvíz kutaknak. A régió jelenleg működő kútjainak mintegy 40%-a balneológiai célokat szolgál.

Mintegy félszáz fürdőhelye van a régiónak, ebből 29 helyen minősített gyógyvízzel rendelkeznek.

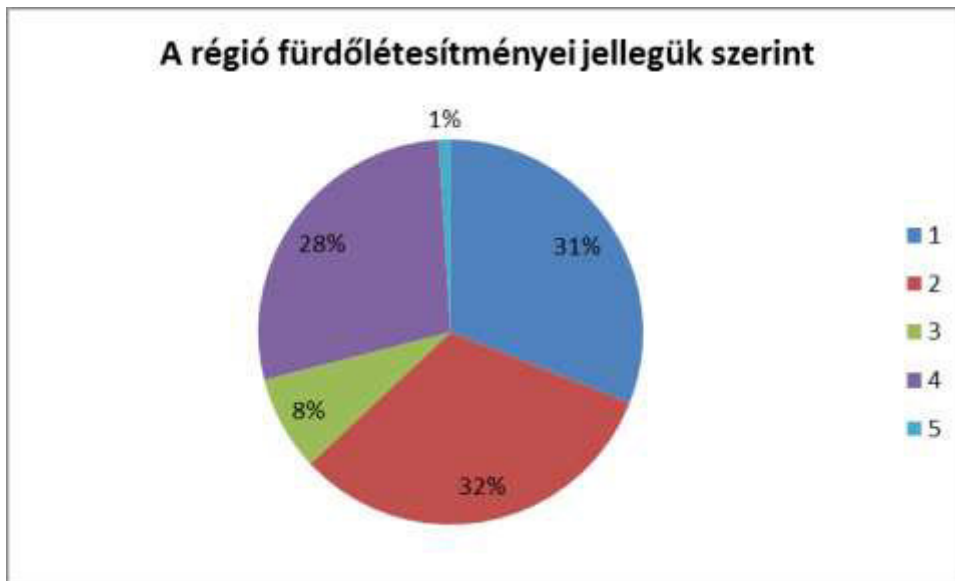
2007-2013 között jelentős, termál-és gyógyvízre alapozott turisztikai fejlesztések történtek a térségben, amelyek eredményeként a régió egészségturisztikai kínálata országos szinten is kiemelkedőnek mondható. Nemzetközileg a hévízi és fővárosi fürdők a legismertebbek, de a leglátogatottabb alföldi fürdő a régióbeli Hajdúszoboszló. A régióban több, külföldiek által is látogatott fürdőhely található (Hajdúszoboszló, Debrecen, Nyíregyháza, Cserkeszőlő). Az Észak-alföldi régió óriási az egészségturisztikai potenciálja, amit a régióban található nagy gyógyászati intenzitású termálvizek, az ország átlagánál fejlettebb, stabilabb egészségügyi intézmények valamint a javuló elérhetőség jelentenek.

Magyarország termálvíz kútjainak 16 százaléka (213 db) a régióban található. A legtöbb kút – 125 – Jász-Nagykun-Szolnok megyében lelhető fel, míg Hajdú-Bihar megye településein 64, Szabolcs-Szatmár-Beregben pedig 24 ilyen kút van. A gyógyászati hasznosítás azonban ennél már jóval szerényebb. A minősített gyógyvízzel rendelkező települések száma 34, közülük három – Debrecen, Hajdúszoboszló és Nyíregyháza – az Országos Gyógyhelyi és Gyógyfürdőügyi Főigazgatóság (OGYFI) országos törzskönyvi nyilvántartása alapján gyógyhely minősítésű.

### **Termék/szolgáltatás csoportok**

A régió 44 településen található fürdőlétesítmény, 28 fürdőben gyógyvíz van, melynek nagy része rendelkezik az Észak-alföldi Termál Klaszter tagsággal. A fürdőlétesítmények jellegét tekintve a termál és a gyógy-jelleg dominál, emellett számos strandfürdő, illetve strandfürdőként is üzemelő gyógyfürdő van, ahol az élményjelleg is megtalálható.

A régió fürdőlétesítményei jellegük szerint



Az utóbbi évek támogatási forrásainak köszönhetően számos létesítmény komplex fejlesztéseket hajtott végre, melynek eredményeképpen a többfunkciós (egyszerre gyógy-, termál-, strand- és/vagy élmény) jellegű fürdők turisztikában betöltött szerepe erősödik.

A régió gyógy- és termálvíz kínálati oldala rendkívül széles spektrumot ölel fel a szolgáltatások, ezen belül a gyógy-szolgáltatások terén. A gyógy-szolgáltatások mellett a wellness, medical wellness, gasztronómiai, sport és egyéb szolgáltatások jelennek meg a régió gyógy- és termálfürdőiben.

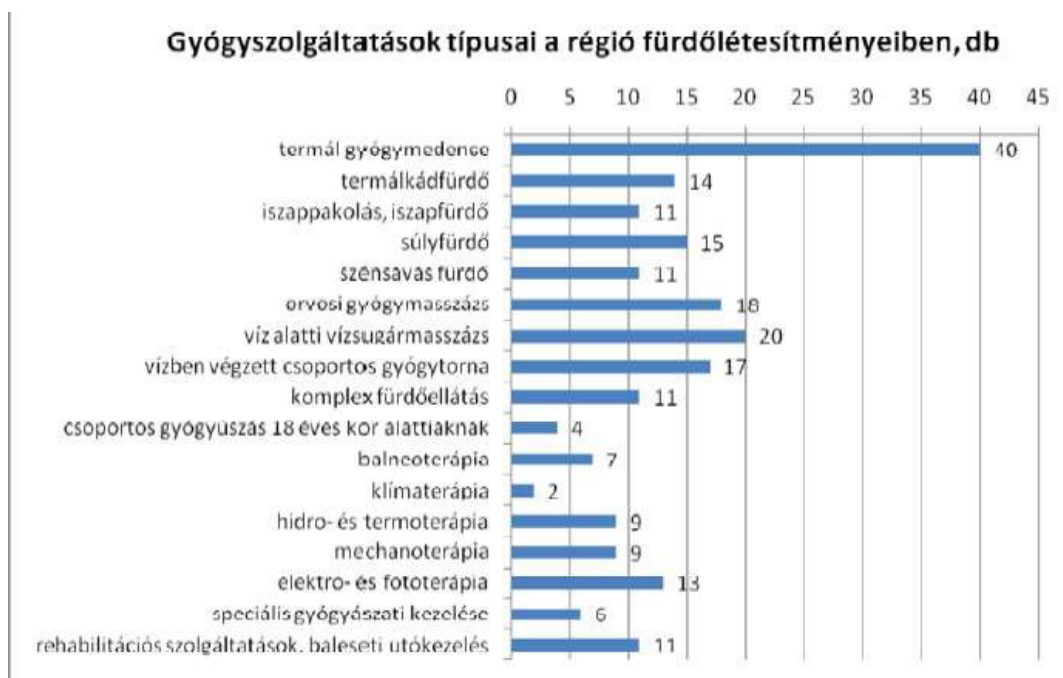
A régió 58 fürdőlétesítménye közül 40 rendelkezik termál gyógymedencével, ami a gyógy-szolgáltatások nyújtása területén alapszolgáltatásnak tekinthető. A fennmaradó létesítmények élményfürdő és strandfürdő kategóriába tartozik.

További jellemző szolgáltatás a víz alatti vízszugármasszázs, az orvosi gyógy-masszázs, vízben végzett csoportos gyógytorna, valamint a súlyfürdő. A gyógy-szolgáltatások legszélesebb skáláját a nemzetközi és az országos-regionális jelentőségű fürdők, valamint a gyógyszállodák biztosítják, melyek így területileg erős koncentrációt mutatnak.

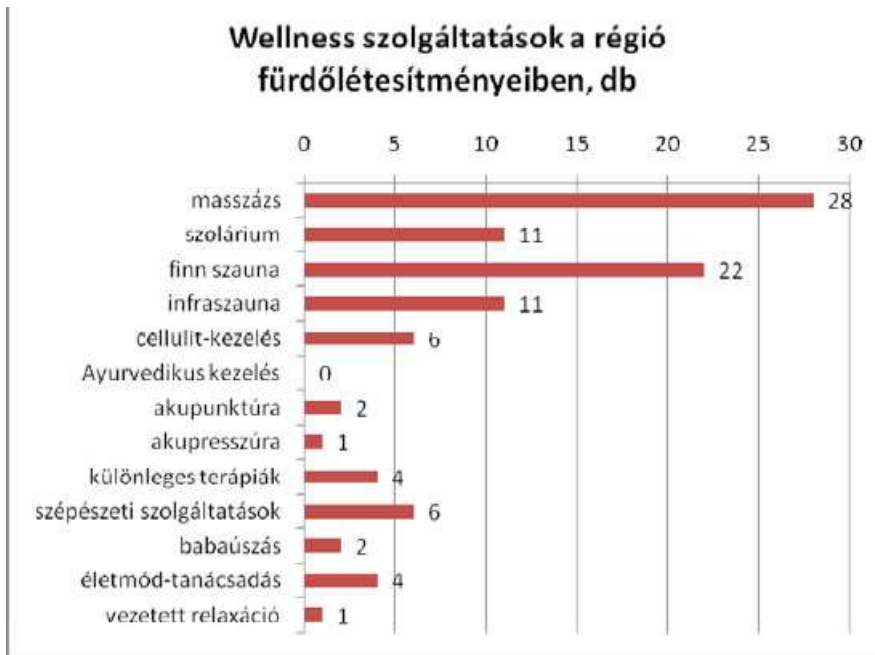
A fenti jellemzőkből kitűnik, hogy a szolgáltatók a legnagyobb hangsúlyt a gyógy-szolgáltatásokra helyezik, az élményfürdők kivételével minden létesítmény rendelkezik termál gyógymedencével. A gyógy-szolgáltatások előtérbe helyezését elsősorban a kitermelt víz összetétele, gyógyhatása,

gyógyászati célokra történő felhasználhatósága hívja életre, valamint a megjelölt célcsoport által támasztott igények. Ugyanakkor a gyógy-szolgáltatások többségének kialakítása költség- és szakértelem igényes, finanszírozhatóságát pedig az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) határozza meg.

Az egészségturizmus fejlesztése esetében a fürdők egészség-megőrzési és gyógyászati (bizonyítékon alapuló orvoslásra épülő) hasznosításától kezdve az innovatív, valamint költséghatékony orvosi kezelések turisztikai szolgáltatáscsomagban történő értékesítéséig nagy lehetőségek rejlenek. A szolgáltatók összefogása, a régió egészségturizmus nemzetközi márkájának kialakítása és a termék értékesítése, a nemzetközi standardoknak való megfelelés révén pozíciójuk megerősíthető és tovább javítható a nemzetközi piacon.



A wellness szolgáltatások esetében a legjellemzőbb szolgáltatás a masszáz és a szauna, emellett az infrasauna és a szolárium tekinthető elterjedt szolgáltatásnak. A wellness szolgáltatások terén a masszáz és a finn szauna a legelterjedtebb. A többi szolgáltatás kevés helyen jelenik meg, holott ezen a területen potenciálisan fejleszthető lehetőségekkel bír a régió, tekintetbe véve a wellness turizmus terjedését, az wellness-hévtégék országos népszerűségét az utazási piacon.



A **gasztronómiai szolgáltatások** közül a legtöbb szolgáltató a tájjellegű vendéglátást jelölte meg, mint nyújtott szolgáltatást, de emellett megjelenik a reformkonyha és a vegetáriánus kínálat is. Egyes szolgáltatók (pl. gyógyszállodák) táplálkozási tanácsadást is nyújtanak a fürdőlátogatók számára.

A **sportszolgáltatások** esetében a legtöbb fürdőlétesítményben a strandfutball és a strandröplabda a legjellemzőbb elérhető szolgáltatás. Ezekon túlmenően sokféle sportszolgáltatást találunk a régió fürdőiben (pl. tenisz, vízitorna, kézilabda, minigolf, könnyűbúvár-képzés, úszásoktatás, futópálya, lánitenisz, konditerem, asztalitenisz, bowling, horgászat, sakk), igaz, ezek csak egy-egy létesítményben bukkannak fel.

Bővítésre, fejlesztésre szorul a szolgáltatás kínálat a gasztronómiai és a sportszolgáltatások területén. Ma már egyre több létesítmény helyez hangsúlyt a vendéglátás változatosságára és minőségére, ezt a tendenciát erősíteni szükséges. Mind a gyógy, mind a wellness szolgáltatásokhoz természetes módon kapcsolhatók a különböző sportszolgáltatások, melyek tekintetében meglehetősen egysíkú a kínálat (strandfutball, strandröplabda), holott a gyógykezelésben résztvevők is űzhetnek olyan könnyű sportokat, melyek pl. a konditermekben, szakemberek segítségével igénybe vehetők, illetve személyre szabott mozgást tartalmaznak.

Az **egyéb szolgáltatások** nem kapcsolódnak szorosan a gyógy- és termálturisztikai szolgáltatások köréhez közvetlenül, ugyanakkor az egészségügyi, biztonsági és szórakoztató funkciók hozzájárulnak a látogatók fürdőben eltöltött idejének változatos és kényelmes eltöltéséhez.



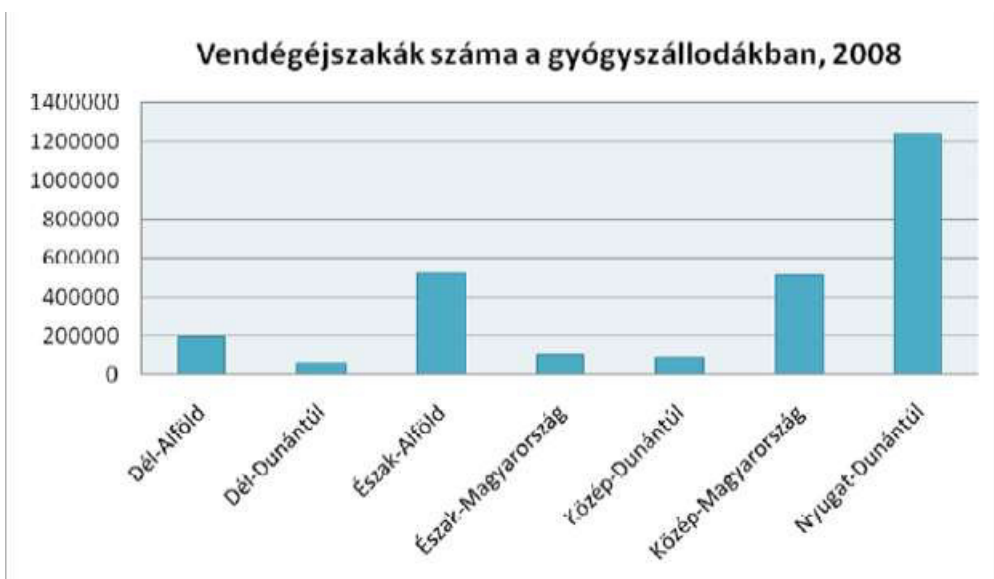
Az ábrából megállapítható, hogy elsősegélynyújtás szinte valamennyi fürdőlétesítményben elérhető ez a szolgáltatás szinte természetesnek tekinthető. Annak ellenére, hogy számos fürdő a családokat fontos célcsoportjának tekinti, a gyermekmegőrzés-, foglalkoztatás csak néhány fürdő esetében jelenik meg. Erre azért lenne szükség, mert az eltérő korú, illetve a változatos igényekkel rendelkező kisebb gyermekekkel érkező családok keresleti igényét alapvetően befolyásolja a desztináció kiválasztásakor a családbarát szolgáltatások mennyiségi és minőségi jellemzője. A családbarát szolgáltatások, illetve a teljes körű akadálymentesítés területén történő fejlesztések piaci előnyökkel járhatnak, a vendégek körét bővíthetik.

### Kereslet

A KSH 2007. évi adatai szerint az egy-három éjszakás tartózkodással járó belföldi utazások legnépszerűbb úti célja a Budapest-Közép-Dunavidék és az Észak-Alföld régiók. 2007-ben mind a belföldi vendégek (+2,2 %), mind pedig a belföldi vendégéjszakák száma (+1,6 %) emelkedett 2006. év adataihoz képest. Az átlagos tartózkodási idő 2,8 éjszaka, ami – hasonlóan a Balatonhoz és a Tisza-tóhoz – a legmagasabb érték a régiók között.



Az Észak-alföldi turisztikai régió 2008-ban a kereskedelmi szálláshelyeken eltöltött vendégéjszakák tekintetében 10%-kal részesedett az országos adatokból. A több mint 2 millió vendégéjszakának 25%-a gyógyszállodában telt, ez 521 ezer vendégéjszakát jelent, a régiók közül Nyugat-Dunántúl és Közép-Magyarország után a harmadik legtöbbet az országban. A vendégéjszakák számát tekintve némi csökkenés volt megfigyelhető a 2007. év adataihoz képest, de még mindig növekedés tapasztalható a 2006-os adatokkal összehasonlítva: 1,7%-os.





A régió keresleti viszonyai szempontjából fontos országos adat, hogy a gyógy- és wellness szállodák vendégéjszakáinak száma 521 085 (az összes vendégéjszaka csaknem 20%-a), kb. 3,5 napos átlagos tartózkodási idővel (ez külföldiek esetében gyógyszállókban 4,5 nap). 2007- ben 507 785 vendégéjszakát töltöttek el a látogatók, így a növekedés jelentősnek tekinthető.

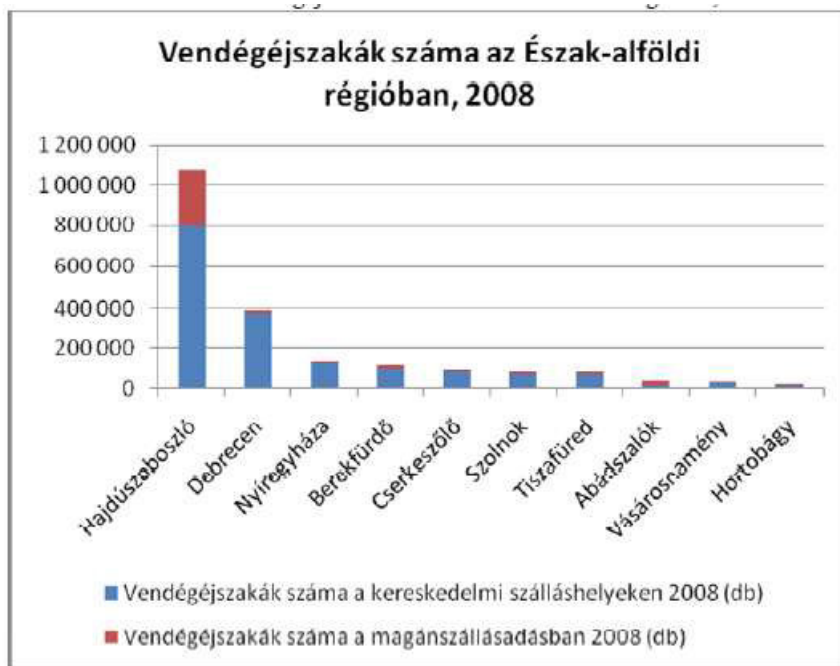
A vendégforgalom az elmúlt 3 évben folyamatosan növekedett a kereskedelmi szálláshelyeken, 2008-ban 689 ezer fő volt az Észak-alföldi régióban, 5. a régiók rangsorában. A régióban az OGYFI országos törzskönyvi nyilvántartása alapján 7 gyógyfürdőintézménnyel rendelkezik gyógyszálloda található.

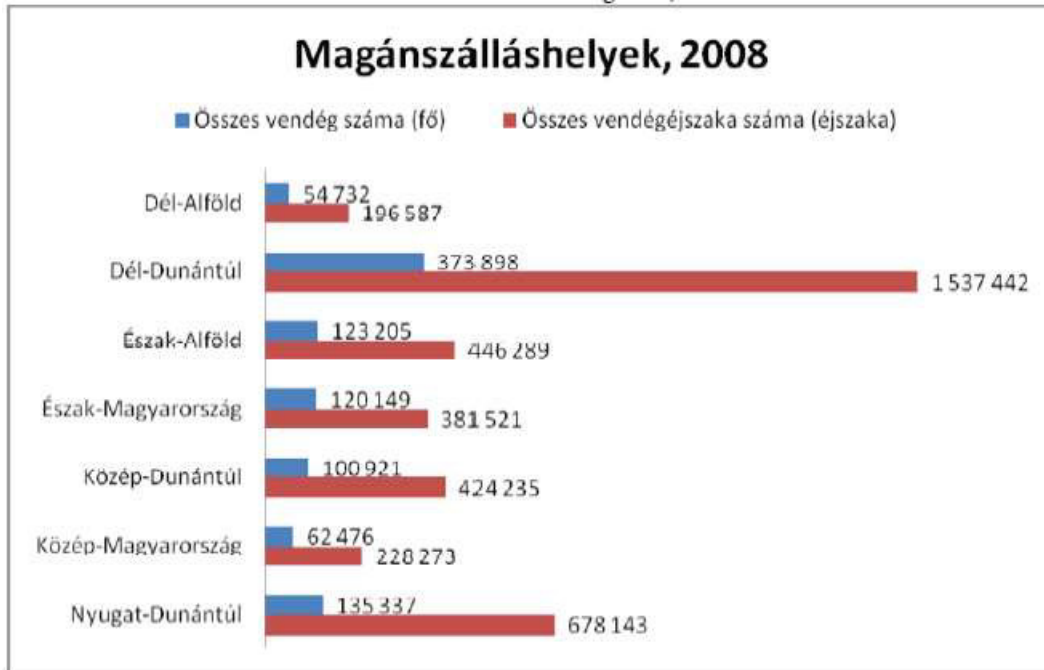
Ezen belül régió 10 gyógyszállodájában (Debrecen, Hajdúszoboszló, Berekfürdő) 2007-ben a vendégek száma 125 197 fő volt, ez 2008-ra megközelítette a 140 ezret, ami jelenetős növekedésnek mondható, ezzel a 3. helyet foglalja el a régiók között. A kereskedelmi szálláshelyeken eltöltött átlagos tartózkodási idő folyamatos csökkenést mutat, 2006-ban 3,2 éjszaka, 2007-ben 3,1 éjszaka, 2008-ban pedig 2,9 éjszaka volt a régióban. Ez elsősorban azzal magyarázható, hogy a huzamosabb időt eltöltő a külföldi vendégek száma az utóbbi években csökkenő tendenciát mutat, valamint a belföldi vendégek körében népszerűvé váltak a wellness-hétfvégék, melyek az átlagosnál rövidebb tartózkodási járnak.



A kereskedelmi szálláshelyeken eltöltött vendégéjszakákat elemezve megállapítható, hogy a nemzetközi jelentőségű gyógytényezővel rendelkező települések 65%-kal részesednek, az országos-regionális és helyi jelentőségű települések együttesen 29%-kal. A fennmaradó 6%-kal a többi, 345 db település

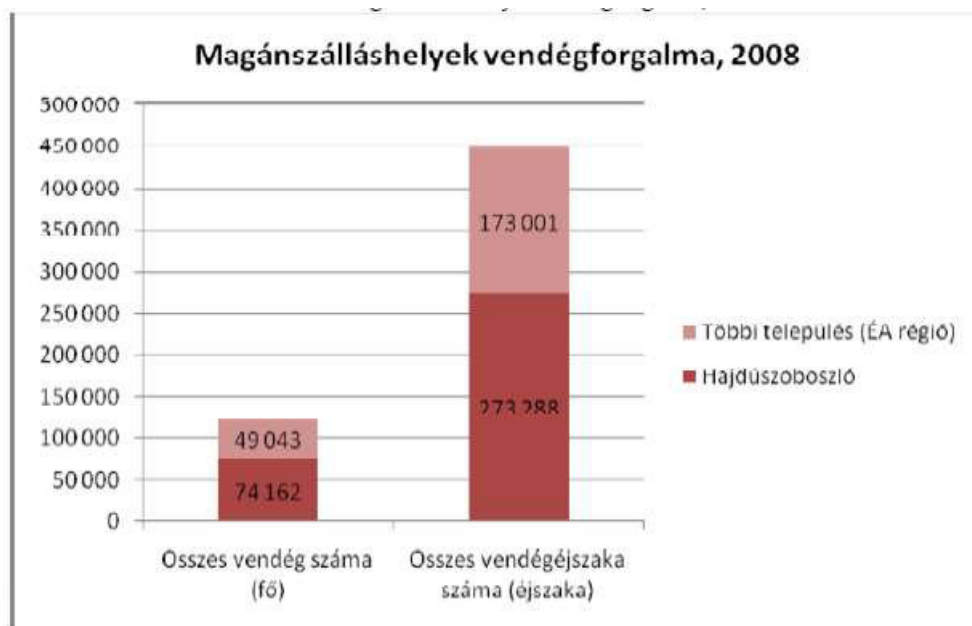
részesedik, így a települések mindössze 11%-a produkálja a régióban eltöltött vendégéjszakáknak a 94 %-át. Ez alapján megállapítható, hogy a gyógytényező (termásvíz, gyógyvíz) jelenléte egy településen jelentős vendégéjszakát generálhat a régióban, s bár a fürdővel rendelkező településeken más turisztikai attrakció (kulturális, természeti, stb.) is megtalálható, a régióban a 10 legtöbb vendégéjszakával rendelkező település közül 3 db (Hajdúszoboszló, Berekfürdő, Cserkeszlő) gyógyfürdőjéről ismert.





A magánszálláshelyek vendégforgalmát elemezve a régiók rangsorában Észak-Alföld a harmadik helyet foglalja el az összes vendéget tekintve Dél-Dunántúl és Nyugat-Dunántúl után.

Észak-Alföld adataiból a nemzetközi jelentőségű fürdőhelyek közül Hajdúszoboszló az alábbiak szerint részesül:





A másik két nemzetközi jelentőségű fürdő, Debrecen és Nyíregyháza részesedése nem jelentős a magánszálláshelyek vonatkozásában.

A KSH és a Magyar Turizmus Zrt. 2008-as adatai szerint a kereskedelmi szálláshelyeken eltöltött éjszakák alapján a leglátogatottabb magyar városok sorrendje az alábbi:

A kereskedelmi szálláshelyeken eltöltött éjszakák alapján a leglátogatottabb magyar városok sorrendje

Helyezés	Település	Vendégéjszakák száma a kereskedelmi szálláshelyeken (ezer)
1.	Budapest	6 015
2.	Hévíz	910
3.	Hajdúszoboszló	800
4.	Siófok	667
5.	Balatonfüred	578
6.	Bük	538
7.	Sopron	400
8.	Zalakaros	378
9.	Debrecen	375
10.	Sárvár	331

A kereskedelmi szálláshelyeken eltöltött vendégéjszakát tekintve Hajdúszoboszló (Budapest és Hévíz mögött) a harmadik az országban, a külföldi vendégeket tekintve (309 ezer) az ötödik, a belföldi vendégek esetén (490 ezer) a második.

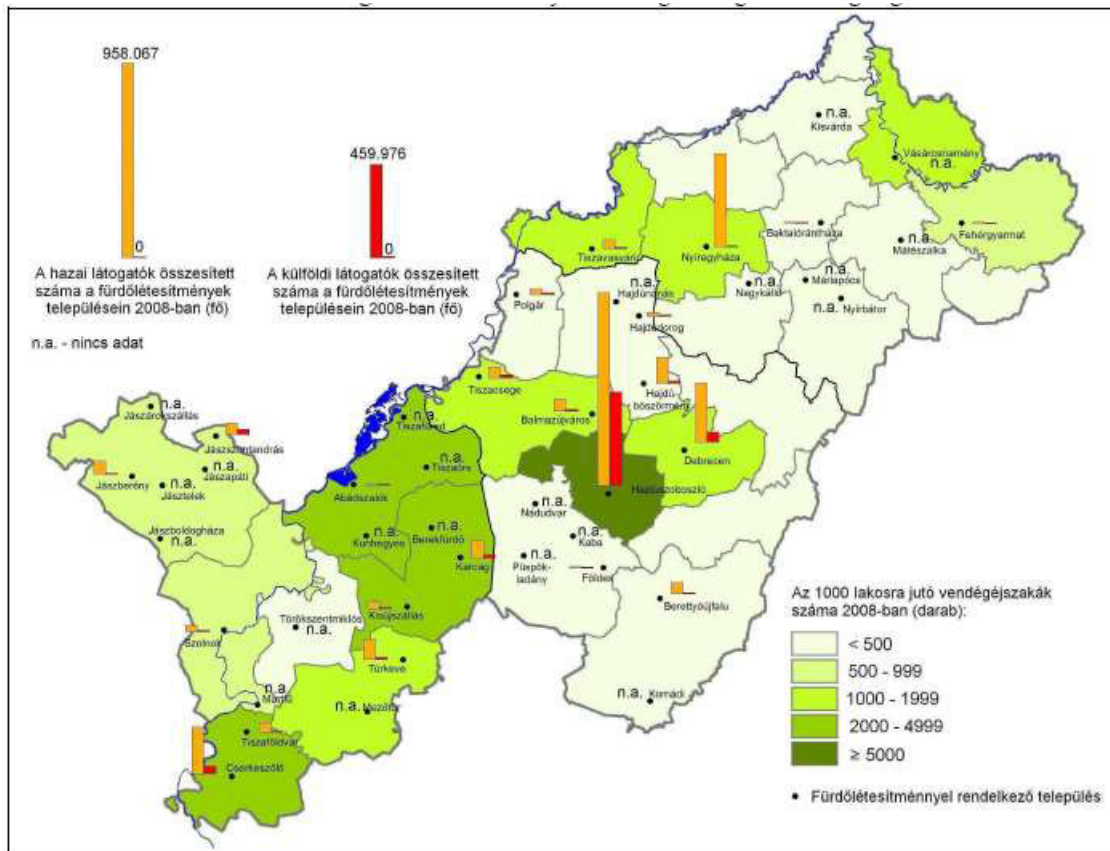
A városok sorrendjéből látható, hogy az ország és ezen belül a régió vezető turisztikai terméke az egészségturizmus, a 10 városból 5 ismert gyógyfürdővel rendelkezik (Hévíz, Hajdúszoboszló, Bük, Zalakaros, Sárvár). Budapest mellett csupán Sopron és Debrecen az a két város, ahol széles a turisztikai attrakciókínálat (kulturális, rendezvény, sport, stb.), ugyanakkor mindkét város kiemelt gyógyturisztikai desztináció közvetlen közelében található.



A fenti adatokból kitűnik, hogy a régió turizmusának motorja egyértelműen Hajdúszoboszló kiemelkedő turisztikai teljesítménye. Tekintettel arra, hogy a régió gyógy- és termálvízkezelésének összetétele, hatásai hasonlóak, egymásra épülő fejlesztésekkel és összehangolt marketingtevékenységgel a kereslet növekedése érhető el az egészségturizmus területén, mely a turizmus más területeire is tovagyűrűző hatást gyakorolhat.

Az adatokat tekintve a települések rangsorából kiemelkednek Hajdúszoboszló adatai: 2008-ban a vendégek számát tekintve a régiós adat közel harmadát, több mint 200 ezer főt tudhatott magáénak, a kereskedelmi szálláshelyeken eltöltött vendégéjszaka számból pedig közel 800 ezerrel részesedett a régió 2 milliós vendégéjszaka számából. Az átlagos tartózkodási idő jelentősen meghaladta a régió átlagát: 2008-ban 3,8 éjszaka volt.

Regionális szerepkörükből adódóan Debrecen és Nyíregyháza adatai tartalmazzák a nem csak egészségturisztikai céllal ide érkezők által eltöltött vendégéjszakákat is. Ugyanakkor figyelemreméltó adat, hogy a gyógytényezővel nem rendelkező településeken eltöltött vendégéjszakák aránya csupán 5 %. Ebből következik, hogy a turisztikai potenciállal rendelkező települések túlnyomó részén az attrakciókínálat egy részét (több helyütt egészét) az egészségturizmus biztosítja.



A gyógy- és termálfürdők között végzett kérdőíves felmérés adataiból megállapítható, hogy a régió fürdőit döntően a belföldi látogatók keresik fel, a válaszadók adatai alapján 79%-ban. A kérdőív országokénti látogatottságára vonatkozó kérdésre az 58 fürdőlétesítményből 22 nem szolgáltatott adatot, további 6 válaszadó adatai csak korlátozottan voltak felhasználhatóak. Az elsősorban becslések alapján megadott adatok elemzéséből kiderül, hogy a belföldi látogatók mellett a külföldi látogatók közül a németek, a lengyelek és a románok jelennek meg nagyobb számban.

A gyógyturisztikai szolgáltatások fejlesztésében különösen fontos lehet a Debreceni Egyetem és a KEKIF metabolikus betegségek gyógyítása terén indított kollaborációja, hiszen a gyógyturisztikai célok teljesítése mögé bekerül az ország egyik legjobban szervezett betegellátó rendszere is.



### Hivatkozások

1. Porszasz R, Legvari G, Nemeth J, Literati PN, Szolcsanyi J, Szilvassy Z. The sensory nitreergic nature of the hepatic inzulin sensitizing substance mechanism in conscious rabbits. Eur J Pharmacol. 443: 211-212, 2002
2. Porszasz R, Legvari G, Pataki T, Szilvassy J, Nemeth J, Kovacs P, Paragh G, Szolcsanyi J, Szilvassy Z. Hepatic inzulin sensitizing substance: a novel sensocrine mechanism to increase inzulin sensitivity in anaesthetized rats. Br J Pharmacol 139: 1171-1179, 2003
3. Peitl B, Döbrönte R, Németh J, Mezey G, Kovács P, Paragh G, Szilvássy Z. The prandial inzulin sensitivity-modifying effect of vagal stimulation in rats. Metabolism 54, 579-583, 2015.
4. Szilvassy J, Sziklai I, Sari R, Nemeth J, Peitl B, Porszasz R, Lonovics J, Szilvassy Z Neurogenic inzulin resistance in guinea pigs with cisplatin-induced neuropathy. Eur J Pharmacol 531, 217-225, 2016
5. McKemy DD, Neuhausser WM, Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. Nature 2002;416:52-58.
6. Kovacs P, Szilvassy Z, Hegyi P, Nemeth J, Ferdinandy P, Tosaki A. Effect of transdermal nitroglycerin on glucose-stimulated inzulin release in healthy male volunteers. Eur. J. Clin. Invest. 30: 41-44, 2000.



## 8. KUTATÁSI PROGRAM

### A kisvárdai termásvíz minősítése az orvosi alkalmazások szempontjából

#### 1. Célkitűzések

- Kutatási cél, és a tudományos problémák bemutatása.

A kutatás célja a termásvízzel történő terápiák alkalmazási körének bővítése, a termásvíz medicinális felhasználása jól megtervezett tanulmányok segítségével a cardiovascularis hatások tekintetében. A kisvárdai termásvíz jótékony hatásainak feltérképezése laboratóriumi állatmodellen, valamint humán vizsgálatban, különös tekintettel a mikrocirkulációra, hősokk-fehérjék indukciójára, gyulladáshoz vezető mediátorok plazmaszintjének változásaira, a szomatosztatin-szintekre, valamint a cardiovascularis rendszer egyéb mutatóira, úgymint vér lipid-szintek, vércukorszint és inzulin-érzékenység.

- A vizsgálandó tudományos probléma lehatárolása

A termásvízzel történő terápiákról kevés evidence-based adat áll rendelkezésre, holott régióink igen gazdag jó minőségű hévizekben, így mind K+F, mind egészségügyi szempontokból előnyös a tudományterület bővítése. A legtöbb balneológiával foglalkozó tanulmány a mozgásszervi betegségekre vonatkozik, holott a termásvíz ionösszetétele és hőmérséklete miatt alkalmas lehet szisztémás hatások kifejtésére is, például bizonyos hőérzékeny receptorok ingerlésével. Ezen jelátviteli utak, szakirodalmi adatok alapján befolyásolják a fájdalomérzetet, szenzoros idegi aktivitást, illetve módosíthatják bizonyos endokrin mediátorok, hősokk-fehérjék, messengerek plazmaszintjét, mint például a szomatosztatin és citokinek. E mediátorok további visszacsatolást fejtenek ki a fájdalom percepciójára, illetve lehetséges hatással bírnak a vérplazma egyéb paramétereire is, melyek krónikus („civilizációs”) betegségekkel állnak összefüggésben, úgymint a koleszterin és szabad-zsír-sav szintek, vércukor, glikált hemoglobin, inzulin-, inkretin- és glukagon-szintek. A hősokkfehérjék indukciójának bizonyítottan hatása van az inzulin-érzékenység és a perifériás glükózfelhasználás növekedésére is. A felsorolt mediátorok vizsgálata elengedhetetlen a hatásosság megfelelő szintű evidenciákkal történő igazolásához.

- A problémakör pontos definiálása

TÁMOP-4.2.1.D-15/1/KONV-2015-0004

*Tudásgazdaságra építő, kreatív város-, és térségfejlesztés megalapozása a Debreceni Egyetem képzési és tudományos kapacitására építve felsőoktatási szolgáltatások kiterjesztése Kisvárdai térségére*





Régióink termálvíz-gazdagsága jó alapot ad mind az orvostudomány, mind az egészségturizmus fejlődésének. Célunk evidence-based alapokon nyugvó eredmények gyűjtése a kisvárdai termálvíz mikrocirkulációra, hősokk-fehérjék indukciójára, inzulin-érzékenységre, gyulladásos mediátorok, citokinek, szomatosztatin, vérplazma glükóz-, inzulin-, inkretin- és glükagon- szintjeire, valamint cardiovascularis rizikóbecslésre alkalmas egyéb mutatókra (koleszterin, FFA-szintek) kifejtett hatásairól, állatkísérletek és humán vizsgálatok segítségével.

– Kutatási hipotézis meghatározása

Feltevésünk szerint a kisvárdai termálvíz összetételéből és hőmérsékletéből adódóan indukálja bizonyos hősokk-fehérjék (hsp-25, hsp-72) aktivitását, hatással lehet az inzulin-érzékenységre, javíthatja bizonyos hormonális mediátorok (szomatosztatin, citokinek, inkretinek) és cardiovascularis rizikót jelző paraméterek (koleszterin-szintek, plazma glükóz, inzulin) plazmaszintjét külsőleges alkalmazás során.

– A kutatási téma tudományos jelentőségének, illetve a kutatási előzmények, bemutatása

Hazánkban világviszonylatban is kiemelkedően jó minőségű és nagy mennyiségű termálvíz, hévív és ásványvíz található, amelyek olcsón elérhetőek és számos kedvező medicinális hatással is rendelkeznek. E természeti kincsnek a megfelelő módon történő kiaknázása, fenntartható fejlődéssel összhangban lévő felhasználása, valamint bizonyítékokon alapuló tudományos eredményekkel történő támogatása nagyban hozzájárulhat a régió egészségturisztikai fejlődéséhez, valamint a termálvízzel kapcsolatos terápiák fejlődéséhez, melyek napjainkig főleg a mozgásszervi betegségek esetén alkalmazott balneoterápiára és hidroterápiára korlátozódtak. Irodalmi adatok alapján hőhatás segítségével indukálhatóak olyan fehérjék, melyek egyértelműen kedvező hatással bírnak a szövetek inzulin-érzékenységre, a perifériás glükóz-felhasználásra, így akár lehetőségét hordozák egy szupportív terápiának anyagcserezavarok, elhízás, diabétesz esetén.

Korszerű, kettős, randomizált klinikai hatásvizsgálatokat magyar szerzők végeztek először, azóta számos kontrollált hazai vizsgálat történt különböző mozgásszervi és nem-mozgásszervi betegségekben ásványvizekkel és egyéb balneoterápiás eljárásokkal. Egyéb nációk által végzett vizsgálatok és közlések száma meglehetősen limitált. Az alapvető problémát az jelenti, hogy a balneoterápiás vizsgálatok döntően a klinikai hatás igazolására korlátozódtak, és csak ritkán jártak együtt az ásványi anyagok felszívódását, biológiai hatását, illetve hatásmechanizmusát bizonyító kutatásokkal. Az evidence-based alapokon nyugvó bizonyítás kardinális kérdés, hiszen ezen adatok nélkül nagyon nehéz gyógyvizeink hatékonyságát bizonyított értékű terápiának elismertetni. Ráadásul a legtöbb kutatás során csak



hatásvizsgálatok, egyéni kérdőíves módszerekkel végzett elemzések történtek, korszerű hatásmechanizmus-vizsgálatok, molekuláris szintű elemzések alig jelentek meg, holott ezek igen fontos kérdések mind az orvostudomány, mind az egészségturizmus fejlődése szempontjából.

## 2. Tudományos koncepció és módszerek

A vizsgálatot kontrollált, randomizált, prospektív study-nak tervezzük a good clinical practice (GCP) előírásainak megfelelő betartása mellett. A kísérletben résztvevők bevonása meghatározott kritériumrendszer alapján történik.

A kizárási kritériumok között többek között szerepelni fog: dekompenzált kardiovaszkuláris betegség, instabil magas vérnyomás, angina pectoris, kontrollálatlan endokrinológiai betegségek (pl. hyperthyreosis, hyperparathyreosis), akut fájdalom, a balneoterápia egyéb kontraindikációja, teljes mozgásképtelenség, az utasítások végrehajtásának akadályozottsága (pl. mentális retardáció), terhesség, dekompenzált pszichózis/neurózis, akut, lázzal is járó fertőzés, nyílt sebek, friss műtéti heg stb.

A beválasztási kritériumok teljesülését a beutaló háziorvosok és a vizsgálat irányítói is ellenőrizni fogják. A vizsgálatba beválasztott személyek járóbetegként, ambulánsan, a napi rutinjuk megszakítása nélkül lesznek beutalva balneoterápiára Kisvárdán. A kísérletben résztvevők teljeskörűen tájékoztatva lesznek a vizsgálat mibenlétéről, a céljáról, a beválasztás feltételeiről, a study menetéről a beválasztást megelőzően. A vizsgálatban résztvevő személyek ezt a tájékoztatást és a vizsgálatba való bevonásukat írásos tájékozott beleegyező nyilatkozat aláírásával is elfogadják. A vizsgálatához szükséges etikai engedélyt a regionális kísérleti etikai bizottságtól kívánjuk megigényelni.

A kísérletbe bevont alanyokat 2 kísérleti csoportba kívánjuk véletlenszerűen beosztani. A randomizációt egy a kísérlet tervezésében részt nem vállaló személy végzi majd, így sem a vizsgálat lebonyolítói, sem a vizsgálatban résztvevők nem befolyásolhatják a döntést. Ezt célszerűen számozósítók illetve kódolás bevezetésével kívánjuk végezni. A vérvizsgálatok vak módon fognak történni, tehát a vérminták analizését végző személyek nem azonosíthatják majd be a résztvevők személyét, illetve, hogy az adott alany melyik vizsgálati csoportba tartozik.

Az egyik kísérleti csoportba tartozó személyek kezelése a kisvárdai gyógyvízzel fog történni, míg a kontroll csoport kezelése azonos hőmérsékletű csapvízzel fog történni. A kísérlet alatt a hőmérséklet mérés napi szintű lesz, ehhez lesz igazítva a csapvíz hőmérséklete is (a kisvárdai gyógyvizek hőmérséklete 38-42 °C között változik, azonban jó eséllyel a kísérlet időtartama alatt a hőmérséklet-ingadozás elhanyagolható lesz). A kísérletben résztvevőktől a kísérlet kezdetén illetve a kísérlet végén, valamint a kísérlet vége után 1, 3 hónappal történik vérvétel, valamint általános egészségügyi állapotfelmérés adatai kerülnek még rögzítésre (testsúly, testzsír, elhízás foka, anamnézis stb). A vérmintákból a lipidparamétereket, cukor-háztartással kapcsolatos paramétereket, gyulladási paramétereket, valamint általános vérképet kívánunk meghatározni, valamint speciális végpontok kidolgozását helyezzük még kilátásba (pl. szomatosztatin szint mérése, amennyiben laboratóriumi módon kivitelezhető).



A balneoterápia és a hydroterápia menetét a következő formában tevezük: a vizsgálatban résztvevő személyek 3 héten keresztül, heti 6 napon, naponta 30 percet kell majd eltöltsenek a termálvízben vagy az azzal azonos hőmérsékletű csapvízben. A kezelés immerziós, tehát belemerülő típusú gyógykezelésnek minősül majd, vagyis a kísérleti személyek fürdés közben a hónaljukig/állukig kell belemerüljenek a vízbe, melyet felügyelet mellett végeznek. A résztvevőket megkérjük, hogy a kezelés időtartama alatt ne ússzanak, illetve lehetőleg kerüljék a mozgást, csak kvázi pihenjenek a vízbe merülve. A fürdő után a résztvevőknek javasoljuk majd, hogy csak gyengéden törölközzenek meg, de ne zuhanyozzanak le, legalább 1 óra hosszáig, hogy a gyógyvíz hatását megnyújtsuk. A kezelés végeztével a résztvevőknek 1 óra pihenőt javasolunk, illetve a kúra időtartama alatt egy fizetett frissítő regeneráló gyögmasszázst biztosítunk. A kúra végeztével, a 21 nap letelte után történő vérvétel az utolsó fürdés után 24 órával történik majd meg.

#### Állatkísérletek

A kisvárdai gyógyvíz embereken történő vizsgálatát megelőzően egy laboratóriumi modell állatokon végzett előkísérletet, előtanulmányt is el kívánunk végezni. Ebben a vizsgálatban a kisvárdai termálvíz gyógyhatását a meleg hydroterápia hatásaival kívánjuk összevetni. Éppen ezért a különböző hőmérsékletű csapvíz alkalmazását állítjuk majd szembe a termálvíz hatásaival. Az állatokon minél kevesebb stressz okozása a célunk, így jelenleg nem tervezünk hideg víz alkalmazását a hydroterápiához.

Kísérleteinkhez Sprague Dawley típusú patkányokat használunk fel. A Sprague Dawley patkányok esetében a Debreceni Egyetem Munkahelyi Állatkísérleti Bizottság irányelveit tartjuk szem előtt (a megfelelő engedélyek beszerzése után), a vonatkozó Európai Unió előírásokkal összhangban. A vizsgálatot kontrollált, randomizált, prospektív study-nak tevezük a good laboratory practice (GLP) előírásainak megfelelő betartása mellett. A kísérlethez 300-350g súlyú állatokat rendelünk hivatalos laborállat-kereskedőtől (pl. Charles River Laboratories-tól illetve annak magyarországi képviseletétől az Innovo Kft.-től). Az állatok 12 órás fény-sötét ciklusban lesznek tartva, a táplálékhoz (standard rágcsáló táp) és vízhez szabad hozzáférést biztosítunk.

A kísérleti csoportokba való besorolás az állatok esetén is randomizált módon történik. Az állatokat két nagy kísérleti csoportba soroljuk. Az egyik csoport kezelése a kisvárdai gyógyvízzel történik majd. A kontroll csoport hydroterápiában részesül, vagyis különböző hőmérsékletű csapvízbe helyezük őket. Az állatok beválogatása véletlenszerűen történik majd. A kezelés megkezdése előtt, valamint a kísérlet végeztével majd a vizsgálat után 1 hónappal, valamint esetleg még legfeljebb 3 hónappal még egy alkalommal, minden állat esetében súlymérés, vércukorszint-mérés, vér-lipidszintmérés stb történik, valamint vérmintákat veszünk le további felhasználás céljából (pl. szomatosztatin szint mérése, amennyiben laboratóriumiilag kivitelezhető), illetve az állatok egyedi azonosítását lehetővé tevő megjelölés alkalmazása lesz elengedhetetlen.

A balneoterápia és a hydroterápia menetét a következő formában tevezük a kísérleti állatok számára: a vizsgálatban résztvevő állatok 3 héten keresztül, heti 6 napon, naponta 30 percet kell majd eltöltsenek a termálvízben vagy a különböző hőmérsékletű csapvízben. A kezelés immerziós, tehát belemerülő típusú gyógykezelésnek minősül majd, vagyis, mint ahogy az emberi alanyok esetén, hogy a kísérleti személyek



fürdés közben a hónaljukig/állukig kell belemerüljenek a vízbe, az állatokat is olyan mély vízbe merítjük, amiben négy lábon állva a fejük kényelmesen kinn tartható. Az állatokat a stressz elkerülése érdekében előzetesen ketamin/xilazin-al (50/5 mg/ttkg) elaltatjuk/elbódítjuk, majd az történő általános érzéstelenítést követően úgy helyezzük el őket a fürdőben, hogy a fejük kinn legyen a vízből és semmiképpen se fulladjanak meg. Erre azért is van szükség, mivel az emberi alanyok esetén a résztvevőket megkérjük, hogy a kezelés időtartama alatt ne ússzanak, illetve lehetőleg kerüljék a mozgást, csak a vízbe merülve pihenjenek. Az altatásból való felépülés folyamat pedig szintén egybe fog vágni az emberi alanyokon végzett vizsgálattal, miszerint a résztvevőknek a kezelés végeztével 1 óra pihenőt javasolunk. A csapvíz esetén a kisvárdai termál víz hőmérséklete (38-42 °C) körüli hőmérsékleteket alkalmazunk majd az állatokon, illetve ez alá, csak a termál víz hőtartományáig fogjuk kísérletünket folytatni. A gyakorlatban ez annyit jelent majd, hogy 30 -42°C-os tartományon belül 2°C-onként emelkedő hőmérsékletű felszálló csapvíz sorba merítjük bele az állatokat. A kúra végeztével, a 21 nap letelte után történő vérvétel az utolsó fürdés után 24 órával történik majd meg. A legfeljebb 3 hónapos utánkövetési periódus után az állatokat extermináljuk és szövemintákat veszünk további molekuláris biológiai felhasználási célokra (western blot, immunhisztokémia, szövettan, elektronmikroszkópia stb).

#### **In vitro vizsgálatok**

A termálvíz vizsgálata különböző pathogén kultúrán a DE Mikrobiológiai Intézet bevonásával.

#### **4. A kutatási téma feldolgozásának szerkezete**

##### **1. Problémafelvetés, célkitűzés**

A termálvízzel történő terápiákról kevés evidence-based adat áll rendelkezésre, holott régióink igen gazdag jó minőségű hévizekben, így mind K+F, mind egészségügyi szempontokból előnyös a tudományterület bővítése. A legtöbb balneológiával foglalkozó tanulmány a mozgásszervi betegségekre vonatkozik, holott a termálvíz ionösszetétele és hőmérséklete miatt alkalmas lehet szisztémás hatások kifejtésére is, például bizonyos hőérzékeny receptorok ingerlésével. Ezen jelátviteli utak, szakirodalmi adatok alapján befolyásolják a fájdalomérzetet, szenzoros idegi aktivitást, illetve módosíthatják bizonyos endokrin mediátorok, hősokk-fehérjék, messzengerek plazmaszintjét, mint például a szomatosztatin és citokinek. E mediátorok további visszacsatolást fejtenek ki a fájdalom percepciójára, illetve lehetséges hatással bírnak a vérplazma egyéb paramétereire is, melyek krónikus („civilizációs”) betegségekkel állnak összefüggésben, úgymint a koleszterin és szabad-zsír-sav szintek, vércukor, glikált hemoglobin, inzulin-, inkretin- és glukagon-szintek. A hősokkfehérjék indukciójának bizonyítottan hatása van az inzulin-érzékenység és a perifériás glükózfelhasználás növekedésére is. A felsorolt mediátorok vizsgálata elengedhetetlen a hatásosság megfelelő szintű evidenciákkal történő igazolásához.

Régióink termálvíz-gazdagsága jó alapot ad mind az orvostudomány, mind az egészségügyi fejlődésének. Célunk evidence-based alapokon nyugvó eredmények gyűjtése a kisvárdai termálvíz mikrocirkulációra, hősokk-fehérjék indukciójára, inzulin-érzékenységre, gyulladásos mediátorok,



citokinek, szomatosztatin, vérplazma glükóz-, inzulin-, inkretin- és glükagon- szintjeire, valamint cardiovascularis rizikóbecslésre alkalmas egyéb mutatókra (koleszterin, FFA-szintek) kifejtett hatásairól, állatkísérletek és humán vizsgálatok segítségével. Korszerű, kettősvak, randomizált klinikai hatásvizsgálatokat magyar szerzők végeztek először, azóta számos kontrollált hazai vizsgálat történt különböző mozgásszervi és nem-mozgásszervi betegségekben ásványvizekkel és egyéb balneoterápiás eljárásokkal. Egyéb nációk által végzett vizsgálatok és közlések száma meglehetősen limitált. Az alapvető problémát az jelenti, hogy a balneoterápiás vizsgálatok döntően a klinikai hatás igazolására korlátozódtak, és csak ritkán jártak együtt az ásványi anyagok felszívódását, biológiai hatását, illetve hatásmechanizmusát bizonyító kutatásokkal. Az evidence-based alapokon nyugvó bizonyítás kardinális kérdés, hiszen ezen adatok nélkül nagyon nehéz gyógyvizeink hatékonyságát bizonyított értékű terápiának elismertetni. Ráadásul a legtöbb kutatás során csak hatásvizsgálatok, egyéni kérdőíves módszerekkel végzett elemzések történtek, korszerű hatásmechanizmus-vizsgálatok, molekuláris szintű elemzések alig jelentek meg, holott ezek igen fontos kérdések mind az orvostudomány, mind az egészségturizmus fejlődése szempontjából.

## 5. A kutatási projekt elméleti háttere

### Magyarország vízföldrajzi adottságai, gyógyvizei

Magyarország a Duna vízgyűjtő területén belül a Kárpát-medencében, a föld egyik geológiailag és földrajzilag legzártabb medencéjében fekszik. Ennek a természetföldrajzi vonatkozásnak igen fontos kihatásai vannak a felszíni és felszín alatti vízkészletekre. Magyarország ásvány-, gyógy- és termásvíz-kincse világviszonylatban is jelentős és kiemelkedő, a nemzetgazdaság számára is jól hasznosítható természetföldrajzi kincs, és számos kistéleplés, valamint az egész régió számára további gazdasági progressziót és munkahelyteremtések lehetőségét hordozó természeti érték.

### Szabolcs-Szatmár-Bereg megye hévízkútjai

Napjainkig a megyében összesen 35 db hévízkutat építettek ki, 16 településen. A kutak döntően alacsony keménységű nátrium-hidrogénkarbonátos, kloridos vizet szolgáltatnak, mely lehetőséget biztosít – egyéb kedvező feltételek mellett – hogy a hévizet gyógyvízzé minősíthessék. A kationok közül a nátrium és a kalcium szerepel a legnagyobb mennyiségben. A kutakban nincs vízkőképződés, így a vízkő eltávolítása nem merült fel üzemeltetési problémaként. Jelentős mennyiségű a metabórsav illetve a metakovasav. Ez utóbbiak miatt a kitermelt víz általában ivásra és palackozásra nem alkalmazható. Néhány kút vize nagyobb jodid, bromid és fluorid tartalmánál fogva minősített gyógyvíz illetve gyógyvíznek minősíthető. Jódos, brómos vizet adnak a Kisvárdai, Nyírbátor, Nagykálló, Tiszavasvári és Nyíregyháza-Sóstófürdő (5. számú) termásvíz kutak. A megyében 12 hévízkút vizét minősítették gyógyvíznek.

### A kisvárdai hévíz

A kisvárdai hévíz is gyógyvíz, főként alkálihidrogénkarbonátos (mint a megyében feltárt hévizek 80 %-a), kisebb arányban brómos, jódos, kloridos. Kationok közül a nátrium és kalcium szerepel a legnagyobb



mennyiségben, keménységét tekintve lágy alkalikus vizek csoportjába sorolható. Egyaránt felhasználható fürdővízként és ivókúrára is. Jelentős jódtartalma miatt jódiányban szenvedő betegek kezelésére lehet alkalmazni.

### **Gyógyvizek hatásával foglalkozó diszciplínák a medicinában, Balneoterápia**

A balneológia a gyógyvíz hatásaival foglalkozó tudományág, amely a természetes ásványvizek, az iszap és a természetben található gázok orvosi felhasználását jelenti a prevenciótól a rehabilitációig. A balneológia (gyógyfürdőtan) tudománya tehát a gyógyforrások és gyógyvizek gyógyfürdői alkalmazásával foglalkozik

### **A kutatással kapcsolatos élettani háttér**

A hőérzékelésben többnyire a meleg és hidegreceptorok vesznek részt. A melegreceptorok mélyen fekszenek; a melegről származó információt mielinművel nélküli idegszálak szállítják tovább. Rendszerint a 30-48°C tartományban működnek, és fájdalmat 44°C felett jeleznek. Ezen túl érdemes megemlíteni a TRPV1, kapszaicin receptorok szerepét is a hőérzékelésben, ugyanis nem csak vanilloid szerkezetű molekulák hatására képesek aktiválódni, hanem magas hő (43°C) hatására is. Mely aktivitáshatására számos neurogén peptid képes felszabadulni, melyek közül a fájdalomcsillapító hatásáról ismert szomatosztatin kiemelendő.

A hősokkfehérjék (HSP) szintén hőstressz hatására disszociáció révén aktiválódó fehérjék. Csoportosításuk, molekulatömegük alapján történik, ennek megfelelően HSP110, HSP90, HSP70, HSP60, HSP10 és kis molekula tömegű sHSP (LMW HSP, HSP vagy smHSP) családokat különböztetünk meg. Az elmúlt években egy új paradigma került előtérbe az inzulin rezisztencia, a metabolikus szindróma és a cukorbetegség magyarázatára. Ennek értelmében az inzulin érzékeny szövetekben (vázizomzat, zsír, máj, szív) sejten belüli hősokkfehérje csökkenés, vesztés következik be, mely kulcs szerepet játszik az inzulin rezisztencia, a testsúlynövekedés és a metabolikus szindróma kialakulásában.

## **6. .Módszerek**

A tanulmány során mind laborállat-kísérleteket, mind humán kísérlet végrehajtását tervezzük.

### **Humán kísérlet**

A humán vizsgálat egy kontrollált, randomizált, prospektív study lesz. A kísérletben résztvevők bevonása meghatározott kritérium-rendszer alapján történik. A kizárási és beválasztási kritériumok teljesülését a beutaló háziorvosok és a vizsgálat irányítói is ellenőrizni fogják. A vizsgálatba beválasztott személyek ambulánsan lesznek beutalva balneoterápiára Kisvárdán. A kísérletben résztvevők teljeskörűen tájékoztatva lesznek a vizsgálatról az irányadó etikai előírásoknak megfelelően.

A kísérletbe bevont alanyokat 2 kísérleti csoportba kívánjuk véletlenszerűen beosztani. A vérvizsgálatok szintén vak módon (observer-blind) fognak történni.



Az egyik kísérleti csoportba tartozó személyek kezelése a kisvárdai gyógyvízzel fog történni, míg a kontroll csoport kezelése azonos hőmérsékletű csapvízzel fog történni. A kísérletben résztvevőktől a kísérlet kezdetén illetve a kísérlet végén, valamint a kísérlet vége után 1, 3 hónappal történik vérvétel, valamint általános egészségügyi állapotfelmérés adatai kerülnek még rögzítésre.

Az immerziós balneoterápia és a hydroterápia menetét a következő formában tevezzük: a vizsgálatban résztvevő személyek 3 héten keresztül, heti 6 napon, naponta 30 percet kell majd eltöltsenek a termálvízben vagy az azzal azonos hőmérsékletű csapvízben. A kezelés végeztével a résztvevőknek 1 óra pihenőt javasolunk.

### Állatkísérletek

Laboratóriumi modell állatokon végzett előkísérletet, előtanulmányt is el kívánunk végezni, melyben a kisvárdai termálvíz gyógyhatását a meleg hydroterápia hatásaival kívánjuk összevetni.

Kísérleteinkhez 300-350g súlyú Sprague Dawley típusú patkányokat használunk fel. A vizsgálatot kontrollált, randomizált, prospektív study.

Az állatokat randomizált módon két nagy kísérleti csoportba soroljuk. Az egyik csoport kezelése a kisvárdai gyógyvízzel történik majd. A kontroll csoport hydroterápiában részesül, vagyis különböző hőmérsékletű csapvízbe helyezük őket. A kezelés megkezdése előtt, valamint a kísérlet végeztével majd a vizsgálat után 1 hónappal minden állat esetében súlymérés, vércukorszint-mérés, vér-lipidszintmérés stb történik, valamint vérmintákat veszünk le további felhasználás céljából

Az immerziós balneoterápia és a hydroterápia menetét a következő formában tevezzük a kísérleti állatok számára: a vizsgálatban résztvevő állatok 3 héten keresztül, heti 6 napon, naponta 30 percet kell majd eltöltsenek a termálvízben vagy a különböző hőmérsékletű csapvízben. Az állatokat a stressz elkerülése érdekében előzetesen ketamin/xilazin-al (50/5 mg/ttkg) elaltatjuk/elbódítjuk, majd úgy helyezük el őket a fürdőben, hogy a fejük kinn legyen a vízből. A csapvíz esetén 30 -42°C-os tartományon belül 2°C-onként emelkedő hőmérsékletű felszálló csapvíz sorba merítjük bele az állatokat. Az utánkövetési periódus után az állatokat extermináljuk és szövetmintákat veszünk további molekuláris biológiai felhasználási célokra.

## 7. .Elvart eredmények, a kutatás jelentősége

Hazánkban világviszonylatban is kiemelkedően jó minőségű és nagy mennyiségű termálvíz, hévív és ásványvíz található, amelyek olcsón elérhetőek és számos kedvező medicinális hatással is rendelkeznek. E természeti kincsnek a megfelelő módon történő kiaknázása, fenntartható fejlődéssel összhangban lévő felhasználása, valamint bizonyítékokon alapuló tudományos eredményekkel történő támogatása nagyban hozzájárulhat a régió egészségturisztikai fejlődéséhez, valamint a termálvízzel kapcsolatos



terápiák fejlődéséhez, melyek napjainkig főleg a mozgásszervi betegségek esetén alkalmazott balneoterápiára és hidroterápiára korlátozódtak. Irodalmi adatok alapján hőhatás segítségével indukálhatóak olyan fehérjék, melyek egyértelműen kedvező hatással bírnak a szövetek inzulin-érzékenységére, a perifériás glükóz-felhasználásra, így akár lehetőségét hordozák egy szupportív terápiának anyagcserezavarok, elhízás, diabétesz esetén. A fentiek alapján érdemes hasonló vizsgálatokat végezni a kiskvárdai termálvízzel kapcsolatban is, egyúttal kiszakadni a termálvizek megszokott terápiás alkalmazásaitól, úgymint emésztőszervrendszeri panaszok, mozgásszervi-és bőrgyógyászati betegségek kezelése. Vizsgálatunktól egyaránt elvárjuk, hogy értékes eredményeket kapunk a meleg víz, valamint a meleg gyógyvíz, azaz termálvíz, krónikus alkalmazásával, a keringési rendszerre, különös tekintettel az inzulin rezisztenciára, ezáltal új terápiás útvonalakat fedezhetünk fel. Várható eredményeink ezáltal nem csak a kiskvárdai gyógyvíz terápiás tartományát szélesítheti ki, hanem valamennyi hazai gyógyvíz gyógyhatásainak vizsgálata is kiszélesedhet. A termálvíznek, mint természeti kincsnek a megfelelő módon történő kiaknázása, fenntartható fejlődéssel összhangban lévő felhasználása, valamint bizonyítékokon alapuló tudományos eredményekkel történő támogatása nagyban hozzájárulhat a régió egészségturisztikai fejlődéséhez, valamint a termálvízzel kapcsolatos terápiák fejlődéséhez

## 8. Az irodalmi feldolgozásra vonatkozó elképzelések

### Magyarország vízföldrajzi adottságai, gyógyvizei

Magyarország a Duna vízgyűjtő területén belül a Kárpát-medencében, a föld egyik geológiailag és földrajzilag legzártabb medencéjében fekszik. Ennek a természetföldrajzi vonatkozásnak igen fontos kihatásai vannak a felszíni és felszín alatti vízkészletekre. Magyarország ásvány-, gyógy- és termálvíz-kincse világviszonylatban is jelentős és kiemelkedő, a nemzetgazdaság számára is jól hasznosítható természetföldrajzi kincs, és számos kistelepülés, valamint az egész régió számára további gazdasági progressziót és munkahelyteremtések lehetőségét hordozó természeti érték. Ásvány-, gyógy- és hévizek mennyiségi és minőségi védelme, valamint fenntartható hasznosítása területén innovatív tudományos eredményekre, szakmai megoldásokra, interdiszciplináris együttműködésre, széles körű szakmai konzultációra és új vízgazdálkodási stratégiák kidolgozására van szükség. A Kárpát-medence összetett vízrendszerébe tartozó értékes, felszín alatti vízkészleteink hasznosítása és védelme komplex szemléletet, megfelelő kutatási gyakorlatot és vízgazdálkodási gyakorlatot is igényel. A környezetvédelmi szempontokat is figyelembe vevő ásvány- és gyógyvízellátás minőségi bővítését, a gyógyászati, balneoterápiás, rekreációs és wellness-igények kielégítését szakmailag összehangoltan, a legújabb tudományos eredményeket figyelembe véve kell elvégezni.

A Kárpátmedence hidrogeológiai gazdagságát az magyarázza, hogy két kiterjedt hévíztároló rendszer helyezkedik el itt a föld mélyében. Az egyik a Pannontenger maradványa, mely a Nagyalföld, a Kisalföld





és a Dráva alatt található. Ez a rendszer felszínesen elsősorban nátriumhidrogén tartalmú, míg a mélyebb rétegekből nátrium-kloridos ásványvíz tör fel. A mészkődolomitot tartalmazó Dunántúli középhegység, így a Budai hegyvidék alatti hévíztárolóból többnyire kalcium-magnézium-hidrogénkarbonátos ásványvíz nyerhető. Természetesen a kétféle ásványvíz hidrogeológiai elhelyezkedését és összetételét számos egyéb lokális tényező módosíthatja. Magyarországnak rendkívül kedvező geotermikus adottságai vannak, aminek oka az Európára jellemzőtől eltérő geotermikus gradiens. A felszíntől a mély felé haladva a hőmérséklet emelkedése 100 méterenként 5 °C. A Pannonmedencében a földkéreg 10 km-rel vékonyabb a világtáznál (kb. 25 km), így a termálvizek is magasabb hőfokúak. Az ország területének közel négyötöde alatt található hévíz, azaz a hazai előírás szerinti 30°C-nál. A hazánk területén feltörő számos gyógyító hatású hőforrás ezen a több ezer éve lakott területen tradicionális fürdőkultúra alapjait teremtette meg. A rómaiak korából jelentős számú ezirányú tárgyi bizonyíték maradt fenn, hiszen csak Aquincumban és környékén több mint tíz katonai és polgári közfürdő maradványai kerültek feltárássra. A honfoglaló magyarok vízkultusza közismert volt, de a hévizek gyógyhatásáról és felhasználásáról csak későbbi időkből vannak adataink. A XIX. században a fürdők és gyógyhelyek népszerűsége Európa szerte megnövekedett, és ezek környékén virágzásnak indult a fizioterápia és a reumás betegek gyógyítása. A XIX. és XX. században megkezdődtek a tudományos igényű elemzések a balneoterápia és a fizioterápia többi irányának a területén. szakterület legmagasabb szintű ellátása, oktatása és kutatása céljából 1951ben hozták létre az Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézetet (ORFI), amelyből vált ki a Budai Irgalmasrendi Kórház.

Gyógyvíznek azokat az ásványvizeket, borvizeket, termálvizeket nevezzük, amelyek fizikai tulajdonságai, vagy kémiai összetétele miatt gyógyító hatásúak, és számukra az adott ország rendelete alapján, melynek területén található, az ásványvíz, vagy gyógyvíz megnevezést engedélyezték. A gyógyvíz olyan ásványvíz, amely oldott ásványianyag- vagy gáztartalma következtében gyógyhatású, az egyes betegségekre vonatkozó gyógyhatását szigorú előírásokhoz kötött orvosi vizsgálatokkal kimutatták. A gyógyvíz elnevezés használatának engedélyezése szempontjából a külsőleg történő (fürdővízkénti) felhasználásban gyógyvíz az a víz, amely megfelel a külsőleg történő felhasználású ásványvíz követelményeinek, továbbá a természetes ásványi anyagok (kőzetek) vízzel történő kilúgozása során keletkező, oldott ásványianyag-tartalma, kémiai jellege állandó, egészségkárosító anyagokat nem tartalmaz.

Magyarországon 195 elismert ásványvíz és 220 elismert gyógyvíz található. Az ásvány- és gyógyvizek medicinális értékét elsősorban a vízben oldott kémiai elemek, ásványi anyagok és gázok minősége és mennyisége határozza meg. E tekintetben a hazai és az egész Kárpát-medencében előforduló ásványvizek nagy része sokkal gazdagabb és értékesebb az Európai Unió egyéb területein feltárt és gyengébb minőségű gyógyvizeknél és ásványvizeknél. A hazai gyógyturizmus számára nagy jelentőségű, hogy kormányzati támogatásokkal és projekt-támogatásokkal jelentős fejlesztések történtek az elmúlt évtizedben, mintegy száz termálfürdő-fejlesztési projekt kapott támogatást. Az Országos Gyógyhelyi és Gyógyfürdőügyi Főigazgatóság nyilvántartása szerint Magyarország határain belül ezerkétszáz hévízkút,



hetven gyógyfürdő, öt gyógybarlang, öt helyszíni kitermelésű iszaptelep, egy mofetta és tizenhárom gyógyhely helyezkedik el. Világviszonylatban hazánk a termálvízben leggazdagabb öt ország között van. A fejlesztések eredményeként ma már kb. negyven nagy, nemzetközileg is elismert gyógy- és termálvízre épülő központ van Magyarországon. Gyógyvízkészleteink a gyógyhatások sokféleségét tekintve világszinten is egyedülálló értéket képviselnek.

### **Gyógyvizek hatásával foglalkozó diszciplínák a medicinában**

Az evidence based medicine ki kell terjedjen a medicina minden ágára, tehát a gyógyszeres és a sebészi kezelésekre, a pszichoterápiára és a fizioterápiára egyaránt. Megjegyzendő, hogy a K+F tevékenység kivitelezése nehézkes lehet olyan eljárások esetén, melyek hatásosságáról empirikus módon - és jóval a meghirdetett egységes követelmények előtt - győződött meg a beteg és az orvos. Ez utóbbi gyógymódok közé soroljuk a legrégebben használt fizioterápiát, melynek preferálásakor gyakran hangoztatják a gyógyszerek esetén sokszor tapasztalt mellék- és utóhatások hiányát, valamint a megtakarított gyógyszerköltségeket.

A fizioterápia gyógymód a természet energiáit használja fel, beleértve a fizikai és kémiai energiákat egyaránt. A csak tisztán fizikai energiát felhasználó kezeléseket fizioterápia néven foglaljuk össze, tehát a fizioterápia a fizioterápiánál tágabb fogalom, és az utóbbit is magában foglalja. A fizioterápia rendszerbe foglalásának hazai irányzata ezen beavatkozásokat a szervezetbe bevitt energia szerint csoportosítja, e felosztás szerint a tisztán fizikai energiát alkalmazó kezelések (fizioterápia) közé soroljuk az elektroterápiát, a fototerápiát, a termokryoterápiát, a hidroterápiát és a mechanoterápiát. A fizikai és kémiai energiákat egyaránt felhasználó fizioterápiás gyógymódok közé tartozik az ásvány-és gyógyvizet felhasználó balneoterápia, az inhalációs kezelések, a klímaterápia és az étrendi kezelés.

A fürdőkezelések kapcsán különbség van a termálvíz, ásványvíz és gyógyvíz között. Magyarországon a kedvező geotermikus gradiensre való tekintettel csak azokat a föld mélyéből feltörő vagy mesterségesen felhozott vizeket nevezük termálvíznek, melyek hőmérséklete eléri a 30 °C-t (szemben az európai 20-as értékhatárral). Ásványvíznek nevezük azt a felszín alatti vízrétegből származó vizet, amely tiszta, kémiai és mikrobiológiai szempontból az egészségre ártalmatlan, összetétele oldott ásványianyag-tartalma közel állandó, és literenként legalább 1000 mg oldott ásványianyag-tartalma van. A jegyzékbe vett ásványvizeink száma majdnem 200. Magyarországon - a nemzetközi gyakorlattól eltérően - gyógyvíz minősítést is használunk, ez azt jelenti, hogy ha az ásványvíz gyógyhatása objektív vizsgálati módszerekkel legalább egy betegségcsoportban egyértelműen igazolást nyer.

Magyarországon a gyógyvízzé nyilvánítást az Országos Gyógyhelyi és Gyógyfürdőügyi Főigazgatóság (OGYFI) végzi az ÁNTSZ keretében. Az eljárás megindításához a gyógyhatást klinikai vizsgálattal kell igazolni az adott betegségben. Ez a kontrollált vizsgálat lehetőleg kettős, placebo-kontrollos legyen, de utánkövetéses vizsgálat is elfogadható. A minősítéshez az illetékes szakmai kollégium pozitív elbírálása is szükséges. A gyógyvízzé nyilvánítás akkor engedélyezhető, ha a fürdőkúra előtt fennállt kóros tünetekben legalább 51 %-os javulás következik be a kezelés hatására.



A fizioterápia magában foglalja a következő terápiákat, melyekre ma már EBM szintű vizsgálati adatokat, ajánlásokat is találunk: 1. mechanoterápia; 2. masszázs; 3. elektroterápia, iontoforézis; 4. mágnesterápiák; 5. fototerápia; 6. lökéshullám-terápia; 7. ultrahang-terápia; 8. krioterápia; 9. hidroterápia, súlyfürdő; 10. balneoterápia (immerzió, gyógyiszap, szénsav-gáz, ivókúra, inhaláció).

### **A balneológia mint tudomány**

A balneológia a gyógyvíz hatásaival foglalkozó tudományág, amely a természetes ásványvizek, az iszap és a természetben található gázok orvosi felhasználását jelenti a prevenciótól a rehabilitációig. A balneológia (gyógyfürdőtan) tudománya tehát a gyógyforrások és gyógyvizek gyógyfürdői alkalmazásával foglalkozik. A fürdőkúrák során egyrészt víz fizikai tényezői (hőmérséklete, nyomása, felhajtóereje) hatnak az emberi szervezetre, ezeket a hatásokat használja fel a hidroterápia. A hidroterápiás hatásokat kiegészítik a gyógyvízben oldott állapotban található ásványi anyagok és elemek hatásai is. A fizioterápiát, bár elsősorban a különböző eredetű reumatológiai megbetegedések kezelésére használják, de komoly szerepet kap a balesetek, sérülések és stroke utáni rehabilitációban, a szív- és érrendszeri betegségek, a pulmonológiai és nőgyógyászati elváltozások, valamint sok más kórkép ellátásában. A különböző kórképekben alkalmazott fizioterápiás eljárások javallatainak és ellenjavallatainak kérdésköre kidolgozott, és a napi gyakorlatban általában betartásra kerül. A hazai termálturizmus sajnos nem tesz különbséget a gyógyturizmus, egészségturizmus között, pedig kiváló gyógyvizeink lévén adott betegségben szenvedők gyógyturizmusát, gyógyhelyi kezelését kellene előtérbe helyeznünk. A ma oly divatos egészségturizmus (wellness) ugyanis nem igényel gyógyvizet, és a világon bárhol megvalósítható. A wellness jelszóval gyógyvizeinket és az ahhoz kapcsolódó szolgáltatásokat értékükön eladni bizonyosan nem lehet. A valódi gyógyturizmus (minőségi gyógyidegenforgalom) bizonyos betegségek (például inaktív állapotban lévő rheumatoid arthritis vagy spondylitis ankylopoetica, nagyzületi arthrosis, fibromyalgia stb.) vagy sérülések, ortopédiai és idegsebészeti műtétek kapcsán kiesett funkciókat próbálja meg helyreállítani a rehabilitáció eszköztárával. Fontos, hogy a kezeléseket előtti és utáni funkciók egyértelműen rögzítve legyenek, így a javulás mértéke a beteg számára is dokumentálható legyen. A balneoterápiás kutatások egyik limitációja, hogy nehéz evidence-based alapokra helyezni az eredményeket, valamint az egyes szerzők más-más skálákat alkalmaznak a hatások értékelésére. Az evidence based medicina alapját képező, nagy betegszámon történő, optimálisan kettős vak, kontrollált vizsgálat végzése balneoterápia hatásvizsgálatánál nem mindig megoldható, elsősorban technikai okok (pl. placebo előállításának korlátai) és a gyógyszerügyi érdekeltség hiánya miatt is adódó pénzügyi problémák miatt. Az ilyen irányú kutatások sajnos kevés pénzügyi támogatást kapnak, holott hatékonyságuk már több kórkép esetén bizonyított. Korszerű, kettősvak, randomizált klinikai hatásvizsgálatokat magyar szerzők végeztek először, melyeket azóta is idéz a nemzetközi szakirodalom (Báthory, 1981; Szűcs, 1989). Azóta számos kontrollált hazai vizsgálat történt különböző mozgásszervi és nemmozgásszervi betegségekben ásványvizekkel és más balneoterápiás eljárásokkal. A magyar vizsgálatokon kívül izraeli, német és francia vizsgálatok történtek a kérdésben, azonban ezek száma meglehetősen limitált. Az alapvető problémát az jelenti, hogy a balneoterápiás vizsgálatok döntően a klinikai hatás igazolására korlátozódtak, és csak ritkán jártak együtt az ásványi anyagok felszívódását, biológiai hatását, illetve hatásmechanizmusát bizonyító kutatásokkal. Amíg ezek a naprakész



módszerekkel végzendő tudományos kutatások nem történnek meg, nagyon nehéz gyógyvizeink hatékonyságát bizonyított értékű terápiának elismertetni. A termálturizmus támogatása hazánkban fontos lenne, mivel a fentebb vázolt természeti adottságok következtében olcsón rendelkezésünkre állnak az alapok, így nemzetgazdasági szempontból is előnyös lenne az ágazat fejlesztése és a K+F tevékenységek szupportálása.

### A termálvizek osztályozása

A termál és gyógyvizet, a jelenleg ismert és előforduló alkotórészek figyelembevételével a következők szerint lehet osztályozni:

- Egyszerű szénsavas vizek:

Ezeket [savanyúvíznek](#) is nevezik, 1 liter vízben 0,6 grammnál több hidrogén-karbonát található. Általában ásványvízként kerülnek forgalomba, de nagyon sok esetben gyógy célra is felhasználják.

Ilyen források: [Maconka](#) (Nógrád megye), [Répcelak](#), [Mihályi](#).

- Alkalikus vizek:

Főképpen a [szódabikarbóna](#) ionjait, vagyis nátrium-, és hidrogén-karbonát-ionokat találunk bennük. Leggyakrabban ivókúrára használják, alkalmas a gyomor-, bélhurut, gyomorsavtúltengés, vagy légúti hurut kezelésére. A legismertebb és leghatásosabb a bükkszéki Salvus gyógyvíz.

Ilyen források: [Balf](#), [Békés](#), [Bükkszék](#), [Gyopárosfürdő](#), [Gyula](#), [Makó](#), [Mezőtúr](#), [Nagyszénás](#),

[Tótkomlós](#), [Szeged/Anna](#), [Szécsény](#), [Szolnok](#) és még több helyen.

- Földes, meszes vizek:

Főbb alkotórészei a kalcium-, magnézium-, és hidrogén-karbonát-ionok. Szintén a reumatikus betegségek gyógyítására, de ha szénsavat is tartalmaznak, szív- és gyomorbetegségek kezelésére is használják.

Ilyen források: [Budapesten](#) a [Császár fürdő](#), a [Lukács fürdő](#), a [Rác fürdő](#), a [Rudas fürdő](#) és a [Gellért fürdő](#), de az ország több pontján is vannak ilyen források és kutak, például: [Csopak](#), [Esztergom](#), [Kékkút](#), [Mohács](#), [Székesfehérvár](#).

- Kloridos vagy konyhasós vizek:



Nátrium- és kloridionokat tartalmaznak. Alkalmazzák a reuma, a női szervek betegségeiben, de ivókúrában a nyálkahártyák hurutos megbetegedésekor is kedvezően hat.

Ilyen források: [Cserkeszölő](#), [Debrecen](#), [Eger](#), [Hajdúszoboszló](#), [Karcag](#), [Sóshartyán](#)/Jódaqua,

[Pesterzsébet](#), de hasonló gyógyhatásuk van az alföldi szikós tavaknak: [Dunapataj](#), [Gyopáros](#), [Kakasszék](#), vagy a [Nyíregyháza](#)-Sóstó

- Keserűvizek:

Jellegzetes keserű ízűket a szulfácion adja, de a [gläubersós](#) vizek ezen felül még nátriumiont, a keserűsós vizek magnéziumiont is tartalmaznak. Hígítva a gyomor-, bél-, máj-, epebetegség ivókúrájára használják, hashajtóhatásuk közismert.

Ilyen források: Őrmezőn a „Hunyadi János” és a „Ferenc József”, a nagyigmándi „[Igmándi](#)”, vagy a tiszajenői „Mira” keserűvíz.

- Vasas vizek:

Egy literben 0,03 grammnál több kétszer szénsavas vasat tartalmaznak, többnyire sok szabad szénsav, kétszer szénsavas nátrium és kalcium, néha [konyhasó](#), néha [kénsavas](#) nátrium mellett. Eszerint beszélhetünk tisztán vasas vizekről, alkális, alkális-konyhasós, földes és gläubersós vasas vizekről. A vasas fürdőkből a vas a bőrön át szívódik fel a szervezetbe, de a vashiány okozta vérszegénység esetén inkább ivókúrákat alkalmazva várható el jó eredmény.

Ilyen források: A [parádi](#) Clarissa- és István-forrás vagy a [mohai](#) Stefánia-forrás vize.

- Kénes vizek:

A [ként kén-hidrogén](#), [karbonil-szulfid](#) (COS), ritkán [nátrium-szulfid](#), [kalcium-szulfid](#) alakjában tartalmazzák. Ezek fürdő formájában is alkalmasak arra, hogy a szervezet kénhiányát pótolják, a kénes fürdő erélyes hatású, leginkább a reumás betegségek, egyes bőrbetegségek kezelésében van nagy jelentősége.

Ilyen források: Budapesten az „Imre”, a „Lukács” és a „Rudas” fürdő egyes forrásai, valamint [Aranyos fürdő](#), [Balf](#) több forrásának, Parád Csevice forrás, [Erdőbénye](#), kénes termálvize van [Harkány](#), [Mezőkövesd](#) több fűrt kútjainak.

- Jódos–brómos vizek:

TÁMOP-4.2.1.D-15/1/KONV-2015-0004

*Tudásgazdaságra építő, kreatív város-, és térségfejlesztés megalapozása a Debreceni Egyetem képzési és tudományos kapacitására építve felsőoktatási szolgáltatások kiterjesztése Kisvárda térségére*



Általában ezek egyidejűleg konyhasósak is, ezért alkalmasak a reuma, női szervek betegségei, és egyes bőrbetegségek kezelésére is. Ivókúrában a [jódot](#) erélyesen hat a [pajzsmirigyre](#), ezért az orvos kanalas mennyiségben rendel. A legismertebb sóshartyáni „Jodaqua” (e:jodakva) palackozva kerül forgalomba.

Ilyen források: [Debrecen](#), [Kiskőrös](#) és [Hajdúszoboszló](#) (meleg), [Pesterzsébet](#) (hideg).

- Radioaktív vizek:

[Rádiumiont](#), [radon](#)-gázt tartalmaznak, többféle módon, fürdő, belégzés és ivókúra formájában is hatásosan alkalmazzák. Közismerten fájdalomcsillapító hatása van, befolyásolják a belső elválasztású mirigyek működését, befolyásolják az anyagcserét. (Régen a néphit fiatalító hatást is tulajdonított az ilyen vizeknek.)

Ilyen források: A Rudas, az Imre, a Gellért fürdő forrásai, [Eger](#), [Miskolctapolca](#) és a [Hévízi-tó](#). A Hévízi-tó, a világ legnagyobb termál tava, amely egyszerre különleges természeti képződmény ([Hévízi-gyógytó Természetvédelmi Terület](#)) és [gyógyhely](#) is ([Hévízgyógyfürdő](#)).

- Egyszerű hévizek (Akratotermák):

Ezek kevés oldott szilárd anyagot tartalmaznak, de gyógyító hatásuk közismert, különösen a [reumás betegségek](#) esetén.

Ilyen források [Budapesten](#): [Római-fürdő](#), [Püskösdfürdő](#), [Csillaghegy](#), [Kács fürdő](#).

**Az OGYFI által elismert gyógyvizek jegyzéke Borsod-Abaúj-Zemplén-, Hajdú-Bihar-, és Szabolcs-Szatmár-megyékre vonatkozóan**

Település	Megye	Kút, forrás jelölése	Kútka- taszteri szám OKK	Víz kémiai jellege	Első minősít ési engedél y száma	Megújít ott minősít ő határoz at száma	Közzétét el száma	Felhas ználás i mód "B"=iv ási célú "K"=f ürdési célú	Törzsköny vi nyilvántart ás száma
Balmazújváros	Hajdú-Bihar megye	Strand 2.kút	B-202	Na(Cl,HCO <sub>3</sub> )	98/GYF/1993	974-2/OTH/2009	141/2010.(Eü.K. 20.)	K	VII/601
Balmazújváros	Hajdú-Bihar megye	Strand 3.sz.	B-243	Na(Cl,HCO <sub>3</sub> )	KEF-10086/12	-	4/2012.(Eü.K.)	K	VII/802
Berettyóújfalú	Hajdú-Bihar megye	Strand III.	B-54	NaHCO <sub>3</sub>	29/GYF/1997	146-8/OTH/2010	163/2010.(Eü.K.)	K	VII/182.
Bogács	Borsod-Abaúj-Zemplén megye	II.sz.kút	K-6	(Na,Ca)HCO <sub>3</sub>	215/GYF/2001	305-10/OTH/2011	61/2011(Eü.K.)	K	VII/673



Bogács	Borsod-Abaúj-Zemplén megye	Fürdő I.kút	B-1	(Ca,Mg)HCO <sub>3</sub>	461/GYF/2002	KEF-14921/2012	5/2013 (Eü.K.) OTH	K	VII/803
Debrecen	Hajdú-Bihar megye	IX/a	B-2523	Na(Cl,HCO <sub>3</sub> )	KEF-13173-7/14	-	59/2014. (Eü.K.)	K	VII/893
Debrecen	Hajdú-Bihar megye	VII sz.	B-2313	Na(Cl,HCO <sub>3</sub> )	20/OTH/2011	-	17/2011. (Eü.K.)	K	VII/635
Debrecen	Hajdú-Bihar megye	I.kút	B-208	Na(Cl,HCO <sub>3</sub> )	238.226/1935BM	140/OTH/2010	84/2010. (Eü.K.)	K	VII/566
Debrecen	Hajdú-Bihar megye	Fürdő IV.	B-1998	Na(Cl,HCO <sub>3</sub> )	454/GYF/1971	139/OTH/2010	85/2010. (Eü.K.)	K	VII/567
Debrecen	Hajdú-Bihar megye	Strand IX.k	B-2407	Na(Cl,HCO <sub>3</sub> )	530/GYF/2002	-	6/2003.(Eü.K.4.)	K	VII/232
Debrecen	Hajdú-	V. kút	B-	Na(Cl,HCO	KEF-4664/2	-	24/2015. (Eü. K.	K	VII/898





	Bihar megye		1771	3)	015		11.)		
Debrecen (Bánk)	Hajdú-Bihar megye	I.sz.	K-2499	NaHCO <sub>3</sub>	20/GYF/2007	-	-	K	VIII/409
Fehérgyarmat	Szabolcs-Szatmár-Bereg megye	Strandf. kútja	K-69	Na(Cl,HCO <sub>3</sub> )	213/GYF/2000	119/OTH/2011	46/2011. (Eü.K.)OTH.	K	VII/659
Fehérgyarmat	Szabolcs-Szatmár-Bereg megye	hévizkút	B-102	NaHCO <sub>3</sub>	108-2/GYF/2007	-	24/2007. (Eü.K.)GYF	K	VII/414
Földes	Hajdú-Bihar megye	I.számú	K-29	NaCl	555-2/GYF/2005	-	-	K	VII/374
Hajdúböszörmény	Hajdú-Bihar megye	K-351	K-351	Na(Cl,HCO <sub>3</sub> )	453/GYF/2003	KEF-1748-6/2014	-	K	VII/874
Hajdúdorog	Hajdú-Bihar	K-73	K-73	NaCl	233/GYF/2003	-	31/2003. (Eü.K.20.)	K	VII/307



	megye								
Hajdúnánás	Hajdú-Bihar megye	K-202	K-202	NaCl	KEF-13667/2014	-	54/2014. (Eü.K.)	K	VII/888
Hajdúnánás	Hajdú-Bihar megye	Nánás Termál I.sz.	K-114	NaCl	186/GYF/1989	884/OTH	27/2010. (Eü.K. 7.) OTH	K	VII/516
Hajdúszoboszló	Hajdú-Bihar megye	III.kút	B-212	Na(Cl,HCO <sub>3</sub> )	48/GYF/1999	48-13/OTH/2010	118/2010. (Eü.K. 19.)	K	VII/586
Hajdúszoboszló	Hajdú-Bihar megye	V.kút	B-317	Na(Cl,HCO <sub>3</sub> )	221/GYF/2000	OTH-GYÓGYF 120-11/2011	11/202012(EüK 5) OTH	K	VII/700
Hajdúszoboszló	Hajdú-Bihar megye	Gyógyfürdő XV	B-395	Na(Cl,HCO <sub>3</sub> )	92-7/GYF/2009	-	38/2009. (Eü.K.14)	K	VII/475
Hajdúszoboszló	Hajdú-Bihar megye	XIV. sz.	B-391	NaHCO <sub>3</sub>	121-7/OTH/2011	-	76/2011. (Eü.K.)	K	VII/683
Hajdúszoboszló	Hajdú-Bihar megye	gyógyfürdő	B-345	NaHCO <sub>3</sub>	587-7/OTH/	-	7/2011.(E	K	VII/625



zló	Bihar megye	X.sz.			2010		ü.K. )		
Hajdúszoboszló	Hajdú-Bihar megye	I/A kút	B-370	Na(Cl,HCO <sub>3</sub> )	120/GYF/2000	OTH-GYÓGYF 119-11/2011	10/2012(Eü.K5 ) OTH	K	VII/699
Hajdúszoboszló	Hajdú-Bihar megye	XIII.kút	B-375	Na(Cl,HCO <sub>3</sub> )	390/GYF/2000	OTH-GYÓGYF 118-11/2011	9/2012(Eü.K 5)OTH	K	VII/698
Hortobágy	Hajdú-Bihar megye	B-11	B-11	NaHCO <sub>3</sub>	OTH 10-9/2012	-	42/2012.(Eü.K. 11.)	K	VII/721
Kaba	Hajdú-Bihar megye	Fürdő 3.kút	B-106	NaCl	529/GYF/2002	KEF-11951-9/2012	20/2013.(Eü.K. .)	K	VII/812
Kaba	Hajdú-Bihar megye	K-47	K-47	Na(Cl,HCO <sub>3</sub> )	KEF-13495/2014	-	6/2015.(Eü.K. )	K	VII/837
Kisvárd	Szabolcs-Szatmár-Bereg megye	várfürdő 4.sz.	B-154	Na(Cl,HCO <sub>3</sub> )	678/OTH/2010	-	4/2011.(Eü.K. )	K	VII/626



	e								
Kisvárd	Szabolcs-Szatmár-Bereg megye	Várfürdő II	K-119	Na(Cl,HCO <sub>3</sub> )	573/GYF/1978	KEF-2421-2/2015	10/2004 (EüK 8.)	K	VII/326
Kisvárd	Szabolcs-Szatmár-Bereg megye	-	B-237	Na(Cl,HCO <sub>3</sub> )	477/OT H/2010	-	156/2010.(Eü.K. 23.)	K	VII/614
Máriapócs	Szabolcs-Szatmár-Bereg megye	K. Szent János	K-51	Na(Cl,HCO <sub>3</sub> )	263/GYF/2006	-	37/2006. (Eü.K...)Gyf.	K	VII/396
Mátészalka	Szabolcs-Szatmár-Bereg megye	Lajos	B-98	NaHCO <sub>3</sub>	66/GYF/2006	-	-	K	VII/386
Mezőkövesd	Borsod-Abaúj-Zemp	Zsóry VI.	K-74	Na(Cl,HCO <sub>3</sub> )	184/OT H/2011	-	41/2011. (Eü.K.)OTH.	K	VII/654



	lén megye								
Mezőkövesd	Borsod- Abaúj - Zemplén megye	K-31/a	K- 31/a	(Na,Ca)(Cl, HCO <sub>3</sub> )	411/GY F/1968	74- 5/OTH/ 2011	75/2011( EüK )	K	VII/682
Mezőkövesd	Borsod- Abaúj - Zemplén megye	Zsóry I/A	K-50	(Na, Ca, Mg)(Cl,HC O <sub>3</sub> )	317/GY F/2000	-	19/2011( EüK )	K	VII/637
Múcsony	Borsod- Abaúj - Zemplén megye	Múcsony	K-74	Na(SO <sub>4</sub> ,HC O <sub>3</sub> )	161/GY F/1969	KEF- 4373- 7/2014	53/2014. (Eü.K. )	B	VII/887
Nádudvar	Hajdú- Bihar megye	B-430	B-430	Na(Cl,HCO <sub>3</sub> )	115/GY F/2001	146/OT H/2011	57/2011( EüK. )	K	VII/669
Nagykálló	Szabolcs- Szatmár- már-	Kálló kút	B-84	Na(Cl,HCO <sub>3</sub> )	115/GY F/1993	700/OT H/2009	21/2010( Eü.K. )	K	VII/521



	Bereg megye								
Nyírbátor	Szabolcs-Szatmár-Bereg megye	II.sz.	K-363	Na(Cl,HCO <sub>3</sub> )	491/OTH/2010	-	6/2011(E.ü.K.)	K	VII/627
Nyírbátor	Szabolcs-Szatmár-Bereg megye	K-287	K-287	NaHCO <sub>3</sub>	475/GYF/2003	-	-	K	VII/301
Nyíregyháza	Szabolcs-Szatmár-Bereg megye	Jósa forrás	B-585	Na(Cl,HCO <sub>3</sub> )	244/GYF/2006	-	-	K	VII/394
Nyíregyháza	Szabolcs-Szatmár-Bereg megye	Szeréna	B-392	Na(Cl,HCO <sub>3</sub> )	KEF-10185/2012	-	62/2012.(Eü.K.18.)	K	VII/792
Nyíregyháza	Szabolcs-Szatmár-Bereg megye	Blaha kút	B-590	NaHCO <sub>3</sub>	KEF-10187/2012	-	63/2012.(Eü.K.18.)	K	VII/793



	megye								
Nyíregyháza	Szabolcs-Szatmár-Bereg megye	Júlia kút	B-443	NaCl	KEF-12080/2012	-	64/2012. (Eü.K. 18.)	K	VII/794
Nyíregyháza (Sóstófürdő)	Szabolcs-Szatmár-Bereg megye	M-I.sz.	K-365	Na(Cl,HCO <sub>3</sub> )	176/GYF/1986	327-2/OTH/2010	142/2010 (Eü.K. 20.)	K	VII/602
Nyíregyháza (Sóstófürdő)	Szabolcs-Szatmár-Bereg megye	M-II.	K-368	Na(Cl,HCO <sub>3</sub> )	176/GYF/1986-1	328-2/OTH/2010	143/2010 (Eü.K. 20.)	K	VII/603
Nyíregyháza (Sóstófürdő)	Szabolcs-Szatmár-Bereg megye	M-IV.kút	K-496	NaCl	176/GYF/1986-2	329-2/OTH/2010	144/2010 (Eü.K. 20.)	K	VII/604
Nyíregyháza (Sóstófürdő)	Szabolcs-Szatmár-Bereg megye	VI. sz.	K-710	Na(Cl,HCO <sub>3</sub> )	OTH 103/2012	-	41/2012. (Eü.K. 11.)	K	VII/720

	e								
Polgár	Hajdú-Bihar megye	B-88	B-88	NaHCO <sub>3</sub>	602/GYF/2002	KEF-4704-11/2013	55/2013 (Eü.K.)	K	VII/841
Püspökladány	Hajdú-Bihar megye	II.kút	B-179	Na(Cl,HCO <sub>3</sub> )	205/GYF/1987	890-6/OTH/2009	136/2010 (Eü.K. 20.)	K	VII/596
Tiszaújváros	Borsod-Abaúj-Zemplén megye	IV.sz.	K-77	Na(Cl,HCO <sub>3</sub> )	261-6/GYF/2006	-	55/2006. (EüK.....)	K	VII/265
Tiszaújváros	Borsod-Abaúj-Zemplén megye	T-5	K-123	Na(Cl,HCO <sub>3</sub> )	163/OTH/2011	-	44/2011. (Eü.K.)OTH	K	VII/657
Tiszavasvári	Szabolcs-Mátrai-Bereg megye	POKOL-SZIK	K-78	NaCl	62/GYF/1998	63-1/OTH/2010	31/2010 (EüK.)OTH	K	VII/520





Vásárosnamény	Szabolcs-Szatmár-Bereg megye	Szilva I.	B-112	Na(Cl,HCO <sub>3</sub> )	KEF-2286/2014	-	16/2013. (Eü. K. 6.)	K	VII/714
---------------	------------------------------	-----------	-------	--------------------------	---------------	---	----------------------	---	---------

### Szabolcs-Szatmár-Bereg megye hévízkútjai

Szabolcs-Szatmár-Bereg megye a Pannon-medence északkeleti részén helyezkedik el. A medencét kitöltő porózus homok és homokkő, agyagrétegekkel váltakozva kezdetben beltengeri, majd folyóvízi üledékként rakódott le a földtörténet során. A legjelentősebb porózus hévíztároló képződmények a megye területén átlagosan 500-1000m közötti mélységben fekvő medenceüledékek (homokrétegek), melyekből többségében 40-50°C hőmérsékletű vízkészlet hozható felszínre. Ebben a térségben a hévíztároló réteg talpszintjének a felszín alatti maximálisan 1000m-es mélység tekinthető, ennél mélyebben már ritkán van megfelelő hévízadó réteg.

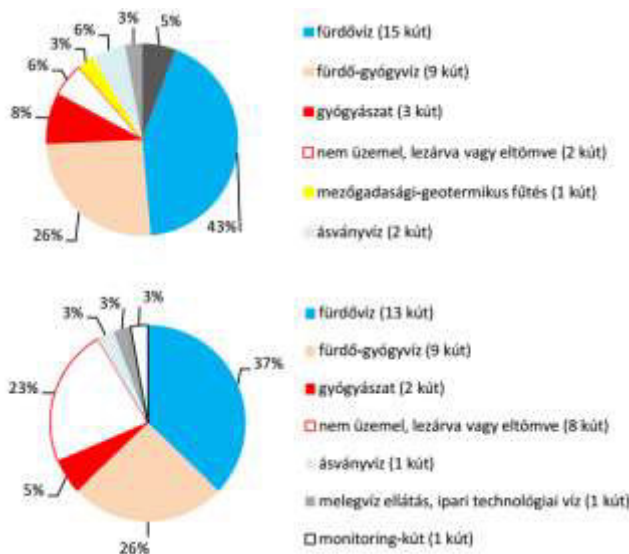
Napjaikig a megyében összesen 35 db hévízkutat építettek ki, 16 településen. A kutak száma elmarad a lényegesen jobb adottságokkal rendelkező Dél-Alföldi régió területeitől (332 db), vagy Hajdú-Bihar megye kútjainak számától (107 db). A kutak elsősorban a nagyobb településeken koncentrálódnak, melynek oka, hogy a tervezés során a fürdő és balneológiai hasznosítás minél nagyobb mértékű kihasználtságát vették figyelembe. Nyíregyházán, Sóstófürdőn és Kisvárdán a többi településre jellemző 1-2 kúttól eltérően 5-6 fúrást létesítettek, így a megyének ezeken a területein állnak legsűrűbben termálkutat.

Ahol a magas gáztartalmú hévíz zárt helyen kerül felhasználásra, ott a gázmentesítés mindenütt megoldott. A kutak döntően alacsony keménységű nátrium-hidrogénkarbonátos, kloridos vizet szolgáltatnak, mely lehetőséget biztosít – egyéb kedvező feltételek mellett – hogy a hévizet gyógyvízzé minősíthessék. A kationok közül a nátrium és a kalcium szerepel a legnagyobb mennyiségben. A kutakban nincs vízkőképződés, így a vízkő eltávolítása nem merült fel üzemeltetési problémaként. Jelentős mennyiségű a metabórsav illetve a metakovasav. Ez utóbbiak miatt a kitermelt víz általában ivásra és palackozásra nem alkalmazható. Néhány kút vize nagyobb jodid, bromid és fluorid tartalmánál fogva minősített gyógyvíz illetve gyógyvíznek minősíthető. Jódos, brómos vizet adnak a Kisvárda, Nyírbátor, Nagyálló, Tiszavasvári és Nyíregyháza-Sóstófürdő (5. számú) termálvíz kutak. A megyében 12 hévízkút vizét minősítették gyógyvíznek.

**Szabolcs-Szatmár-Bereg megye gyógy-és ásványvíz minősítésű kútjai, valamint azok kifolyó víz hőmérséklete**



**Szabolcs-Szatmár-Bereg megye területén lévő termálkútak hasznosításának létesítéskori és 2011 évi megoszlása a felhasználási területek között**



**A kisvárdai hévíz**

A kisvárdai hévíz is gyógyvíz, főként alkálihidrogénkarbonátos (mint a megyében feltárt hévizek 80 %-a), kisebb arányban brómos, jódos, kloridos. Kationok közül a nátrium és kalcium szerepel a legnagyobb mennyiségben, keménységét tekintve lágú alkalikus vizek csoportjába sorolható. Egyaránt felhasználható



fürdővízként és ivókúrára is. Jelentős jódtartalma miatt jódhányban szenvedő betegek kezelésére lehet alkalmazni.

## **A kutatással kapcsolatos élettani háttér**

### **A hőérzékelés**

Szabad idegvégződéses és Krause-testek érzékelik a hőt. Külön hideg- és melegreceptorok vannak. Az emberen tízszer annyi hidegreceptor van, mint melegérző sejt, és az előbbiek gyorsabbak is az utóbbiaknál. A különböző testrészekben különböző a sűrűségük.

A hidegreceptorok a felszínhez közel helyezkednek el. A tőlük származó információt mielinizált idegszálak vezetnek tovább. Rendszerint az 5-43°C tartományban működnek, és fájdalmat 17°C alatt jeleznek.

A melegreceptorok mélyen fekszenek; a melegről származó információt mielinhüvely nélküli idegszálak szállítják tovább. Rendszerint a 30-48°C tartományban működnek, és fájdalmat 44°C felett jeleznek.

### **A kapszaicin receptora**

Azt az elméletet, hogy létezik „kapszaicin receptor” azaz, hogy ez a csípős anyag egy speciális molekulához kötötten fejezi ki szelektív hatásait a szenzoros neuronokon, először Szolcsányi János és Jancsó-Gábor Aranka vetették fel egy 1975-ös közleményükben. Később ezt a receptort Tranziens Receptor Potenciál Vanilloid 1-nek (TRPV1) nevezték el. A TRPV1 polimodális szenzor funkciójú ioncsatorna, többféle módon, fizikai vagy kémiai ingerekkel aktiválódhat intra- és extracellulárisan is. A TRPV1 43 °C körüli hőingerekkel aktiválható. A TRPV1-et expresszáló érzőideg-végződések különlegessége, hogy egyedülálló módon hármassal rendelkezik: afferens, valamint lokális és szisztémás efferens funkciójuk is van. Az utóbbi funkció során, az aktivált szenzoros idegvégződésekben a gyulladáskeltő neuropeptideken kívül szomatostatin is felszabadul, amely a keringésbe jutva szisztémás gyulladásgátló és fájdalomcsillapító hatásokkal rendelkezik.

### **A szomatostatin**

A szomatostatin, vagy más néven szomatotropin felszabadulását gátló faktor (Somatotropine Release Inhibitory Factor, SRIF, SOM) 14 illetve 28 aminosavból álló ciklikus peptid, mely számos helyen előfordul



a szervezetben. A kapszaicin- érzékeny érzőideg-végződéseken kívül megtalálható a központi és a perifériás idegrendszerben, a gasztrointesztinális traktus neuroendokrin sejtjeiben, a hasnyálmirigyben, a vesében, a mellékvesében, a pajzsmirigyben, gyulladásos sejtekben, ivarszervekben. Az ízületekben az aktivált szinoviális sejtek és az immunsejtek is szekretálnak szomatosztatint, amely autokrin vagy parakrin módon fejti ki hatását. A szomatosztatint gátolja számos hormon (pl. növekedési hormon: GH, glukagon, inzulin, gasztrin, szekretin, kolecisztoxin, motilin, pankreatikus polipeptid, prolaktin, pajzsmirigy stimuláló hormon: TSH) szekrécióját, a gasztrointesztinális motilitást és az emésztőnedvek termelését. Gátolja a tumorsejtek proliferációját, valamint erős immunmodulátor hatással rendelkezik. Csökkenti a B-limfociták IgA, IgM és IgE szekrécióját, gátolja a T-limfociták IL-2, IL-4, IL-10 és interferon  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) termelését, a neutrofil granulociták kemotaxisát, a makrofágok fagocitát, és a természetes ölüsejtek (NK sejtek) killer aktivitását. A szomatosztatinnak a központi idegrendszerben neuromodulátor szerepe van, gátolja más neurotranszmitterek (glutamát, szerotonin, acetilkolin) és neurohormonok (growth hormone releasing hormone, GHRH) felszabadulását. Befolyásolja a lokomotoros aktivitást és a kognitív funkciókat, jelentőségét számos pszichiátriai és neurológiai kórképben igazolták. A szomatosztatint az idegelemek közül elsősorban a kapszaicin-érzékeny, TRPV1 receptort expresszáló szenzoros neuronokban szintetizálódik és tárolódik.

### Hősokkfehérjék és inzulin rezisztencia

A hősokkfehérjék (HSP) meglehetősen konzervatív polipeptid családok, a baktériumoktól az emberig minden élő organizmusban megtalálhatók. Csoportosításuk, molekulatömegük alapján történik, ennek megfelelően HSP110, HSP90, HSP70, HSP60, HSP10 és kis molekula tömegű sHSP (LMW HSP, HSP vagy smHSP) családokat különböztetünk meg. Funkciójukat tekintve sejten belüli „dajkái” a többi fehérjének. Fontos szerepet játszanak a fehérje-fehérje kölcsönhatásokban, a fehérjék „hajtogatásában” (folding), érésében, segítenek a megfelelő fehérje konformáció, alak létrehozásában, megakadályozzák a fehérjék nem kívánatos összecsapódását, aggregációját és részt vesznek fehérjék degradációjában, minőségi kontrolljában. Az elmúlt években egy új paradigma került előtérbe az inzulin rezisztencia, a metabolikus szindróma és a cukorbetegség magyarázatára. Ennek értelmében az inzulin érzékeny szövetekben (vázizomzat, zsír, máj, szív) sejten belüli hősokkfehérje csökkenés, vesztés következik be, mely kulcs szerepet játszik az inzulin rezisztencia, a testsúlynövekedés és a metabolikus szindróma kialakulásában. Nemrégiben Febbraio és munkatársai végeztek hipertermiás vizsgálatot egereken, ahol az állatok magas zsírtartalmú tápot kaptak, így modellezvén a túlsúlyt. Az egereket 16 héten át heti 6 alkalommal 15 percre melegítették termostokkával, míg a testhőmérsékletük 41°C-ra emelkedett. Megfigyelésük szerint a melegítéstől számított 24 órán belül a HSP72 fehérje szintje emelkedett a vázizomban, májban, zsírszövetben. A magas zsírtartalmú táp gátolta a hőmérséklet emelkedésre történő HSP72 szint fokozódást. A hőterápia megelőzte az éhomi hiperglikémiát, hiperinzulinémiát, inzulin rezisztenciát, és glukóz intoleranciát. A zsírdús táp fokozta, a hőkezelés pedig gátolta a JNK foszforilációt. Gupte és munkatársai hasonló vizsgálatot végeztek patkányokon. Az állatokat zsírdús tápon tartották, és hetente egyszer 20 perces forró vizes fürdővel a



testhőmérsékletüket 41,5°C-ra melegítették. A hipertermia cukorháztartásra gyakorolt pozitív hatásán, illetve gyulladás csökkentő hatásán túl megállapították, hogy a test és a mellékhere zsír tömege is csökkent, holott az elfogyasztott táp mennyisége és a mozgás mennyisége megegyezett a hőterápiában nem részesült, kontroll állatokéval.

## 9. A kutatás időbeni ütemezése

I. időszak: Az első időszakban szükség lesz a kutatómunka módszertanának pontos megtervezésére, amely magába foglalja a teljes eszközpark összeállítását, a hiányzó eszközök, vegyszerek beszerzését, a vizsgálatba résztvevő önkéntesek bevonását. Betegek vizsgálatához szükséges szakszemélyzet bevonása, a kísérletbe bevont személyek megfelelő szakmai képesítése. Etikai, valamint különféle szakmai engedélyek beszerzése, projekthez szükséges háttér dokumentációk elvégzése. Önkéntesek random két csoportra osztása. Valamint az experimentális kísérlethez szükséges állatok beszerzése, akklimatizációjuk, felkészítésük a kísérlet elvégzésére, szintén randomizálásuk. Kísérletben résztvevők anyagi juttatásának megtervezése, valamint a teljes projekt költségvetésének megtervezése.

II. időszak: A körütekintő előkészületeket követően erre az időszakra fog esni a humán vizsgálatok, valamint az experimentális kísérletek elvégzése. A megmért adatok és minták megfelelő, szakszerű begyűjtése, tárolása, szállítása, szakszemélyzet bevonásával, illetve a mérések elvégzése, minták feldolgozása, szintén szakmai előírásoknak megfelelően.

III. időszak: Eredmények kiértékelése, elemzése, analízise, következtetések levonása. Betegek kísérletben vizsgált szérumparamétereinek mérésének megismétlése, a betegek után követése illetve a kezelés hosszú távú hatásainak vizsgálata céljából.

IV. időszak: Eredmények interpretálása, tudományos illetve laikus közönség számára, különböző fórumokon, írott illetve szóbeli prezentáció formájában. Újszerű, informatív eredmények nyérése esetén mindenképpen célunk a tapasztalatok nemzetközi folyóiratban publikálása.

## 10. A kutatás várható eredményei

A régió rendkívül gazdag termál- és gyógyvizekben. Csak Szabolcs-Szatmár-Bereg-, Hajdú-Bihar- és Borsod-Abaúj-Zemplén-megyékben közel 60 gyógyvízlelő forráskút található. Csak Szabolcs-Szatmár-Bereg megyében 35 hévízkutat építettek ki, 17 településen, ebből 3 kút Kisvárdán található.



A legtöbb kút egyaránt alkalmas külső illetve belső használatra. Talán a környék egyik legkiemelkedőbb települése, a Hajdú-Bihar megyében található Hajdúszoboszló, mely napjainkban is a balneológiai kutatások központjában áll. Azért is érdemes megemlíteni, mivel más termálvizek vizsgálatával ellentétben, amelyek többnyire a mozgásszervi betegségekkel kapcsolatos vizsgálatokra korlátozódnak, vizsgálják a termálvíz egyéb szisztémás paramétereire kifejtett hatásait is, ezáltal új terápiás célterületeket keresve a hajdúszoboszlói hévíz gyógyászati alkalmazásában. Egyik vizsgálat során mérték a kezelés C-reaktív fehérjékre (CRP), plazma lipidekre (totál koleszterin, triglicerid, T-LDL, HDL), hősokk fehérjékre (HSP60) valamint totál antioxidáns státuszra (TAS) kifejtett hatását, a kezeléseket követően közvetlenül, valamint a kezeléseket követően egy 3 hónapos fenntartási időszakban. Szignifikáns változásokat tapasztaltak a gyógyvízzel kezelt csoportban, a kontrol, meleg csapvízzel kezelt csoporthoz képest, a fenntartási időszakban is. Más kutató csoportok viszont egér állatmodellen meleg, csapvíz hatásait vizsgálták valamennyi vérlipid és vércukor paraméterek tekintetében. A hipertermia egyértelmű pozitív hatásait tapasztalták a cukorháztartásra. Ezen eredmények rávilágították kutatócsoportunkat, hogy érdemes hasonló vizsgálatokat végezni a kisvárdai termálvízzel kapcsolatban is, egyúttal kiszakadni a termálvizek megszokott terápiás alkalmazásaitól, úgymint emésztőszervrendszeri panaszok, mozgásszervi-és bőrgyógyászati betegségek kezelése. Vizsgálatunktól egyaránt elvárjuk, hogy értékes eredményeket kapunk a meleg víz, valamint a meleg gyógyvíz, azaz termálvíz, krónikus alkalmazásával, a keringési rendszerre, különös tekintettel az inzulin rezisztenciára, ezáltal új terápiás útvonalakat fedezhetünk fel. Várható eredményeink ezáltal nem csak a kisvárdai gyógyvíz terápiás tartományát szélesítheti ki, hanem valamennyi hazai gyógyvíz gyógyhatásainak vizsgálata is kiszélesedhet.

### **11. A kutatás feltételrendszere, anyag-, eszköz-, forrásigénye**

A kutatás állatkísérletes része a Debreceni Egyetem Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézetében zajlik, melyhez a szükséges etikai (DEMÁB) engedélyek beszerzése szükséges. Az állatkísérletes részhez a kísérleti állatok beszerzése a Charles River Int.-től történik, 100 db Sprague-Dawley típusú patkányra van szükség. Az eszközigény magában foglalja a megfelelően termosztálható vízfürdőt, az állatok altatásához szükséges felszereléseket, illetve laboratóriumi védőfelszereléseket, az időszakos vérvétel eszközeit. A szövetminták begyűjtése post mortem történik, a fehérje-expressziós változások követéséhez a megfelelő protein assay kit-ekre, illetve a Western blot módszerhez futtatókádra, blotszendvicsre, nitrocellulóz membránra, előhívófoládékra, illetve a megfelelő primer és szekunder antitestekre van szükség. A vizualizációhoz plate readert használunk. A vérminták elemzése a vázolt markerekre kollabotrációban történik a pályázati partnerekkel.

A kutatás humán vizsgálat részének egyik szakasza kihelyeztetően történik, a Kisvárdai Termálfürdőben. A tanulmányhoz 60 fő önkéntesre van szükség. A szükséges engedélyek beszerzése szükséges, az



önkéntesekkel beleegyező nyilatkozat kitöltetése. A vérvételre kijelölt hely megállapítása, szakszemélyzet biztosítása. A vérminták elemzését kollaborációs pályázati partnerek végzik.

A pályázati forrásnak fedeznie kell az önkéntesek utaztatását, valamint az eszközigényt, mely az alábbi laboratóriumi eszközök beszerzését foglalja magába:

Az önkéntesek jelentkezési hajlandóságának növelésére minden résztvevőnek biztosítunk egy térítésmentes (ingyenes) frissítő regeneráló gyögmasszázst, melynek finanszírozása a pályázatból történik majd.

- termosztálható vízfürdők (1 M Ft)
- vérvételi eszközök (0,7 M Ft)
- vegyszerek, gyógyszerek, anaestheticumok (0,5 M Ft)
- futtatókád western blothoz (2,5 M Ft)
- blotszendvics (0,2 M Ft)
- késes szövethomogenizáló (0,5 M Ft)
- poliakrilamid gélelektroforézis-rendszer (1 M Ft)
- primer és szekunder antitestek: (hsp-25, hsp-72, somatostatin, cytochrome-c oxydase, JNK, AIF, PKC, HO-1, NFkappaB, TNF-alpha, IRS, AKT, Glut4) (3 M Ft)
- plate reader készülék (3 M Ft)
- AccuChek vércukormérő (20EFt)
- CardioChek lipidszint-mérő (0,2 M Ft)
- a Western blot és fehérjemeghatározási protokollhoz szükséges anyagok, vegyszerek.:
  - alufólia
  - alkohol
  - parafilm
  - szűrőpapír
  - zúzott jég
  - pipettahegyek
  - műanyag kémcső



- 1,5 ml-es Eppendorf csövek
- 200ul-es Eppendorf csövek (PCR-cső)
- DTT
- EDTA
- Tris
- Sucrose
- Proteáz gátló coctail (Sigma P8340)
- $\text{Na}_3\text{VO}_4$
- Triton X-100
- acrylamide
- N'N'-bis-methylene-acrylamide
- SDS
- Tris
- cc. HCl
- cc. NaOH (folyékony! nem pasztilla!)
- Tris
- Bromophenol blue
- Glycerol
- $\beta$ -merkaptoetanol
- Tris
- Glycine
- SDS
- APS (ammonium persulphate)





- tetraetil-metilén diamin (TEMED)  
(folyadék)
- Protein ladder
- Tris
- Glycine
- SDS
- Methanol
- blotting paper
- PVDF membrán
- Nitrocellulóz membrán
- Tris
- NaCl
- Tween 20
- NaCl
- $\text{Na}_2\text{HPO}_4$
- $\text{NaH}_2\text{PO}_4$
- Tween 20
- NaCl
- KCl
- Tris
- Tween 20
- goat anti-rabbit HRP conjugated
- HRP Chemiluminescent substrate

Összesen: 1 M Ft

Az önkéntesek utaztatása: 3 M Ft

Az önkéntesek kompenzálása: 7 M Ft



A kísérleti állatok beszerzése: 3-5 M Ft

Egyebek: Az önkéntesek jelentkezési hajlandóságának növelésére minden résztvevőnek biztosítunk egy térítésmentes (ingyenes) frissítő regeneráló gyógymasszázst, melynek finanszírozása a pályázatból történik majd.

### Irodalomjegyzék

Szűcs Péter: Hidrogeológia a Kárpát-medencében – hogyan tovább? Magyar Tudomány 2012/5. 2012

Poór Gyula, Bálint Géza, Csermely Miklós: Helyzetjelentés és jövőkép a fizioterápiáról Magyarországon. Magyar Tudomány, 2005/11 1398. 2005

Bender, T: Evidence-based physiotherapy. Orv. Hetil., 154(48), 1893–1899. 2013

Bender Tamás, Bálint Géza, Prohászka Zoltán, Géher Pál, Tefner Ildikó Katalin: A balneológia helyzete Magyarországon, bizonyítékok a magyar gyógyvizek hatékonyságáról. Magyar Tudomány, 2013/11. 2013

<http://www.gyogyviz.hu/>

<http://efrirb.antsz.hu:7778/ogyfi/gyogyviz.jsp>

Dr Kulcsár Balázs. Geotermikus energiahasznosítás az Észak-alföldi régió agrárgazdaságában. Debreceni Egyetem Műszaki Kar

<http://www.nyf.hu/others/html/kornyezettud/megujulo/Region/Geotermikus.html>

Gunthorpe MJ, Benham CD, Randall A, Davis JB (2002). The diversity in the vanilloid (TRPV) receptor family of ion channels. Trends Pharmacol. Sci. 23: 183-191.



Helyes Zs, Szabó Á, Németh J, Jakab B, Pintér E, Bánvölgyi Á, Kereskai L, Kéri Gy, Szolcsányi J (2004). Antiinflammatory and analgesic effects of somatostatin released from capsaicin-sensitive sensory nerve terminals in a Freund's adjuvant-induced chronic arthritis model in the rat. *Arthritis Rheum.* 50: 1677-1685.

Hooper PL, Hooper JJ (2005) Loss of defense against stress: Diabetes and heat shock proteins. *Diabetes Technology and Therapeutics* 7:204-8

Hooper PL (2009) Inflammation, Heat Shock proteins, and type 2 diabetes. *Cell Stress Chaperones* 14:113-1

Gupte AA, Bomhoff GL, Swerdlow RH, Geiger PC. (2009) Heat treatment improves glucose tolerance and prevents skeletal muscle insulin resistance in rats fed a high-fat diet. *Diabetes* 58: 567-78

Erceg-Rukavina T, Stefanovski M. Effects of sulphate-sulphide mineral water

"mlječanica" in patients with hypertension. *Mater Sociomed.* 2014 Dec;26(6):364-5.

doi: 10.5455/msm.2014.26.364-365. Epub 2014 Dec 14. PubMed PMID: 25685078; PubMedCentral PMCID: PMC4314171.

Rapoliéné L, Razbadauskas A, Jurgelėnas A. The reduction of distress using

therapeutic geothermal water procedures in a randomized controlled clinical

trial. *Adv Prev Med.* 2015;2015:749417. doi: 10.1155/2015/749417. Epub 2015 Mar

19. PubMed PMID: 25866680; PubMed Central PMCID: PMC4383502.

Erceg-Rukavina T, Stefanovski M. Balneotherapy in treatment of spastic upper

limb after stroke. *Med Arch.* 2015 Feb;69(1):31-3. doi:

10.5455/medarh.2015.69.31-33. Epub 2015 Feb 21. PubMed PMID: 25870474; PubMed

Central PMCID: PMC4384865



Kulisch Á, Benkő Á, Bergmann A, Gyarmati N, Horváth H, Kránicz Á, Mándó ZS, Matán Á, Németh A, Szakál E, Szántó D, Szekeres L, Bender T. Evaluation of the effect of Lake Hévíz thermal mineral water in patients with osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled, single-blind, follow-up study. Eur J Phys Rehabil Med. 2014 Aug;50(4):373-81. Epub 2014 Mar 5. PubMed PMID: 24594851.

Kulisch A, Bender T, Németh A, Szekeres L. Effect of thermal water and adjunctive electrotherapy on chronic low back pain: a double-blind, randomized, follow-up study. J Rehabil Med. 2009 Jan;41(1):73-9. doi: 10.2340/16501977-0291. PubMed PMID: 19197573.

Bender Tamás Bálint, G. Prohászka, Z. et al. (2013): Evidencebased Hydro and Balneotherapy in Hungary – A Systematic Review and Metaanalysis.

International Journal of Biometeorology. May, DOI 10.1007/s0048401306676

Bender Tamás Karagülle, Z. Bálint G. P. et al. (2005): Hydrotherapy, Balneotherapy, and Spa Treatment in Pain Management. Rheumatology International. 25, 3, 220–224. DOI:10.1007/s0029600404874

Falagas, Matthew Zarkadoulia, E. Rafailidis, P. I. (2009): The Therapeutic Effect of Balneotherapy: Evaluation of the Evidence from Randomised Controlled Trials. Metaanalysis. International Journal of Clinical Practice. 63, 7, 1068–1084. DOI: 10.1111/j.17421241.2009.02062.

Fioravanti, Antonella Cantarini, L. Guidelli, G. M. et al. (2011): Mechanisms of Action of Spa Therapies in Rheumatic Diseases: What Scientific Evidence Is There? Rheumatology International. 31, 1, 1–8. DOI: 10.1007/s0029601016286



Kamioka, Hiroharu Tsutani, K. Okuizumi, H. et al. (2010): Effectiveness of Aquatic Exercise and Balneotherapy: A Summary of Systematic Reviews Based on Randomized Controlled Trials of Water Immersion Therapies. *Journal of Epidemiology*. 20, 1, 2–12. DOI:10.2188/jea.JE20090030

Moseley, A. M., Sherrington, C., Elkins, M. R., et al.: Indexing of randomised controlled trials of physiotherapy interventions: a comparison of AMED, CENTRAL, CINAHL, EMBASE, Hooked on Evidence, PEDro, PsycINFO and PubMed. *Physiotherapy*, 2009, 95, 151–156.

Van Middelkoop, M., Rubinstein, S. M., Verhagen, A. P., et al.: Exercise therapy for chronic nonspecific low-back pain. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 2010, 24, 193–204.

Choi, B. K., Verbeek, J. H., Tam, W. W., et al.: Exercises for prevention of recurrences of low-back pain. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2010, 1, CD006555.

Fransen, M., McConnell, S.: Exercise for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2008, 4, CD004376.



## 9. KUTATÁSI PROGRAM:

### Az inzulin rezisztencia szindróma kezelési célpontjainak azonosítása

#### 1. Célkitűzések:

##### A kutatási cél és a tudományos problémák bemutatása

A kutatás célja olyan programok kidolgozása, amelyek az inzulin rezisztencia szindróma kialakulásának megelőzésére irányulnak, illetve a már fennálló szindrómában szenvedő betegek korszerű kezelését célozzák. Az inzulinrezisztencia, az obezitás, a diszlipidémia valamint a hipertónia kórállapotainak egymással való, jellegzetes kombinációja eredményeként létrejövő metabolikus szindróma korunk egyik legjelentősebb népegészségügyi problémája.

##### A vizsgálandó tudományos probléma lehatárolása

Az inzulin rezisztencia szindróma megegyezik a napjainkban használt (kardio-) metabolikus szindróma megnevezéssel. A metabolikus szindrómában (MS) szenvedő betegek fokozott szív- és érrendszeri kockázattal bírnak, az egészséges populációhoz viszonyítva esetükben kétszer-négyszer nagyobb eséllyel alakul ki kardiovaszkuláris megbetegedés. A metabolikus szindróma legfőbb komponense az inzulin rezisztencia, melynek incidenciája világviszonylatban folyamatosan emelkedik. Ennek hátterében elsősorban az elhízás előfordulási gyakoriságának járványszerű növekedése áll. Az inzulin rezisztencia talaján alakul ki napjaink egyik népbetegsége, a kettes típusú cukorbetegség. A túlsúly, az egészségtelen étrend, a mozgáshiány, dohányzás, mind olyan kockázati tényezők, amelyek befolyásolhatók. A betegség megelőzésének alapja az egészséges életmód kialakítása és fenntartása, mellyel a kockázat egyértelműen csökkenthető.

##### A problémakör pontos definiálása

A metabolikus szindróma gyakran a túlsúly, elhízás talaján alakul ki, melynek alapja a túlzott táplálékfelvétel és a rendszertelen, kevés testmozgás. A szervezetbe juttatott többletkalória növeli az inzulin-elválasztást, azonban a szervezet sejtjei nem elég érzékenyek az inzulinra, úgynevezett inzulinrezisztencia alakul ki. Ilyen esetben a gyógykezelés alapja az életmód változtatás: adekvát diéta és testmozgás bevezetése és hosszú távú fenntartása. A XXI. század életformája megnehezíti az egészséges életmód kialakítását: az ülő életmód, elégtelen fizikai aktivitás, rendszertelen étkezés, zsíros, sós étrend, stresszhelyzetek nagymértékben fokozzák a kockázati tényezőket. A fokozott kockázatú személyek kiszűrése mellett a korán megkezdett, rendszeres egészséges életmódra nevelés jó lehetőséget kínál a szív- és érrendszeri megbetegedések kockázatainak csökkentésére.

### A kutatási hipotézis meghatározása

A cél olyan programok kidolgozása, amelyek során egyrészt célzott szűrővizsgálatok segítségével a metabolikus szindróma szempontjából fokozott rizikójú egyének kiszűrése megtörténik, illetve az ismert anyagcsere-betegségben szenvedő egyéneknél a gyógyszeres terápia mellett szervezett nem gyógyszeres kezelésre is sor kerül. A kiszűrt személyeknél célzott antropometriai- és laborvizsgálatok történnek, ezzel egyidőben egyéni illetve csoportos edukáció indul több hetes vagy akár hónapos kurzusok keretében. Amennyiben az adott egyénnél - vizsgálati eredményei alapján - hipertónia, valamilyen anyagcsere- betegség: diabétesz mellitusz, diszlipidémia, hiperurikémiák igazolódik, amennyiben szakmailag indokolt, adekvát gyógyszeres kezelésben is részesülnek. Egyéni vagy csoportos oktatás keretein belül egészségnevelés, a megfelelő fizikai aktivitás, étrend biztosításával és főleg ezek tartós használatára való neveléssel, oktatással, a résztvevők szív- és érrendszeri megbetegedési kockázata szignifikánsan csökkenthető. A komplex program keretében indított eljárások a célok elérését elősegítik.

### **Tervezett programok:**

- autoanamnézis és családi anamnézis rögzítése
- belgyógyászati fizikális vizsgálat
- testtömeg, testmagasság, haskörfogat mérése, BMI meghatározása
- vérnyomásmérés
- vércukor-, koleszterin- és húgysavszint meghatározás,
- terheléses vércukor vizsgálat (orális glükóz tolerancia teszt – OGTT)
- szérum inzulin szint és HOMA-index meghatározása
- szűrőteszt (FINDRISC kérdőív) elvégzése
- egyéni és csoportos oktatás (témakörökre lebontva)
- adekvát diéták elsajátítása és alkalmazása
- egyénre szabott fizikai aktivitás megtervezése, megtanítása
- megfelelő edzők, gyógytornászok, dietetikusok, edukátorok munkába állítása
- dohányzásról leszoktató programok indítása.



Az ilyen programok beindításával mérhető egészségnyereség érhető el. Az egyes programelemek standardizálásával, a kapcsolódó rendszerek kialakításával, megtervezésével mérhetővé tehető mind az elérhető egészségnyereség, mind a gazdaságra gyakorolt hatás.

#### A kutatási téma tudományos jelentőségének, illetve a kutatási előzmények bemutatása

Az utóbbi egy-két évtizedben mind a fejlett, mind a fejlődő országok egyik komoly egészségügyi problémáját az elhízás járványszerű terjedésével összefüggésben a 2-es típusú cukorbetegség számának rohamos növekedése és az ezzel párhuzamosan emelkedő kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás jelenti. Az Egészségügyi Világszervezet adatai szerint a halálesetek közel 1/3-a szív- és érrendszeri betegség következménye. A kardiovaszkuláris mortalitás csaknem fele (46%) a 70 év alattiakat érinti. Hazánkban a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás adatai aggasztóak, a felmérések szerint az Európai Unió tagállamai körében a legmagasabbak között vannak.

Cukorbetegségben - 1-es és 2-es típusban egyaránt - a szív- és érrendszeri szövődmények kockázata jelentősen fokozott, a kardiovaszkuláris mortalitás a cukorbetegség halálzásának vezető oka. A randomizált klinikai vizsgálatok eredményei alapján a mikrovaszkuláris szövődmények a normoglikémiára törekvő anyagcsere-vezetéssel 1-es és 2-es típusú diabetesben is jelentősen visszaszoríthatók.

Az elmúlt évtizedekben a metabolikus szindróma definíciója sokat változott, azonban az inzulinrezisztencia kóros szerepe mind a mai napig megmaradt, igaz, nem kizárólagos tényező. Jelentős szemléletváltozást eredményezett annak felismerése, hogy a hasi zsírszövet nem csupán raktár, hanem aktív endokrin szerv, amely gyulladáshoz vezető mediátorok (C-reaktív-protein, tumor-nekrózis faktor-alfa, interleukin-6), hemosztázist befolyásoló anyagok (VII-es, VIII-as alvadási faktor, plazminogénaktivátor inhibitor-1), zsírszöveti hormonok (leptin, rezisztin, adiponektin, viszfatin) termelésével fontos szerepet játszik az inzulinrezisztencia és az ateroszklerózis kialakulásában. Keresztmetszeti tanulmányok eredményei alapján az abdominalis elhízás összefüggést mutat számos kardiovaszkuláris kockázati tényezővel (alacsony HDL-koleszterinszint, magas triglicerid-, LDL-koleszterinszint, emelkedett vérnyomás) és az inzulinrezisztenciával, szerepét a metabolikus szindróma, a 2-es típusú diabetes és az ischaemias szívbetegség kialakulásában követéses vizsgálatok igazolták.

A metabolikus szindróma kialakulásában befolyásolható és nem befolyásolható rizikótényezők játszanak szerepet.





A **nem befolyásolható rizikótényezők** az alábbiak:

Életkor: a metabolikus szindróma előfordulási gyakorisága az életkor előrehaladtával nő. 2012-ben az Egyesült Államokban a 20-39 éves korosztály 18,3 %-át érintette, míg 60 év felett 46,7 %-ban volt jelen. 2008-ban Európa felnőtt lakosságának egynegyede szenvedett e betegségben.

Nem és etnikai jellemzők: nők körében 2003 és 2012 között a metabolikus szindróma prevalenciája magasabb volt, mint férfiak esetén az afro-amerikai és a mexikói-amerikai népcsoportok körében. Legmagasabb prevalenciája a hispánoknál, ezt követően a nem-hispán fehéreknél illetve feketéknél volt.

A MS kialakulásában szerepet játszó, **befolyásolható rizikótényezők**:

Túlsúlyos és obez beteg testsúlycsökkentése: nemzetközi felmérés alapján (International Obesity Task Force - IOTF) napjainkban legalább 1,1 billió felnőtt túlsúlyos, akik közül 312 millióan kövérek. Az elmúlt két évtized során az obez felnőttek száma megháromszorozódott. Még ennél is aggasztóbb az a tény, mely szerint a túlsúly és a kövérség még gyorsabban terjed a gyermek- és serdülőkorú populációkban. Olaszország egyes területein a gyermekek 36%-a túlsúlyos. Sófogyasztás csökkentése (<6g/nap): jól ismert tény, hogy kardiometabolikus szindrómában a sófogyasztás mérséklésére van szükség a hipertónia megelőzése céljából.

A fizikai aktivitás növelésének vizsgálata során az USA-ban mind nők, mind férfiak esetén egyértelműen bizonyították, hogy már heti 2,5 óra mozgás számottevően csökkenti a kardiovaszkuláris mortalitást és morbiditást. A nagymértékű alkoholfogyasztás csökkentése, a dohányzás elhagyása és a zsír- és koleszterin fogyasztás csökkentése egyaránt jótékony hatású a kockázatcsökkentés szempontjából. A magas energiatartalmú feldolgozott élelmiszerek (jelentős zsír- és cukortartalommal) növelik a testsúlyt és a cukorbetegség kialakulásának kockázatát. A jelenleg leginkább elfogadott étrend a Mediterrán diéta, mely nem tartalmaz telített ill. transz zsírsavakat, ezzel szemben magas a zöldségek, gyümölcsök, halak aránya, és előnyben részesíti a teljes kiőrlésű gabonafélékből készült termékeket. Egyéb befolyásolható kockázati tényezők az iskolázottság, a jövedelem, az életkörülmények és a munkakörülmények.

A cukorbetegséget megelőző kóros anyagcsere-állapotokat jól jellemzi a HOMA (homeostasis model assessment) érték, mely az inzulin rezisztencia megbízható becslésére szolgál, és az alábbi képlet segítségével határozzuk meg:

**HOMA-IR = éhomi inzulincc. (μU/ml) x éhomi vércukorcc. (mmol/l)/22,5**



Az inzulin rezisztencia (IR) mértéke annál nagyobb, minél magasabb inzulinszinttel minél magasabb vércukorérték tartható fenn.

## 2. Tudományos koncepció és módszerek

A téma kidolgozására vonatkozó elképzelések és a primer és szekunder kutatómunka módszertanának (adatgyűjtés, adatfeldolgozás, elemzések stb.) ismertetése

- A régió felnőtt lakosságának szív- és érrendszeri betegségek kockázata szempontjából történő felmérése szűrővizsgálati adatlap segítségével (FINDRISC kérdőív, ld. Melléklet), a családorvosok bevonásával. A metabolikus szindróma szempontjából fokozott rizikójúak adatainak összegyűjtése.
- Adekvát egészségügyi helyiségben, rendelőben a belgyógyászati vizsgálat, antropometriai mérések, vérnyomásmérés, vércukor-, koleszterin- és húgysavszint meghatározás, OGTT, szérum inzulin szint és HOMA-index meghatározások elvégzése. Validált eszközök, standard körülmények, képzett személyzet biztosítása.
- A szűrővizsgálat során pozitívnak talált eseteknél adekvát gyógyszeres kezelés elindítása, szükség esetén a meglévő terápia módosítása, kiegészítése.
- Már folyamatban lévő, működő egészségnevelési és prevenció programokban való együttműködés. Új egészségmegőrző programok megtervezése, a helyi igények ismeretében beindítása. Megvalósítási terv készítése a meglévő létesítmények és szakemberek bevonásával, munkájuk összekapcsolásával. Szükség esetén új szakemberek (orvosok, egészségügyi szakdolgozók, dietetikusok, edukátorok, adminisztrátorok, informatikusok) bevonása.
- Életmód kezelés elindítása egyéni illetve csoportos oktatás keretein belül: étrendi tanácsok adása, receptek ismertetése, közös sütés, főzés megszervezése, tapasztalatok kicserélése dietetikusok, edukátorok irányításával. Rendszeres fizikai aktivitás bevezetése, olyan mozgásfolyamatok megtanítása, melyet az egyén otthonában egyedül is képes kivitelezni. A napi fél órás séta, nordic walking is már megfelelő fizikai aktivitás a szív és érrendszeri megbetegedések kockázatának kifejezett csökkentésére. Szükség esetén gyógytornással történő közreműködés. Idősebb, mozgáskorlátozott, egyéb, pl. kardiovaszkuláris betegségben szenvedő betegek mozgásprogramjának egyéni megtervezése, orvosi felügyelet biztosítása.
- A megfelelő lehetőségekkel nem rendelkező kisebb helyiségekben a környező sport- és fitnessz klubok illetve az egészségügyi intézmények bevonásával az ilyen jellegű programok kínálatának biztosítása egyedi együttműködések megtervezésével, kialakításával.



- Csoportos oktatáshoz hasonló életkorú, szociális helyzetű, mozgásképesű, és hasonló eltérésekkel rendelkező egyének összegyűjtése. Előzetes igényfelmérés alapján fontosabb témakörök megbeszélése (pl. a cukorbetegség szövődményei és megelőzésük, lábápolás cukorbetegségben, az optimális kalóriabevitel stb.)

#### A tudományos kutatómunka során alkalmazott tudományos eszköztár bemutatása

- A populáció szív- és érrendszeri állapotfelmérésére kérdőíves módszert alkalmazunk (ld. Melléklet). A standardizált kérdőívek feldolgozása ismert és szokásos tudományos vizsgálati eljárás.
- A gyűjtött adatokat pontozásos módszerrel minősítik és számítógépes adatfeldolgozás után statisztikai terv szerint értékelik.
- A változási javaslatok alapján előállítható helyzeteket (program bővítés stb.) ugyanezzel a pontozásos módszerrel minősítik és értékelik statisztikailag, számszerűsítve a pozitív változást.
- Az antropometriai méréseket, vérnyomásmérést validált eszközökkel, képzett szakemberek végzik a nemzetközi és hazai szakmai ajánlásoknak megfelelően.
- A laboratóriumi mérések a jelenleg elfogadott szakmai ajánlásnak megfelelően akkreditált laboratóriumban történnek.

#### A választott módszer indoklása és célja. A kutatási és vizsgálati adatok forrásának ismertetése

A kérdőíves felmérés a jelen állapot rögzítésére tudományosan alkalmas az adatok pontozással történő súlyozásával és statisztikai feldolgozásával. Az elérhető és javasolt változások ugyanezzel a módszerrel egzakt módon meghatározhatók és ezzel a fejlesztések/irányok számszerűsítve megvalósíthatók. Az adatok rögzítése az erre a célra kifejlesztett adatbázisban történik.

#### A vizsgált területek időben, térben, terjedelemben történő lehatárolása a primer adatbázisok ismertetése

Az inzulin rezisztencia szindróma kezelési célpontjainak azonosítására irányuló kutatási program keretében szív- és érrendszeri betegségek szempontjából szűrésre kerülnek a Felső-Szabolcsi (Kisvárdai) régió felnőtt lakosai. A jelenleg rendelkezésre álló infrastruktúra felmérését követően a kiszűrt egyének további vizsgálatát tervezzük a program második lépcsőjeként. A vizsgálat során feltárt adatok speciális adatbázisban kerülnek rögzítésre, lehetőséget nyújtva a statisztikai feldolgozással az elérhető eredmények pontos meghatározására. A tervezett program időtartama egy év.



### 3. A kutatási téma szerkezete

#### 3.1. A Felső-Szabolcsi (Kisvárdai) régió felnőtt lakosságának szív- és érrendszeri betegségek kockázata szempontjából történő felmérése

- FINDRISC kérdőív kitöltése
- a magas kockázatú egyének kiválasztása
- adatok rögzítése, feldolgozása

#### 3.2. A Felső-Szabolcsi (Kisvárdai) régió magas szív- és érrendszeri kockázatú felnőtt lakosságánál további vizsgálatok elvégzése

- belgyógyászati vizsgálat, antropometriai mérések, vérnyomásmérés, vércukor-, koleszterin- és húgysavszint meghatározás, OGTT, szérum inzulin szint és HOMA-index meghatározások
- kóros értékek észlelése esetén az adekvát gyógyszeres kezelés megkezdése vagy a korábbi terápia kiegészítése, módosítása
- adatok rögzítése, feldolgozása

#### 3.3. A Felső-Szabolcsi (Kisvárdai) régió magas szív- és érrendszeri kockázatú felnőtt lakosságánál egészségmegőrző programok tervezése, beindítása

- egészséges étrendre irányuló egyéni vagy csoportos oktatás megszervezése, elindítása
- rendszeres fizikai aktivitásra irányuló egyéni vagy csoportos foglalkozás megszervezése, elindítása

#### 3.4. A Felső-Szabolcsi (Kisvárdai) régió magas szív- és érrendszeri kockázatú felnőtt lakosságánál ismételt vizsgálatok elvégzése egy-másfél év után

belgyógyászati vizsgálat, antropometriai mérések, vérnyomásmérés, vércukor- koleszterin- és húgysavszint meghatározás, OGTT, szérum inzulin szint és HOMA-index meghatározások

- kóros értékek észlelése esetén az adekvát gyógyszeres kezelés megkezdése vagy a korábbi terápia kiegészítése, módosítása



- adatok rögzítése, feldolgozása, az egy évvel korábbi adatokkal történő összevetése, egészségnyereség mérése

#### 4. Az irodalmi feldolgozásra vonatkozó elképzelések

1. [Kaplan NM](#) - The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. [Arch Intern Med](#). 1989 Jul;149(7):1514-20.
2. Prevention of cardiovascular disease- Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. WHO report, 2007, Geneva.
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977-986, 1993.
4. 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* 352: 837-853, 1998.
5. Haas JT, Biddinger SB: Dissecting the role of insulin resistance in the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 20: 206-210, 2009.
6. Sierra-Johnson J, Johnson BD, Allison TG, Bailey KR, Schwartz GL, Turner ST: Correspondence between the adult treatment panel III criteria for metabolic syndrome and insulin resistance. *Diabetes Care* 29: 668-672, 2006.
7. Dagenais GR, Yi Q, Mann JF, Bosch J, Pogue J, Yusuf S: Prognostic impact of body weight and abdominal obesity in women and men with cardiovascular disease. *Am Heart J* 149: 54-60, 2005.



8. Maria Aguilar, Taft Bhuket, Sharon Torres, Benny Liu, Robert J. Wong. Prevalence of the Metabolic Syndrome in the United States, 2003-2012. *JAMA*, 2015; 313 (19): 1973  
DOI: [10.1001/jama.2015.4260](https://doi.org/10.1001/jama.2015.4260)
9. Grundy SM (2008) Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28: 629-636.
10. Ogbera AO (2010) Prevalence and gender distribution of the metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr* 2: 1.
11. Kelli et al., *J Diabetes Metab* 2015, 6:3 <http://dx.doi.org/10.4172/2155-6156.1000513>
12. Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ, Mercuri MF, Pedersen TR, et al. (2001) Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S. *Circulation* 104: 3046-3051
13. Chen J, Gu D, Huang J, et al. Metabolic syndrome and salt sensitivity of blood pressure in non-diabetic people in China: a dietary intervention study. *Lancet* 2009; DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60144-6. Available at: <http://www.thelancet.com/home>.
14. National Association for Sport and Physical Education (2003) Adults/teens attitudes toward physical activity and physical education. *Sports J* 2003: 6.
15. [Hui-Qi et al.](#) The Definition of Insulin Resistance Using HOMA-IR for Americans of Mexican Descent Using Machine Learning. Published online 2011 Jun 14. doi: [10.1371/journal.pone.0021041](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021041)
16. Jermendy Gy. és mtsai: A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása a felnőttkorban. A Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve, 2014. *Diabet Hun* XXII. évfolyam 1. Suppl.



17. Nádas J, Jermendy G: A metabolikus szindrómától a kardiometabolikus kockázat fogalmáig. Orv Hetil 150: 821-829, 2009.
18. Nádas J, Jermendy Gy: A haskörfogat mérésének jelentősége háziiorvosi praxisokban végzett felmérés eredménye alapján. Magyar Belorv Arch 62: 135-140, 2009.
19. Kiss I. és mtsai: A hypertoniabetegség ellátása. Az MHT szakmai irányelve 2015.
20. [http://www.medicalonline.hu/gyogyitas/cikk/uj\\_ajanlasok\\_a\\_kardiovaszkularis\\_megbetegedese\\_k\\_megelozesere](http://www.medicalonline.hu/gyogyitas/cikk/uj_ajanlasok_a_kardiovaszkularis_megbetegedese_k_megelozesere)

## 6. A kutatás időbeni ütemezése

Egyéves program keretében az első három hónapban a Felső-Szabolcsi (Kisvárdai) régió felnőtt lakosságánál szív- és érrendszeri kockázat felmérése, értékelése. A 4-6. hónapban a magas kardiiovaszkuláris kockázatú egyének további vizsgálata. A következő három hónap során történne a javasolt programok megvalósítása. Az első év végére lenne teljes a javasolt programkínálati bővítés. A második évtől a már elért eredmények is felmérhetőkké válnak.

## 7. A kutatás várható eredményei

A kutatás a célzott programok indításával jelentős számú résztvevő számára teszi lehetővé a szív- és érrendszeri betegségek megelőzésére szolgáló szűrővizsgálatokban, életmódbeli oktatásban történő részvételt, mely hosszú távon mindenképpen jelentős kockázatcsökkenéssel jár, és a résztvevők számára egyértelmű egészségnyereséget jelent. A szűrővizsgálatok a metabolikus szindróma egyes tényezőjének (magasvérnyomás, cukorbetegség, diszlipidémia stb.) korai felismerését és megelőzését teszik lehetővé.



## 8. A kutatás feltételrendszere, anyag, eszköz, forrásigénye

A kutatás feltételei:

- Személyi:
  - egészségügyi munkacsoport: kutatók, hallgatók, dietetikusok, edukátorok, szakasszisztensek, adminisztrátorok
  - statisztikai feldolgozó munkacsoport: informatikusok, adminisztrátorok
- Tárgyi:
  - diagnosztikai eszközök, helyiségek (pl.tornaterem, tankonyha), szemléltető eszközök, sporteszközök





**Melléklet: KÉRDŐÍV a 2-es típusú cukorbetegség kockázatának felmérésére**

A 2-es típusú cukorbetegség kialakulása megelőzhető egészséges életmóddal.

A kérdőív segít felmérni az Ön kockázatát, mely alapján megteheti a szükséges lépéseket és elkerülheti a 2-es típusú cukorbetegséget. A kérdőív a Magyar Diabetes Társaság ajánlásával a FINDRISC vizsgálat alapján, a Fejér Megyei Kormányhivatal Népegészségügyi Szakigazgatási Szerve közreműködésével készült.

Kérem, figyelmesen olvassa el és válaszoljon az alábbi kérdésekre!

1. Életkora: .....év Neme: férfi – nő

(0 pont - 45 év alatt, 2 pont - 45-54 év között, 3 pont - 55-64 év között, 4 pont - 64 év felett)

2. Iskolai végzettsége: általános szakmunkás középiskola főiskolaegyetem

3. Végez-e naponta legalább 30 perces fizikai tevékenységet munkaköréből adódóan vagy szabadidejében?

Igen (0 pont) Nem (2 pont)

4. Milyen gyakran fogyaszt zöldséget vagy gyümölcsöt?

Minden nap (0 pont) Nem minden nap (1 pont)

5. Szed-e rendszeresen vérnyomáscsökkentő gyógyszereket?

Nem (0 pont) Igen (2 pont)

6. Mértek-e Önnél valaha magasabb vércukorértéket (orvosi vizsgálatkor, betegség, terhesség esetén)

Nem (0 pont) Igen (5 pont)

7. Van-e családtagjai között vagy közeli rokonságában 1-es (ifjúkori típusú) vagy 2-es (időskori típusú) cukorbetegség?

Nem (0 pont)

Igen, nagyszülő, nagynéni, nagybácsi, vagy elsőfokú unokatestvér (3 pont)

Igen, szülő, testvér, vagy saját gyermek (5 pont)

8. Testtömegindex (BMI) Testsúly: ..... kg Testmagasság: ..... cm

(0 pont - alacsonyabb, mint 25 kg/m<sup>2</sup>, 1 pont - 25-30 kg/m<sup>2</sup>, 3 pont - nagyobb, mint 30 kg/m<sup>2</sup>)



## 9. Haskörtérfogat: ..... cm

(Az alsó bordák és a csípőtővis közötti távolság felénél mérve, gyakorlatilag a köldök vonalában, közepes belégzés után.)

Pont	Férfiak	Pont	Nők
0	Kevesebb, mint 94 cm	0	Kevesebb, mint 80 cm
3	94-102	3	80-88 cm
4	Több, mint 102 cm	4	Több mint, 88 cm

Értékelés (összes pontszám)

**A cukorbetegség 10 éven belüli kialakulásának kockázata, a teendőkre vonatkozó javaslatok:**

Kevesebb, mint 7 pont: Alacsony kockázat. Becslések szerint 100 főből 1 esetben (1%) alakul ki cukorbetegség. Labor vizsgálatot nem igényel, 2-3 évenként a kérdőív újra kitöltendő. Egészséges életmód tartása javasolt.

7-11 pont: Enyhén fokozott kockázat. Becslések szerint 25 főből 1 esetben (4%) alakul ki cukorbetegség. Éhomi vércukorszint meghatározás indokolt. Túlsúly esetén a testsúly 5-10%-os csökkentése, hetente 5 nap legalább 30 perc fizikai aktivitás (kerékpározás, úszás, futás, kocogás stb.) javasolt.

12-14 pont: Fokozott kockázat. Becslések szerint 6 főből 1 esetben (17%) alakul ki cukorbetegség. Vércukor terheléses vizsgálat elvégzése indokolt. Túlsúly esetén a testsúly 5-10%-os csökkentése, hetente 5 nap legalább 30 perc fizikai aktivitás (kerékpározás, úszás, futás, kocogás stb.) javasolt.

15-20 pont: Magas kockázat. Becslések szerint 3 főből 1 esetben (33%) alakul ki cukorbetegség. Vércukor terheléses vizsgálat, vérzsír meghatározás, vérnyomásmérés indokolt. Túlsúly esetén a testsúly 5-10%-os csökkentése, hetente 5 nap legalább 30 perc fizikai aktivitás (kerékpározás, úszás, futás, kocogás stb.) javasolt.



Több, mint 20 pont: Igen magas kockázat. Becslések szerint 2 főből 1 esetben (50%) alakul ki cukorbetegség 10 éven belül. Vércukor terheléses vizsgálat mellett komplex laboratóriumi rizikófelmérés elvégzése szükséges. Túlsúly esetén a testsúly 5-10%-os csökkentése, hetente 5 nap legalább 30 perc fizikai aktivitás (kerékpározás, úszás, futás, kocogás stb.) javasolt.



## 10. KUTATÁSI PROGRAM

### Hagyományos magyar élelmiszer terápiás kezelések validálása Kisvárdai térségében

#### 1. Célkitűzések

##### 2.1 Kutatási cél, és a tudományos problémák bemutatása

Az ókorban már Hippokratész is tett ajánlásokat az élelmiszereket illetően terápiás célra történő felhasználással kapcsolatban. Azt javasolta, „Legyen az étel a gyógyszered és a gyógyszer az ételed”. Az élelmiszerekben jelen lévő biológiailag aktív hatóanyagokról megszerzett tudásunk folyamatosan bővül, melynek köszönhetően egyre inkább az érdeklődés középpontjába kerülnek azok az élelmiszerek, amelyeknek valamilyen gyógyhatást tulajdonítanak, ezáltal a szervezet működését kedvezően befolyásolják. Hazánkban is fellelhető számos olyan hagyományos élelmiszer, melyeknek aktív hatóanyaga mögött olyan erős szintű evidencia áll, melyek érdemessé teszik ezen növényi illetve állati eredetű termékeket arra, hogy hatékonyságukat terápiás szinten is bizonyítsák. Erre alapozva szándékunkban áll olyan élelmiszereket kifejleszteni, melyek azon felül, hogy bizonyos civilizációs betegségek terápiájába beilleszthetőek lesznek, a térséget is vonzóvá teszik a gazdaság és a tudomány számára.

#### a. A vizsgálandó tudományos probléma lehatárolása

##### Funkcionális élelmiszerek

Az elmúlt évtizedekben egyre gyakrabban találkoztunk a funkcionális élelmiszer kifejezéssel, arra utalva, hogy az adott élelmiszer a hagyományos tápanyag-tartalma mellett valamilyen egészségre hasznos anyagot tartalmaz, egészségmegőrző szereppel bír. Ezen állati és növényi eredetű élelmiszereknek jelentős szerepük van a szív- és érrendszeri, a daganatos, az emésztőszervi és a csontbetegségek megelőzésében és rehabilitációjában. A téma jelentőségét leginkább az az elgondolkodtató tény mutatja, miszerint hazánkban a halálozási okok többsége közvetlenül vagy közvetve kapcsolatba hozható a nem megfelelő étkezési és táplálkozási szokásokkal. Azonban az egészséges életmódra nevelés, a helyes táplálkozási szokások kialakulása széles társadalmi körben egy igen nehezen és lassan végbemenő folyamat. A funkcionális élelmiszereknek megvan az a kiemelkedő előnyük, hogy ily módon is fogyaszthatjuk a régmúlta visszanyúló tradicionális ételleinket, hiszen azok egészségmegőrző változatai kifejleszthetőek.



A funkcionális élelmiszer fogalmának meghatározására – a fogalom komplex voltából adódóan – jelenleg többféle megközelítés is létezik. Az ezzel foglalkozó szervezetek definíciója is eltér egymástól. A funkcionális élelmiszerek koncepcióját 1984-ben, Japánban dolgozták ki, majd a Japán Egészségügyi Minisztérium 1991-ben hagyta jóvá (és szabályozta) egy speciális élelmiszercsoport, az úgynevezett FOSHU (Food for Specific Health Uses) megjelenését, ami az egészségre vonatkozó állítások szabályozását is magában foglalta.

A Japán Egészségügyi és Jóléti Minisztériumának hivatalos definíciója alapján a funkcionális élelmiszerek „olyan feldolgozott élelmiszerek, amelyek a tápértéken túl sajátos testi funkciókra ható összetevőket tartalmaznak.

Az ILSI Europe (International Life Science Institute) meghatározása szerint funkcionális élelmiszer olyan élelmiszer, amelynek egy vagy több egészségfunkcióra való kedvező hatása bizonyított a táplálkozási hatás mellett, így az relevánsan kapcsolódik az egészség, a jólét javításához és/vagy a betegségek kockázatának csökkentéséhez.

Childs és Poryzees (1998) szerint azokat a termékeket, amelyek bár-milyen speciális pozitív hatással vannak a szervezetünkre,

- táplálék-gyógyszerekként vagy tápgyógyszerekként (nutraceuticals/nutritional foods),
- gyógyhatású élelmiszerekként (pharma food/medical foods),
- designer élelmiszerekként (designer foods) vagy
- szuperélelmiszerekként (super foods) említik.

Mindennapi élelmiszereink közül sok tekinthető funkcionálisnak (pl. tojás), mivel tartalmaznak olyan komponenseket, amelyek megfelelnek az előbbi kritériumoknak. Fontos szempont az is, hogy a funkcionális összetevők megtalálhatók legyenek a már addig is szokásosan fogyasztott élelmiszerekben, ezek élettani hatását pedig alapos és átfogó, erős evidencia szintű tanulmányokkal alá is támaszzák.

Európában a European Commission Concerted Action on Functional Food Science (FuFoSE-Group) 1999-ben az alábbi definíciót javasolta:



„Az élelmiszer akkor tekinthető funkcionálisnak, ha a megfelelő táplálkozás-élettani hatásokon túlmenően, a szervezetben egy vagy több cél-funkcióra kimutatható pozitív hatása van úgy, hogy jobb egészségi állapot vagy kedvezőbb közérzet és/vagy a betegségek kockázatának csökkenése érhető el. Funkcionális élelmiszer kizárólag élelmiszer formájában kínálható, nem mint tablettá vagy kapszula. A szokásos táplálkozási magatartás integrális részét képezze, és hatását már a szokásos fogyasztási mennyiségnél fejtsse ki”.

Holm (2004) más tekint funkcionális élelmiszereknek. Szerinte a megfelelő élelmiszer-összetevők felhasználásával „megszerkesztett”, egészségi hasznot eredményező élelmiszereket sorolhatjuk a funkcionális élelmiszerek közé.

Egyes értelmezések alapján a funkcionális élelmiszer feldolgozott, illetve átalakított, kell, hogy legyen. E meghatározás szerint a feldolgozatlan élelmiszer nem sorolható ide. Bizonyos megfogalmazások kizárják a nyersélelmiszert (zöldség, gyümölcs, fűszernövények) a kategóriából, mások azonban beleveszik. A fogalmi lehatárolás illetve meghatározás azonban még továbbra egységes, olyannyira, hogy hazánkban a funkcionális élelmiszer, mint fogalom nem is létezik és ezek engedélyeztetési eljárása nem ismeretes sem a magyar jogban, sem az Európai Unióban. Ez viszont nem jelenti azt, hogy semmilyen módon nincsenek szabályozva hazánkban ezek az élelmiszerek. Az élelmiszerekkel kapcsolatos tápanyag-összetételre és egészségre vonatkozó állításokat szabályzó rendelkezéseknek kell megfeleltetni minden ilyen funkcionális terméket. Tehát nem a funkcionális terméket kell engedélyeztetni, hanem az arra vonatkozó egészséggel kapcsolatos állítást.

Az Európai Parlament és a Tanács 2006. december 20-i 1924/2006/EK rendelete szabályozza az élelmiszerekkel kapcsolatos, tápanyag-összetételre és egészségre vonatkozó állításokat. A rendelet 2007. január 18-án lépett hatályba és 2007. július 1-től kell alkalmazni.

A rendelet hatálya kiterjed a teljes kereskedelmi kommunikációra, vagyis:

- a termékeken feltüntetett tápanyag-összetételre és egészségre vonatkozó állításokra,
- a termékek megjelenítése során alkalmazott jelölésre,
- a termékismertetésre és reklámra,
- az állításként értelmezhető kereskedelmi-, márka-, és fantázianevekre.



A rendelet alkalmazása során az alábbi rendelkezéseket továbbra is változatlanul figyelembe kell venni:

- különleges táplálkozási célú élelmiszerekkel kapcsolatos irányelveket (89/398/EGK + a kapcsolódó termék-specifikus irányelvek),
- a természetes ásványvizek kinyerésére és forgalmazására vonatkozó tagállami jogszabályok közelítéséről szóló irányelvet (80/777/EGK),
- az emberi víz fogyasztására szánt víz minőségéről szóló tanácsi irányelvet (98/83/EK),
- az étrend-kiegészítőkre vonatkozó tagállami jogszabályok közelítéséről szóló irányelvet (2002/46/EK),

A rendelet alkalmazásában az alábbi fogalom meghatározások érvényesek:

állítás: olyan közlés vagy ábrázolás – beleértve a képi, grafikus vagy jelképes ábrázolás bármely formáját –, amely a közösségi vagy nemzeti jogszabályok szerint nem kötelező, és amely kijelenti, sugallja vagy sejteti, hogy az élelmiszer különleges jellemzőkkel rendelkezik;

tápanyag: a 90/496/EGK irányelv mellékletében felsorolt fehérjék, szénhidrátok, zsírok, élelmi rostok, nátrium, vitaminok és ásványi anyagok, vagy olyan anyagok, amelyek ezen csoportok egyikébe tartoznak, vagy annak alkotó elemei;

egyéb anyag: a tápanyagon kívüli egyéb olyan anyag, amely táplálkozási vagy élettani hatással rendelkezik;

tápanyag-összetételre vonatkozó állítás: bármely olyan állítás, amely kijelenti, sugallja vagy sejteti, hogy az élelmiszer bizonyos, a táplálkozásra nézve különös kedvező tulajdonságokkal rendelkezik;

egészségre vonatkozó állítás: bármely olyan állítás, amely kijelenti, sugallja vagy sejteti, hogy az adott élelmiszer, élelmiszercsoport vagy annak valamely alkotóeleme és az egészség között összefüggés van,



betegségek kockázatának csökkentésével kapcsolatos állítás: bármely olyan állítás, amely kijelenti, sugallja vagy sejteti, hogy az adott élelmiszer, élelmiszercsoport vagy annak valamely alkotóeleme jelentősen csökkenti valamely emberi betegség kialakulásának valamely kockázati tényezőjét;

Hatóság: Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóság (EFSA)

Az állításokkal szemben megfogalmazott alapvető követelmény, hogy azok

- nem vezethetik félre a fogyasztót,
- nem ösztönözhetnek túlzott élelmiszerfogyasztásra,
- nem kelthetnek kétséget más élelmiszerek fogyaszthatósága iránt,
- nem kelthetnek félelmet a fogyasztóban,
- nem sugallhatják azt, hogy a kiegyensúlyozott és változatos étrend nem biztosít megfelelő mennyiségű tápanyagot.

Az állítások csak abban az esetben alkalmazhatók, ha tápanyag, vagy egyéb biológiailag fontos anyag

- jelenléte, hiánya, csökkent, vagy növelt mennyisége bizonyítottan előnyös táplálkozási vagy élettani hatással rendelkezik,
- jelentős mennyiségben van jelen, illetve nincs jelen, csökkent, vagy növelt mennyiségben van jelen a késztermékben, illetve annak fogyasztott mennyiségében,
- a szervezet számára hasznosítható formában van jelen,

Az állításokat a fogyasztó számára érthetően kell megfogalmazni valamint az állításoknak a fogyasztásra elkészített késztermékre kell vonatkozni.

Az állításokat általánosan elfogadott tudományos bizonyítékokra kell alapozni, azokkal kell alátámasztani. Az állítások igazolása az állítást alkalmazó élelmiszeripari vállalkozó feladata.

A tápanyag-összetételre és egészségre vonatkozó állítások alkalmazásának további feltétele a tápanyag profilnak való megfelelés. A tápanyag profil az élelmiszerben levő tápanyagok mennyisége, egymáshoz





viszonyított aránya. Meghatározásánál elsősorban a táplálkozás-élettanilag nem kedvező tápanyagokat (zsírok, telített zsírsavak, transz-zsírsavak, cukrok, só/nátrium) kell figyelembe venni, de tekintettel kell lenni az élelmiszer lakosság táplálkozásában betöltött szerepére, a benne levő előnyös tápanyagokra is.

A Bizottság meghatározza a konkrét tápanyagprofilokat, valamint az élelmiszerekre és/vagy élelmiszercsoportokra alkalmazandó, a tápanyag-összetételre és egészségre vonatkozó állítások alkalmazásának feltételeit, beleértve a kivételeket is.

Állítások nem alkalmazhatók:

- A tápanyagprofilnak nem megfelelő termékekkel kapcsolatban, kivéve a zsír, telített zsírsavak, transz zsírsavak, cukrok, só/nátrium csökkentésére utaló állításokat.
- A több mint 1,2 térfogatszázalék alkoholt tartalmazó italokon Kivétel az alkohol, illetve az energia-csökkentésre utaló állítások. A tagállamok nemzeti szabályokat fogadhatnak el az alkoholt tartalmazó italok alkohol- ill. energiatartalmára vonatkozó állítások szabályozására.

Az alkalmazható tápanyag-összetételre vonatkozó állítások és feltételeik a rendelet mellékletében található.

Egészségre vonatkozó állítások két csoportra oszthatóak:

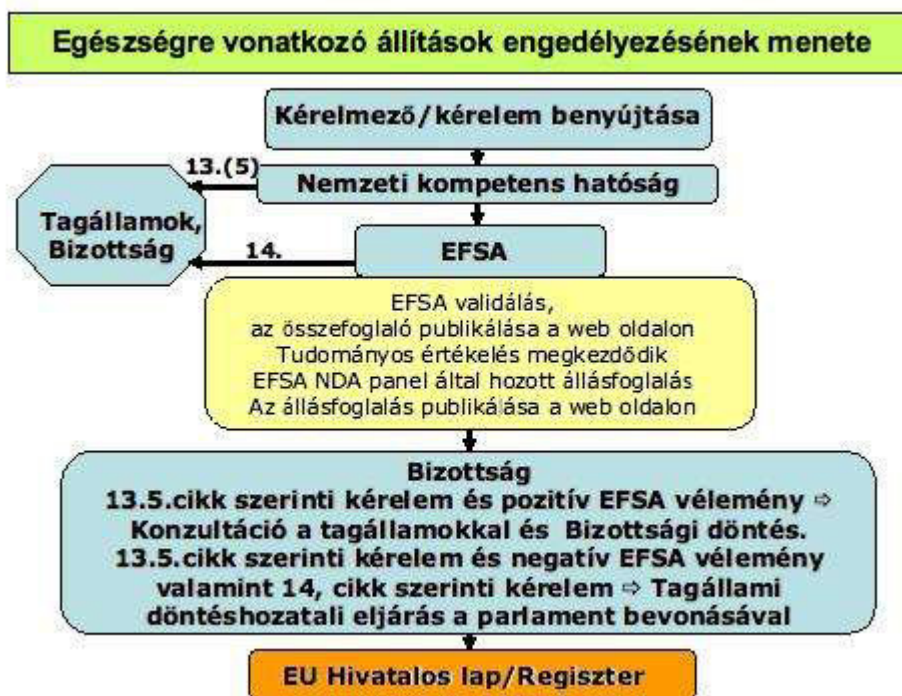
- funkcionális állításokra (13. cikk)
- betegségek kockázatának csökkentésével, valamint a gyermekek egészségével és fejlődésével kapcsolatos állítások (14. cikk).

A funkcionális állítások olyan állítások, amelyek az alábbiak leírását vagy említését tartalmazzák:

- a tápanyag vagy egyéb anyag szerepe a növekedésben, fejlődésben és a szervezet működésében, vagy
- pszichés állapot és magatartás, vagy
- •fogyás vagy testtömeg-kontroll, illetve az éhségérzet csökkentése vagy a jóllakottság érzés növelése, vagy az étrendből hasznosítható energiamennyiség csökkentése.

A tagállamok 2008. január 31-ig a Bizottság rendelkezésére bocsátották az általános tudományos ismereteken alapuló egészségre vonatkozó állítások listáját a rájuk vonatkozó feltételekkel és a vonatkozó tudományos alátámasztásra való hivatkozásokkal együtt.

A listára nem benyújtott, újonnan felfedezett tudományos bizonyítékokon alapuló és/vagy védett adatokat tartalmazó 13. cikk (5) bekezdés szerinti funkcionális egészségre vonatkozó állításokat, továbbá a betegségek kockázatának csökkentésével, valamint a gyermekek egészségével és fejlődésével kapcsolatos állításokat a rendeletben szabályozott engedélyezési eljárást követően lehet alkalmazni.



1. ábra: Az egészségre vonatkozó állítások engedélyezésének menete

A funkcionális élelmiszerekkel szemben általánosan támasztott követelmények a következők:

- javítsa az étrendet és az egészséget
- táplálkozási hasznossága, előnyei és a napi ajánlott bevitel nagysága megalapozott tudományos tényeken alapszik
- az összetevőne csökkentse az élelmiszer tápértékét



- legyen biztonságos a kiegyensúlyozott étrend és az élelmiszer- biztonság szempontjából
- a funkcionális összetevő jellemezhető legyen fizikai és/vagy kémiai tulajdonságokkal és számszerűen analitikai mérési módszerekkel
- ne legyen tablettá, por, kapszula
- az összetevőtermészetes eredetű legyen

A funkcionális élelmiszerek főbb jellemzői:

- meghatározott funkciót töltenek be a szervezetben, szabályozva bizonyos folyamatokat
- erősítik a védekező mechanizmusokat
- nagy szerepet játszanak a betegségek megelőzésében (szív és érrendszer, daganatok, magas vérnyomás)
- elősegítik az egyes betegségekből való felgyógyulást
- befolyásolják a fizikai- szellemi teljesítőképességet, a hangulatot
- lassítják az öregedési folyamatokat

A funkcionális élelmiszer kategórián belül az amerikai FDA (Food and Drug Administration, Élelmiszer és Gyógyszerengedélyeztető Szakhatóság) a következő megkülönböztető csoportosítást alkalmazza:

- Teljes élelmiszerek/alapanyagok:(zab, szója, zöldségek és gyümölcsök, halak, fokhagyma, szőlő és szőlőlevek, lenmag, diófélék)
- Hozzáadott adalékkal kiegészített élelmiszerek : gyümölcslevek kalciummal, gabonafélék, hozzáadott folsavval, bébiételek hozzáadott vassal, gabonafélék hozzáadott rosttal, tej hozzáadott D vitaminnal, gyümölcslevek kalciummal hozzáadott rosttal
- Dúsított élelmiszerek: gabonafélék
- Megnövelt beltartalmi értékű élelmiszerek: tejtermékek probiotikumokkal, italok és saláta dresszingsok antioxidánsokkal, élelmiszerek és italok fűszerekkel kiegészítve, sport szeletek, ömlesztett élelmiszerek sztanol észterekkel, cukor alkoholokat tartalmazó élelmiszerek
- Valódi funkcionális élelmiszerek: tojás Omega-3 zsírsavval



**b. A problémakör pontos definiálása**

**i. Növényi – és állati eredetű, biológiailag aktív hatóanyagok**

**I. TRPV1 receptor agonista fűszernövények**

**A. Paprika (kapszaicin) – Bors (piperin) - Szegfűszeg (eugenol)**

**A kapszaicin farmakológiájának története**

A kapszaicin, a paprika (*Capsicum annum* és *Capsicum frutescens*) csípősségéért felelős anyag, mely egy alkaloid, a 8-metil-N-vanillil-transz-6-nonénamid. Már 1870-es években megkezdődtek a kapszaicinnal kapcsolatos vizsgálatok, melyben hazánk az élen járt: Hőgyes Endre volt az első, aki kísérletesen vizsgálta hatásait. Azt a megállapítást tette, hogy a kapszaicin elsősorban az érzőidegekre van hatással. (Hőgyes 1878).

Majdnem száz évvel később Jancsó Miklós jóvoltából került ismét a figyelembe középpontjába a kapszaicin. Ő gyulladáshoz vezető folyamatok vizsgálatával foglalkozott. Véletlenül figyelte meg azt a hatást, hogy a fájdalomérzetet kiváltó kapszaicin egyben fájdalomcsillapító hatással is rendelkezik. Munkája során bebizonyosodott, hogy a kapszaicin nagy dózisu, ismételt adása esetén kísérleti állatokban (egér, patkány, tengerimalac) az analgészia egy speciális formája alakul ki. Ez azt jelenti, hogy az érzőidegvégződések érzéketlenekké váltak a fájdalomkeltő kémiai ingerekkel szemben úgy, hogy fizikai ingerekre (mechanikai vagy elektromos) adott válaszkészségük változatlan megmaradt. Ezt ún. kapszaicin-deszenzibilizáció jelenségével magyarázhatjuk.

A későbbiekben elektrofiziológiai vizsgálatokkal tisztázták, hogy a fájdalomérző idegvégződések azon csoportja mely forró ingerekkel izgatható, kapszaicinnal szelektíven ingerületbe hozható, valamint nagy dózisok ismételt adása után működésük szelektíven károsítható

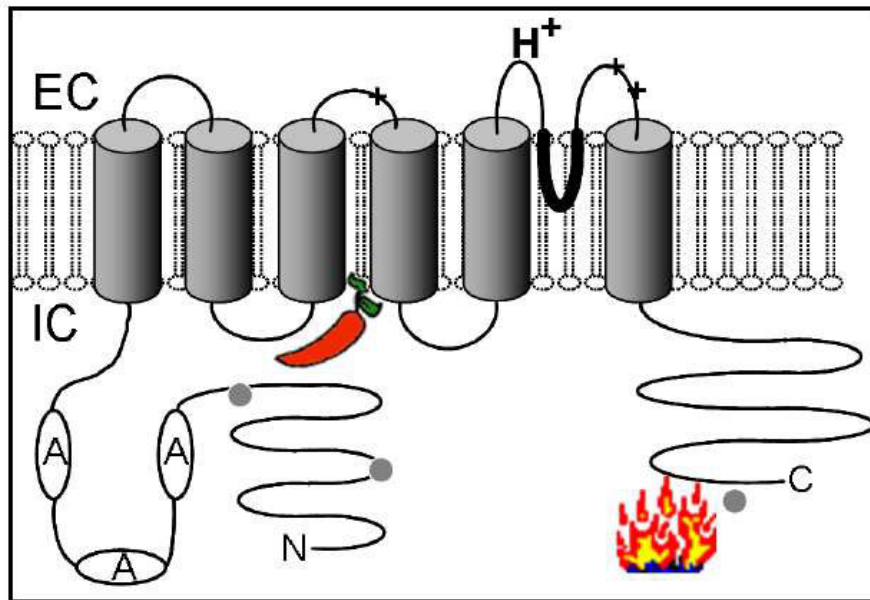


Jancsó Miklós halála után Szolcsányi János folytatatta a kapszaicinnal kapcsolatos kutatásokat Gábor Arankával, Jancsó Miklós feleségével. Megfigyelték, hogy a patkány n. saphenusának és n. trigeminusának izgatása arteriolás vazodilatációt, vaszkuláris permeabilitás-növekedést és plazmaproteinek extravazációját eredményezi bőrben, annak megfelelő beidegzési területein. Nagy dózisú kapszaicinnal történő előkezelést alkalmazva, vagyis a deszenzibilizáció jelenségének kihasználását követően az idegek sem kémiai, sem elektromos ingerlés következtében nem alakították ki a várt gyulladáshoz vezető reakciót. Feltételezték, hogy a gyulladáshoz vezető mediátorok a kapszaicin-érzékeny fájdalomérző idegvégződésekkel szabadulnak fel.

A kapszaicin potenciális farmakológiai eszközként a perifériás idegrendszer kutatási területén, Jessell és munkatársai 1978-ban publikációja után került az érdeklődés középpontjába. Azt találták, hogy a kapszaicin a P-anyag (substance P: SP) kiáramlását okozza a primér szenzoros idegvégződésekkel anélkül, hogy befolyásolná ennek az anyagnak a felszabadulását az enterális és központi idegrendszeri neuronjaiból. Lembeck és Holzer a következő évben kimutatta, hogy a kapszaicin-érzékeny idegvégződésekkel felszabaduló SP közvetíti a neurogén plazmaprotein-extravazációt.

A kapszaicinnak, ahhoz hogy hatását kifejtse, receptorhoz kell kötődnie. Ez azonban nem mindig volt egyértelmű. Ezt a gondolatot először Jancsó Miklós és Gábor Aranka vetette fel, majd sikerült bizonyítani ezt az állítást Patch clamp vizsgálatokkal. A kapszaicin valamint egy másik vanilloid struktúrájú növényi eredetű vegyület, a reziniferatoxin (RTX), ugyanazt a kation csatornát nyitja az érzőneuronok plazmamembránján.

Julius és munkacsoportja nevéhez fűződik a kapszaicin receptort expresszáló gén azonosítása és a receptor szerkezetének megismerése. A munkacsoport 1997-ben sikeresen klónozte a patkány Vanilloid 1 Receptort (VR1). Ezt az elnevezést abból adódóan használták, hogy a receptort nemcsak kapszaicin, hanem más vanilloid is képes volt aktiválni. Később a receptorok szerkezetén alapuló nemzetközi nomenklatúra szerint ezt az elnevezést megváltoztatták és ezt a ligand-függő kation csatornát a Tranziens Receptor Potenciál (TRP) nagycsaládba sorolták. A vanilloid család 1-es számú tagjaként a receptort Tranziens Receptor Potenciál Vanilloid 1 (TRPV1) névvel illették. (2. ábra).

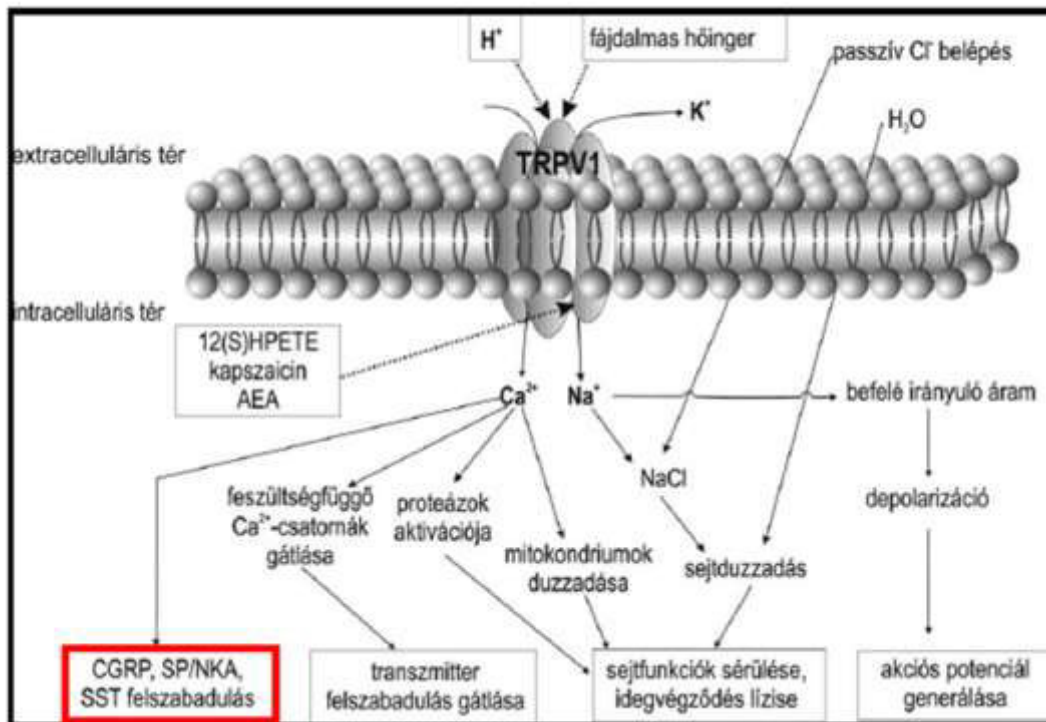


2.ábra: A TRPV1 receptor

A TRPV1 egy olyan szenzor funkciójú ioncsatorna, amely többféle módon, fizikai vagy kémiai ingerekkel, intra- és extracellulárisan is aktiválható. Így aktiváció váltható ki fájdalmas, 43°C feletti hőingerral és pH 6 alatti proton-koncentrációval. **A kapszaicinon kívül több növényi eredetű vanilloid struktúrájú vegyület is képes a receptort aktivált állapotba hozni, pl. a marokkói kutyatejféliben (*Euphorbia resinifera*) található reziniferatoxin, a feketeborsban (*Piper nigrum*) megjelenő piperin, a gyömbérben található (*Zingiber officinale*) zingeron valamint a szegfűszegben képződő (*Syzygium aromaticum*) eugenol.** A kapszaicin, lipofil jellegének köszönhetően, a sejtmembránon átjutva, intracellulárisan képes aktiválni a receptort.

A receptor aktiválódását követően Na<sup>+</sup>- és Ca<sup>2+</sup>- ionok áramlanak a sejtbe, melyet a K<sup>+</sup>- ion sejtből történő kiáramlása követ. A Na<sup>+</sup>- ion beáramlás funkciója az akciós potenciál létrehozása, melynek következményeképpen kialakul a nocicepció, avagy a fájdalomérzet. A Ca<sup>2+</sup>- ionok beáramlása a sejtbe a neuropeptidok szenzoros idegvégződésekből való felszabadulásához vezet. Folyamatos vagy ismételt aktiváció esetén a sejtben felhalmozódó kation koncentráció a citoplazma és a mitokondriumok duzzadását okozza. Ennek hosszú távú következményei vannak a sejtre nézve. Azok energiaforgalma csökken, valamint az idegvégződés működésképtelenné válik. Ez a molekuláris háttere a nagy dózisos kapszaicines előkezelés folyamán kialakuló deszenzitizációnak. Így az érzőideg-végződések kémiai

ingerekkel szemben érzéketlenekké válnak, ellenben a fizikai ingerekkel szemben válaszkészségük sértetlen marad.

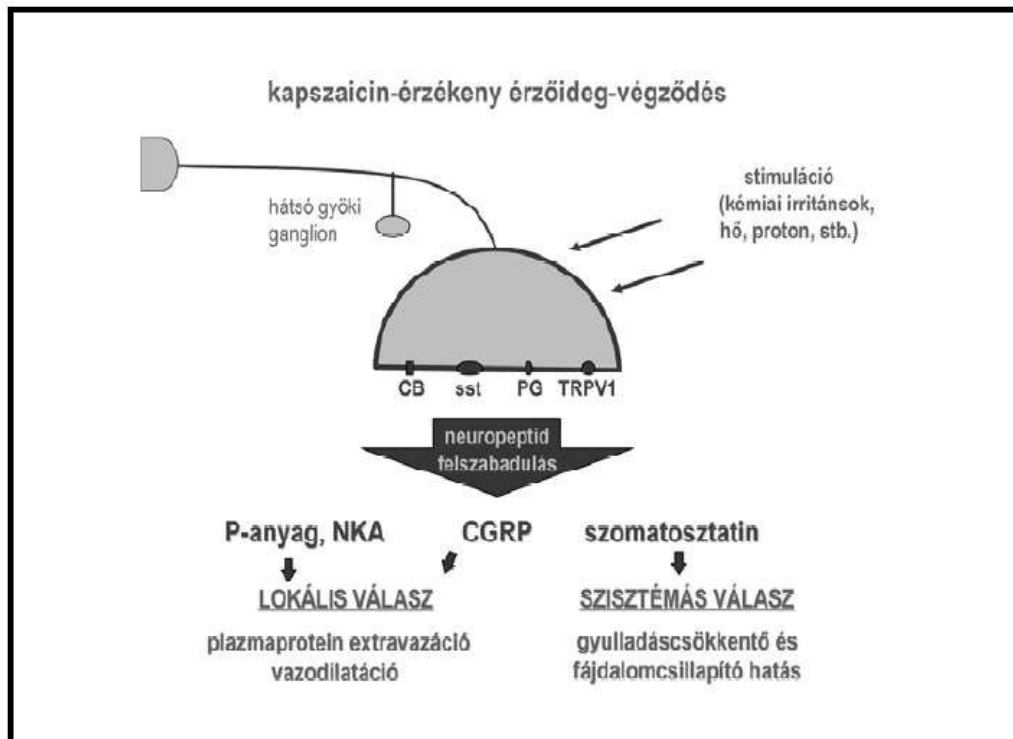


3.ábra: A TRPV1 receptor aktivációja

### A kapszaicin-érzékeny érzőideg-végződések hármas funkciója

A kapszaicinre érzékeny, TRPV1-et kifejező érzőideg-végződéseknek három funkciójuk van: afferens, továbbá lokális és szisztémás efferens funkcióval rendelkeznek (.ábra). A klasszikus afferens funkció a fájdalomérzet kialakításában vesz részt: a kapszaicinnal vagy egyéb stimulánssal izgatott szenoros idegvégződések a központi idegrendszer felé közvetítik az idegek aktivációját, így alakul ki a fájdalomérzet (nocicepció). Ezen kívül az aktiválódott perifériás idegvégződésből neurotranszmitterek szabadulnak fel, melyek az erek tágulatát fogják okozni (vazodiláció). Vazodilációt a kalcitonin gén-rokon peptid (CGRP) képes kiváltani. A tachikininek, amilyen a P-anyag is (substance P, SP) vagy a neurokinin A (NKA), plazmafehérje-kiáramlást okoznak és aktiválják a gyulladásozó sejteket. Ez tekinthető a kapszaicin -érzékeny idegvégződések lokális efferens funkciójának, aminek következtében neurogén gyulladás alakul ki. A neurogén gyulladás számos kórállapot patomechanizmusában játszik szerepet: reumatoid artritisz, asztma bronchiale, pszoriázis, ekcéma, kontakt dermatitisz, gyulladásozó bélbetegségek és gyulladásozó szembetegségek

Az előbb felsorolt gyulladáskeltő neuropeptideken kívül szomatosztatin is felszabadul ezekből az idegvégződésekből, amely a keringésbe jutva szisztémás gyulladásgátló és fájdalomcsillapító hatásokkal rendelkezik. A szomatosztatin felszabadulása jelenti a harmadik funkcióját az idegvégződéseknek vagyis szisztémás efferens funkciót. Ezt a hatást Szolcsányi professzor az endokrin és parakrin hatás mintájára, szenzokrin hatásnak nevezte el.



4.ábra: A TRPV1 receptor aktiváció indukálta folyamatok





## II. TRPA1 receptor agonista fűszernövények

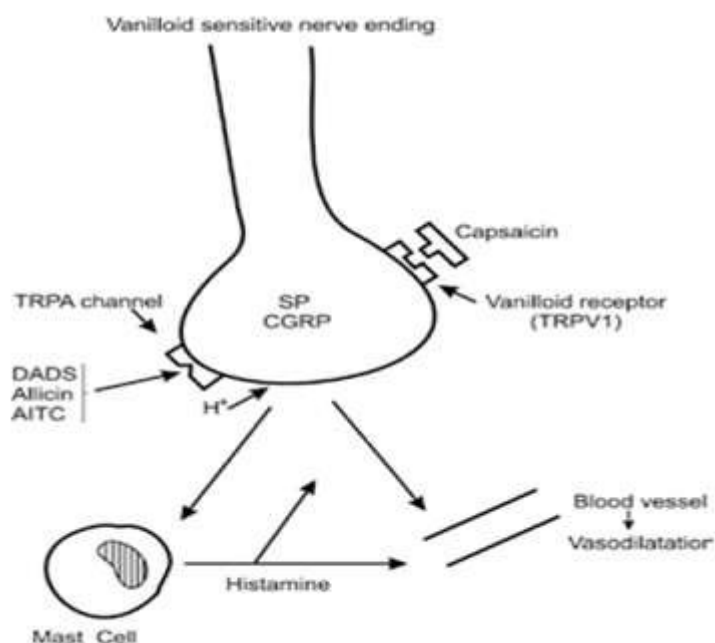
### A. Mustár olaj (allil-izotiocianát) – fahéj (fahéjaldehid) - fokhagyma (allicin) oregano (carvacrol) - bors (polygodial)

#### TRPA1 receptor jellemzése

Tranziens Receptor Potenciál Ankyrin 1 (TRPA1) a TRPV1-hez hasonló receptor-ioncsatorna mind a molekulaszervezet, a funkció és a lokalizáció szempontjából. A TRPA1 és a TRPV1 nagymértékben koexpresszálódik a peptiderg, afferens A $\delta$ - és C-rostok egy alpopulációjában. Ezek sejttestjei a dorzális, trigeminális ganglionokban és bolygóideg érződúcaiban (ggl. jugulare, ggl. nodosum) helyezkednek el, de megtalálhatóak a tüdőben lévő fibroblasztokon és a belsőfül szőrsejtjein is. A TRPV1-et kifejező neuronok 30-50%-a tartalmaz TRPA1-et is, azonban a TRPA1 ritkán található meg olyan neuronokban, melyek TRPV1-et nem expresszálnak. Az agy több régiójában kimutatták a TRPV1-et és a TRPA1 jelenlétére is vannak utalások. A TRPA1, TRPV1 általában a nem-neuronális sejtekben is együttesen fordul elő (pl. epithelium, keratinociták). A TRPA1 nem szelektív Ca<sup>2+</sup> - csatornaként számos sejszintű folyamatban tölt be szerepet a szenzoros funkcióktól a homeosztázis fenntartásáig. A receptort az alacsony hőmérséklet (<17 °C), mechanikai ingerek, számtalan elektrofil, irritáns, csípős vegyület aktiválja, közülük több a táplálékban is megtalálható. **Ilyen fontos élelmiszerek és biológiailag aktív hatóanyagaik a fahéjban található fahéjaldehid, a mentol, a mustármagban található allil-izotiocianát, a fokhagyma allicin nevű anyaga, az oreganóban megjelenő carvacrol illetve a bors másik hatóanyaga, a polygodial.** ( .ábra) A receptort a gyulladás, oxidatív stressz és szövetkárosodás során felszabaduló endogén agonisták is képesek szenzitivizálni illetve aktiválni. Aktivációja során, a TRPV1 receptorhoz hasonlóan CGRP és SP felszabadulást indukál a szenzoros neuronokból. A TRPA1 receptor lokalizációja és funkcionális tulajdonságai alapján kulcsszerepet játszik akut és krónikus fájdalomban valamint a gyulladásban. Patofiziológiai jelentősége miatt mint potenciális gyógyszer-célpont, felmerült a légutak, a kardiovaszkuláris megbetegedések és a bél gyulladással kapcsolatos betegségeinek kezelésében.



6. ábra: A TRPA1 receptort aktiválni képes növényi hatóanyagok



7. ábra: TRPV1 és TRPA1 aktiváció okozta vazodilatáció



### III. Lipid karakterű anyagok (növényi – és állati eredetű zsírsavak)

#### Lipidek hatása a szervezetre

##### I. A máj szekréción és exkréción működése:

A máj egyik legfontosabb feladata közé tartozik a napi, mintegy 600–1200 ml epe termelése. Az epeelválasztás funkciója kettős. Egyrészt funkciója szekréción, hiszen a lipidek bontásában és azok felszívódásában szerepet játszó epesavas sók és foszfolipidek kiválasztását végzi, másrészt az exkréción funkció segítségével eliminálja az anyagcsere vég – és közti termékeit valamint testidegen anyagokat.

Az epe szekretálásban kétféle májsejt működik közre. A máj parenchymasejtjei, a hepatocyták a következő anyagokat termelik:

- epesavas sók (kolsav, xenokolsav, deoxikolsav, litokolsav, glikokolsav, taurokolsav)
- koleszterin
- foszfolipidek
- bilirubin
- idegen anyagok

A cholangiocyták bikarbonátokat termelnek és szekréciónjuk a vazoaktív intesztinális polipeptid (VIP) és a szekretin nevű hormonokhoz kötött. A szekretálódott anyagok mennyisége a két sejtípus között 60 % és 40 % - ban oszlik meg a hepatocyták javára.

A kiválasztásra kerülő kevert epe a közös ductus hepaticusba ömlik, majd onnan a porta hepatison keresztül hagyja el a máj állományát és egyesül az epehólyag kivezető csövével, a ductus cysticussal. Innen már mint közös epevezeték, ductus choleducus, halad tovább egészen a duodenum leszálló részébe. A közös epevezetékbe csatlakozik be a hasnyálmirigy kivezető csöve is, a ductus pancreaticus major.

A közös epevezeték a bélnyílásnál elhelyezkedő izom, az Oddi-sphincter zárva tartja, amikor nincs táplálék a bélben, így a kiválasztódott epe a ductus cysticuson keresztül az epehólyagba kerül.



A bélben megjelenő táplálék az Oddi – sphinctert kontrakciójának megszüntetésével és az epehólyagot simaizomzatának kontrakciójával ürülésre kényszeríti, melynek következtében az epe a duodenumba ürül és elkezd a lipid természetű anyagok emulgeálását.

## II. Az epehólyag ürülését befolyásoló hormonális és idegi hatások

Étkezést követően a táplálékban található a hosszú láncú zsírsavak (zsírsavlánc szénatomjainak száma tíznél nagyobb) és az aminosavak, főleg fenil-analin hatására, a vér plazmakoncentrációjának kolecisztokinin (CCK) szintje megemelkedik. A CCK-t az L – sejtek termelik, melyek a duodenumban és a vékonybél felső szakaszán helyezkednek el. Szintje táplálék megjelenésekor az éhgyomri érték tízszeresére is emelkedhet. Hatásai szerteágazóak:

- központi idegrendszerben szabályozza a táplálékfelvételt
- szabályozza a gyomorperisztaltikát
- serkenti a hasnyálmirigy szekréciós működését
- szabályozza az epehólyag ürülését

A CCK hatását receptorain keresztül fejt ki. A CCK- receptorok kétféle típusát különböztetjük meg: A CCK – 1 és a CCK -2 receptort. A CCK nevű hormonhoz szerkezete alapján nagyon hasonlít a gasztrin nevű hormon. Szerkezetükben hasonlóság mutatkozik. C – terminális végükön az utolsó 5 aminosav azonos. Ezért fordulhat elő, hogy ez a két hormon mindkét receptorhoz tud kötődni, eltérés csak a receptorhoz való affinitásban mutatkozik meg. Az 1- es típusú CCK receptorhoz a CCK nagyobb affinitással kötődik, mint a 2-es típusúhoz. A gasztrin ebből adódóan a 2-es típusú CCK receptorhoz kötődik nagyobb affinitással. A receptorok a szervezet számos pontján megtalálhatóak. Jelen téma szempontjából a CCK – 1 receptorok hangsúlyosabban érintettek, ezek az alábbi sejtek felszínén fejeződik ki:

- hasnyálmirigy acinussejtjei
- hasnyálmirigy kivezetőcsövének sejtjei
- Cajal – féle intersticiális sejtek
- epehólyag simaizomzatának sejtjei
- n. vagus afferens végződése



Tehát amikor lipid és fehérje karakterű anyag kerül a duodenumba a CCK szintje megemelkedik. Ebben az emelkedésben közre játszik a szekretin nevű hormon is, mely a duodenum tartalmának savasodására, a pH 3,5 alá csökkenésének következtében fog szekretálódni és potenciózni fogja a CCK termelődését.

A CCK 1-es típusú CCK receptorához fog kötődni és az alábbi hatásokat fogja kiváltani:

A táplálékfelvételt két úton fogja szabályozni. Mindkét út hatása anorexigén a szervezetre nézve. A CCK a vér-agy gáton kívül lévő are postremán keresztül fog hatni, ahonnan az információ a nucleus tractus solitarii keresztül a hypothalamusba jut, ahol gátolja majd a táplálékfelvételt. Ezen kívül a CCK a n. vagus abdominalis végződésén közvetetten hatva, szintén a nucleus tractus solitarii keresztül haladva, a hypothalamusba érve fogja kiváltani az anorexigén hatást. Mindkét pálya a jóllakottság érzetet fogja fokozni, így kerülve el a további táplálék felvételét.

A Cajal – féle insertitiális sejtek ritmusgenerálást gátolja, ezáltal a gyomor és a vékonybél motilitása csökkeni fog, mellyel a gyomor ürülését akadályozni fogja.

A pancreas exokrin szekréciója révén az acinus sejtek pancreasnedvet termelnek, melyben aktív enzimek (alfa-amiláz, trigliceridlipáz, egyéb észterázok, ribonukleáz, dezoxiribonukleáz), inaktív proenzimek (tripszinogén, kimotripszinogén, proelasztáz, prokarboxipeptidázok, profoszfoplipáz) továbbá nem enzim természetű szabályzó fehérjék (kolipáz, tripszininhibitor, CCK – szekréciót szabályzó peptid) találhatóak. A kivezetőcsövecskék sejtjei olyan izoozmotikus elektrolitoldatot választanak ki, melynek bikarbonátió koncentrációja magas. Ez a savas duodenumtartalmat fogja közömbösíteni. A kivezetőcsövecskék szekréciójára közvetlenül hat a CCK, az acinus sejteket azonban más módon is tudja ingerelni a CCK. A n. vagus afferens végződéseit stimulálva, a vagovagalis reflex létrehozás révén.

Az epehólyag simaizomzatát közvetlenül is ingereli a CCK a CCK -1 receptorokon keresztül, így azt összehúzódnásra készíti. Másrészt a vagovagalis reflex kiváltásával is képes kiváltani a kontrakciót. Ebben az esetben a n. vagus afferens rostjain található CCK – 1 receptoron keresztül fogja ingerelni az afferens végződést, melynek következtében a vagus afferens preganglionaris rostjából ingerületátvivő anyagként acetil- kolin ( Ach) szabadul fel. Az Ach az epehólyag simaizomzatát beidegző postganglionaris rostokon lévő nikotinos Ach – receptorhoz fog kötődni, ami a postganglionaris rostokon Ach felszabaduláshoz fog vezetni, mely az epehólyag simaizomzatának összehúzódnását fogja eredményezni a muszkulinos Ach receptorok ingerlésével.



A CCK az epehólyag kontrakciójával párhuzamosan az Oddi – sphincteren is kifejti hatását. A VIP – erg gátló effektorneuron zárva tartja az Oddi- sphinctert. Ezt a kontrakciós állapotot szünteti meg a CCK, így VIP szabadul fel, ami ellazítja az Oddi – sphincter simaizomzatát.

## ii. Növényi – és állati eredetű, biológiailag aktív hatóanyagok terápiás célú alkalmazásával összefüggésbe hozható kórképek

### A. Fekélybetegségek és a gyulladássos bélbetegségek

#### I. Fekélybetegségek

A gyomor és nyombélfekély a gastroduodenalis mucosa körülírt hiánya, amely az esetek egy részében jellegzetes panaszokkal és tünettannal jár. Endoszkópos és patológiai szempontok szerint a 3 mm-nél nagyobb, a musculans mucosa szintjét meghaladó hámszövet hiányát tekintjük fekélynek. A tünettani jellemzők szerint tünetmentes és tünetekkel járó fekélybetegséget különböztetünk meg.

#### Kiváltó tényezők

A gyomor és nyombélfekély formái és kóroki háttere:

1. Helicobacter pylori (H. pylori) pylori asszociált fekély
2. NSAID/aszpirin indukálta fekély
3. Stressz fekély (polytraumatizáltakban, égési sérülés után, nagy műtéteket követően, intenzív therapiás osztályon kezeltékben)
4. Zollinger-Ellison syndroma talaján kialakult fekély
5. H. pylori negatív speciális fekélyek: parietalis sejtek genetikusan determinált hyperplasiája talaján, Crohn betegségben kialakuló fekélyek, toxicus eredetű és cytostaticus kúra során kialakuló fekélyek, vírus infekciók (pl. CMV fertőzés) miatti fekélyek

#### Kockázati tényezők

TÁMOP-4.2.1.D-15/1/KONV-2015-0004

*Tudásgazdaságra építő, kreatív város-, és térségfejlesztés megalapozása a Debreceni Egyetem képzési és tudományos kapacitására építve felsőoktatási szolgáltatások kiterjesztése Kisvárdra térségére*



Hazánkban a fekélybetegek kb. 60-70% H. pylori asszociált fekélybetegségben szenved, az esetek kb. 30-40%-ban NSAID/aszpirin kezelés áll a háttérben.

### **Panaszok / Tünetek / Általános jellemzők**

Felhasi, epigastriális túlsúlyú, esetenként a hátba vagy a szegycsont irányába sugárzó fájdalom. Nyombélfekély esetén a fájdalom étkezésre rendszerint csökken. Szövődményes esetekben (pl. pylorus stenosis) hányás, haematemesis és/vagy melaena (vérző fekély) jelentkezhet.

Tartósan fennálló fekély típusú dyspepsiás panaszok esetén testsúlycsökkenés jelentkezik. Az esetek kb. 15-31%-ban reflux típusú panaszok társulhatnak a fekély típusú panaszegyütteshez.

A fekélybetegség népbetegség. A felnőtt lakosok kb. 1.5-1.8% fekélyhordozó egyidejűleg. Az életút során az átmeneti vagy tartós fekélyhordozás esélye kb. 10%. A fekélybetegség ma elismerten legfontosabb pathophysiológiai faktora a H. pylori nevű Gram negatív baktérium. Hazánkban a felnőtt lakosok kb. 60-70% H. pylori fertőzött. A H. pylori fertőzötteknek ugyanakkor kb. 15%-ban alakul ki fekélybetegség életútjuk során.

A H. pylori gyógyszeres kiirtása a gyomorból, az ún. eradikációs kezelés a fekély szanálódásán túl a recidivák esélyét is jelentősen csökkenti, tehát a fekélybetegség végleges gyógyulásával jár. Ha fekélybetegekben a H. pylori eradikáció nélkül, savszekréció gátlókkal történik a terapia, akkor a gyógyult fekély kiújulásának esélye kb. 80% két éven belül (fenntartó kezelés nélkül). A H. pylori eradikációja után, a sikeresen gyógyult fekély kiújulási esélye 5-6% csupán 1-2 éven belül (fenntartó kezelés nélkül is).

### **A betegség leírása**

Érintett szervrendszer(ek)

A gyomor teljes területe, a pylorus és nyombél (jellemzően a bulbus duodeni régiója)

### **Incidencia / Prevalencia / Morbiditás / Mortalitás Magyarországon**

TÁMOP-4.2.1.D-15/1/KONV-2015-0004

*Tudásgazdaságra építő, kreatív város-, és térségfejlesztés megalapozása a Debreceni Egyetem képzési és tudományos kapacitására építve felsőoktatási szolgáltatások kiterjesztése Kisvárda térségére*



Hazánkban egyidejűleg kb. 60-80 ezer aktív fekélybeteggel kell számolnia az ellátórendszernek. A fekélybetegség népbetegség. A felnőtt lakosok kb. 1.5-1.8% fekélyhordozó egyidejűleg. Az életút során az átmeneti vagy tartós fekélyhordozás esélye kb. 10%. A fekélybetegség ma elismerten legfontosabb pathophysiológiai faktora a *H. pylori* nevű Gram negatív baktérium. Hazánkban a felnőtt lakosok kb. 60-70% *H. pylori* fertőzött. A *H. pylori* fertőzötteknek ugyanakkor kb. 15%-ban alakul ki fekélybetegség életútjuk során.

A szövődményes (akut vérzés és perforáció) fekélybetegség esetén az átlagos mortalitás 5-10%-os, súlyos szövődmény, az esetek 1-2%-ban alakul ki.

### Jellemző életkor

A kórkép jellemzően két életkori csoportban halmozódhat:

- fiatalabb 30-40 év közötti populáció, főleg *H. pylori* pozitív fekélyesek
- idős életkor, 65 év felettiekben inkább az NSAID/aszpirin kezelés által indukált fekélytípusok fordulnak elő

### Jellemző nem

A nemek közötti betegség gyakorisági különbségre vonatkozó evidencia szintű bizonyíték nincs.

### Gyakori társbetegségek

- gastro-oesophagealis reflux betegség
- cardiovascularis kórképek (thrombocytá aggregáció gátló kezelés)
- reumatológiai kórképek (NSAID indukálta fekély)
- alkoholos májbántalmak





## Kezelés

Nem gyógyszeres kezelés

**A fekélybetegségnek evidencia szinten bizonyított nem gyógyszeres kezelési módszere nincs. (élelmiszerek?)**

Speciális ápolási teendőket a szövődményes fekélybetegek (vérzés, perforáció) igényelnek. A diéta szerepe korlátozott. Egyes esetekben a dietetikus bevonása, tanácsadása indokolt.

A betegellátás szerepe az aszpirin és NSAID készítmények veszélyeinek feltárásában, ismertetésében jelentős. Ezirányú betegoktatás elsősorban az alapellátás feladata.

Gyógyszeres kezelés

A H. pylori eradikációs kezelés javallatai bizonyítottan H. pylori pozitív betegekben:

- DU és GU akut szaka
- DU és GU chronikus, tünetmentes szaka
- vérző DU és GU betegben, a primer haemostasis biztosítása után

Fekélybetegekben az eradikációs kúra megindítása a H. pylori pozitivitás kimutatásának mellőzésével nem indokolt!

Az eradikációs kezelést a nemzetközi irodalom által bevált empirikus módszerrel javasolt végezni, első lépcsős kezelésként PPI (omeprazol, esomeprazol vagy lansoprasol vagy pantoprazol, rabeprazol) alapú kettős antibiotikus kúra választandó. Penicillin allergia esetén amoxicillin nem adható. A döntésnél figyelembe kell venni a hazánkban magas (30-40%-os) metronidazol primer rezisztencia tényét is.

Eradikációs kezelést kizárólag bizonyítottan H. pylori pozitív esetekben indokolt végezni. A kezelést bármely orvos (házi orvos is) végezhet, aki a korszerű diagnosztikai és terápiás ismeretek birtokában van.

TÁMOP-4.2.1.D-15/1/KONV-2015-0004

367

Sikertelen első lépcsős kezelés után második lépcsős empirikus négyes kezelés végzendő. Sikertelen második lépcsős eradikációs kezelés után a gastroenterológiai konzílium kötelezően ajánlott.

Az eradikációs kúrák után illetve *H. pylori* negatív fekélybetegekben alapkezelésként hatékony savszekréció gátló kezelést indokolt alkalmazni 1-3 hónapig. A hatékony savszekréció gátló kezelés alap dózisu vagy emelt dózisu (2x standard dózis) PPI kezelés egyaránt lehet. A PPI alapu 7-14 napos eradikációs kúrák a fekélybetegek egy részében önmagukban elégségesek, biztosítják a fekélygyógyulást és panaszmentességet, további PPI kezelés nem szükséges.

Sikerer eradikáció és fekélygyógyulás után ún. post-eradikációs panaszokkal (reflux típusú és ulcus típusú dyspepsia) számolhatunk az esetek kb. 30-40%-ban. Ilyen esetekben – individuálisan, a panaszok elemzése után – 3-6 hónapig fenntartó (1x standard dózisu PPI) savszekréció gátló kezelést javasolt alkalmazni.

NSAID indukált fekélyes betegekben az NSAID lehetőség szerinti elhagyására kell törekedni, a szükséges kezelés a *H. pylori* statusztól függően ezzel párhuzamosan végezhető. Ha az NSAID kezelés nem hagyható el, akkor a már kialakult fekély gyógyítására a PPI kezelés az ajánlatos, sőt a beteget folyamatos PPI védő kezelésben indokolt részesíteni, az NSAID kezelés teljes időszakában. A cyclooxygenaz-2 (COX-2) gátló készítmények ulcerogén kockázata a hagyományos NSAID készítményeknél kisebb, így fekélybetegekben – a cardiovascularis kockázat mérlegelésével – biztonságosabban alkalmazhatók a hagyományos NSAID-eknél.

Gyógyszerek			Kezelés időtartama
<i>Proton pumpa gátló alapú hármas kezelés</i>			
PPI x 2	Amoxicillin 1000mg x 2	Clarithromycin 500 mg x 2	7-14 nap
	Amoxicillin 1000 mg x 2	Metronidazol 4-500 mg x 2-3	7-14 nap
	Clarithromycin 500 mg x 2	Metronidazol 4-500 mg x 2-3	7-14 nap
<i>Négyes kezelés</i>			
PPI x 2	Bizmut x 4	Tetracycline 500 mg x 4	7-14 nap
		Metronidazol 4-500 mg x 2-3	

8.ábra: Terápiás algoritmusok a fekélybetegségek kezelésében



## Gyulladásos bélbetegségek (IBD)

A colitis ulcerosa a vastagbél és a rectum hyperaemiával, ulcerációval és oedemával járó krónikus gyulladása, ami csak a mucosára és a submucosára terjed, és a beteg bél folyamatos gyulladást mutat. Ritka esetben érintett lehet a terminális ileum is, de további bélszakaszokat a betegség nem involvál.

A Crohn-betegség a gastrointestinalis traktus krónikus, ismeretlen eredetű gyulladással megbetegedése, ami szemben a colitis ulcerosával, a gyomor-bélrendszer bármelyik szakaszán felléphet. Megjelenése általában szegmentális és a bélfal minden rétegére kiterjedhet (transmurális). Leggyakoribb lokalizációja az alsó vékonybélszakasz és/vagy a vastagbél.

### Kockázati tényezők

A Crohn betegségben a kockázatot emeli a dohányzás és a fogamzásgátlók rendszeres szedése, míg a rendszeres fizikai aktivitás csökkenti a kockázatot. A dohányzás nemcsak a Crohn betegség kialakulásának a kockázatát fokozza, hanem súlyosbítja a betegség lefolyását, és a rontja a kezelés esélyeit.

A colitis ulcerosa kockázatát a rendszeres fizikai aktivitás csökkenti. Mindkét betegségben a kockázat magasabb a jobb szociális helyzetű családokban. Érdekes az a megfigyelés, hogy az appendectomia, különösen 20 éves kor előtt, csökkenti a colitis ulcerosa és fokozza a Crohn betegség kockázatát. Semmilyen mikroorganizmus, vagy étrendi tényező kóroki szerepét sem sikerült igazolni a két betegség kialakulásában.

A Crohn-betegség tünetei közé legtöbbször az alábbiak tartoznak:

- Hasi fájdalom, gyakran evést követően
- Növekedésbeli elmaradás
- Pubertás késése
- Véres széklet hasmenés
- Fissurák, fistulák, perianalis fekélyek,



- Bőrfüggelék az anus körül
- Étvágytalanság
- Rossz közérzet, fogyás, láz
- Uveitis anterior
- Erythema nodosum

A colitis ulcerosa jellemző tünetei az alábbiak:

- Hasmenés, gennyes, véres székletek
- Tenesmus
- Láz
- Hasi fájdalom (gyakran székelés előtt)
- Növekedési elmaradás (ritkább, mint Crohn-betegségben)

Bármilyen eredetű colitis súlyos szövődménye a toxicus megacolon, amire az alábbi tünetek a jellemzőek:

- Haspuffadás
- A bélhangok nem hallhatók
- Elektrolit eltérések mutathatók ki.
- Gram-negatív sepsis és masszív vérzés is felléphet.
- Könnyen vezet colon perforációhoz.

Lokalizáció	Crohn-betegség	Colitis ulcerosa
Nyelőcső, gyomor	+	-
Vékonybél proximális és középső része	+	-
Distalis ileum	++	+
Colon	++	+++
Rectum	++	+++
Anus	++	-

+++ igen gyakori, ++ gyakori, + ritka, - nem fordul elő

9. ábra: A gastrointestinalis traktus érintettsége Crohn-betegségben és colitis ulcerosában

#### Genetikai háttér

A Crohn-betegek egyharmadában a 16-os kromoszómán elhelyezkedő CARD15 gén mutációja mutatható ki. Amennyiben mindkét allélen ezen gén mutációja észlelhető, akkor a Crohn-betegség kialakulásának a relatív kockázata: 30-40 % körül van. A genetikai meghatározottságra utal az is, hogy egyetétű ikerpárokban a Crohn-betegség konkordanciája 36%, kétpetétűekben pedig csupán 4%. Colitis ulcerosában a genetikai hajlam kevésbé kifejezett és még nem teljesen feltárt. Egyetétű ikerpárokban a betegség konkordanciája 16%, kétpetétűekben pedig 4% colitis ulcerosa esetén. Elsőfokú beteg hozzátartozó esetén 10-20-szoros az IBD kialakulásának az esélye. Összességében Crohn betegségben erősebb a genetikai meghatározottság, mint colitis ulcerosában.

#### Incidencia / Prevalencia

Az utóbbi évtizedekben a gyulladós bélbetegségek gyakorisága jelentős mértékben növekedett gyermekkorban is. A 10-19 éves korcsoportban a colitis ulcerosa korszpecifikus incidenciája 2-3/100000, míg a Crohn-betegségé 3-4/100000 között mozog.



A betegség gyakoribb a fejlett európai országokban és Észak-Amerikában. Ázsiai és afrikai populációban ritka, de érdekes módon közöttük is gyakoribb, amennyiben a magasan civilizált országokba vándorolnak, ami a környezeti tényezők szerepére utal. Igen gyakran fordul elő gyulladáisos bélbetegség askenázi zsidókban.

#### Jellemző életkor

Hangsúlyozandó, hogy a Crohn-betegségben szenvedők 25-30%-ban, a colitis ulcerosásoknak pedig a 20%-ában kezdődik a betegség 20 éves kor alatt.

#### Kezelés

Az utóbbi évtizedekben jelentősen javultak a gyulladáisos bélbetegségek kezelési lehetőségei. Az esetek többségében a gyógyszeres kezeléssel jó eredmény érhető el, de vannak helyzetek, amikor sebészi megoldásra van szükség.

#### Nem gyógyszeres kezelés

Fontos a megfelelő tápanyagbevitel. Ha a beteg képes per os táplálékfogyasztásra, nincsenek ellenjavalt élelmiszerek, ha csak egy fennálló társbetegség, valamilyen allergia vagy intolerancia esetén kontraindikált valamilyen élelmiszer vagy élelmiszercsoport.

#### Gyógyszeres kezelés

A terápiában alkalmazott gyógyszerek:

- 5-ASA
- Prednisolon
- Budesonide
- Metronidazol

TÁMOP-4.2.1.D-15/1/KONV-2015-0004

*Tudásgazdaságra építő, kreatív város-, és térségfejlesztés megalapozása a Debreceni Egyetem képzési és tudományos kapacitására építve felsőoktatási szolgáltatások kiterjesztése Kisvárda térségére*



- Azathioprin
- 6-mercaptopurin
- Anti-TNF $\alpha$  (Remicade, infliximab)

## B. A terhességi epekövesség

A várandósság ideje alatt a szervezet számos olyan változáson megy keresztül, melyek egy célt hivatottak szolgálni: megteremteni a magzat védelmét és biztosítani az egészséges fejlődéshez szükséges oxigén- és tápanyagigényt. Több szervrendszer is fokozott munkát kényszerül végezni azért, hogy a magzat fejlődése normál ütemben menjen végbe és a 40. hétre egészséges újszülött jöjjön a világra. A szervezet finomhangolásának köszönhetően minden időzítetten, tervszerűen zajlik. Ezt az időzítést és a magzat kielégítő fejlődéséhez szükséges belső környezet megteremtését a hormonális rendszer vezérli és tartja kontroll alatt, ügyelve arra, hogy a szülés a tervezett időpontban, a 40. héten menjen végbe. Az endokrin rendszer hormonjainak plazmakoncentráció szintjének változása felelős a különböző szervrendszerek munkájának és működésének megváltozásáért, az anyagcsere utak befolyásolásáért.

Az emésztőrendszert számos ponton érintik a hormonális változások. Az ennek kapcsán kialakuló simaizom relaxáció, alacsony gyomorsav szekréció és a májenzimek megváltozott működése az alábbi kórképek kialakulásához vezethet:

- hányás; hányinger; hyperemesis gravidarum, a hányás elhúzódó formája
- **terhességi epepangás**
- akut terhességi zsírmáj
- HELLP – szindróma (haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count)



Specifikusan a várandóssághoz köthető tünetek és kórképek

Előfordulási gyakoriságuk alacsony

TÁMOP-4.2.1.D-15/1/KONV-2015-0004

*Tudásgazdaságra építő, kreatív város-, és térségfejlesztés megalapozása a Debreceni Egyetem képzési és tudományos kapacitására építve felsőoktatási szolgáltatások kiterjesztése Kisvárdra térségére*



refluxbetegség

- székrekedés
- aranyeresség
- **terhességi epekövesség**



A várandósság során gyakrabban előforduló kórképek

Az epekövesség előfordulási gyakorisága 0,1 %, melyet az alábbi faktorok növelni képesek:

- fogamzásgátló használata alatt előforduló cholestasis
- előző terhesség során előforduló cholestasis
- terhességi cholestasis a családi anamnézisben
- progeszteron kezelés a várandósság alatt
- alacsony plazma szelénszint

Az emésztőrendszert érintő hormonális változások előidézte kórképek hangsúlyosak, hiszen kialakulásuk részben összefügg a várandósság ideje alatt folytatott táplálkozással. Ebből adódóan **egyes kórállapotok kialakulása megfelelő ételmiszerek fogyasztásával megelőzhetővé illetve kezelhetővé válik**, elkerülhetővé téve ezzel a gyógyszeres terápia alkalmazását, mely olyan előnyök vonzatát okozhatja, mint a gyógyszer főhatása mellett megjelenő egyéb, nem kívánatos illetve toxikus mellékhatások mérséklése valamint megszüntetése.

### A terhesség alatt bekövetkező hormonális változások

A petesejt megtermékenyítését és az azt követő sejtosztódási ciklusokat követően, a praeambryo a méh üregébe kerül, ahol az ovulációt, vagyis a tüszőrepedést követő 7. napon beágyazódik a





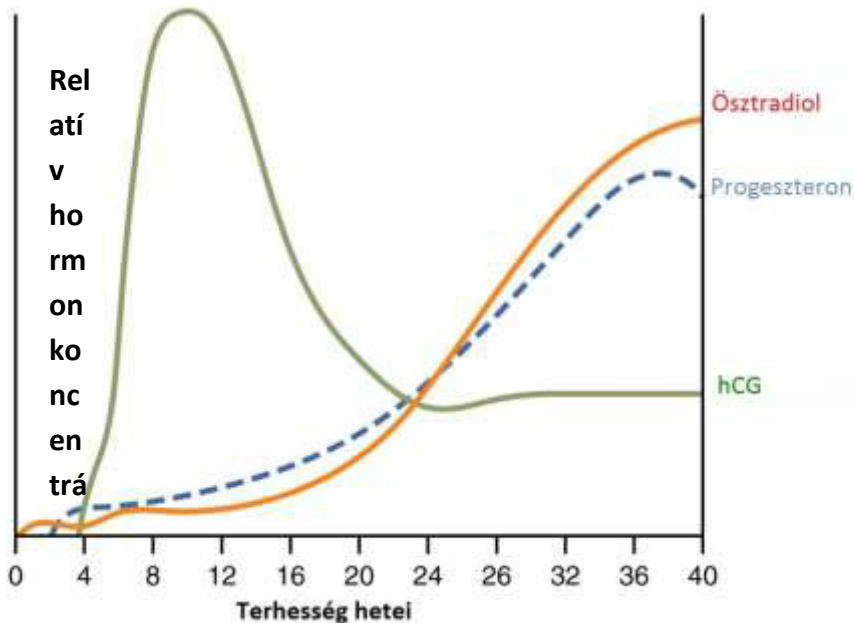
méhnyálkahártyába. Ennek feltétele a magas **progeszteron** szint, melynek szintje már az ovuláció alatt növekedésnek indul.

A magzati élet kezdetén és a menstruációs ciklus alatt a progeszteron szintézisééről az anyai sárgatest (corpus luteum) gondoskodik. A sárgatest időszakos endokrin szervnek tekinthető. Abban az esetben, ha nem történik megtermékenyítés, az ovulációt követő 9-11 nappal a sárgatest hormontermelése csökken, megindul a sejthalál programozott formája és a sárgatest elsorvad. Fogamzás után a corpus luteum fennmaradásáról és hormontermeléséről a humán **chorio-gonadotropin (hCG)** nevű hormon gondoskodik. A sárgatest stimulálását és ez által progeszteron termelésének serkentését az anyai luteinizáló hormon (LH) végzi.

A beágyazódást követően a kialakuló placenta hormontermelése fogja irányítani a terhességet, nem pedig az anyai hormonok. A placenta tehát endokrin szerv, termelt hormonjai közé az alábbiak tartoznak:

- **ösztrogének**
- progeszteron
- hCG
- humán placentaris laktogén (hPL)
- chorionalis kortikotropin
- placentaris Gonadotropin releasing hormon (GnRH)
- humán chorionalis Thyreoidea stimuláló hormon (TSH)

A placenta szteroidhormon (progeszteron, ösztriol) szintézise a terhesség 8. hetétől válik kifejezettebbé.



10.ábra: Hormonszintek változása a terhesség alatt

### Progészteron

Szteroid hormon, melynek primer forrása corpus luteum addig, amíg a kialakuló a méhlepény fokozatosan át nem veszi tőle ezt a szerepet. Hatására a méhnyálkahártya mirigyesen átalakul, secretiós fázisba kerül, ezáltal alkalmassá válik a megtermékenyített petesejt befogadására és biztosítani tudja beágyazódását a méhnyálkahártyába. A terhesség megtartásáért, a magzat kihordásáért felel, melyet a méhizomzat kontrakciójának gátlásával ér el. A progészteron az intracellulárisan elhelyezkedő progészteron receptoron keresztül fejti ki hatását, mely végső lépésként a méh simaizomzatán található béta -2- receptorokon hat, használva az adenilcikláz/cAMP jelátviteli útvonalat, így okozva a simaizomzat relaxációját a sejtmembrán hiperpolarizálásával. Csökkent termelődése vetéléshez vezethet.

Ezen funkcióin kívül az alábbi hatásokat generálja a szervezetben terhesség alatt:

- hüvelyben gátolja az ösztrogén indukálta hámosodást
- méhnyakban a nyák konzisztenciáját emeli
- GnRH szekréciót gátolja
- ösztrogén receptorok számát csökkenti



- termogenezist indukál
- emlőmirigyekben megakadályozza a prolaktin tejelválasztó hatását
- rontja a glukóztoleranciát
- szenzibilizálja a méhizomzatot az oxycotinnal szemben, megvédve azt a kontrakciótól
- máj működését befolyásolja

### Ösztrogének

A progeszteron hatását kiegészítő szteroid hormonok, melyeket megtermékenyítetlen időszakban a petefészek termel. A három legfontosabb ösztrogén hormon az ösztradiol, az ösztron és az ösztriol. A progeszteron receptorok szintézisét indítják el, felelnek a méh fokozott vérellátásáért, a méhnyálkahártya burjánzásáért, az emlőmirigyek és a folyadék retenció növekedésért. A szülés megindulása előtt a méh izomzatában stimulálják az oxytocin receptor kifejeződését. A lipidanyagcserére a következőképp hatnak:

- mérsékelten emelik a szérum-triglicerid szintet
- csökkentik a szérum-koleszterinszintet
- fokozzák a HDL szintet
- mérséklék az LDL szintet

A méhizom rostok alfa receptorait oly módon ingerli, hogy azok a simaizomzat kontrakcióját teremtik meg.

A progeszteron simaizom relaxáló hatása kulcsfontosságú esemény a terhességi epepangás és az annak következtében kialakuló epekövesség létrejöttében, hiszen a progeszteron nem csak a méhizomzat béta-receptorain képes közvetetten hatás létrehozására. A 2-es típusú béta – receptorok más simaizmok felszínén is kifejeződnek, így az epehólyag (cholecysta) simaizomzatának felszínén is. Ennek köszönhetően az epehólyag izomzata terhesség alatt folyamatosan relaxált állapotban van, ami meggátolja az epehólyag összehúzódását. Így az epe pangásra kényszerül, mely állapot kedvez az epekőképződésnek. Kezelésében az elsőként választandó szer az urzodeoxikólsav, de lehetőség van



szteroidok, K- vitamin és cholestyramin adására is. Az epekő okozta tünetek mérséklésére, a kórállapot felszámolására és az epehólyag normális funkciójának visszaállítására valamint a kiújulás megelőzésére a gyógyszeres kezelésen kívül már más terápiák is elérhetőek.

### C. Metabolikus szindróma

A metabolikus (anyagcserevel kapcsolatos) szindróma (tünetegyüttes) több, egymással összefüggő anyagcserezavar együttes fennállását jelenti. A tünetegyüttest nevezték már multimetabolikus szindrómának, halálos négyesnek, inzulinrezisztencia-szindrómának is. A definíció nem egységes, de mégis a Nemzeti Diabétesz Szövetség (IDF) ajánlása a legelfogadottabb, mely így szól: "Az MS egy civilizációs betegség, genetikus (örökléses) hajlam alapján, helytelen életmód és táplálkozás hatására lappangva, tünetszegényen kialakuló, progresszív anyagcserezavar (cukorintolerancia, kóros zsíryanagcsere, felgyorsult véralvadás), magas vérnyomás, alma formájú elhízás, amely az inzulinrezisztencia (IR) és ennek talaján kialakult hiperinzulinémia (HI) következtében érelmeszesedéssel elváltozásokat idéz elő, és korai halálozáshoz vezet."

A metabolikus szindróma jelentőségét az képezi, hogy népbetegségnek számít a fejlett gazdasággal rendelkező országokban, és nagyon magas arányban tehető felelőssé az ezen országokban vezető haláloknak számító kardiovaszkuláris betegségek kialakulásáért.

A szindrómát alkotó betegségek a következők:

- elhízás
- károsodott glükóz tolerancia
- abnormális lipid profil (magas triglicerid, alacsony HDL koleszterin)
- magas vérnyomás
- abnormális hemosztázis és véralvadás



## A metabolikus szindróma kardinális tünetei

### Hasra, illetve hasüregre kiterjedő elhízás (Obezitás)

Az úgynevezett abdominális típusú elhízás amennyiben inzulin rezisztenciával (IR) társul egy igen erőteljes rizikó faktor a Diabétesz mellitusz (NIDDM) és kardiovaszkuláris betegségek kialakulásában. Az elhízás e formájával gyakran társult betegség az IR, a hiperinzulinémia és a glükóz intolerancia. Ezenkívül gyakori a plazma lipid profil úgynevezett aterogén azaz ,érelmeszesedésre hajlamosító változása, mely jellemzője a magas triglicerid és apolipoprotein B szint, az emelkedett LDL koleszterin szint és a csökkent HDL koleszterin koncentráció. A MS ezen jellegzetességei nem csak a NIDDM-ben figyelhetők meg, hanem az olyan betegekben is, akiknél a kimutatható IR mellett az NIDDM soha nem fejlődik ki.

Az alma formájú hízás inkább a férfiakra jellemző (sörpocak), és ez elősegíti a cukorbetegség , a magas vérnyomás, , a szív- és érrendszeri betegségek kialakulását. A nőiesnek nevezett, körte alakú elhízás ezzel szemben más betegségekre hajlamosít, például mozgásszervi kórképekre, visszér-bántalmakra, esetleg, trombózisra, tüdőembóliára.

### Zsíryanycsere-zavar (Diszlipidémia)

A MS-ban megfigyelhető aterogén lipid profil a következő jellegzetességgel bír: emelkedett triglicerid, apolipoprotein B, csökkent HDL koleszterin szint, kisebb, sűrűbb koleszterin-észter hiányos LDL. Ez utóbbi koncentrációja azonban normális, vagy csak enyhén emelkedett. Számos vizsgálat kimutatta az LDL partikulák proaterogén tulajdonságait. Ugyanakkor IR esetében a máj fokozott lipáz enzim aktivitása lebontja a HDL koleszterint, ami ezen antiaterogén lipoprotein csökkent szintjéhez vezet. A MS összetevői tehetők felelőssé az endotheliális díszfunkció kialakulásáért is. Ezek közös jellemzője, hogy proaterogén tulajdonsággal bírnak, így károsan befolyásolják a vaszkuláris endothel működését. Ennek, pedig az érelmeszesedés (ateroszklerózis) kialakulásának elősegítésében van szerepe.

Diszlipidémiáról akkor beszélhetünk, ha a szérum triglicerid szintje meghaladja az 1,7 mmol/l értéket, a HDL-koleszterin viszont férfiakban nem éri el az 1,03, nőkben az 1,27 mmol/l értéket.



### Lipidcsökkentő kezelés

A lipidek kezelésénél elsődleges feladat az LDL-csökkentés, másodlagos a HDL-emelés, harmadlagos a trigliceridcsökkentés. A nagy rizikójú betegcsoportnál a 2,6 mmol/l-es LDL-koleszterin célérték elérésére kell törekedni, míg az igen nagy kockázatú csoportban az 1,8 mmol/l-es LDL- szintet kell elérni.

A metabolikus szindróma egyik jelegzetes tünete a hypertrigliceridaemia és alacsony HDL. Kezelésükben elsődleges a fitinsav-származékok, melyek erélyes triglicerid csökkentő és HDL-emelő hatással rendelkeznek.

### Magas vérnyomás (Hipertónia)

A magas vérnyomás mechanizmusa és kórtana szoros kapcsolatban áll az MS-ban megfigyelhető anyagcsere eltérésekkel. Ennek magyarázata, hogy az IR okozta hiperinzulinémia miatt, a szimpatikus idegrendszer aktiválódott. Ennek eredményeként, az adrenerg tónus túlsúlya miatt a rezisztencia erek kontrakciója jön létre, mely a perifériás érellenállás emelkedése következtében a vérnyomás emelkedését okozza. Ezzel egyidejűleg, szintén az emelkedett szimpatikus tónus miatt a szív munkája fokozódik, nő a perctérfogat. Mindezen hatások mellett a vesében fokozódik a só visszatartása, ami szintén a vérnyomás emelkedését eredményezi. E hatások összességét pedig már nem tudja kompenzálni az inzulin értágító, s ezáltal vérnyomás csökkentő hatása az elhízott, hipertóniás betegben. Korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy a magas vérnyomásban szenvedő betegek 50%-ban az IR és hiperinzulinémia kimutatható.

Metabolikus szindróma esetén a 130/85 Hgmm feletti értéket tekintjük kórosnak.

### Hipertónia kezelése

A vérnyomáscsökkentő kezelés során az elérendő célvérnyomás <130/80 Hgmm. Metabolikus szindrómában (és 2-es típusú cukorbetegségben) a kezelés jellegzetessége, hogy monoterápiával (egy gyógyszerrel) csak ritkán s rövid ideig biztosíthatók a kívánatosnak tartott vérnyomásértékek, a kórfejlődés során általában kombinált kezelésre, olykor hármas vagy négyes kombinációra kényszerülünk.



Összefoglalva a cél, hogy minden szív- és érrendszeri rizikófaktort időben felismerjünk, s a kóros eltérés ellen életmód-terápiával és gyógyszeresen küzdjünk. Ez a tevékenység segítheti elő, hogy a hazai, a szív- és érrendszeri megbetegedések alakulását jelző statisztikai mutatók előbb-utóbb meggyőzően jó irányba forduljanak.

Cukorbetegség (Diabétesz mellitus)

Lásd később.

A metabolikus szindróma kialakulása

A metabolikus szindróma kialakulásának folyamata pontosan még nem tisztázott, számos elmélet látott azonban napvilágot, melyek között szerepel az inzulinrezisztenciától és az alvászavaroktól kezdve az alacsony születési súlyon át a kisereink belhártyájának kóros működéséig számos feltételezés. A legfontosabb ezek közül talán mégis a rendszeres, szükségleteinken felüli táplálkozás, melynek következtében annyi glükóz keletkezik a szervezetben, amennyire már sejtjeinknek nincs is szüksége. Minél tovább áll fenn ez az állapot, sejtjeink egy idő után egyre kevésbé reagálnak az inzulinra (így alakul ki az inzulinrezisztencia). Egy olyan, akár évekig tartó állapot alakul ki, melyben egyre magasabb inzulinértékek tartják szinten a vércukrot, az érintett pedig fokozatosan, lassan elhízik. Ha ebben a fázisban a beteg nem kap gyógyszeres kezelést/nem változtat életmódján, nagyon nagy eséllyel alakul ki nála 2-es típusú cukorbetegség, innen pedig már csak egy-egy ugrás a magas vérnyomás, az infarktus és a stroke.

A metabolikus szindróma diagnosztikai kritériuma az IDF (International Diabetes Federation) ajánlása (2005) szerint.

A metabolikus szindróma diagnózisának megállapításához a következő összetevők jelenléte szükséges:

Centrális obesitas (definíció szerint  $\geq 94$  cm-es derékkörfogat europid férfiak és  $\geq 80$  cm

europid nők esetében, más etnikai csoportok számára a rájuk jellemzőértékekkel) mellett a következő négy faktor közül bármelyik kettőjelenléte:

- emelkedett triglycerid koncentráció:  $>1,7$  mmol/l (150 mg/dl), vagy e kóros lipidparaméter miatt folytatott specifikus kezelés



- alacsony HDL-cholesterin koncentráció:  $<1,03$  mmol/l (40 mg/dl) férfiak és  $<1,29$  mmol/l (50 mg/dl) nők esetében vagy e kóros lipidparaméter miatt folytatott specifikus kezelés
- emelkedett vérnyomás: systolés érték  $\geq 130$  Hgmm vagy diastolés érték  $\geq 85$  Hgmm vagy korábban diagnosztizált hypertonia miatt folytatott kezelés
- emelkedett éhomi vércukor koncentráció:  $\geq 5,6$  mmol/l (100 mg/dl) vagy korábban diagnosztizált 2-es típusú diabetes mellitus

Oralis glukóztolerancia teszt (OGTT) elvégzése kifejezetten javasolt 5,6 mmol/l (100 mg/dl) feletti éhomi vércukor értéknél, de nem szükséges a szindróma diagnosztizálásához.

#### A metabolikus szindróma kezelése

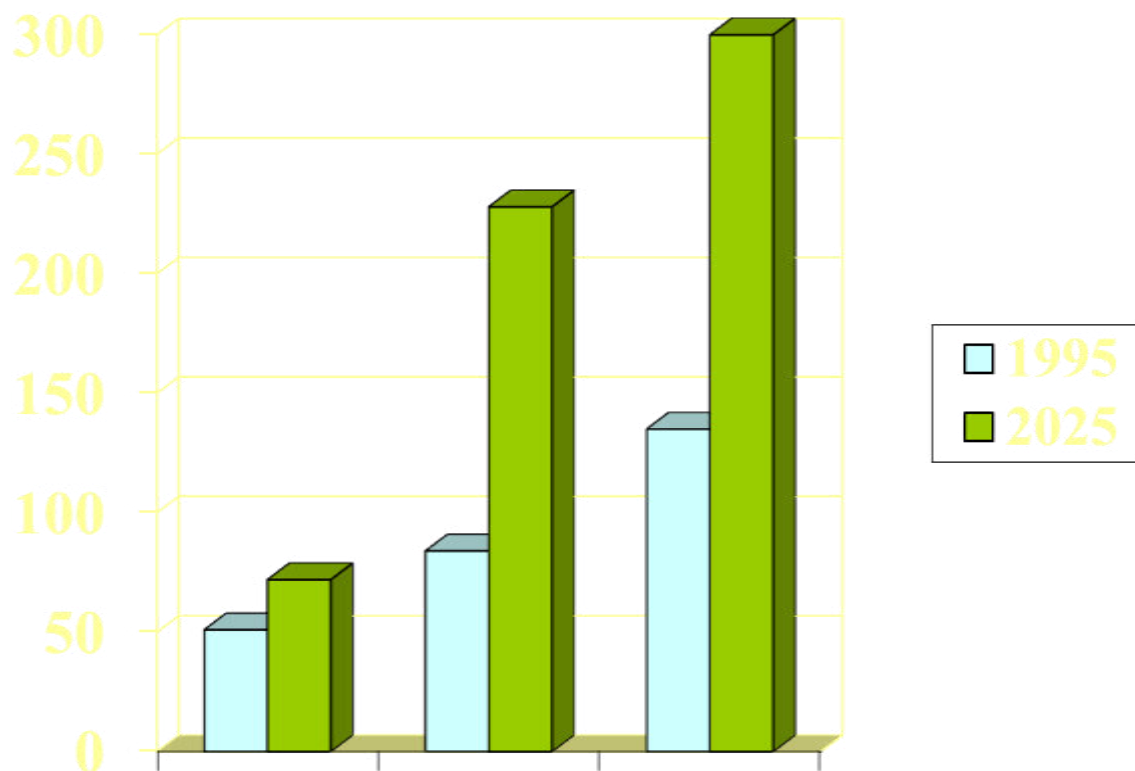
A MS kezelésének azonnali megkezdése mindannyiunk érdeke, hiszen ellenkező esetben a betegekben gyorsan kialakul a 2-es típusú cukorbetegség. Ennek megelőzése pedig azért fontos, mert a cukorbetegség szövődményeinek a terápiája nagyságrenddel nagyobb terhet jelent a társadalombiztosítás számára, mint magának a cukorbetegségnek a kezelése. Az sem elhanyagolható -az érintett betegek szempontjából semmi esetre sem-, hogy a vezető halálok is e szövődmények (kardiovaszkuláris szövődmények, koszorúsér betegség) közül kerül ki.

Tehát, a tünetegyüttes hosszú távú kezelést, és odafigyelést igényel. Elsősorban szükséges az életmód megfelelő átalakítása, ami alapvetően kettős. Először is, megfelelő mennyiségű és minőségű mozgást kell az illető életébe beiktatni, emellett kiemelt jelentőségű az étrend megreformálása is. Elengedhetetlen a gyógyszeres kezelés, így mérsékelhető ugyanis eredményesen a súlyos szövődmények kockázata. A vérnyomás, a koleszterin- és a vércukorszint rendszeres ellenőrzést követel. Utóbbival i.e. a gyógyszeres kezeléssel kapcsolatban azonban ki lehet jelteni, hogy míg a hiperkoleszterinémia vagy a magasvérnyomás kezelésére vannak regisztrált gyógyszerek, addig a metabolikus szindróma alapját képező elhízás, ill. inzulin rezisztencia kezelésére vagy nincs vagy alig van megfelelő, gyógyszerként törzskönyvezett hatóanyag, inzulin rezisztencia esetében pedig a jelenlegi szabályozás szerint nem is lehet. Ahhoz ugyanis, hogy inzulin érzékenyítőként lehessen gyógyszert törzskönyvezni, annak antidiabetikus hatását kell bizonyítani, azaz előállt az a lehetetlen helyzet, hogy egy kóros állapot kezelésére csak úgy lehet gyógyszert törzskönyvezni, hogy a kórállapot szövődményében kell bizonyítani a hatékonyságot, magára a kórfolyamatra gyakorolt pozitív hatás legfeljebb hatásmechanizmusként kerülhet említésre. Így be is zárult a kör.



#### D. Diabetes Mellitus

A cukorbetegség népbetegség, prevalenciája folyamatosan növekvő tendenciát mutat. Az alábbi diagramok ezt a trendet szemléltetik:



Millió fő   Fejlett országok   Fejlődő országok   Összes ország

11.ábra: A Diabetes Mellitus prevalenciája

Az alábbi adatok szemléltetik a cukorbetegség megelőzésének és kezelésének fontosságát:

- Évente 7 millió új cukorbeteget regisztrálnak.
- Évente 3,8 millió haláleset a cukorbetegség következménye
- Minden 10. másodpercben egy személy hal meg cukorbetegséggel kapcsolatos okok miatt.
- Minden 10. másodpercben két személyben alakul ki a cukorbetegség



## A diabetes mellitus fogalma

A diabetes mellitus (cukorbetegség, cukorbeteg) az anyagcserét érintő betegség, amelynek központjában a szénhidrát-anyagcsere zavara található, de ez a zavar érinti a zsír- és a fehérje-anyagcserét is. A betegség elsődleges oka az inzulin részleges vagy teljes hiánya, valamint az inzulinhatás elmaradása. Egyes körülmények között mindkét kórforma együttesen fordulhat elő. A cukorbetegség következtében kialakul patofiziológiai eltérések számos szerv működését negatívan befolyásolhatják. A betegségben nem ismeretlenek a heveny és idült (micro- és macroangiopathiás) szövődmények. A diabetes és szövődményeinek kezelése nagy terhet jelent a betegnek, a társadalomnak és az egészségügyi ellátórendszernek, így az államnak is.

A diabetes mellitus elnevezés szó szerinti értelmezésben édes (mellitus), bő vizelést (diabetein = túlcordulás) jelent, amely azzal a tünettel egyeztethető, amikor a vizeletben cukor jelenik meg. A cukorbetegség csak látszólag egységes kórkép, típusai a következőkben olvashatóak. A cukorbetegség klinikai tünetei nagymértékben függenek attól, hogy milyen típusú diabetesről van szó.

## A diabetes hazai előfordulása

Pontos és megbízható adatokkal nem rendelkezünk a betegség előfordulását illetően, ezért a térségünk külföldi adataira kell támaszkodnunk. A globális trendet megnézve Magyarországon az ismert cukorbetegség gyakorisága 5,0 - 5,5 %-ra becsülhető, vagyis kb. fél millióan szenvednek cukorbetegségben hazánkban. Döntően (90 %-ot meghaladó arányban) felnőttkori, 2-es típusú diabetessel jellemezhetőek a cukorbetegségben szenvedők. A 2-es típusú diabetes előfordulási gyakorisága az életkor előrehaladtával növekszik. Ez az idősebb lakosság körében a 15-20 %-ot is elérheti. Súlyos probléma, hogy a 2-es típusú diabetes manifesztációja egyre fiatalabb életkorban jelenik meg, így már külön osztályba kell sorolni a fiatal korban megjelenő, korábban nem észlelt diabetes-típust, a gyermek- és ifjúkori 2-es típusú cukorbetegséget. Ennek hátterében az elhízás és a metabolikus szindróma globális megjelenése áll.

A 2-es típusú diabetest megelőző állapotokról, a glukóztolerancia-stádiumokról (IGT: csökkent glukóztolerancia, IFG: emelkedett éhomi vércukor) előfordulási gyakoriság tekintetében szintén nem rendelkezünk hiteles adatokkal, így ismételtelen csak a nemzetközi adatokra támaszkodhatunk. Európában az IGT prevalenciája néhány országot megnézve 2,2 % és 8,6 % közé tehető. Ha kitekintünk a



világviszonylati adatokra, azt láthatjuk, hogy a diabetes és a csökkent glukóztolerancia együttes előfordulása 10 % felettire tehető. Ezek tekintetében valószínűsíthető, hogy itthon az IGT-ben szenvedők száma az ismert diabetesben szenvedők számát eléri. Szűrővizsgálatok során általánosan előfordul 3 olyan tapasztalat, mely szerint minden ismert diabeteses betegre egy fel nem ismert diabetesben szenvedő beteg jut. Ezen adatok alapján megállapíthatjuk, hogy hazánkban megközelítőleg egy-másfél millió ember szenved ismert vagy ismeretlen módon cukorbetegségben, ill. a glukózintolerancia valamely megelőző stádiumában.

Az 1-es típusú diabetes incidenciája napjainkban világméretben növekszik, bár a 2-es típusúhoz képest a növekedés üteme sokkal lassabb mértékű, átlagosan csak évi 3 %-ra tehető. A Magyar Gyermekegyetem Regiszter 25 éves adatai alapján, a 0-14 éves populációban előforduló, 18 megyére kiterjedő 1-es típusú diabetes incidenciánövekedése hazánkban 1978-2002 között átlagosan évi 5,1 % volt.

A legújabb felismerések közé tartozik a cukorbetegséggel kapcsolatban, hogy 2-es típusú diabetes klinikai képében megjelenhet a lassú kialakulású, felnőttkori autoimmun diabetes (LADA) is, melynek prevalenciája a 2-es típusú diabetesesek között 10-15%-ra tehető.

#### A diabetes mellitus diagnosztizációja

A klasszikus klinikai tünetek között a polyuria (a vizelet mennyiségének megnövekedése), a polydipsia (fokozott folyadékfelvétel az állandó szomjúságérzés miatt) és az egyéb okkal nem magyarázható fogyás.

A fogyás kialakulhat átlagos, fokozott (polyphagia), vagy rossz étvágy mellett. Fentiekén kívül a panaszok között megtaláljuk a fáradtságot, az étvágytalanságot, a hányingert, és a hányást is, melyek akár a ketosis tünetei lehetnek. Alkalmanként felléphet homályos látás, amely a szemlencsének a hyperosmolaris csarnokvíz miatt megváltozott fénytörése okán alakul ki. Nőknél általában pruritus vulvae, férfiakon ritkábban balanitis alakulhat ki. Visszatérő, nehezen gyógyuló, elhúzódó fertőzések is felhívhatják a figyelmet a cukorbetegségre. Néha lábikragörcs vagy a kezujjakon zsibbadás figyelhető meg. Súlyos esetben a kialakuló hyperglykaemiás ketoacidosis vagy a nem-ketotikus hyperosmolaris állapot tudatzavart és eszméletvesztést okozhat, mely kezelés nélkül halálos is lehet. A 2-es típusú diabetes azonban gyakran tünetek nélkül is lappanghat, ilyenkor a diagnózisra egy már elszennvedett szövődmény - myocardialis infarctus, stroke – után kerülhet sor.

Indokolt a vércukor-meghatározás a következő esetekben:

**TÁMOP-4.2.1.D-15/1/KONV-2015-0004**

***Tudásgazdaságra építő, kreatív város-, és térségfejlesztés megalapozása a Debreceni Egyetem képzési és tudományos kapacitására építve felsőoktatási szolgáltatások kiterjesztése Kisvárdai térségére***



- Diabetesre utaló tünetek jelenléte (polyuria, polydipsia, más okkal nem megmagyarázható fogyás, pruritus vulvae, balanitis), súlyos tudatzavar vagy coma esetén.

Ezekben a helyzetekben a vércukor-meghatározás eredménye diagnosztikus lehet, hiszen ezen esetekben a vércukorszint magas és a cukor a vizeletben is megjelenhet.

- Veszélyeztetett egyének (45 év fölötti életkor, pozitív családi anamnézissel rendelkezők, elhízottak, hypertoniások, hyperlipidaemiások, nagy magzatot szülő nők, kórelőzményben gesztációs diabetes valamit cardiovascularis megbetegedés) esetében.

Tünetmentes egyének vizsgálata során nem szabad a diabetes kórisméjét megállapítani egyetlen kóros vércukorérték alapján. Követelmény, hogy ilyen érték esetén legalább egy további, más időpontban történő vizsgálat eredménye is kóros legyen.

Kivételes eseteknél mindig OGTT végzendő, melynek során az éhomi és a terhelés után 2 órával levett vérmintából határozható meg a vércukor értéke.

A diabetes megállapítható, ha:

- klasszikus tünetek megfigyelhetőek továbbá az éhomi (az utolsó energia-felvételt követően minimum 8 óra múlva mért) vércukorszint kóros, azaz értéke a vénás plazmában, enzimatikus módszerrel meghatározva eléri, vagy meghaladja a 7,0 mmol/l értéket, vagy - étkezés után bármely időpontban mért (random) vércukorszint eléri, vagy meghaladja a 11,1 mmol/l értéket.
- klasszikus tünetek hiányában az éhomi vércukorszint értéke ismételten mérve eléri, vagy meghaladja a 7,0 mmol/l értéket.

#### **A glukóz-intolerancia stádiumai:**

A szénhidrátanyagcsere-zavar stádiumait az éhomi vércukorszint és az OGTT 2 órás értéke alapján határozhatjuk meg.

A szénhidrát-anyagcsere állapota	Glukózkoncentráció, mmol/l (véna plazma, laboratóriumi mérés)
<b>Normális glukóztolerancia:</b> Éhomi vércukorszint OGTT 2 órás érték	$\leq 6,0$ $< 7,8$
<b>Emelkedett éhomi vércukor (IFG)</b> Éhomi vércukorszint OGTT 2 órás érték	$\geq 6,1$ de $< 7,0$ (azaz: 6,1-6,9) $< 7,8$
<b>Csökkenet glukóztolerancia (IGT)</b> Éhomi vércukorszint OGTT 2 órás érték	$< 7,0$ $\geq 7,8$ de $< 11,1$ (azaz: 7,8-11,0)
<b>Diabetes mellitus</b> Éhomi vércukorszint OGTT 2 órás érték	$\geq 7,0$ $\geq 11,1$

12. ábra: A szénhidrátanyagcsere zavarainak értékelése

**a., Károsodott glukózreguláció: emelkedett éhomi vércukor (IFG) és csökkent glukóztolerancia (IGT)**

A cukorbetegség diagnosztikus kritériumát el nem érő, azonban a fiziológiás értékektől eltérő vércukorszint értékek a szénhidrát-anyagcsere enyhébb zavarára utalhatnak. Az emelkedett éhomi vércukorszint (impaired fasting glycaemia, IFG) és a csökkent glukóztolerancia (impaired glucose tolerance, IGT) a szénhidrát-anyagcsere átmeneti állapotai az ép glukóztolerancia és a diabetes mellitus között. Az IFG és az IGT egymással nem egyenértékű fogalmak. Az IFG az éhomi, az IGT pedig a postprandialis állapotnak az élettanitól való eltérését jelenti. Az IFG-t és IGT-t összevonva károsodott glukózreguláció (impaired glucose regulation) névvel jelölik.

IFG (emelkedett éhomi vércukor) állapítható meg, ha az éhomi plazma glukóz értéke 6,1 mmol/l vagy nagyobb, de kisebb, mint 7,0 mmol/l (teljes vérből történő mérés esetén e számértékek 5,6 mmol/l, ill. 6,1 mmol/l). Egyedi esetekben minden emelkedett éhomi vércukor (IFG) esetén indokolt az OGTT elvégzése. Ennek elvégzése során a 2 órás érték alapján az adott egyén lehet IGT-s, vagy diabeteses is,



de ez utóbbi két kategóriát csak az OGTT eredménye alapján lehet egyértelműen megállapítani. Ha a 2 órás vércukorérték normális, IFG állapítható meg. Ekkor egyén követése ajánlott.

## b., Diabetes mellitus

A diabetes mellitus három szakaszra osztható:

1. „inzulin szükséges az életben maradáshoz” (korábbi inzulindependens diabetes [IDDM] csoport)
2. „inzulin szükséges a megfelelő anyagcsere-egyensúlyhoz, de nem a túléléshez” (ebben az állapotban még valamilyen mértékben működik az endogén inzulinintermelés, de exogén inzulin alkalmazása nélkül a normális anyagcsere-állapot nem tartható fent)
3. „inzulinra nem szoruló periódus” (ez esetben az anyagcsere működése nem-farmakológiai módszerekkel, vagy orális antidiabetikus terápiával fentartható). A 2. és 3. betegség-szakaszok megfelelnek a korábbi nem-inzulindependens [NIDDM] osztálynak. IGT (csökkent glukóztolerancia) csak OGTT-vel ismerhető fel. IGT akkor állapítható meg, ha az éhomi vércukorszint  $< 7,0$  mmol/l és az OGTT 2 órás értéke  $> 7,8$  mmol/l, de  $< 11,1$  mmol/l

## A diabetes mellitus klasszifikációja

### A cukorbetegség klinikai felosztása

- 1.) 1-es típusú diabetes (béta-sejt károsodás következtében általában abszolút inzulinhiány áll elő, autoimmun mechanizmusú, idiopathiás)
- 2.) 2-es típusú diabetes (a diabetes széles tartományát átfogja, a dominánsan inzulinrezisztencián alapuló, relatív inzulinhiánnyal társuló formáktól, az elsődlegesen szekréciós zavarra visszavezethető, inzulinrezisztenciával társuló vagy anélkül megjelenő formákig)
  - a. Túlsúlyos egyének (kapcsolat a metabolikus szindrómával, dominál az inzulinrezisztencia)
  - b. Normál testsúlyú egyének (dominál az inzulinintermelés zavara)



3.) Diabetessel szövődött terhesség ( gestációs diabetes)

4.) Egyéb formák:

- a béta-sejt működés genetikai zavarai
- az inzulinhatás genetikai zavarai
- a pancreas exocrin részének megbetegedéseihez társuló formák
- endocrinopathiák
- gyógyszerek és kémiai anyagok kiváltotta típusok
- infekciókhoz társuló
- az immungenezisű diabetes szokatlan formái
- más, esetenként diabetesszel társuló genetikai szindrómák

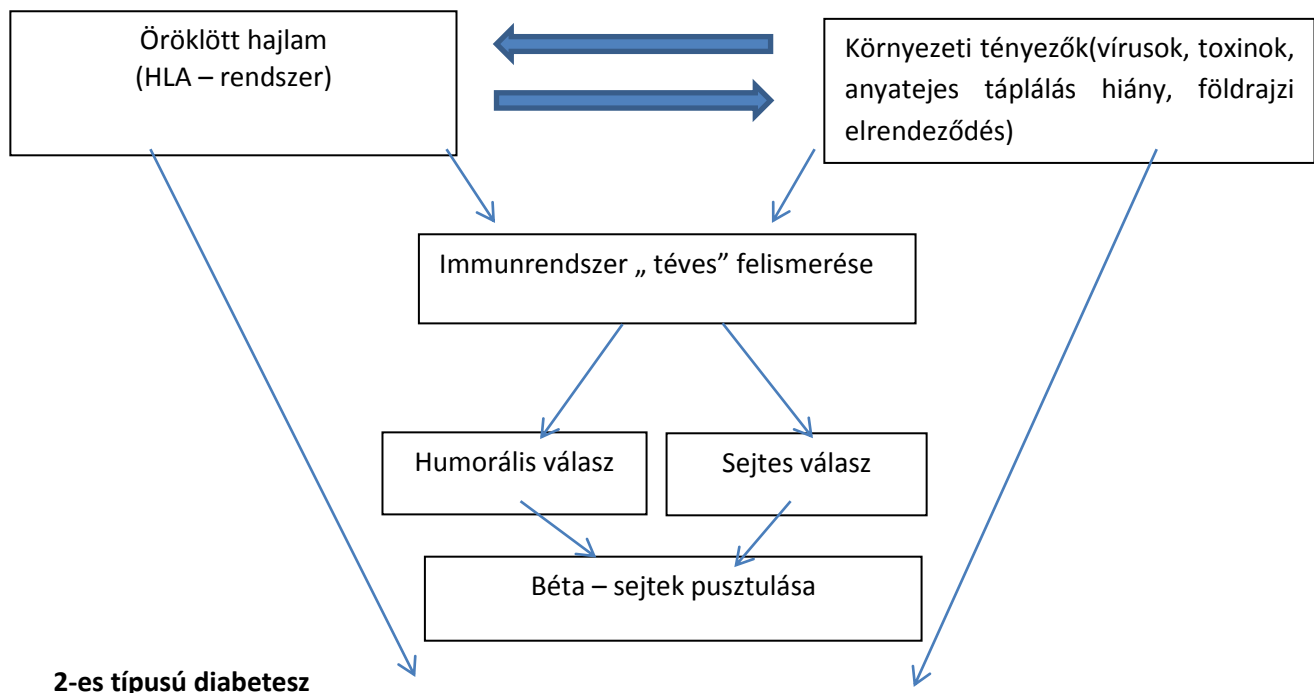
#### **Inzulinhiánnyal járó 1-es típusú diabétesz**

A hasnyálmirigy béta-sejtek károsodása olyan állapotot eredményez, ahol a beteg életben maradásához exogén eredetű inzulin szükséges. A béta-sejtek károsodását autoimmun folyamat idézi elő, melynek következtében a szervezet idegenként ismeri fel ezeket a sejteket és immunreakciót generál ellenük. Inzulin nélkül ketoacidoticus coma áll be, mely halállal végződhet.

A betegség általában klasszikus klinikai tünetekkel kezdődik, zömében 35 év előtt manifesztálódik (korábbi nevezéktan szerint ez az IDDM), de az életkor önmagában nem ad lehetőséget a diabetes típusának megállapítására. Korai stádiumban autoimmun folyamat fennállását autoantitestek (szigetsejt-, anti-GAD-, tirozinfoszfátáz-, vagy inzulin-ellenes antitestek) kimutathatósága jellemzi. Gyermekek és serdülők esetében a klinikai kép gyors progresszója jellemző, bár a betegséget okozó autoimmun folyamat már korábban elkezdődik. Felnőttkorban ismerünk lassabban kialakuló formákat, amelyeket latens autoimmun formaként (latent autoimmune diabetes in adults, LADA) írtak le. A genetikai jellemzők, az autoantitest-profil és az inzulin- (C-peptid-)szekréció vizsgálata alapján a LADA nem önálló kórkép, hanem az 1-es típusú diabetes mellitus lassú progressziójú formája. Klinikailag a 2-es típustól való megkülönböztetése problémás, dignózisában az autoantitest (GADA, ICA) kimutatása a döntő. Az 1-es típusú diabetesben szenvedőknél kimutathatóak egyéb autoimmun betegségek is, mint például a Basedow-Graves-betegség, a Hashimoto-thyreoditis, az Addison-kór és a gluténszenzitív enteropathia.

Az 1-es típusú diabetesnek vannak olyan formái is, ahol a kóreredit is ismeretlen és nem mutatható ki autoimmunitás. Ezeket „idiopathiás 1-es típusú diabetes” névvel jelölik, mely ázsiai, ill. afrikai származású személyekben gyakrabban fordulnak elő.

13. ábra: Az 1-es típusú diabétesz kialakulásának modellje



A diabetes leggyakoribb formája, amelyet az inzulinválasztás és az inzulinhatás károsodása jellemez. Klasszikus tünetek nélkül is, elhízáshoz társulóan, 35 év felett jelenhet meg (korábbi nevezéktan szerint NIDDM forma).

### Gesztációs diabetes

A terhesség kapcsán előforduló diabétesz, különböző súlyosságú hyperglykaemiát okozó szénhidrátanyagcsere-zavar. Nem zárható ki annak valószínűsége, hogy a glukóz-intolerancia már a terhesség előtt is fennállt, csak korábban nem került felismerésre. A meghatározás nem tesz különbséget annak tekintetében, hogy az állapot igényel-e inzulinkezelést vagy sem, illetve hogy fennáll-e a terhességet követően is, vagy sem.





Az állapotos személyek általános diabetes-szűrését a terhesség 24-28. hetében indokolt elvégezni. A szűrés 75 gramm glukózzal történő, standard orális terheléssel (OGTT) történik. Gesztációs diabeteszes akkor állapítható meg, ha a WHO-feltételek alapján diabeteszesnek, vagy IGT-s állapotúnak minősülnek a terhes személyek.

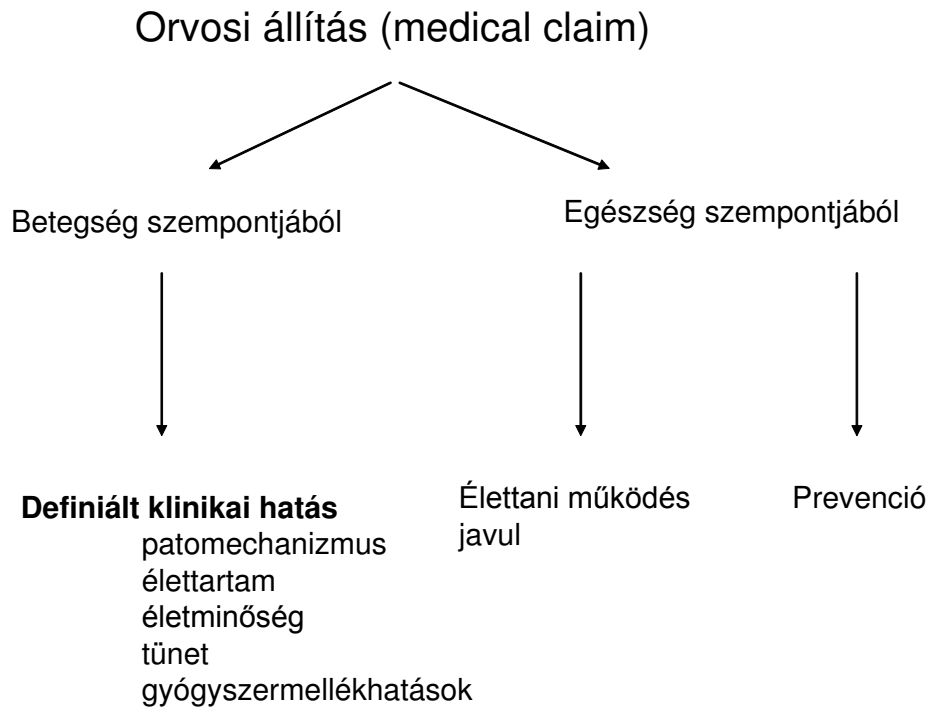
Legkorábban szülés után 6 héttel, újabb OGTT végzendő, mely a reklassifikáció miatt történik. Ez az eredménye lehet normális, azonban a terhelés utáni 2 órás érték alapján IGT, illetve diabetes is megállapítható.

### **Egyéb speciális diabetes-formák**

Ebbe a csoportba béta-sejt-működés genetikai zavarai (MODY, MIDD), az inzulinhatás genetikai zavarai, a pancreas exocrin állományának megbetegedéseivel társuló formák, endocrinopathiákhoz csatlakozó, gyógyszerek és kémiai anyagok kiváltotta, infekciókhoz társuló formák, ill. az immungenézisű diabetes szokatlan formái, és más, esetenként diabetezzel társuló genetikai szindrómák sorolhatóak.

#### **c. Kutatási hipotézis meghatározása**

A 14. ábra mutatja, hogy miként képzelhető el valamilyen élelmiszer funkcionális, ill. gyógyító jellegének bizonyítása. Minden attól függ, hogy orvosi szempontból tudunk-e fontos dolgot mondani az adott élelmiszerről, tudunk – e tenni egy orvosi állítást, egy úgynevezett *medical claim*-et. Ez lehet csupán annyi, hogy megfelelő, minőségbiztosított körülmények között tudom bizonyítani azt, hogy az adott élelmiszer valamilyen jól definiált, élettani folyamatra mérhető módon hat-e, valamint, hogy ennek alapján várható-e, továbbá alkalmas-e arra, hogy valamilyen betegség ellen preventív legyen. Az is előfordulhat, hogy az adott élelmiszer nem csak megelőzésre alkalmas, hanem egy már fennálló betegség kezelésébe szólhat bele. Ezt akár közvetlen gyógyhatása révén, de akár a betegség kezelésére alkalmazott gyógyszer hatásának potenciózásával vagy a mellékhatásának csökkentésével elérheti.



14.

ábra. A funkcionális/gyógyító élelmiszer jelleg gyakorlati meghatározása.

- 1.) Az endogén inzulinérzékenyítő mechanizmust befolyásoló, egyedi fűszerezésű (pirospaprika, bors, kurkumin), funkcionális élelmiszerek terápiás alkalmazhatóságának vizsgálata,
- 2.) Cholekinetikus hatást előidéző, erélyes CCK felszabadulást okozó funkcionális élelmiszerek (zsíros karakterű sajtok, tojás) terápiás alkalmazhatóságának vizsgálata

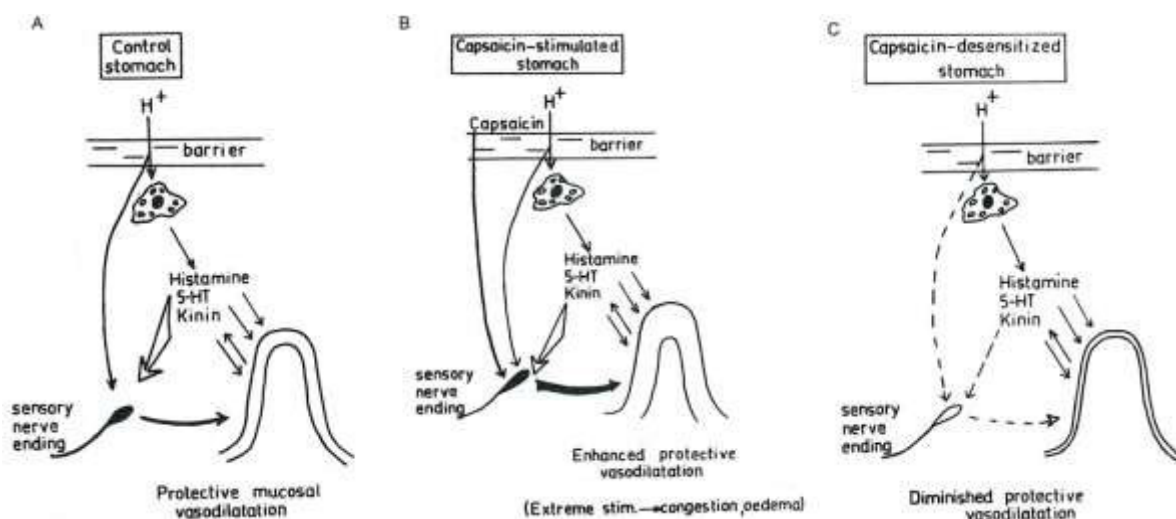
**d. A kutatási téma tudományos jelentőségének, illetve a kutatási előzmények bemutatása**

**i. A TRPV1 és TRPA1 receptor agonista fűszernövényekben rejlő terápiás lehetőségek**

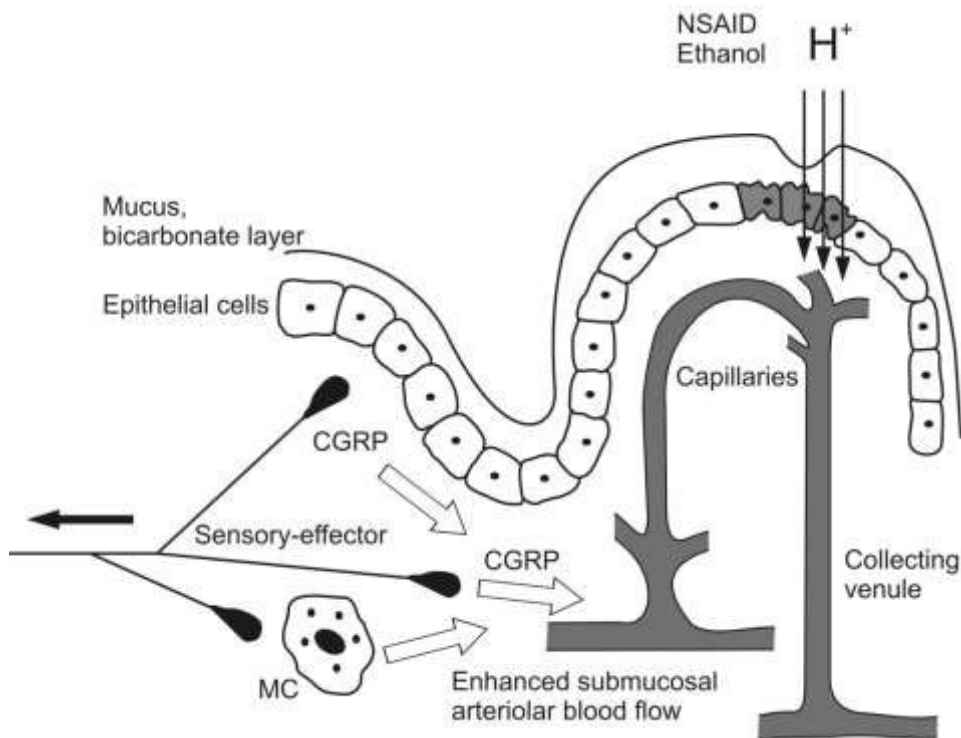
**A. Gasztroprotektív hatás**

A nem-szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) egy összefoglaló elnevezés. Ebbe a csoportba számos gyulladá- és lázcsökkentő hatású gyógyszer tartozik. Legismertebb képviselője az aspirin, vagyis az acetilszalicilsav. Hosszú távú alkalmazására leggyakrabban mozgásszervi megbetegedések vagy szívinfarktus kapcsán kerül sor. A tartósan NSAID terápiában részesülő betegek 20-30%-ában a gyógyszer mellékhatásaként gyomor-bélrendszeri fekélyek, gyulladás, vérzés alakulhat ki. Ez a mellékhatás elkerülhetetlen. Az acetilszalicilsav a ciklooxygenáz enzimek, főleg a COX – 1 enzim gátlásával éppen a gyomornyálkahártya védelmét biztosító prosztanoidok szintézisét üti ki, így fekély alakulhat ki.

Hazánkban Szolcsányi János és Mózsik Gyula járt élen a kapszaicinnek tulajdonított gasztroprotektív hatás bizonyításában. Ez érdekesnek tűnhet, hiszen a fekélybetegek diétájában ellenjavalt az erős, gyomorsav termelődést elősegítő fűszerek használata. Ilyen fűszer a paprika és a bors is. Ezekről a fűszerekről azt is tudjuk, hogy neurogén gyulladás kiváltására képesek. Ennek ellenére, a vizsgálatok azt mutatják, kifejezetten előnyös ezen fűszerek fogyasztása, melynek magyarázatát az alábbi ábrák szemléltetik:



15.ábra: Kapszaicin hatásmechanizmusának sematikus ábrája



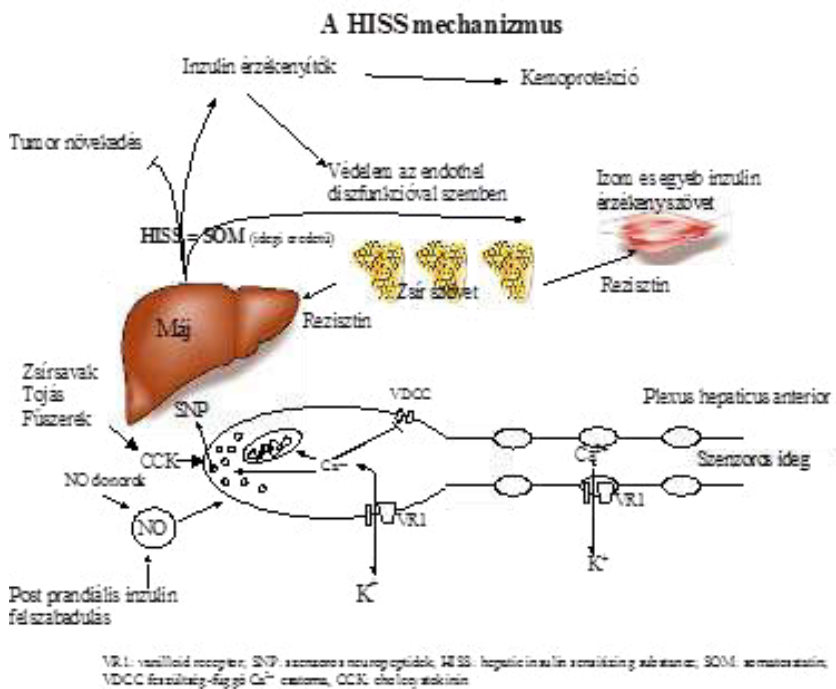
17.ábra: Kapszaicin érzékeny szenzoros effektorneuron szerepe a gastroprotektív hatás kialakításában

Az ábrából azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a kapszaicin hatására a szenzoros effektorneuronokból felszabaduló CGRP valamint a hízósejtekből (mast cell=MC) felszabaduló mediátorok vazodilációt idéznek elő, melynek hatására a mucosa microcirkulációja javul illetve fokozódik, így kedvezőbb lesz a sérült nyálkahártya vérellátottsága, ami a regeneráció szempontjából kulcsfontosságú.

### B. Inzulinérzékenyítő hatás

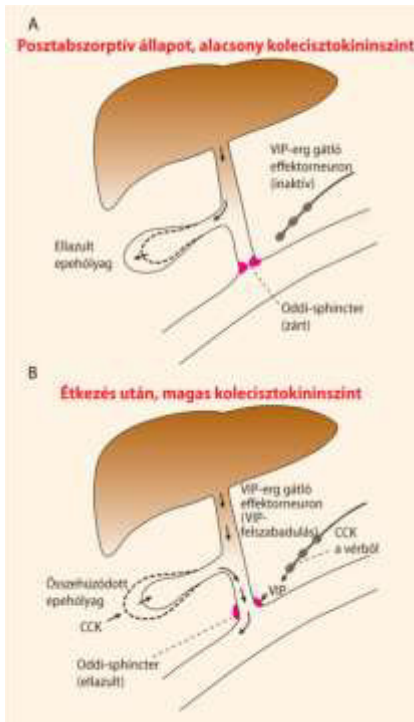
A diabetes mellitus megelőző állapotában a szervezet inzulin érzékenysége csökken. A szervezet táplálékfelvételt követően fokozza saját inzulinérzékenységét. Ez a jelenség az endogén inzulinérzékenyítő mechanizmus (MIS). Étkezést követően a postprandiálisan megemelkedett inzulinszint aktiválja a n. vagus májhoz futó plexus hepaticus anterior (PHA) ágát, így abból felszabadul egy HISS (hepatic insulin sensitizing substance) -nek nevezett anyag, mely a szervezet étkezés utáni

inzulinérzékenyítéséért felelős. A PHA capsaicinnel is aktiválható, így elérhető a szervezet inzulinérzékenyítése. Az élelmiszerben jelen lévő capsaicin, táplálkozás útján, a vena portaeen keresztül jut el a májhoz futó PHA-hoz, így képes azt ingerületbe hozni.



19. ábra: A HISS mechanizmus

**ii. Cholekinetikus hatást előidéző, erélyes CCK felszabadulást okozó élelmiszerek**



20.ábra: A CCK hatása az epehólyagra és az Oddi-sphincterre

### 3. Tudományos koncepció és módszerek

3.1 A téma kidolgozására vonatkozó elképzelések és, a primer és szekunder kutatómunka módszertanának (adatgyűjtés, adatfeldolgozás, elemzések stb.) ismertetése

3.2 A tudományos kutatómunka során alkalmazott tudományos eszköztár bemutatása

- szakirodalmi folyóiratok
- tankönyvek
- internetes adatbázisok
- szakmai irányelvek

3.3 A választott módszer indoklása és célja. A kutatási és vizsgálati adatok forrásának, ismertetése



**3.4 A vizsgált területek időben, térben, terjedelemben történő lehatárolása, a primer adatbázisok számát ismertetése.**

#### **4. A kutatási téma feldolgozásának szerkezete**

**A kutatási program tartalmazzon 3-5 gondolati pontot (fejezetet), amelyek a kutatás vázát alkotják. Az egyes fejezeteken belül két vagy több alfejezet feltüntetését kérjük.**

#### **5. Az irodalmi feldolgozásra vonatkozó elképzelések**

##### **5.1 A téma irodalmi hátterének bemutatása.**

###### **Külföldi:**

1. Lee E, Jung DY, Kim JH, Patel PR, Hu X, Lee Y, Azuma Y, Wang HF, Tsitsilianos N, Shafiq U, Kwon JY, Lee HJ, Lee KW, Kim JK .: Transient receptor potential vanilloid type-1 channel regulates diet-induced obesity, insulin resistance, and leptin resistance. *FASEB J.* 2015 Aug;29(8):3182-92. doi: 10.1096/fj.14-268300
2. Lutt WW, Macedo MP, Sadri P, Takayama S, Duarte Ramos F, Legare DJ.: Hepatic parasympathetic (HISS) control of insulin sensitivity determined by feeding and fasting. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001 Jul;281(1):G29-36
3. Lutt WW .: The HISS story overview: a novel hepatic neurohumoral regulation of peripheral insulin sensitivity in health and diabetes. *Can J Physiol Pharmacol.* 1999 Aug;77(8):553-62.
4. Ahuja KD, Robertson IK, Geraghty DP, Ball MJ. Effects of chili consumption on postprandial glucose, insulin, and energy metabolism. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:63-9.
5. Toyoda T, Shi L, Takasu S, Cho YM, Kiriya Y, Nishikawa A, Ogawa K, Tatematsu M, Tsukamoto T.: Anti-Inflammatory Effects of Capsaicin and Piperine on Helicobacter pylori-Induced Chronic Gastritis in Mongolian Gerbils Helicobacter. 2015 Jul 3. doi: 10.1111/hel.12243.
6. Luo XJ, Liu B, Dai Z, Yang ZC, Peng J.: Stimulation of calcitonin gene-related peptide release through targeting capsaicin receptor: a potential strategy for gastric mucosal protection. *Dig Dis Sci.* 2013 Feb;58(2):320-5



7. Kleberg K, Jacobsen AK, Ferreira JG, Windeløv JA, Rehfeld JF, Holst JJ, de Araujo IE, Hansen HS.: Sensing of triacylglycerol in the gut: different mechanisms for fatty acids and 2-monoacylglycerol. *J Physiol.* 2015 Apr 15;593(8):2097-109.
8. Evangelista S.: Capsaicin receptor as target of calcitonin gene-related peptide in the gut. *Prog Drug Res.* 2014;68:259-76.
9. Xiao ZL, Chen Q, Biancani P, Behar J.: Mechanisms of gallbladder hypomotility in pregnant guinea pigs *Gastroenterology.* 1999 Feb;116(2):411-9.
10. Hooper PL, Tytell M, Vigh L.: Xenohormesis: health benefits from an eon of plant stress response evolution. *Cell Stress Chaperones.* 2010 Nov;15(6):761-70.

**Hazai:**

1. Mózsik G.: Capsaicin as new orally applicable gastroprotective and therapeutic drug alone or in combination with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in healthy human subjects and in patients. *Prog Drug Res.* 2014;68:209-58.
2. Mózsik G, Szolcsányi J, Dömötör A.: Capsaicin research as a new tool to approach of the human gastrointestinal physiology, pathology and pharmacology. *Inflammopharmacology.* 2007 Dec;15(6):232-45.
3. Mózsik G, Szolcsányi J, Rácz I.: Gastroprotection induced by capsaicin in healthy human subjects. *World J Gastroenterol.* 2005 Sep 7;11(33):5180-4.
4. Szolcsányi J.: Discovery and Mechanism of Gastroprotective Action of Capsaicin, in "Capsaicin - Sensitive Neural Afferentation and the Gastrointestinal Tract: from Bench to Bedside", ISBN 978-953-51-1631-8
5. Szolcsányi J. Capsaicin and sensory neurones: a historical perspective. *Prog Drug Res.* 2014;68:1-37
6. Mózsik G, Debreceni A, Abdel-Salam OM, Szabó I, Figler M, Ludány A, Juricskay I, Szolcsányi J.: Small doses of capsaicin given intragastrically inhibit gastric basal acid secretion in healthy human subjects. *J Physiol Paris.* 1999 Nov;93(5):433-6.
7. Porszasz R, Legvari G, Pataki T, Szilvassy J, Nemeth J, Kovacs P, Paragh G, Szolcsanyi J, Szilvassy Z. Hepatic insulin sensitizing substance: a novel sensocrine mechanism increase insulin sensitivity in anaesthetized rats. *Br J Pharmacol* 139: 1171-1179, 2003
8. Szilvássy Z, Németh J, Kovács P, Paragh G, Sári R, Vigh L, Peitl B. Insulin resistance occurs in parallel with sensory neuropathy in streptozotocin-induced diabetes in rats: differential response to early vs late insulin supplementation. 2012; *Metabolism.* 2012;61:776-786.





9. Szilvassy J, Sziklai I, Sari R, Nemeth J, Peitl B, Porszasz R, Lonovics J, Szilvassy Z. Neurogenic insulin resistance in guinea-pigs with cisplatin-induced neuropathy. Eur J Pharmacol 2006;531217-225
10. Bánvölgyi A1, Pozsgai G, Brain SD, Helyes ZS, Szolcsányi J, Ghosh M, Melegh B, Pintér E. Mustard oil induces a transient receptor potential vanilloid 1 receptor-independent neurogenic inflammation and a non-neurogenic cellular inflammatory component in mice. Neuroscience. 2004;125(2):449-59.

### A kutatás időbeni ütemezése

A kutatás preklinikai vizsgálatokat annyiban igényel, amennyiben azok a klinikai vizsgálatok indoklásához, tervezéséhez szükségesek. Ezek 2016 folyamán megtörténnek. A klinikai vizsgálatok protokolljainak egyeztetése a hatóság bevonását igényli, ezek elindítása 2017-ben, befejezése 2018-ban esedékes

### 7. A kutatás várható eredményei

A vázolt kutatások az elkövetkező időszakban eredeti, a pályázatban résztvevők által nemzetközi szinten elsőként közölt tudományos eredmények alapján, iparjogvédelemmel ellátott funkcionális élelmiszeripari termékek kifejlesztését és piacra vitelét eredményezik, melyek alapját képezhetik egy – Kisvárdára exkluzív – jelenleg hiányzó gastroturisztikai attrakció piaci bevezetésének.

Az eredeti tudományos alapokon felépített kutatási program megalapozza a közösségi főiskolán elindított, de a Debreceni Egyetem által mentorált doktori iskola megalapítását.

### 8. A kutatás feltételrendszere, anyag-, eszköz-, forrásigénye

A kutatások személyi és tárgyi feltételei jelenleg a Debreceni Egyetemen fellelhetőek, melynek alapjain komplementer kapacitások építhetők ki Kisvárdán is.