

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v á 1 8 5 7 - b e n

142. évfolyam, 27. szám

2001. július 8.

490 Ft

Humán papillomavírus és méhnyakrák:
a tumoros folyamat kialakulásának genetikai háttere 1429

IRODALMI ÁTTEKINTÉS

Homocisztein – az érlemeszesedés rizikófaktora 1439

KLINIKAI-GENETIKAI TANULMÁNYOK

Érrendszeri betegségek, spina bifida és schizofrenia egy családon belüli
együttes előfordulása a metilén-tetrahidrofolsav-reduktáz enzim
hőérzékeny variánsának heterozigóta mutációjával 1445

KLINIKAI KUTATÁS

A vérplazma elektrolitjai myeloma multiplexben 1449

KAZUISZTIKA

Felnőttkori Kawasaki-szindróma a májbetegségek
differenciáldiagnózisában 1457



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA



ORVOSI HETILAP

142. évfolyam 27. szám – 2001. július 8.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság • Editorial Board
Boda Domokos dr., Eckhardt Sándor dr., Hankiss János dr., Ihász Mihály dr., Jakab Ferenc dr.,
Jobst Kázmér dr., Károlyi György dr., Lampé László dr., Nász István dr., Oszváth Károly dr.,
Paál Tamás dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr., Schaff Zsuzsa dr. és Tulassay Zsolt dr.

Szerkesztőségi főmunkatársak • Senior editors
Rácz Károly dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők • Editors
Berkó János dr., Blázovics Anna dr., Bodánszky Hedvig dr., Dinya Elek dr., Gerencsér Ferenc dr.,
Hagymási Krisztina dr., Hardy Gézné dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr.,
Tolnay Edina dr. és Vértés László dr.

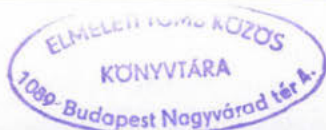
Tanácsadó testület • Advisory Board
Brooser Gábor dr., Forgács Iván dr., Lépes Péter dr. és Sótonyi Péter dr.

Elnök • President
G. CSOMÓS DR. (Hamburg)
G. Ács dr. (New York), M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg), P. Ferenci dr. (Wien),
P. G. Forbath dr. (Torontó), M. R. Graczynski dr. (Warsaw), M. Hahn dr. (Erlangen), L. Iffy dr. (New Jersey),
N. J. Lygidakis dr. (Amsterdam), N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde dr. (Mainz),
G. Nagy dr. (Sydney), L. Okolicsanyi dr. (Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest),
P. Petrusz dr. (Chapel Hill), J. Reichen dr. (Bern), H. Thaler dr. (Wien), T. Tsuji dr. (Okayama),
G. Weber dr. (Indianapolis), E. Zsigmond dr. (Chicago)

Kiadja a Medicina Könyvkiadó Rt.,
1054 Budapest, V., Zoltán u. 8.
A kiadásért felel a Medicina Könyvkiadó Rt. igazgatója
Szerkesztőség: 1054 Budapest, V., Zoltán u. 8.
Levélcím: 1245 Budapest 5., Pf.: 1012
Telefon: (361) 354 1170 Telefax: (361) 269 0100
E-mail: orvosi.hetilap@axelero.hu
Tördelőszerkesztő: Cservényi Edina
Nyomdai előkészítés:
Trajan Könyvesműhely és Reprostudió
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2001
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató

Terjeszti a Magyar Posta Rt. és a Medicina Könyvkiadó Rt.
Előfizethető a kiadónál 1054 Budapest, Zoltán utca 8.,
telefon: (361) 331 0781, fax: (361) 312-2450, postautalványon
vagy átutalással a kiadó 10200940-21511787 számú
ABN-AMRO Banknál vezetett számlájára.
Előfizetési díj egy évre 16 000,- Ft, fél évre 9000,- Ft,
negyedévre 5000,- Ft.
Egyes szám ára 490,- Ft.

Subscription with postage and handling:
DEM 375 per vol.
INDEX: 25674 - ISSN 0030-6002



ORVOSI HETILAP

142. évfolyam 27. szám – 2001. július 8.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

July 8., 2001. Volume 142. No. 27.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Humán papillomavírus és méhnyakrák:
a tumoros folyamat kialakulásának genetikai háttere
Szentirmay Zoltán dr., Cseh József dr., Pulay Tamás dr.,
Kásler Miklós dr. 1429

IRODALMI ÁTTEKINTÉS

Homocisztein – az érlemezésedés rizikófaktora
Debreceni László dr. 1439

KLINIKAI-GENETIKAI TANULMÁNYOK

Érrendszeri betegségek, spina bifida és schizophrénia
egy családon belüli együttes előfordulása
a metilén-tetrahidrofolsav-reduktáz enzim hőérzékeny
variánsának heterozigóta mutációjával
Horváth Adrienn dr., Morava Éva dr., Tóth Gábor dr.,
Czakó Márta dr., Melegh Béla dr., Kosztolányi György dr. 1445

KLINIKAI KUTATÁS

A vérplazma elektrolitjai myeloma multiplexben
Miseta Attila dr., Kellermayer Miklós dr., Liszt Ferenc dr.,
Ludány Andrea dr., Magyarlaci Tamás dr.,
Sipos Katalin dr., Berkó Györgyi, Tőkés-Fűzesi Margit dr. 1449

KAZUISZTIKA

Felnőttkori Kawasaki-szindróma a májbetegségek
differenciáldiagnózisában
Péter Zoltán dr., Prinz Gyula dr., Schuller János dr.,
Szalman Krisztina dr., Telegdy László dr. 1457

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

1459

BESZÁMOLÓK

1477

KÖNYVISMERTETÉSEK

1478

HÍREK

1479

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

1479

Human papillomavirus and cervical cancer,
genetic background of the tumorous process
Szentirmay, Z., Cseh, J., Pulay, T., Kásler, M. 1429

REVIEW OF LITERATURE

Homocysteine - as a risk factor for atherosclerosis
Debreceni, L. 1439

CLINICAL-GENETIC STUDIES

Vascular disorders, neural tube defect and
schizophrenia phrenia in a single family, associated
with thethermolabile variant of
methylenetetrahydrofolat reductase
Horváth, A., Morava, É., Tóth, G., Czakó, M.,
Melegh, B., Kosztolányi, Gy. 1445

CLINICAL RESEARCH

Electrolytes of the blood plasma in myeloma
multiplex
Miseta, A., Kellermayer, M., Liszt, F., Ludány, A.,
Magyarlaci, T., Sipos, K., Berkó, Gy., Tőkés-Fűzesi, M. 1449

CASE REPORTS

Adult Kawasaki syndrome in the differential
diagnosis of liver diseases
Péter, Z., Prinz, Gy., Schuller, J., Szalman, K., Telegdy, L. 1457

FROM THE LITERATURE

1459

CONGRESS REPORTS

1477

BOOK REVIEWS

1478

NEWS

1479

ÚTMUTATÓ AZ ORVOSI HETILAP SZERZŐI SZÁMÁRA

A folyóirat célja. Az Orvosi Hetilap összefoglaló közleményeket, eredeti tudományos munkákat és rövid kísérletes tanulmányokat, esetismertetőket közöl a klinikai kutatás bármely területéről. Előnyben részesülnek azok a közlemények, amelyek a mindennapos klinikai orvosi gyakorlattal szoros kapcsolatban vannak.

Közlünk még folyóiratreferátumokat, leveleket a Szerkesztőhöz, beszámolókat, könyvismertetőket, valamint egyéb, az orvostudománnyal kapcsolatos aktuális írásokat.

A kéziratok elbírálásának és elfogadásának joga a szerkesztőségé. Az útmutató gondos tanulmányozása és a kéziratnak az abban foglaltak szerinti elkészítése meggyorsítja a kéziratok szerkesztőségi feldolgozását.

Kéziratok: A kéziratokat magyar nyelven kell beküldeni gépírással, 2-es sorközzel a lap egy oldalán gépelve. Valamennyi szerzőnek rendelkeznie kell egy kéziratpéldánnyal arra az esetre, ha a szerkesztőségbe küldött példány elveszne. A tudományos közleményeket elektronikus úton is el kell juttatni a szerkesztőségbe. Az illusztrációkat (ábrák, táblázatok) külön fileként kérjük elküldeni. A megformázott floppy-lemezre kérjük ráírni a szerző nevét, a dolgozat címét, valamint a file (*.doc, *.rtf, *.xls) nevét. A használt szoftver megjelölése kívánatos. A Microsoft Office programcsomag használatát előnyben részesítjük.

A kézirat tartalmazza: 1. címdal; 2. magyar összefoglalás, kulcsszavak; 3. angol összefoglalás (angol címmel), key words; 4. rövidítések jegyzéke (ha van); 5. szöveg; 6. irodalomjegyzék; 7. táblázatok; 8. ábrajegyzék; 9. ábrák, külön mellékletként.

Az oldalszámozást a címdaltól kezdve folyamatosan kell megadni. Az egyes felsorolt tételeket külön lapon kell kezdeni.

1. A címdalon sorrendben a következők szerepeljenek: a kézirat címe, mely rövidítést nem tartalmazhat, a szerzők neve – az utolsó szerző neve előtt „és” –, a szerzők munkahelye (feltüntetve a város is), pontos utalással arra, hogy mely szerző mely munkahelyen dolgozik.

2-3. Az összefoglalást magyar és angol nyelven kell beküldeni, külön-külön lapon. Nem tartalmazhat rövidítéseket. Megszerkesztésénél az alábbi szempontokat kell figyelembe venni:

Célkitűzés, módszer, eredmények és következtetés(ek) lényegre törő megfogalmazása történjék oly módon, hogy csupán az összefoglalás elolvasása is elegendő legyen a dolgozat lényegének megértéséhez. A magyar és az angol összefoglalás hossza igazodjon egymáshoz, az egy szabvány gépelt oldalt – külön-külön – ne haladják meg. Új bekezdések egyik összefoglalóban sem szerepelhetnek.

Az Index Medicusban használt kulcsszavakat kell alkalmazni. Ha ilyen nincs (pl. új gyógyszer esetén), akkor az Index Medicus alapelvei az irányadók.

4. A kéziratban előforduló, nem általánosan elfogadott rövidítésekről külön jegyzéket kell készíteni.

5. A kézirat világos szerkesztése különösen fontos az olvasó számára. Az eredeti közleménynél a bevezetőben néhány mondatban meg kell jelölni a kérdésfelvetést. A részletes történelmi bevezetést kerülni kell. Az irodalmi hivatkozásokat a legújabb eredeti közleményekre és összefoglalókra kell korlátozni. A bevezetés külön alcímet nem kap.

A módszertani részben világosan és pontosan kell leírni azokat a módszereket, amelyek alapján a szerzők az eredményeket megkapták. Amennyiben a módszereket már közölték, csak a metodika alapelveit kell megjelölni, hivatkozva a megfelelő irodalomra.

A kéziratához csatolni kell klinikafarmakológiai vizsgálatok esetén az illetékes etikai bizottság állásfoglalását és ezt a módszertani részben fel kell tüntetni.

Állatkísérletek esetén a Magyar Tudományos Akadémia – Egészségügyi Tudományos Tanács állatkísérletekre vonatkozó etikai kódexe érvényes. A metodikai részben erre utalni kell.

A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni.

Ötven alatti esetszámnál az értékek törtéknént való megadását és a százalékos-érték zárójelben történő feltüntetését kérjük.

Az eredmények és megbeszélés részeket külön és világosan kell megszerkeszteni.

A megbeszélés részt legyen kapcsolatban az ide vonatkozó legújabb ismeretanyaggal, valamint azokkal a megállapításokkal, amelyekből a szerzők a következtetéseket levonták. Az eredmények újszerűsége világosan tűnjön ki.

A módszerek, eredmények, megbeszélés részek megfelelő alcímeket kapjanak.

A közlemény hossza. A konkrét szöveges rész az összefoglaló referátumoknál a 15, az eredeti közleményeknél a 10, a rövid kísérletes közlemények és az esetismertetések esetén a 6, minden egyéb kéziratnál a 10 szabvány (30 sor, 60 leütés) gépelt oldalt nem haladhatja meg.

6. Irodalmi hivatkozások. Csak azok az irodalmi hivatkozások sorolhatók fel, melyekre a szövegben utalás történt és direkt kapcsolatban vannak a kutatott problémával. A hivatkozásokat abc sorrendben kell megadni, folyamatosan gépelve, az egyes tételeket gondolatjellel elválasztva. Háromnál több szerző esetén a három szerző neve után „és mtsai” (4 szerző esetén a három szerző neve után „és mtsa”) írandó. A folyóiratok nevének nemzetközi rövidítését kell használni.

Példák:

Bajusz, S.: Interaction of trypsin like enzymes with small inhibitors. In Proteinase action. Szerk.: Elődi Pál. Akadémiai Kiadó, Budapest. 1984, 277–298. old.

Casolaro, M. A., Fells, G., Wewers, M. és mtsai: Augmentation of lung antineutrophil elastase capacity with recombinant human alpha-1-antitrypsin. J. Appl. Physiol., 1987, 63, 2015–2023.

Rónai P., Daubner K.: A Dixon műtéttel szerzett tapasztalataink. Orv. Hetil., 1982, 123, 2293–2298.

Az idézett hivatkozások száma maximálisan 50 lehet. A kézirat szövegében az utalás az adott tétel számának zárójelben való megadásával történjék.

Az irodalomjegyzék végén meg kell adni a levelező szerző nevét és pontos címét.

7. A táblázatokat címmel kell ellátni, minden táblázatot külön lapon kell megadni. A címben és a táblázatban szereplő esetleges rövidítések magyarázata a táblázattal egy lapon szerepeljen.

8. Valamennyi ábra címét és a hozzá tartozó esetleges rövidítések magyarázatát egy közös lapon kell megadni.

Az ábrákon és táblázatokon ugyanazon adatok ne szerepeljenek.

9. A fotók mérete lehetőleg 8 vagy 17 cm széles legyen. Színes ábrák közlését vállaljuk. Korábban már közölt ábra csak a szerző és a kiadó engedélyével közölhető.

10. Az Orvosi Hetilap egységes arculatának érdekében a megjelenő munkák helyesírásánál az Orvosi Helyesírási Szótár (Akadémiai Kiadó, Budapest. 1992) által ajánlott írásmódot tartjuk irányadónak.

Kémiai nevek és rövidítések. Valamennyi gyógyszer esetén a nemzetközileg elfogadott kémiai nevet kell használni. Ha márkanev említésre kerül meg kell adni a kémiai összetételt és a gyár nevét is.

Ortográfia. A köznyelvben meghonosodott idegen szavak írhatók magyar helyesírás szerint, egyébként az etimologikus írásmód követendő.

A kézirat beküldése helye: Orvosi Hetilap Szerkesztősége 1245 Budapest 5. Pf.: 1012.

A közlemények végső elfogadása csak abban az esetben történik meg, ha azok formailag teljes egészében megfelelnek ezen útmutatásnak.

Az el nem fogadott kéziratokat nem küldjük vissza.

Kérjük a tisztelt Szerzőket, hogy a kéziratokhoz a szöveget a jövőben – amennyiben lehetséges – digitális formában (floppyn) is szíveskedjenek mellékelni.

Homocisztein – az érlemezsedés rizikófaktora

Debreceni László dr.

Siklósi Kórház Kht., Belgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Debreceni László dr.)

Az érlemezsedés egyik újabban felfedezett rizikófaktora a homocisztein. A plazma homociszteinszintjének kóros emelkedése fokozza az érlemezsedés kockázatát a végtagok artériáiban, a szív koszorúereiben és a cerebrovascularis rendszerben. A vér homociszteinszint emelkedése a homocisztein metabolizmusáért felelős enzimek – a cysztation- β -szintáz és metilén-tetrahydrofolát redukáz – elégtelenségének a következménye, melynek oka lehet génmutáció, vagy folsav, B₁₂- és B₆-vitamin-hiányos állapot. A homocisztein homocisztinné történő oxidációja hidrogénperoxid képződésével jár, ami az endotheliumot oxidatív stressz útján károsítja. A homociszteinnek az endothelrendszerben érvényesülő – az áramlás által indukált vasodilatáció csökkenésével járó – kóros hatása emberben is kimutatható. Az endothelfunkció romlásával függ össze hyperhomocysteinaemiában a fokozódó thrombogenesis, melynek hátterében a trombomodulin-protein C és a glükózaminoglikán-antitrombin III antikoaguláns rendszer gátlása fedezhető fel. A homocisztein az endothelsejtekben csökkenti a glutation-peroxidáz szintjét, és gátolja annak aktivitását, ezáltal gyengül az oxidatív védekező mechanizmus, és fokozódik a szabad gyökök által indukált NO-inaktiváció. A homociszteinszint csökkentésében, kóros hatásainak kivédésében és az endothelfunkció javításában kiemelkedő jelentőségű a folsav, de a B₁₂- és B₆-vitamin is szerepet játszik a normális homociszteinszint fenntartásában.

Kulcsszavak: atherosclerosis, homocisztein, homocisztin, szabad gyök, oxidatív stressz, folsav, vitaminkezelés

Homocysteine – As a risk factor for atherosclerosis. Elevated plasma homocysteine is a new risk factor for atherosclerotic vascular disease resulting in progressive atherogenesis in the arteries of the limbs, the coronary arteries and the cerebrovascular system. Hyperhomocysteinemia may be induced by failure or decreased enzyme activity of the cystathionine- β -synthase and methylenetetrahydrofolate reductase due to genetic mutation or deficiency of folic acid, vitamin B₁₂ and vitamin B₆. Oxidation of homocysteine to homocystine is accompanied with production of hydrogen peroxide inducing damage of endothelium through oxidative stress. The injury of the endothelium by homocysteine can be shown by measuring flow-induced vasodilation in men. The abnormalities of coagulation found in hyperhomocysteinemia is related to the impairment of the function of endothelial cells and inhibition of the thrombomodulin-protein C and glycosaminoglycan-antithrombin-III anticoagulant system. Homocysteine decreases the level of glutathione peroxidase in the endothelial cells, and inhibits its activation leading to the impairment of oxidative defensive mechanism, and to the free radical-induced NO-inactivation. In decreasing of plasma homocysteine level and preventing its influence on endothelium, moreover in improving of endothelial function the folic acid has cardinal importance, however the vitamin B₁₂ and vitamin B₆ also play role in the maintenance of normal homocysteine level of blood.

Key words: atherosclerosis, homocysteine, homocystine, free radicals, oxidative stress, folic acid, vitamin substitution

Az érlemezsedés egyik újabban felfedezett rizikófaktora a homocisztein (2, 23). A plazma homociszteinszintjének kóros emelkedése fokozza az érlemezsedés kockázatát a végtagok artériáiban (36, 52), a szív koszorúereiben (1, 21, 41), a cerebrovascularis rendszerben (42, 61), és növeli ezek súlyos szövődményeinek – a coronariaocclusio, stroke és perifériás occlusiv érbetegségek – kockázatát.

Több nagy vizsgálati protokollból kiemelésre érdemes a WHO/Monica projektben európai országokban és Japánban (1), továbbá egy másik, kilenc európai országban, 19 központban, 750 – 60 évesnél fiatalabb – atheroscleroticus alapon cardialis, cerebralis és perifériás érbetegségben szenvedő és 800 kontrollszemélyen folytatott vizsgálat eredménye (23). Ezekből a vizsgálatokból ismételtlen megerősítést nyert, hogy a megemelkedett plazma-homociszteinszint a vascularis betegségek önálló, füg-

getlen rizikófaktora, hasonlóan a dohányzáshoz vagy a hyperlipidaemiához (14, 54). A vizsgálatok szerint a hypercholesterinaemia, a hypertonia, a dohányzás és a diabetes mellitus károsító befolyását a homocisztein jelentősen fokozza.

A vér homociszteinszintjének emelkedése az érkárosodás szempontjából tekintve megegyezik a koleszterin jelentőségével. Sőt úgy tűnik, hogy a magas HDL-koleszterinszint nem nyújt védelmet a vér homociszteinszintjének emelkedése esetén érvényesülő káros hatásokkal szemben (14, 54). Egy legújabban közzétett – 28 263 nő bevonásával végzett, a cardiovascularis betegségek rizikófaktoraire kiterjedő – vizsgálat szerint a homocisztein rizikóindexe megközelíti a koleszterinét (44). A homocisztein magas vérkoncentrációja különösen a myocardialis infarctussal mutat szoros összefüggést. Legújabban pedig a vénás thromboemboliás jelenségek és az emelkedett homociszteinszint között is szignifikáns

összefüggést állapítottak meg (45): a vénás thromboemboliás jelenségek a hyperhomocysteinaemia vascularis komplikációinak 50%-át adják. A véralvadási folyamat hátterét, illetőleg a thrombogenesis okait vizsgálva érdemes rámutatni, hogy a protein C-, a protein S- és a plazminogénelégtelenség, továbbá az aktivált protein C-rezisztencia az occlusiv vénás érbetegségeknek csak 18,7%-ában, a hyperhomocysteinaemia viszont az esetek 25-50%-ában mutatható ki (15).

Arteriosclerosis és homocysteinaemia

A homociszt(e)in és arteriosclerosis közötti összefüggés kérdése már az 1960-as évek elején felmerült, amikor homocystinuriában elhalt személyekben megjelenő progresszív arteriosclerosis és a vitális szervekben kifejlődő thrombosis a homociszt(e)in kóroki szerepére terelte a gyanút. (Mivel a homocisztin a homociszteinekből keletkezik, a homociszteinszint is jelzi az állapot súlyosságát). A cisztation- β -szintáz elégtelenségének (10) következtében kifejlődő homocystinuriában már gyermekkorban súlyos, thrombosisal járó, halálos kimenetelű artériás betegség lép fel (22). A homocystinuriás betegek jellemző a cardialis, cerebralis és pulmonalis artériák atheroscleroticus occlusiója, mely gyakran a harmadik évtized előtt fatális infarctushoz vezet (19).

A homociszteine-anyagcsere zavara

McCully (38) a kobalaminmetabolizmus rendellenességét kísérő homocystinuriában elhalt gyermekekben olyan elváltozásokat fedezett fel az artériás rendszerben, amilyenek a cisztation- β -szintáz elégtelenségben jöttek létre. Ebből arra a következtetésre jutott, hogy a két betegségben megtalálható közös patológiai ágens – a homociszt(e)in vagy annak valamely származéka – áll az érbetegségben kifejlődő patológiai jelenségek hátterében. McCully és Wilson (39) „Az arteriosclerosis homociszteine-óriája” c. 1975-ben megjelent tanulmányukban patológiai leletek és experimentális vizsgálatok eredményei alapján már a kóros homociszteine-anyagcsere kísérő homocyst(e)inaemiát tekintik a kifejlődő – sclerosissal és rögződéssel járó – érbetegség közvetlen előidézőjének.

A hyperhomocysteinaemia kialakulásának jelenleg háromféle lehetőségét ismerjük:

1. A vér homociszteinszintjének emelkedése a homociszteine-metabolizmus rendellenességének következménye. A homociszteine metioninből keletkezik annak demetilezett termékeként, és szerinrel kondenzálódva alkotja a cisztationt. A homociszteine+szerin \rightarrow cisztation átalakulást a B₆-vitamin-dependens cisztation- β -szintáz katalizálja. A cisztation- β -szintáz enzim defektusa – mely egy genetikai (autoszomális recesszív) rendellenesség – a homociszteine-szerin reakció elégtelensége miatt a vérplazma homociszteine koncentrációjának emelkedéséhez ve-

zet. A legsúlyosabb állapot homozigótákban látható, amikor már gyermekkorban kifejlődik a súlyos klinikai kép. A homociszteine a vérben homociszteinné oxidálódik, amely a vizelettel ürül és ebből ered a homocystinuria.

2. A homociszteineiből a metionin az N-5-metil-tetrahydrofolsavból történő metilcsoport átvétele útján regenerálódik. A reakciót a metiléntetrahydrofolát redukáz (homociszteine-metiltransferáz) katalizálja, melynek koenzimje a B₁₂-vitaminből keletkező metil-kobalamin és ennélfogva ez a reakció B₁₂-vitamin-dependens. Súlyos hyperhomocysteinaemiával jár az enzim elégtelen működése, valamint a szubsztrátnak, az N-5-metil-tetrahydrofolsav (folsavhiány vagy egyéb ok miatt bekövetkező) hiánya.

3. A metilén-tetrahydrofolát-redukáznak van egy termolabilis (hővel inaktiválható) genetikai mutánsa (30), amely nem fejt ki teljes aktivitást, és ez további lehetőséget teremt arra, hogy a homociszteinszint emelkedjék. Ez a forma meglehetősen gyakori, és az enyhe-mérsékelt hyperhomocysteinaemiát az esetek nagyobb részében ez az állapot okozza (18).

Homociszt(e)in és endothelfunkció

A homociszteine arteriosclerosis indukáló hatását bizonyítják *in vitro* vizsgálatok (17, 63) és számos állatkísérletből – patkányból (37), nyúlból (39) és majomból (26) – származó adat. Az eredmények konvergenciája az endotheliumot állítja a homociszteine hatásainak gyújtópontjába (16). Ebben a tekintetben nagy jelentőségű volt annak az eljárásnak a kidolgozása, amely lehetővé tette az endothelium működésének emberben történő vizsgálatát. Az emberi szisztémás keringésben az endothelfunkció vizsgálatára lehetőséget nyújtó noninvaszív módszer alapja, hogy egészséges endothelium mellett az áramlás fokozódása az EDRF (endothelium derived relaxing factor = NO) által kiváltott (50) értilatációhoz vezet (32). Az endothel károsodása esetén ez a mechanizmus nem működik (43). E módszerrel kimutatták, hogy homozigóta homocysteinaemiás gyermekekben az artériák endothelfunkciója már 4 éves korban károsodik, tehát az érbetegség már a korai gyermekkori homocysteinaemiában is felléphet (11). Perifériás occlusiv betegségben szenvedő fiatalokban orális metioninterhelésre a plazmahomociszteine kórosan magas szintre emelkedik, amely – az endothel károsítása folytán – hajlamosít atherosclerosis kialakulására. (59).

Ultraszonográfias vizsgálattal kimutatták, hogy a még nem arterioscleroticus, mérsékelt hyperhomocysteinaemiás személyekben is szignifikánsan csökkent az a. brachialisban mért, reaktív hyperaemiával kiváltott vasodilatatio (3, 12). Homociszteinszint emelkedésével járó orális metioninterhelés után már 2 órán belül kifejlődik a homociszteine hatása, ami 4 óra múlva igen kifejezett dilatatio-csökkenésben nyilvánul meg (4,3 % vs. 0,7 %). A homociszteine-koncentráció és a dilatatio csökkenése között inverz, lineáris összefüggés áll fenn (12). Ezekből a vizsgálatokból levonható a következtetés, hogy a

plazma homociszteinszintjének akutan bekövetkező emelkedése az endothelfunkciót egészséges személyekben is károsítja.

Homocysteinaemiában az endothelium kóros működéséhez vezető sejtkárosodás úgy alakul ki, hogy az endotheliumot fokozott hidrogénperoxid- (H_2O_2) képzéssel járó oxidatív stressz károsítja (53, 58). A homocisztein a vérben zömmel homocisztinné oxidálódik (7). A szulfhidril-csoport oxidációjának végeredményeként H_2O_2 és szuperoxid anion szabad gyökök ($O_2^{\cdot-}$) keletkeznek, melyek citotoxikus hatást fejtenek ki az endothelsejtekben (63). Az oxidatív stressz útján érvényesülő hatást bizonyítja, hogy orális metioninterhelésre kialakuló hyperhomocysteinaemiában az endothelfunkció romlását C-vitamin-előkezeléssel jórészt sikerült kivédeni (13). *In vitro* kísérletekben a homocisztein hatása katalázal történő előinkubálással kivédhető (63). Szabad gyökök indítják el a lipidperoxidációt az endothelsejtek felületén és a plazma lipoprotein-részecskéinek belsejében (28).

Homocisztein hatására fokozódik a H_2O_2 képződése (53, 58), ugyanakkor csökken az endothelsejtek H_2O_2 -redukáló – detoxikáló – képessége, amivel együtt növekszik a NO oxidatív inaktivációja.

Az endothel károsításában a H_2O_2 jelentőségét meghatározza, hogy szabadon áthatol a sejtmembránon, ahol a kataláz és glutation-peroxidáz vízzel redukálja. A kataláz hatása két-három nagyságrenddel gyengébb, mint a glutation-peroxidázé, és míg a kataláz a lipid-peroxidokat nem redukálja, a glutation-peroxidáz ezeknek alkohollá történő redukcióját is katalizálja, és ezzel megakadályozza a NO inaktiválódását (20).

A homociszt(e)in – a tiolgyeületek között egyedül – az endothelsejtekben gátolja a glutation-peroxidáz képződését és aktivitását (58). A glutationszint és aktivitás csökkenésével gyengül az endothelialis oxidoredukációs folyamatokat kezelő védekező mechanizmus, és fokozódik a szabad gyökök által előidézett NO-inaktiváció. Az a. brachialis reaktív dilatációjának homocisztein hatásra fellépő csökkenése is az endothelialis NO-aktivitás csökkenésével magyarázható, tekintettel arra, hogy a dilatáció NO közvetítésével jön létre. Az endothel eredetű NO gátolja a vascularis simaizomsejt-proliferációt, viszont homocisztein a vascularis simaizomsejt-proliferációt és -migrációt segíti elő *in vitro* (56).

A homocisztein azon túl, hogy gátolja az endothelsejtek oxidatív jelenségekkel szembeni védekezését, elősegíti a vascularis simaizomsejtek növekedését. Mivel a vascularis simaizomsejtek proliferációja az atherosclerosis egyik legjellegzetesebb vonásának tekinthető (49, 51), a két jelenség – az endothel károsodása és a simaizomsejt-proliferáció – együttes érvényesülése a homocysteinaemia által indukált arteriosclerosis hátterének magyarázatául szolgál (56).

Homocisztein és thrombogenesis

Az endothelfunkció romlásával függ össze hyperhomocysteinaemiában a fokozódó thrombogenesis, melynek hátterében az alvadási rendszerben végbenő változások állnak (27). Az endothelsejtek többféle antithromboticus mechanizmussal rendelkeznek.

A homocisztein hatásokkal összefüggésben a thrombomodulin-protein-C és a heparin jellegű glükózaminoglikán-antitrombin III antikoaguláns rendszer (48) változásairól rendelkezünk a legtöbb ismerettel. A thrombomodulin endothel eredetű sejtfelületi glikoprotein, amely a trombin gátlásával egyidejűleg az antikoaguláns protein-C aktiválását is elősegíti.

Lentz és Sadler (33) emberi küldökvéna endothelsejteken végzett vizsgálatokban kimutatta, hogy homocisztein jelenlétében a thrombomodulin nem jelenik meg a sejtek felületén. Sejtmentes közegben a homocisztein irreverzibilis módon inaktiválta mind a thrombomodulint, mind a protein-C-t. Endothelsejteket homociszteinnel inkubálva a protein-C aktivitása csökken (46).

Sertésből származó aorta-endothelsejtek homociszteinnel történő inkubálásával csökken a sejtfelülethez kötődő antitrombin III mennyisége (40). Az endothelsejtek antitrombin III kötéseért kizárólag az endothelsejt felülethez asszociált heparán-szulfát specifikus oligoszacharid szekvenciája felelős, mely annak az antitrombin III iránti jelentős affinitásával magyarázható (31).

A homocisztein direkt toxikus hatását jelzi, hogy küldökvéna-endothelsejtekben fokozza a vonWillebrand-faktor antigén (vWFAG) termelését (5). A vWFAG az endothelsejtek specifikus terméke, amely a vascularis károsodás – gyulladáshoz vezető ér betegség és atherosclerosis – fontos indikátora, egyben az atherosclerosis jelentős rizikófaktora (6).

Homocisztein hatására a normálisan antithromboticus tulajdonságú endothelium a thrombus képződéshez teremt kedvező feltételeket. Az endothelium prothromboticus irányú átalakulására utal, hogy az V.(45) és a XII. faktor aktivitása a fokozódik (47), a protein-C aktivitása viszont csökken, ezzel együtt pedig kimutatható a thrombomodulin gátlása és a heparán-szulfát-expresszió elnyomása. A homocisztein csökkenti a szöveti típusú plazminogén aktivátornak az endothelsejt receptorokhoz, az annexin II-höz való kötődését. Mindezeknek a változásoknak végeredményeként a trombin képződése fokozódik.

A plazma homociszteinszintjének metionindús diétával történő növelése majmokban is súlyos áramlási zavarokat idézett elő. Megemelkedett homociszteinszint mellett intrarterialis kollagénbevitel által aktivált thrombocyta-reakcióként az alsó végtagok vérátáramlása 42%-kal csökkent, mely szignifikánsan magasabb a kontroll értékénél (34). Endotheldependens vasodilatátorokra – acetilkolinra és ADPre – adott válasz is jelentősen csökkent a hyperhomocysteinaemiás állatokban. A kollagénnel kifejlődő fokozódó vasoconstrictio a thrombocyta által generált csökkent vasodilatátor válaszkészséggel magyarázható. Ezek a vizsgálatok is megerősítik azt a nézetet, hogy a homocisztein a kiváltott endothelialis diszfunkció útján vascularis betegséget okoz.

Összességében tekintve az elmondottakat láthatjuk, hogy a hyperhomocysteinaemia – amelyet kezdetben az arteriosclerosis patomechanizmusában csak ritkán szereplő tényezőnek tekintettek – mai felfogásunk szerint egy jelentős, általános rendelkezés az átlagos atheroscleroticus populációban.

Folsav-, B₆- és B₁₂-vitamin-kezelés hatása a plazma homociszteinszintjére és az érlemeszesedés progressziójára

A nyolcvanas évektől kezdődően folytatott vizsgálatok során bebizonyosodott, hogy inverz összefüggés áll fenn a szérumban folsav- és homociszteinszintje között (9, 52). Folsav naponta, alacsony dózisban alkalmazva csökkenti, gyakran egészében rendezi a vérplazma magas homociszteinszintjét (18 043 személy bevonásával folytatott „Hordaland Homocysteine Study”, 23, 24).

Számos vizsgálatban kimutatták a plazmahomocisztein folsav, B₁₂- és B₆-vitamin adására bekövetkező csökkenését (8, 35).

Folsav, B₁₂- és B₆-vitamin – mint a metionin anyagcserében szereplő enzimek kofaktorai – szubsztitúciójával a hyperhomocysteinaemiával társuló érbetegség fellépése a koszorúér-betegségek 20%-ában, az agyi erek megbetegedéseinek 40%-ában, míg a perifériás erek megbetegedéseinek 60%-ában kivédhető (29). E három vitamin alkalmazásával az érbetegségek kockázata 0,38-ra, illetőleg a kialakuló esetek száma kétharmaddal csökkenthető (23).

Selhub és mtsai (52) a szervezet vitaminstatusa és a plazma homociszteinszintje közötti összefüggést vizsgáló Framingham Study-ban, Tucker és mtsai (57) a Framingham Heart Study-ban kimutatták, hogy jellegzetes inverz összefüggés áll fenn a folsav- és homociszteinszintek között, viszont ennél gyengébb az összefüggés a B₁₂-vitamin és a piridoxin-5-foszfát plazmakoncentrációival, és mindhárom B-vitamin adekvát szintjére van szükség az optimális homociszteinszint eléréséhez.

Metil-tetrahidrofolsav – a folsav „aktív” formája – hatékonyabban csökkenti a plazma homociszteinszintjét, mint a folsav. Hemodialízisben részesülő betegek legnagyobb részében magas a plazma homociszteinszintje. Folsavval ez az állapot csak részlegesen korrigálható, viszont metil-tetrahidrofolsavval (folinsav formájában adva intravénásan) ilyen esetekben is sikerült a plazma homociszteinszintjét normalizálni. Heti egy alkalommal adott 50 mg folinsav és 3×250 mg piridoxin eredményeként 11 hónap múlva a plazma homociszteinszintje 37,3-ról 12,3, illetőleg 9,8 μmol/l-re csökkent (55).

Folsav és vasculáris endothelfunkció

Számos vizsgálat bizonyítja, hogy a plazma homociszteinszintjének csökkenésével javul az endothelfunkció. A vérplazma homocisztein-koncentrációjának normálértékei: 60 év alatt 5–15 μmol/l, 60 év felett 5–20 μmol/l. Újabban a vérplazma homociszteintértékét 10 μmol/l-ig fogadják el normálisnak.

A vitaminkezelés eredményét a következő reprezentatív vizsgálatok igazolják.

1. Bellamy és mtsai-nak (4) 890 eset vizsgálatából származó eredményei azt mutatták, hogy az 5 mg/nap dózisban 6 hétig alkalmazott folsav hatására a plazmahomocisztein 12,1-ről 8,7 μmol/l-re csökkent, ezzel együtt az áramlás-indukált érdilatatio 0,04 mm-ről 0,08 mm-re növekedett.

2. Hyperhomocysteinaemiások napi 10 mg folsavval 10 hétig történő kezelése a homociszteinszintet 15%-kal csökkentette, és az áramlás által indukált dilatációt 36,7%-kal javította (65).

3. Hackam és mtsai (25) 101 betegben vizsgálták az a. carotisban elhelyezkedő plakknapi 2,5 mg folsav, 25 mg piridoxin és 250 μg cyanocobalamin adására bekövetkező változást. A 14 μmol/l homociszteinszint mellett vagy felett a plakktérület 1 év alatt bekövetkező progressziója a vitaminterápia előtt 0,21 cm², a kezelés után pedig 0,049 cm², 14 μmol/l homociszteinszint alatt a progresszió a kezelés előtt 0,13 cm², utána 0,024 cm² volt. Álláspontjuk szerint >9 μmol/l homociszteinszintnél szükség van a kezelésre.

4. Vermeulen és mtsai (62) 158 egészséges és 167 korai atherosclerosisban szenvedő személyt kezeltek napi 5 mg folsavval és 250 mg B₆-vitaminnal 2 évig. A kezelés befejeztével a homocisztein-koncentráció a vitaminnal kezelt csoportban a placebóval kezettekkel szemben 50%-kal csökkent. A metioninterhelést követő homociszteinszint emelkedés 46%-kal csökkent a vitaminnal kezelt csoportban. A vitaminkezelés hatására a szív terheléses EKG-val kimutatható kóros működése is javult.

5. A postprandialis keringő trigliceridekben gazdag lipoproteinek az endothel működéskárosodását okozzák, és ezért potenciálisan fokozott atherogenitásúak. Folsav adásával a magas LDL-koleszterin-szint mellett a károsodott endothelfunkció is helyreállítható. Akut orális zsírtelhelésre az a. brachialisban mért áramlás által indukált dilatatio 10,6%-ról 5,8%-ra csökkent, míg folsav-előkezeléssel ugyanezen zsírtelhelés a dilatációt nem befolyásolta (64). A vizsgálat eredménye azt bizonyítja, hogy magas folsavbevitel vasoprotektív hatású.

6. 5-metil-tetrahidrofolsav infúziója helyreállítja a familiáris hypercholesterinaemiában károsodott endotheldependens vasodilatációt (117%-os növekedéssel) (60). In vitro kísérletekben ez a hatás a NO csökkent lebontásának, illetőleg a NO-aktivitás fokozódásának következménye. Feltételezhető, hogy a metil-tetrahidrofolsav javítja a NO képződését familiáris hypercholesterinaemiában.

A legújabb kutatások eredményei arra figyelmeztetnek, hogy az atherosclerosis prevenciója érdekében legalább a veszélyeztetettek körében meg kellene vizsgálni a folsav, B₁₂- és B₆-vitamin adekvát szubsztitúciójának ésszerű módját és lehetőségét.

Záróképpént még megjegyzést kíván, hogy miután igazoltnak látszik, hogy alacsony folsavszint mellett emelkedett a szérumban homocisztein-koncentrációja, felvetődött annak kérdése, vajon anaemia perniciosában nem kell-e ugyancsak magas szérumban homociszteintértékkel számolni. Ez idáig csupán egy esettel tudjuk feltevésünket támogatni. Mégis reménykeltő, hogy a homocisztein nemcsak az érlemeszesedés, de az anaemia perniciosa diagnosztikájában és a perniciosás betegek folsav-szubsztitúciós kezelésének monitorizálásában is kitűnő marker lehet.

IRODALOM: 1. *Alfthan, G., Aro, A., Gey, F.*: Plasma homocysteine and cardiovascular disease mortality. *Lancet*, 1997, 349 397. – 2. *Alfthan, G., Pekkanen, J., Jauhainen, M. és mtsai*: Relation of serum homocysteine and lipoprotein(a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study. *Atherosclerosis*, 1994, 106, 9-19. – 3. *Bellamy, M. F., McDowell, I. F. W., Ramsey M. W. és mtsai*: Hyperhomocysteinemia after an oral methionine load acutely impairs endothelial function in healthy adults. *Circulation*, 1998, 98, 1848-1852. – 4. *Bellamy, M. F., McDowell, I. F. W., Ramsey M. W. és mtsai*: Oral folate enhances endothelial function in hyperhomocysteinemia subjects. *Eur.J.Clin.Invest.*, 1999, 29, 659-662. – 5. *Blann, A. D.*: Endothelial cell damage and homocysteine. *Atherosclerosis*, 1992, 94, 89-91. – 6. *Blann, A. D., McCollum, C. N.*: Haemostatic risk factors in patients with vascular disease. *Atherosclerosis*, 1992, 93, 255-256. – 7. *Brattström, L. E.*: Homocysteine in vascular disease: A clinical study of homocysteine metabolism in health and in vascular disease. Ph.D.Thesis, University of Lund, Lund, Sweden, 1989. – 8. *Brattström, L. E., Jeppson, J. O., Israelsson B. és mtsai*: Folic acid – an innocuous means to reduce plasma homocysteine. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1988, 48, 215-221. – 9. *Brouwer, I. A., van Dusseldorp, M., Thomas C. M. G. és mtsai*: Low dose folic acid supplementation decreases plasma homocysteine concentrations: a randomized trial. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1999, 69, 99-104. – 10. *Carson, N. A., Neill, D. W.*: Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally backward individuals in northern Ireland. *Arch. Dis.Child.*, 1962, 37, 505-513. – 11. *Celermajer, D. S., Sorensen, K., Ryalls M. és mtsai*: Impaired endothelial function occurs in the systemic arteries of children with homozygous homocystinuria but not in their heterozygous parents. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1993, 22, 854-858. – 12. *Chambers, J. C., McGregor, A., Jean Marie, J. és mtsai*: Acute hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction. *Lancet*, 1998, 351, 36-37. – 13. *Chambers, J. C., Mc Gregor A., Jean-Marie J. és mtsai*: Demonstration of rapid onset vascular endothelial dysfunction after hyperhomocysteinemia. An effects reversible with vitamin C therapy. *Circulation*, 1999, 99 1156-1160. – 14. *Cheng, T. O.*: Hyperhomocysteinemia is a risk factor for coronary artery disease even in the presence of elevated high-density lipoprotein cholesterol. *Am. J. Cardiol.*, 1997, 80, 683. – 15. *Dahlback, B.*: Inherited thrombophilia: resistance to activated protein C as a pathogenic factor of venous thromboembolism. *Blood*, 1995, 85, 607-614 – 16. *DeGroot, P. G., Willems C., Boers G. H. J., és mtsai*: Endothelial cell dysfunction in homocystinuria. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1983, 13, 405-410. – 17. *Dudman, N. P. B., Hicks, C., Wang, J. és mtsai*: Human arterial endothelial cell detachment in vitro: its promotion by homocysteine and cysteine. *Atherosclerosis*, 1991, 91, 77-83. – 18. *Engbersen, A. M. T., Franken, D. G., Boers, G. H. J. és mtsai*: Thermolabile 5,10-methylene tetrahydrofolate reductase as a cause of mild hyperhomocysteinemia. *Am. J. Hum. Genet.*, 1995, 56, 142-150. – 19. *Finkelstein, J. D.*: Methionine metabolism in mammals. In: *Inherited disorders of sulphur metabolism*. Carson N. A., Raine D. N. szerk. Churchill J. & A., London, 1971, 1, 13 old. – 20. *Freedman, J. E., Loscalzo, J., Benoit S. E. és mtsai*: Decrease platelet inhibition by nitric oxide in two brothers with a history of arterial thrombosis. *J. Clin. Invest.*, 1996, 97, 979-987. – 21. *Gallagher, P. M., Meleady, R., Shields, D. C. és mtsai*: Homocysteine and risk of premature coronary heart disease. Evidence for a common gene mutation. *Circulation*, 1996, 94, 2154-2158. – 22. *Gibson, J. B., Carson, N. A. J., Neill, D. W.*: Pathological findings in homocystinuria. *J. Clin. Path.*, 1964, 17, 427-437. – 23. *Graham I. M. Daly L. E., Refsum, H. M. és mtsai*: Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European concerted action project. *JAMA*, 1997, 277, 1775-1781. – 24. *Guttormsen, A. B., Ueland, P. M., Nesthus, I. és mtsai*: Determinants and vitamin responsiveness of intermediate hyperhomocysteinemia. (≥ 40 mmol/liter). The Hordaland Homocysteine Study. *J. Clin. Invest.*, 1996, 98, 2174-2183. – 25. *Hackam, D., Peterson, J. C., Spence J. D.*: What level of plasma homocyst(e)ine should be treated; Effects of vitamin therapy on progression of carotid atherosclerosis in patient with homocyst(e)ine levels above and below 14 mmol/L. *Am.J.Hypertens.*, 2000, 13, 105-110. – 26. *Harker, L. A., Ross, R., Slichter, S. J. és mtsai*: Homocysteine-induced arteriosclerosis: The role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *J. Clin. Invest.*, 1976, 58, 731-741. – 27. *Harpel, P. C., Zhang, X., Borth, W.*: Homocysteine and hemostasis: Pathogenetic mechanisms predisposing to thrombosis. *J. Nutr.*, 1996, 126, 1285S-1289S. – 28. *Heinecke, J. S.*: Superoxide media-

ted oxidation of low-density lipoproteins by thiols. In: *Oxy-radicals in Molecular Biology and Pathology*. Cerutti P. A., Cerutti J. M., Mc Cord I. és mtsa I. szerk.: Alan R. Liss, New York, 1988, 433-457 old. – 29. *Herbert, V., Bigaouette, J.*: Call for endorsement of a petition to the Food and Drug Administration to always add vitamin B₁₂ to any folate fortification or supplement. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1997, 65, 572-573. – 30. *Kang, S. S., Wong, P. W. K., Susmano, A. és mtsai*: Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase an inherited risk factor for coronary artery disease. *Am.J.Hum.Genet.*, 1991, 48, 536-545. – 31. *Kojima, T., Leone, C. W., Marchildon, G. A. és mtsai*: Isolation and characterization of heparan sulfate proteoglycans produced by cloned rat microvascular endothelial cells. *J. Biol. Chem.*, 1992, 267, 4859-4869. – 32. *Laurent, S., Lacolley, P., Brunel, P. és mtsai*: Flow-dependent vasodilation of brachial artery in essential hypertension. *Am. J. Physiol.*, 1990, 258, H 1004-1011. – 33. *Lentz, S., Sadler, E.*: Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C activation by the thrombogenic agent homocysteine. *J.Clin.Invest.*, 1991, 88, 1906-1944. – 34. *Lentz, S. R., Sobey, C. G., Piegors D. J. és mtsai*: Vascular dysfunction in monkeys with diet-induced hyperhomocyst(e)inemia. *J. Clin. Invest.*, 1996, 98, 24-29. – 35. *Lobo, A., Naso, A., Arheart K. és mtsai*: Reduction of homocysteine level in coronary artery disease by low-dose folic acid combined with vitamins B₆ and B₁₂. *Am. J. Cardiol.*, 1999, 83, 821-825. – 36. *Malinow, M. R.*: Plasma homocyst(e)ine: a risk factor for arterial occlusive disease. *J. Nutr.*, 1996, 126 (suppl.4) 1238S-1243S. – 37. *Matthias, D., Becker C. H., Riezler és mtsai*: Homocysteine induced arteriosclerosis-like alterations of the aorta in normotensive and hypertensive rats following application of high doses of methionine. *Atherosclerosis*, 1996, 122, 201-216. – 38. *McCully, K. S.*: Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am. J. Pathol.*, 1969, 56, 111-122. – 39. *McCully, K. S., Wilson, R. B.*: Homocysteine theory of arteriosclerosis. *Atherosclerosis*, 1975, 22, 215-227. – 40. *Nishinaga, M., Ozawa, T., Shimada, K.*: Homocysteine, a thrombogenic agent, suppresses anticoagulant heparan sulfate expression in cultured porcine aortic endothelial cells. *J.Clin.Invest.*, 1993, 92, 1381-1386. – 41. *Nygård, O., Nordrehaug, J. E., Refsum, H., és mtsai*: Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 337, 230-236. – 42. *Perry, I. J.*: Serum total homocysteine concentration and risk of stroke. *Lancet*, 1996, 348, 1526. – 43. *Pohl, U., Holtz, J., Busse, R. és mtsai*: Crucial role of endothelium in the vasodilator response to increased flow in vivo. *Hypertension*, 1986, 8, 37-44. – 44. *Ridker P. M., Hennekens, C. H., Buring, J. E. és mtsai*: C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 342, 836-843. – 45. *Ridker, P. M., Hennekens, C. H., Miletich, J. P. és mtsai*: Interrelation of hyperhomocyst(e)inemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism. *Circulation*, 1997, 95, 1777-1782. – 46. *Rodgers, G. M., Conn, M. T.*: Homocysteine, an atherogenic stimulus, reduces protein C activation by arterial and venous endothelial cells. *Blood*, 1990, 75, 895-901. – 47. *Rodgers, G. M., Kane, W. H.*: Activation of endogenous factor V by a homocysteine-induced vascular endothelial cell activator. *J. Clin. Invest.*, 1986, 77, 1909-1916. – 48. *Rosenberg, R. D., Rosenberg, J. S.*: Natural anticoagulant mechanisms. *J. Clin. Invest.*, 1984, 74, 1-6. – 49. *Ross, R.*: The pathogenesis of arteriosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature (London)*, 1993, 362, 801-809. – 50. *Rubanyi, G. M., Romero, C., Vanhoutte, P. M.*: Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor. *Am. J. Physiol.*, 1986, 250, 1115-1119. – 51. *Schwartz, S. M., Heimark, R. L., Majesky, M. W.*: Developmental mechanisms underlying pathology of arteries. *Physiol.Rev.*, 1990, 70, 1177-1209. – 52. *Selhub, J., Jacques P. F., Bostom, A. G. és mtsai*: Relationship between plasma homocysteine, vitamin status and extracranial carotid-artery stenosis in the Framingham Study Population. *J. Nutr.*, 1996, 126, 1258S-1265S. – 53. *Starkebaum, G., Harlan, J. M.*: Endothelial cell injury due to copper-catalyzed hydrogen peroxide generation from homocysteine. *J. Clin. Invest.*, 1986, 77, 1370-1376. – 54. *Superko, H. R.*: Elevated high-density lipoprotein cholesterol, not protective in the presence of homocysteinemia. *Am. J. Cardiol.*, 1997, 79, 705-706. – 55. *Touam, M., Zingraff, J., Jungers, P. és mtsai*: Effective correction of hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients by intravenous folic acid and pyridoxine therapy. *Kidney International*, 1999, 56, 2292-2296. – 56. *Tsai, J. Perrella, M. A., Yoshizumi, M. és mtsai*: Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc.*

Natl. Acad. Sci., USA., 1994, 91, 6369-6373. – 57. Tucker, K. L., Selhub, J., Wilson P. W. F és mtsai: Dietary intake pattern relates to plasma folate and homocysteine concentrations in the Framingham Heart Study. J. Nutr., 1996, 126, 3025-3031. – 58. Upchurch, G. R., Welch, G. N., Fabian, A. J. és mtsai: Homocyst(e)ine decreases bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathione peroxidase. J. Biol. Chem., 1997, 272, 17012-17017. – 59. Van den Berg, M., Boers, G. H. J., Franken, D. G.: Hyperhomocysteinaemia and endothelial dysfunction in young patients with peripheral arterial occlusive disease. Europ. J. Clin. Invest., 1995, 25, 176-181. – 60. Verhaar, M., Wever, R. M. F., Kastelein, J. J. P. és mtsai: 5-methyltetrahydrofolate, the active form of folic acid, restores endothel function in familial hypercholesterolemia. Circulation, 1998, 97, 237-241. – 61. Verhoef P., Hennekenes, C. H., Malinow, M. R. és mtsai: A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of ischemic stroke.

Stroke, 1994, 25, 1924-1930. – 62. Vermeulen, E. G. J., Stehouwer, C. D. A., Twisk, J. W. R. és mtsai: Effect of homocysteine lowering treatment with folic acid plus vitamin B6 on progression of subclinical atherosclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. Lancet, 2000, 355, 517-522. – 63. Wall, R. T., Harlan, J. M., Harker, L. A., Striker, G. E.: Homocysteine-induced endothelial cell injury in vitro: a model for the study of vascular injury. Thrombosis Res., 1980, 18, 113-121. – 64. Wilimink, H. W., Stroes, E.S., Erkelens, W. D. és mtsai: Influence of folic acid on postprandial endothelial dysfunction. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2000, 20, 185-188. – 65. Woo, K. S., Chook, P., Lolin, Y. I. és mtsai: Folic acid improves arterial endothelial function in adults with hyperhomocysteinemia. J. Am. Col. Cardiol., 1999, 34, 2002-2006.

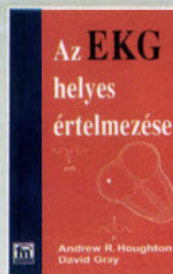
(Debreceni László dr., Siklós, Baross G. u. 6. 7800)

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

Andrew R. Houghton • David Gray
Az EKG helyes értelmezése

Fordította: Prónai László

Az elektrokardiográfia egyike a leggyakoribb vizsgálatoknak. Helyes értékeléséhez megfelelő alapismeretekre van szükség, amely magától értetődő az EKG-t nap mint nap értékelő kardiológus számára. Ezzel szemben még az alapvető EKG-eltérések is igen nagy kihívást jelentenek az e téren képzetlen, vagy nem kellően gyakorlott, de a betegekkel mindennap közvetlen kapcsolatba kerülő orvosnak, medikusnak – nekik ajánljuk a könyvet.



Formátum: 126 × 197 mm
Terjedelem: 270 oldal
Bolti ár: 2700 Ft



Az intrauterin magzat
Szerkesztette: Doszpod József

A könyv állat-experimentális vizsgálatokkal kezdődik – az intrauterin hypoxia mechanizmusának tisztázása céljából –, ezt a magzat fiziológiás fejlődésével foglalkozó fejezetek követik. A szerzők bemutatják a modern intrauterin magzati diagnosztikát, tárgyalják a fejlődő magzat organogenezisével összefüggő kérdéseket, foglalkoznak a mola hydatidosával, az ikerterhességgel, a mesterséges megtermékenyítésből származó magzatokkal. Olvashatunk a terhést érő gyógyszer, vegyszer okozta ártalmakról, illetve ezek hatásáról az intrauterin magzatra.

Formátum: 193 × 250 mm Terjedelem: 396 oldal
Bolti ár: 2800 Ft

Gyermektraumatológia
Szerkesztette: Ács Géza • Hargitali Ernő

A hatvankét fejezetből álló könyvben a koponya, a gerinc, a mellkas, a has és a végtagok sérülései mellett a szerzők foglalkoznak a határterületekkel: kézsebészeti, szemészeti, fül-orr-gégészeti, radiológiai, oxiológiai, idegsebészeti, sőt rehabilitációs kérdésekkel is. E sokszerzős munka jól használható a rezidensi alapképzésben és a szakorvosi továbbképzésben egyaránt.

Formátum: 202 × 285 mm Terjedelem: 932 oldal Bolti ár: 12 400 Ft

