

A gasztroenterológia és a nefrológia határterületei

Doktori (PhD) értekezés

Dr. Szigeti Nóra

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar

II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nefrológiai Centrum

A Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Komoly Sámuel

Programvezető: Prof. Dr. Nagy Judit

Témavezető: Prof. Dr. Wittmann István

Pécs, 2010.

TARTALOMJEGYZÉK

1. Rövidítések jegyzéke	3
2. Összefoglalás	5
3. Bevezetés	
3.1 Kapcsolat a gasztrointesztinális kórképek és a vesebetegségek között	9
3.2 Kapcsolat a mikroalbuminuria és a krónikus gyulladós bélbetegségek között	21
3.3 Kapcsolat a mikroalbuminuria és a kolorektális daganatok között	26
3.4 Kapcsolat a görögdinnyegyomor és a krónikus veseelégtelenség között	27
4. Mikroalbuminuria krónikus gyulladós bélbetegségekben	
4.1 Célkitűzés	34
4.2 Betegek és módszerek	34
4.3 Eredmények	38
5. Mikroalbuminuria kolorektális daganatokban	
5.1 Célkitűzés	52
5.2 Betegek és módszerek	52
5.3 Eredmények	55
6. Görögdinnyegyomor krónikus veseelégtelenségben szenvedőkben	59
7. Megbeszélés	64
8. Tézisek	69
9. Irodalomjegyzék	70
10. A szerző publikációi	92
11. Köszönetnyilvánítás	97

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACE	angiotenzin-konvertáló-enzim
ACR	albumin-creatinine ratio; albumin-kreatinin hányados
ANCA	antineutrofil citoplazmatikus antitest
APC	argonplazma koaguláció
ARB	angiotenzin II-receptor-blokkoló
ASCA	anti-Saccharomyces cerevisiae antitest
ASGPR	aszialoglikoprotein receptor
CAI	kolitisz aktivitási index
CD	Crohn's disease; Crohn-betegség
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CEA	karcinoembrionális antigén
CN	karbamid nitrogén
CRC	kolorektális karcinoma
CRP	C-reaktív protein
CT	komputertomográfia
CU	colitis ulcerosa
DAVE	diffúz antrális vaszkuláris ektázia
DM	diabetes mellitus
eGFR	estimated glomerular filtration rate; becsült glomeruláris filtrációs ráta
fvs	fehérvérsejtszám
GAG	glukózaminoglikán
GAVE	gastric antral vascular ectasia; görögdinnyegyomor
GBM	glomeruláris bazálmembrán
H-B	Harvey-Bradshaw
HD	hemodialízis
hgb	hemoglobin
HPLC	high-performance liquid chromatography; nagyteljesítményű folyadékkromatográfia
hs-CRP	high-sensitivity C-reactive protein; nagyérzékenyű C-reaktív protein
HT	hipertónia
htk	hematokrit
IBD	inflammatory bowel disease; krónikus gyulladósos bélbetegség
IC	immunkomplex
IgA	immunglobulin A
IgAN	IgA-nefropátia
IL	interleukin
IT	immunturbidimetria
KVE	krónikus veseelégtelenség
MAU	mikroalbuminuria
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
mIgA	monomer immunglobulin A
ÖPK	ösztrogén-progeszteron-készítmény
PH	portális hipertenzió
PHG	portális hipertenzív gasztropátia
pIgA	polimer immunglobulin A
ROC	receiver operating characteristics
sIgA	szekretoros immunglobulin A
TA	teleangiectázia

tct	trombocitaszám
TG	triglicerid
TNF-α	tumor nekrózis faktor alfa
UH	ultrahang
UV	ultra violet; ultraibolya
VE	veseelégtelenség
vvt-szám	vörösvértestszám
We	Westergreen; vörösvérsejt süllyedés
5-ASA	5-aminosalicylic acid, 5-aminoszalicilsav

Az irodalmi hivatkozásokat zárójelbe tett, a saját közleményeket zárójelbe tett, kiemelt római számokkal jelöltük.

2. ÖSSZEFOGLALÁS

Bevezetés, célkitűzés

A gasztrointesztinális rendszer és a veseműködés szoros összefüggése régóta ismert. Szisztémás betegségek mindkét szervrendszert érinthetik, primer gasztrointesztinális kórképek vese-, primer vesebetegségek pedig gasztrointesztinális manifesztációkat okozhatnak.

1. A krónikus gyulladáshoz vezető bélbetegségek (IBD) aktivitásának megítélése a mindennapi gyakorlatban legtöbbször nem egyszerű. Korábbi tanulmányok beszámoltak arról, hogy a hagyományos immunológiai (immunturbidimetriás /IT/) módszerrel mért vizeletalbumin-ürítés hasznos és egyszerű módszer e betegségek aktivitásának felmérésében. Célunk az volt, hogy egy új módszer, a nagyteljesítményű folyadékkromatográfia (HPLC) segítségével és az IT-módszerrel meghatározott albuminuriát összehasonlítsuk az IBD két betegcsoportjában (Crohn-betegség /CD/, colitis ulcerosa /CU/), és összefüggést keressünk köztük és a betegség klinikai aktivitása között.

2. A mikroalbuminuria (MAU) nemcsak a diabéteszes nefropátia, az ateroszklerózis, a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás korai jelzője, de az öszsmortalitásnak is markere. Közlemények arról is beszámolnak, hogy a MAU malignus betegségekben is gyakoribb. Nem találtak azonban összefüggést a MAU és a kolorektális karcinoma (CRC) között. Célunk az volt, hogy CRC-s betegek vizeletalbumin-ürítését vizsgáljuk IT- és HPLC-módszerrel, majd összefüggést keressünk a kapott adatok és a CRC stádiuma között.

3. A görögdinnyegyomor (GAVE) a felső gasztrointesztinális vérzések ritka oka, a kisérmalformációk egyike. Jelentőségét az adja, hogy a leggyakrabban antrális lokalizációjú lézióból okkult krónikus, illetve súlyos akut vérzés származhat. Leggyakrabban májcirrózisos betegekben figyelhető meg, de krónikus vesebetegekben is gyakrabban fordul elő izolált teleangiectáziák (TA) megjelenésével együtt. Kezelésében leginkább az argonplazma koaguláció (APC) az elfogadott módszer. Célunk az volt, hogy megvizsgáljuk a GAVE előfordulási gyakoriságát, leírjuk megjelenését krónikus veseelégtelenségben (KVE) szenvedő betegekben, valamint kezelését ösztrogén-progeszteron-készítménnyel (ÖPK).

Betegek és módszerek

1. Munkánkban 207 ambuláns beteg (107 CD, 100 CU) vizsgálatát végeztük 2007. augusztus és 2008. szeptember között. Az IBD diagnózisa megelőző endoszkópos és hisztológiai vizsgálatokon alapult. Kizártuk azon betegeket, akik valamilyen MAU-t befolyásoló betegségben, állapotban szenvedtek, illetve ilyen gyógyszereket szedtek. Végül 60 CD-ben és 57 CU-ban szenvedő beteg részletes vizsgálatára került sor, akik az IBD hagyományos kezelésében részesültek. Kontrollként 22 egészséges orvostanhallgató és egészségügyi dolgozó vizeletét elemeztük. Rutin laboratóriumi vizsgálatok mellett a reggeli első vizelet IT- és HPLC-módszerrel történő elemzésére került sor.

2. Vizsgálatunkba klinikánkon 2007. szeptember és 2009. szeptember közötti időszakban 54 újonnan diagnosztizált CRC-ben szenvedő betegeket vontunk be. A diagnózis kolonoszkópos vizsgálaton és a lézióból vett minta hisztológiai vizsgálatán alapult. Kizártuk azon betegeket, akik valamilyen MAU-t befolyásoló betegségben, állapotban szenvedtek, illetve ilyen gyógyszereket szedtek. Nem kerültek azonban kizárásra azok a betegek, akik diabetes mellitusban (DM) és/vagy hipertóniában (HT) szenvedtek, angiotenzin-konvertáló-enzim (ACE) gátló, angiotenzin II-receptor-blokkoló (ARB) és/vagy diuretikus terápiában részesültek. Végül 38 beteg részletes vizsgálatát végeztük el. Kontrollként 36 fős, életkorra, valamint DM-re, HT-ra, ACE-gátló, ARB és diuretikum szedésére is illesztett betegcsoportot vizsgáltunk. Rutin laboratóriumi vizsgálatok mellett a reggeli első vizelet IT- és HPLC-módszerrel történő elemzésére került sor.

3. Munkánkban klinikánkon 1996-2008. közötti időszakban felső endoszkópos vizsgálaton átesett 8783 beteg adatait elemeztük. A GAVE-val bíró betegek között a KVE-ben szenvedők számát határoztuk meg, majd leírtuk a közülük ÖPK-kezelésben részesülteknél tapasztaltakat.

Eredmények

1. Betegcsoportunkban mind az IT-vel, mind a HPLC-vel mért albuminuria nagyobb volt a CD-ben, illetve a CU-ban szenvedőkben is, mint az egészséges kontrollokban.

A Crohn-betegek között a HPLC-vel mért albuminuria szignifikánsan nagyobb volt mind az aktív, mind az inaktív betegcsoportban az IT-vel mért értékeknél. Az aktív csoportban mindkét módszerrel mért albuminuria nagyobb volt, mint az inaktív csoportban. Ezen kívül bármely aktivitási indexszel inaktívnak talált betegek albuminuriája mindkét módszerrel meghatározva nagyobb volt, mint a kontrolloké.

A CU-ban szenvedő betegeknél csupán az IT-vel mért albuminuria volt szignifikánsan nagyobb a módosított Harvey-Bradshaw (H-B) aktivitási index alapján aktívnak talált betegeknél, ugyanezt az összefüggést nem találtuk meg a HPLC-vel történt mérés esetén. A kolitisz aktivitási index (CAI) használata esetén egyik módszer segítségével meghatározott albuminuriában sem mutatkozott különbség az aktív és az inaktív betegek között. A HPLC-t alkalmazva viszont mindkét aktivitási index (módosított H-B aktivitási index és CAI) alapján aktív betegekben szignifikánsan nagyobb albuminuriát mértünk, mint az IT-módszer segítségével.

A HPLC-vel meghatározott albuminuria és a betegség-fennállás időtartama között nem találtunk összefüggést egyik betegcsoportban sem, viszont CD-ben az albuminuria és a Montreali klasszifikáció szerinti betegség-lokalizáció között igen.

CD-ben szenvedőkben összefüggést találtunk a HPLC-vel meghatározott albuminuria és néhány gyulladásos marker között (fehérvérsejtszám /fvs/ és vörösvérsejt süllyedés /We/), míg a nagyérzékenyű C-reaktív proteinnel (hs-CRP) nem volt összefüggés. CU-ban nem találtunk összefüggést a HPLC és a fenti gyulladásos markerek között.

CD-ben lineáris regresszió-analízissel a módosított H-B aktivitási index (mint függő változó) független prediktorai voltak a betegség-fennállás időtartama, a hs-CRP és a HPLC-vel meghatározott albuminuria. A Crohn's Disease Activity Index (CDAI) (mint függő változó) független prediktorai voltak a betegség-fennállás időtartama, a hs-CRP és a HPLC-vel meghatározott albuminuria. A HPLC- és az IT-ACR a We-től, a hs-CRP-től, a fvs-től és a tct-től független prediktora a mindkét aktivitási indexszel (módosított H-B aktivitási index és CDAI) meghatározott betegség-aktivitásnak.

2. Betegcsoportunkban mind az IT-vel, mind a HPLC-vel mért albuminuria nagyobb volt a CRC-ben szenvedőkben, mint az életkorra, valamint a DM-re, a HT-ra, ACE-gátló, ARB és diuretikum szedésére is illesztett kontrollokban. A HPLC-vel mért albuminuria szignifikánsan nagyobb volt mind a CRC-s, mind a kontrollcsoport esetén az IT-vel mért értékeknél. Nem találtunk összefüggést a két módszerrel mért albuminuria, a CRC stádiumai, valamint az albuminuria és a karcinoembrionális antigén (CEA), a CA19-9, a We, a hs-CRP, a hemoglobín (hgb), a vas, a transferrin, a transferrin szaturáció, a ferritin, a GOT, a GPT, az LDH, az ALP, a GGT, az összfehérje, az albumin, az összkoleszterin, a HDL-koleszterin, a kreatinin és a Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula szerinti becsült glomeruláris filtrációs ráta (eGFR) között. A CRC-ben szenvedő betegekben szignifikáns korreláció volt kimutatható az IT-vel mért albuminuria és a vörösvértestszám (vvt-szám), a hematokrit (htk), valamint a karbamid nitrogén (CN)

érték között. Továbbá a HPLC-vel mért albuminuria a vvt-számmal, az LDL-koleszterin és a triglicerid (TG) értékkel mutatott összefüggést. A MAU-értékek és a vvt-szám közötti kapcsolat az életkortól, a vesefunkciótól, a vas-anyagcsere paramétereitől független volt. A vvt-szám nem korrelált a vesefunkcióval, a szérum vas, a B12-vitamin szintekkel, a hs-CRP-vel, viszont korrelált a MAU mellett a folsavszinttel is. Lineáris regresszió-analízissel az IT-vel mért albuminuria független prediktora a vvt-szám, a HPLC-vel mért albuminuria független prediktora a TG volt.

3. Klinikánkon 1996-2008. közötti időszakban a 8783 felső endoszkópos vizsgálaton átesett beteg közül 18 betegnél diagnosztizáltunk GAVE-t (0,2%), mely adat a kevés nemzetközi közléssel megegyező. Közülük 4 beteg szenvedett KVE-ben. Két betegnél APC történt, 2 esetben, ahol a GAVE mellett a szervezetben több helyütt találtunk TA-t, ÖPK-t alkalmaztunk, mely a betegek vértranszfúziós igényét sikerrel csökkentette.

Megbeszélés

1. A MAU az IBD aktivitási markereként használható. A HPLC-vel mért albuminuria egy új és érzékeny, gyors és nem-invazív módszer lehet a betegség aktivitásának meghatározására CD-ben.

2. A MAU a CRC érzékeny markere, mely annak stádiumával azonban nem mutat összefüggést. A HPLC-vel mért albuminuria az immunológiai módszernél érzékenyebben jelzi a CRC-t is. Mivel nem találtunk összefüggést a gyulladással laborparaméterek és az albuminuria között, felmerül, hogy CRC-ben az albuminuria kialakulásának a gyulladással sejtek citokin-termelésétől független oka is van.

3. A GAVE KVE-ben relatíve gyakori. Mivel ebben a betegcsoportban a GAVE-val együtt izolált TA-k testszerte gyakrabban fordulnak elő, az ÖPK-k (az endoszkópos módszerek és a műtét helyett) az ellenjavallatok megfelelő mérlegelése után sikerrel alkalmazhatóak a vértranszfúziós igény csökkentésére.

3. BEVEZETÉS

3.1. Kapcsolat a gasztrointesztinális kórképek és a vesebetegségek között

Számos szisztémás kórkép ismert, mely mind a vese, mind a gasztrointesztinális rendszer megbetegedését előidézheti. Ismeretesek továbbá azok a primer vesebetegségek, melyek a gasztrointesztinumban, illetve azok az elsődlegesen a gasztrointesztinális rendszert érintő kórképek, amik a vesében is elváltozásokat eredményezhetnek. Előfordulhat az is, hogy az ok-okozati összefüggés nem határozható meg egyértelműen (1-3).

3.1.1. Szisztémás kórképek, melyek a gasztrointesztinális rendszer és a vese megbetegedését is előidézhetik

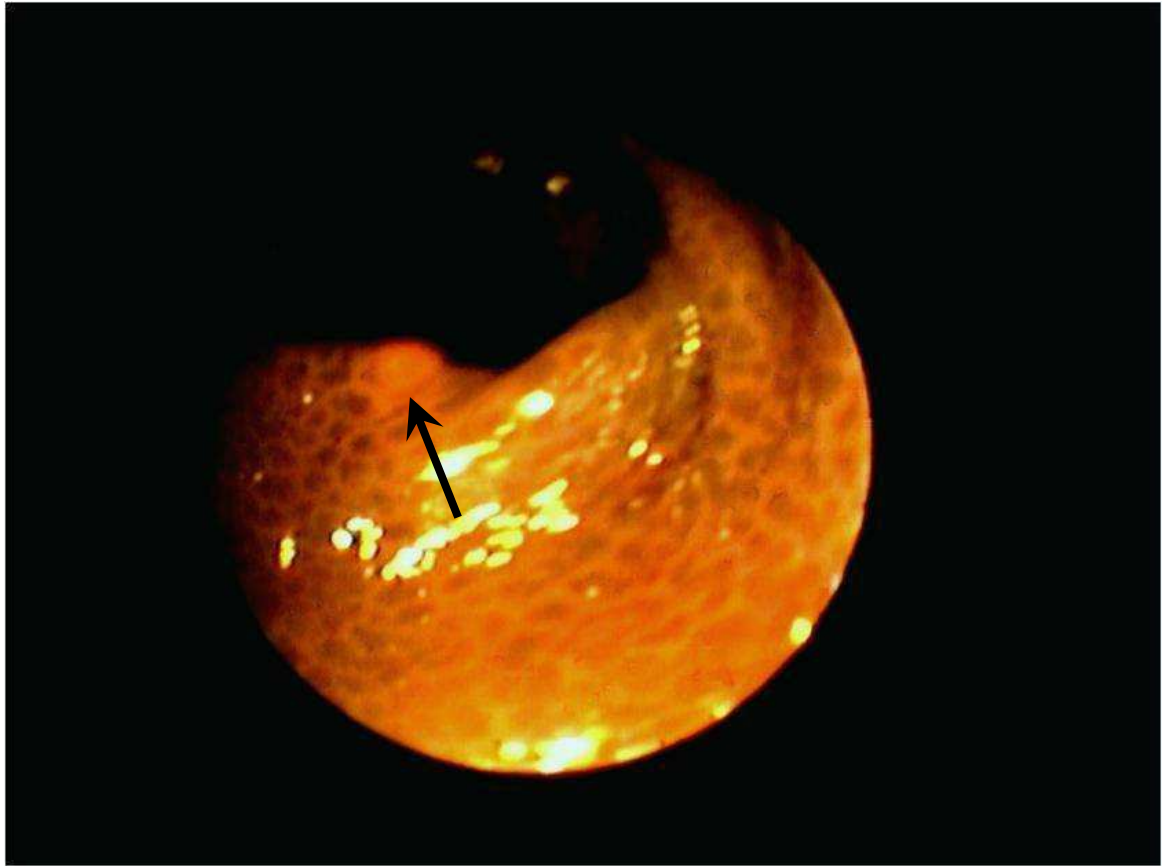
Azokat a szisztémás kórképeket, melyek a gasztrointesztinális rendszer és a vese megbetegedését is előidézhetik, az 1. táblázatban foglaltuk össze (1).

1. táblázat: A gasztrointesztinális rendszert és a vesét is érintő szisztémás kórképek

Szisztémás kórkép	Vese	Gasztrointesztinum
Policisztás vesebetegség	Krónikus veseelégtelenség, a ciszták fertőződése, bevérzése	Májciszták, portális hipertenzió, sérv, diverticulum
Amiloidózis	Krónikus veseelégtelenség, nefrózis szindróma	Malabszorpció, léruptura
Szisztémás vaszkulitisz	Proliferatív glomerulonefritisz	Mezenteriális infarktus
Fabry-betegség	Krónikus veseelégtelenség, proteinuria, mikrohematuria	Autonóm diszfunkció
Szkleroderma	Akut és krónikus veseelégtelenség	Vékonybél bakteriális túlnövés, motilitási zavarok
Diabetes mellitus	Krónikus veseelégtelenség, nefrózis szindróma	Autonóm gasztropátia és enteropátia, coeliakia
Hashajtó és diuretikum abúzus	Hipokalémiás nefropátia, krónikus veseelégtelenség	Melanosz coli
Familiáris mediterrán láz	Krónikus veseelégtelenség, nefrózis szindróma	Szerozitisz
Antifoszfolipid szindróma	Vese-véna trombózis	Mezenteriális infarktus

A táblázatban szereplő kórképek közül a következőt részletesen ismertetjük:

Melanosus coli (IV). A korszerű patológia atyja, R. Virchow 1857-ben használta először a melanosus coli kifejezést a vastagbél nyálkahártya kóros sötétbarna-fekete pigmentációjának megjelölésére (4) (1. ábra).



1. ábra: A melanosus coli endoszkópos képe
(a nyíl egy melanosus által körülrajzolt polipusra mutat)

Valójában pszeudomelanózisról van szó, hiszen az elszíneződésért felelős, lamina propriában lévő makrofágok lipofuszcint tartalmaznak (5-7) (2. ábra).



2. ábra: A melanos coli szövettani képe
(a nyíl a lipofuszcín-lerakódásra mutat a lamina propriában)
(Hematoxilin-eozin festés, 40x)
(Dr. László Terézia anyagából)

Leggyakrabban a coecum és a rectum területén figyelhető meg az elváltozás (autopsziás megtekintésben 5%, autopsziás mikroszkópos vizsgálatokkal 60%), de a vastagbél akár egészét is érintheti, a vakbélben is előfordulhat (6). Ritkán a terminális ileumban is látható (7). Főként antrakinon-tartalmú hashajtók (szenna, aloe, cascara, frangula, rheum, rhabarb) tartós (legalább 3 hónapos) alkalmazásával kapcsolatban írták le (6), valamint colitis ulcerosában (CU) (7) és Crohn-betegségben (CD) (7, 8), de ezen kiváltó okok megléte nélkül is (6). Úgy jön létre, hogy a hashajtók, vagy más anyagok hatására fokozódik az enterociták apoptózisa. E programozott sejtelhalás során képződő fragmentumokat a subepitélialis makrofágok bekebelezik, megemésztik, és a megmaradt összetevők képezik a lipofuszcín festéket (7). Az így megfestett makrofágok a szövettani vizsgálatok során kimutathatóak a lamina propriában, vagy eljuthatnak a szubmukózába, a regionális nyirokcsomókba (9) és a máj retikuloendotélialis sejtjeibe is (7). A jelenség visszafordítható; amennyiben a kiváltó hatás megszűnik, a kóros endoszkópos és szövettani kép is normalizálódhat (5). Balázs és mtsai 1986-ban közölt munkájukban

melanosis coliból származó biopsziás minta elektronmikroszkópos vizsgálata során pigmentet tároló makrofágok mellett az abszorptív hámsejtek kóros elváltozásait, valamint a szubmukózában degenerált idegrostokat találtak. További vizsgálatokat tartottak szükségesnek annak eldöntésére, hogy az idegrostok károsodása a krónikus obstipáció miatt alakult ki, vagy a hashajtók szedésével függhet össze (10). Villanacci és mtsai 2006-ban ezeket a degeneratív eltéréseket inkább az idült székrekedésnek, és nem az antrakinon-tartalmú hashajtók hatásának tulajdonították (11). Korábban felmerült annak a lehetősége, hogy a melanosis coli fokozná a vastagbél adenomák és karcinomák kialakulásának valószínűségét (12, 13). Nagyszámú betegen végzett prospektív és utókövetéses vizsgálatok azonban ezt a feltevést egyértelműen elvetik (14, 15). Endoszkópos és szövettani vizsgálatok igazolják, hogy a hiperplasztikus polipusokat, az adenomákat és a karcinomákat nem festi meg a melanosis (15). Szövettani vizsgálatok azt mutatják, hogy az adenomák epitéliumában a melanotikus nyálkahártyákéval összevetve lényegesen nagyobb számban vannak jelen az apoptotikus fragmentumok, míg a lamina propriában a helyzet épp fordított. Az a következtetés vonható le, hogy az elhalt sejtek fragmentumai a neoplasztikus epitéliumban maradnak, a bekebelező-szállító makrofágokkal nem érik el a lamina propriát, vagyis nem vesznek részt a melanosis létrehozásában. A jelenség oka feltehetőleg az, hogy a neoplasztikus képletekben az epitéliális sejtek és a fibroblasztok kóros kapcsolatának következtében az epitéliális bazális membránnak csökkent az áteresztőképessége (IV).

3.1.2. Krónikus vesebetegségben gyakrabban előforduló gasztrointesztinális kórképek

Krónikus vesebetegségben gyakrabban figyelhetőek meg egyes gasztrointesztinális kórképek, melyeket a 2. táblázatban ismertettünk (1).

2. táblázat: Krónikus vesebetegségben gyakrabban előforduló gasztrointesztinális kórképek

Vese	Gasztrointesztinum
Krónikus vesebetegségek	Gasztroözofageális reflux betegség
	Gasztroparézis
	Gasztritisz és duodenitisz
	Peptikus fekélybetegség
	Akut pankreátitisz
	Spontán vastagbél perforáció
	Vastagbél nekrózis
	Széklet impaktáció
	Nem-okkluzív mezenterális nekrózis
	Gasztrointesztinális vérzés
	Görögdinnyegyomor

3.1.3. Primer gasztrointesztinális kórképek a vese érintettségével

Elsődlegesen főként a gasztrointesztinumot érintő kórképek egyes vesebetegségek gyakoribb előfordulásával járhatnak, melyeket a 3. táblázatban foglaltunk össze (1-3).

3. táblázat: Primer gasztrointesztinális kórképek a vese érintettségével

Gasztrointesztinum	Vese
Coeliakia	IgA-nefropátia
Colitis ulcerosa, Crohn-betegség	IgA-nefropátia, krónikus veseelégtelenség amiloidózis miatt, 5-ASA/szulfaszalazin- indukálta tubulointersticiális nefritisz, membranózus-membranoproliferatív glomerulonefritisz, nefrolítiázis, hipokalémiás nefropátia, obstruktív uropátia, húgyúti infekció
Krónikus májbetegségek	IgA-nefropátia, hepatorenális szindróma, membranózus-membranoproliferatív glomerulonefritisz
Akut pankreáritisz	Akut veseelégtelenség
Krónikus pankreáritisz	Oxalát-indukálta nefrolítiázis, tubulointersticiális nefritisz

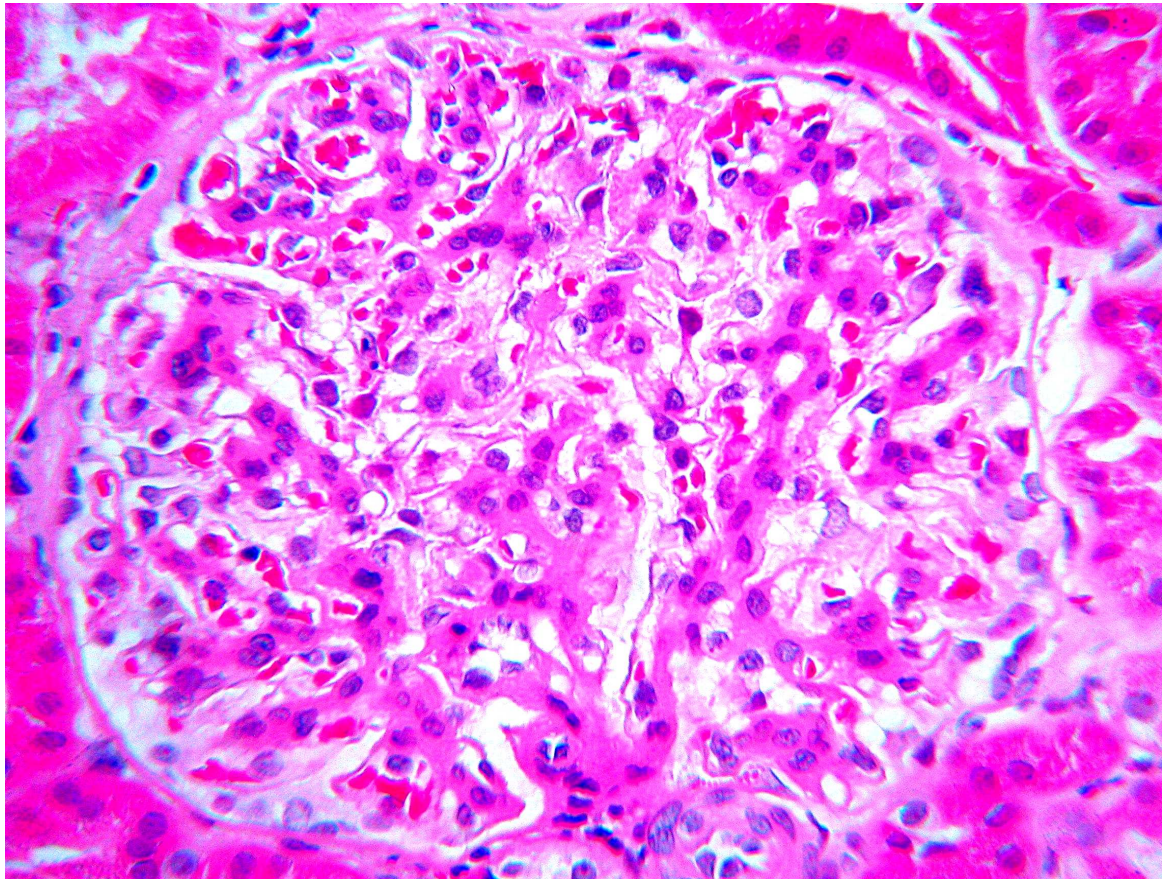
A táblázatban szereplő kórképek közül a következőt részletesen ismertetjük:

Szekunder IgA-nefropátia (V). Az IgA-nefropátia (IgAN) a leggyakoribb primer krónikus glomerulonefritisz forma világszerte. A korábban jóindulatúnak gondolt kórképről ma már tudjuk, hogy a betegek közel felében lefolyása során lassan, vagy esetenként gyorsabban csökken a vesefunkció (16). Az ún. primer, ismeretlen eredetű IgAN mellett egyre nő azon esetek száma, melyeket egy vagy több másik szerv megbetegedésével együtt észleltek. Bár az ok-okozati összefüggés sokszor nem egyértelmű, ezeket a formákat szekunder IgAN-nek hívják. Pulmonológiai, immunológiai, hematológiai, dermatológiai, szem és száj eredetű betegségeket, valamint tumorokat és máshová nem sorolható betegségeket egyaránt leírtak IgAN kapcsán. Jól ismert a máj, a gasztrointesztinális kórképek, valamint az IgAN kapcsolata (17).

Emberben az IgA-molekulának két altípusa ismert: IgA1 és IgA2, melyek között a fő strukturális különbség az, hogy az IgA1-molekulák tartalmaznak egy nagyfokban glikozilált ún. henge (=kapocs) régiót, mely az IgA2-ből hiányzik (18). Mindkét IgA-
alosztály előfordulhat monomer (mIgA), vagy az ún. J-láncon keresztül más IgA-val

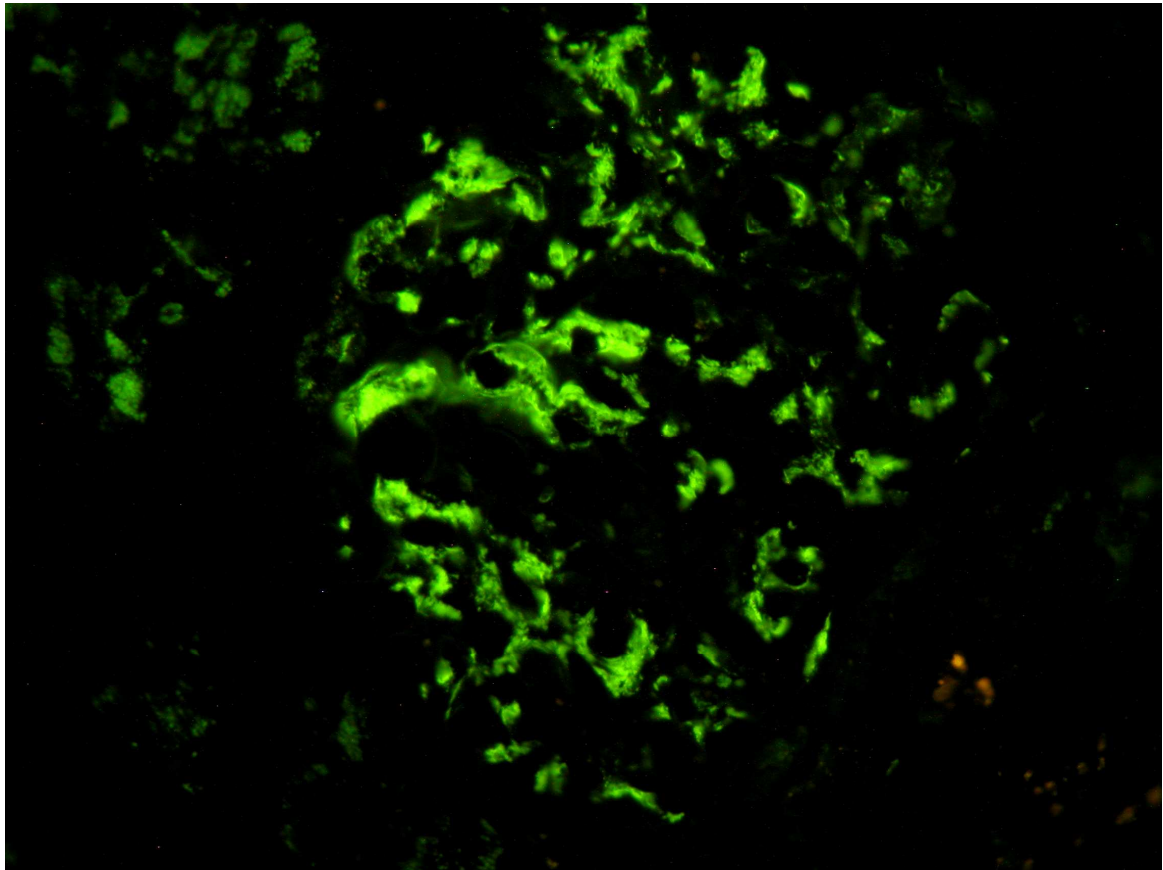
összekapcsolódva polimer formában (pIgA) is. Az IgA-molekulák döntő többsége a mukózában képződik. Az itt képződő IgA mindig pIgA, melyhez ún. szekretoros komponens is társul (sIgA). A szekretálódott IgA1/IgA2 aránya a különböző mukózákban, így pl. a gasztrointesztinális traktus különböző szakaszaiban is eltérő. Az sIgA feladata a nyálkahártyák védelme, azaz a potenciálisan patogén anyagok és toxinok agglutinációja és neutralizációja a mukóza felszínén, mielőtt még azok az epitéliumon átjutnának. A szervezetben a perifériás immunszövetekben, illetve a csontvelőben is képződik IgA, mely döntően mIgA. A szisztémás IgA pontos szerepe a szervezet immunvédekezésében még nem teljesen világos. A perifériás mukozális, illetve a szisztémás csontvelői IgA szintézisét a B- és T-sejtek által mediált bonyolult szabályozó rendszer hangolja össze, melynek pontos működése még nem ismert (16). Az IgA-molekulák receptor-mediálta folyamatokon keresztül jutnak ki a keringésből. A keringő mieloid sejtek Fc α -receptor I (CD 89) segítségével kötik meg az IgA-t, illetve a májban a hepatociták asialoglikoprotein receptorai (ASGPR) és a Kupffer-sejtek CD 89-receptorai is részt vesznek az IgA lebontásában (19, 20). Fc α -receptorok a keringő monocitákon is expresszálódnak.

A szekunder IgAN leggyakoribb formája a májbetegségekben előforduló IgAN. A cirrózisos betegek 50-90%-ában észleltek mezangiális IgA-lerakódást (21). Nem-alkoholos májcirrózisban és krónikus hepatitiszben azonban az IgAN jóval ritkább, mint alkoholos májcirrózisban. A szövettani kép a primer IgAN-ben észlelthez hasonló. A többnyire diffúz glomeruláris mezangiális mátrix kiszélesedés mellett kistokú mezangiális sejtproliferáció is előfordul (3. ábra). Ritka a mezangiokapilláris minta és a félholdak képződése (22).



3. ábra: Globális mezangiális sejt és mátrix proliferáció szekunder IgA-nefropátiában
(PAS, 400x)
(Dr. Degrell Péter anyagából)

Immunhisztológiai vizsgálattal a domináló IgA-lerakódás (4. ábra) mellett kisebb mennyiségben IgG és C₃, ritkán IgM is megfigyelhető a glomerulusokban (23).



4. ábra: Szekunder IgA-nefropátia jellegzetes immunhisztológiai képe, melyet globális IgA-lerakódás jellemez a glomeruláris mezangiumban
(Direkt immunfluoreszcencia, IgA, 400x)
(Dr. Degrell Péter anyagából)

Egy korai vizsgálatban a mezangiumban — szemben a primer formával — IgA2-lerakódást észleltek, ami az IgA gasztrointesztinális eredete mellett szól. Ugyanez a vizsgálat azonban a primer IgAN-ben is IgA2 glomeruláris lerakódását írta le (24), melyet azután minden további vizsgálat megcáfolt. Így valószínűbb az a későbbi megfigyelés, hogy hepatikus IgAN-ben dominál az IgA1 lerakódása (25). A hepatikus IgAN-ben a glomeruláris IgA szekretoros komponens nem tartalmaz, tehát nem sIgA rakódik le a glomerulusokban. A granulált típusú elhelyezkedés immunkomplexek (IC) jelenlétére utal. Elektronmikroszkópos vizsgálattal a jellemző mezangiális denz depozitumok mellett a glomeruláris bazálmembrán (GBM) felrostozódása gyakrabban fordul elő, mint primer IgAN-ben. A denz depozitumok ugyancsak IC-eredet mellett szólnak (22). Az alkoholos májbetegségek 78%-ában IgA rakódik le a májban is; folyamatos vonalat képező

mintában IgA1-et mutattak ki a májszinzusoidok mentén. Nem-alkoholos eredetű májbetegekben az IgA lerakódása mindössze 12%-ban volt megfigyelhető (26).

A hepatikus IgAN patogenezisét illetően többféle lehetőség képzelhető el. Az alkohol toxikusan károsítja a bélnyálkahártyát, ami fokozott bélpermeabilitáshoz vezethet (27). Ily módon a bélből a táplálkozási antigének antigén-IgA-antitest komplexek formájában könnyebben jutnak a bélfalon keresztül a keringésbe, majd onnan a glomerulusokba (28). A feltételezést elsősorban állatkísérletes adatok támasztják alá. További lehetőség az, hogy a mukóza károsodása a táplálkozási antigének fokozott felszívódásával jár, melyre az immunrendszer fokozott IgA-termeléssel reagál. Valóban, az alkoholos cirrózisos betegek perifériás vérében levő B-sejtek spontán és fitohemagglutininra is fokozott IgA-termeléssel válaszoltak *in vitro* (29). A primer IgAN patogenezisében az IgA1 „kapocs” tagjának csökkent glikozilációja áll jelenleg az érdeklődés előterében (30). A megváltozott szerkezetű IgA1 ugyanis autoantigénné válhat, mezangiális lerakódása fokozódhat, illetve aggregátumokat képezhet (31, 32). Mindezedáig azonban a hepatikus IgAN-ben nem vizsgálták az IgA1 „kapocs” tagjának glikozilációját. A legvalószínűbb azonban, hogy a májbetegség miatt a pIgA és az IgA-IC-k hepatikus lebontása károsodott (33, 34). A csökkent IgA-clearance mögött a májsejteken és a Kupffer-sejteken levő kötőreceptorok szerkezeti változása, illetve számának csökkenése és lokalizációjának megváltozása egyaránt állhat, melyet az alkohol mellett vírus infekció májkárosító hatása is előidézhet (35, 36). Végül az IgAN és a májcirrózis közötti kapcsolat háttérben egyes betegeknél az alfa-1-antitripszin hiány, illetve az alfa-1-antitripszin bizonyos genetikai variánsa (AAT) is állhat (37, 38). Egy kollaborációban készült vizsgálatban az AAT variánsa szignifikánsan gyakoribb volt a szekunder, mint a primer IgAN-es betegekben (38). Klinikailag az IgA mezangiális lerakódása sokszor tünetmentes. A betegek nagy részében — akárcsak primer IgAN-ben — mindössze enyhe fokú proteinuria és hematuria észlelhető. Makrohematuria fellépése jóval ritkább, mint primer IgAN-ben. A vérnyomás ritkán emelkedik, ha azonban májcirrózisos betegben hipertóniát (HT) észlelünk, az mindig hepatikus IgAN fennállását valószínűsíti. Nagyon ritka a nefrózis szindróma megjelenése, melynek diagnózisát megnehezíti a májbetegség-okozta hipalbuminémia. Ritkán írták le veseelégtelenség (VE) kialakulását, melynek oka azonban a májbetegség gyorsabb progressziója is lehet (17).

A szérum IgA, főleg a pIgA emelkedését a betegek 77-91%-ában kimutatták, de a májcirrózisos, nem-vesebeteg egyének 50%-ában is nagyobb a szérum IgA-szintje. Az IgA1 és az IgA2 szintje egyaránt megnövekedhet, főleg azonban az IgA2-é nagyobb (17,

39). Különböző táplálkozási és bakteriális antigének elleni antitestek előfordulása is gyakori (17, 27). A májcirrózisos betegek közel 80%-ában mutathatók ki IgA-IC-k, főleg glomerulonefritisz együttes fennállása esetén (40, 41). A betegek egy része hipokomplementémiás, melynek oka nemcsak a fokozott lebomlás, hanem a májbetegség miatt bekövetkező csökkent termelődés is lehet (17, 23).

A hepaticus IgAN specifikus terápiája nem ismert.

Coeliakia és IgAN. A két betegség kapcsolatáról sokkal kevesebb megbízható információval rendelkezünk, mint hepaticus IgAN esetén. Néhány szerző coeliakiában vizsgálta az IgAN előfordulását, a legtöbben azonban IgAN-es betegekben kerestek coeliakiára utaló gliadin, retikulin és később endomízium elleni antitesteket, illetve duodenum biopsziával coeliakiára utaló szövettani elváltozásokat.

IgAN coeliakiában. Pasternack és mtsai bizonyítottan coeliakiás betegekben vizsgálták az IgA mezangiális lerakódását. Huszonöt, klinikailag aktív coeliakiás betegből 8-ban észlelték az IgAN típusos szövettani képét, az IgA-lerakódás kismennyiségű IgG és IgM együttes megjelenésével járt, C3-at azonban soha nem találtak a granulált típusú immunglobulin lerakódásának megfelelően (szemben a primer IgAN-nel). A betegek mindegyike klinikailag tünetmentes volt. A coeliakiás IgAN-es betegekben a szérum IgA, az IgA-típusú retikulin és gliadin elleni antitestek titere nagyobb volt, mint a nem-vesebeteg coeliakiásokban (42). Helin és mtsai 3 coeliakiás betegről számoltak be, akik vesebiopsziával igazolt IgAN-ben is szenvedtek (43). Svédországban 14366 coeliakiás vizsgálata során a vesebetegség összes típusának gyakoribb előfordulását észlelték (HR: 1,64-3,48), az IgAN gyakoriságát azonban külön nem analizálták (44). Állatkísérletben per os adott gluténnal vagy gliadinnal IgAN-t tudtak létrehozni (45). Ludvingsson és mtsai közleménye szerint coeliakiában gyakoribb a glomerulonefritisz bármelyik formájának előfordulása (46). Amore és mtsai vizsgálata szerint gliadin jelenlétében fokozódik az IgA-IC-k, illetve a szabad IgA-molekulák kötődése a mezangiális sejtekhez, mely az első lépcsője lehet a glomeruláris károsodásnak coeliakiában előforduló IgAN-ben (47).

Coeliakia IgAN-ben. Sokkal több közlemény foglalkozik az IgAN-ben előforduló coeliakiával. IgA-típusú anti-gliadin antitesteket az IgAN-es betegek 3-70%-ában észleltek (48-52), IgA-típusú anti-endomízium antitesteket ritkán, vagy egyáltalán nem találtak (52-54), ugyanakkor IgG1-típusú anti-endomízium antitest-pozitivitást figyeltek meg 36-ból 14 betegben (53). Az antitestek jelenléte azonban nem jelent coeliakiát (51, 52, 55); vékonybél, illetve duodenum biopsziával típusos coeliakiát nem, vagy csak

nagyon ritkán észleltek (44, 56-60). Ugyanakkor IgAN-es betegekben gluténmentes étrenddel a keringő IgA-IC-k mennyiségét csökkenteni tudták (57).

Ellentmondóak az adatok a coeliakia, a fokozott bélpermeabilitás és az IgAN kapcsolatáról (61-65). A legtöbb szerző IgAN-ben a bélpermeabilitás fokozódását észlelte. Egy klinikánkon történt vizsgálat során normál vesefunkciójú betegekben is előfordult a permeabilitás fokozódása, és az 5 év múlva megismételt vizsgálat szerint a kóros permeabilitás tartósan fennmaradt. Öt év elteltével a fokozott permeabilitású betegeknek szignifikánsan romlott a vesefunkciója (64).

A coeliakia és az IgAN közti patogenetikai kapcsolatot legtöbbször úgy képzelik el, hogy a gluten toxikus lektinként viselkedik, növeli a bélnyálkahártya permeabilitását és így elősegíti különböző táplálék antigének krónikus felszívódását. Az antigénekre adott lokális immunválasz IgA-IC-k keletkezéséhez vezet, melyek a keringésbe kerülve jutnak el és rakódnak le a glomerulusokba. Feltételezik, hogy a nagymennyiségben keletkező IgA szerkezete kóros, esetleg alulglükózilált. Egy további hipotézis szerint csak azokban a fokozott bélpermeabilitású IgAN-es betegekben lehet coeliakiát észlelni, akik genetikailag prediszponáltak rá; a közös kapcsolat a HLA-DQ-státusz lehetne (56). A teóriáknak számos elemét azonban nem sikerült igazolni, illetve a mai napig nem történtek nagy beteganyagban, korszerű módszerekkel és nagy körültekintéssel végzett vizsgálatok a coeliakia és az IgAN ok-okozati kapcsolatának igazolására.

CU és IgAN. A CU-ban szenvedő betegek mintegy 25%-ában különböző extraintesztinális tüneteket, illetve megbetegedést is észleltek (66), melyek között azonban mindössze néhány esetben ismertették IgAN párhuzamos előfordulását (67-69). Makdassy és mtsai 322 IgAN-es beteget vizsgáltak, és mindössze 1 betegben fordult elő CU (44). A szövettani kép megfelelt minden esetben a primer IgAN-ben leírt elváltozásoknak. Az IgAN klinikai képe tünetszegény volt, mérsékelt fokú proteinuriát és hematuriát írtak le a betegekben. Egy esetben a kolitisz kezelésére csökkentek a veseelváltozások és javult a vesefunkció (68).

Nincs direkt bizonyíték a két betegség közötti ok-okozati kapcsolatra. A vékonybél biopsziákban IgA-lerakódását nem észlelték (70). CU-ban nem az IgA, hanem az IgM, az IgG1 és az IgG3 szintje nő meg a keringésben (71). Ennek ellenére számos közös tulajdonságát leírták a két betegségnek: mindkettőben kimutathatók autoimmun vonások, a CD4-pozitív T-sejtek regulációs zavara, mely a B-sejtek hatásán keresztül

immunglobulin túlprodukcióval és következményes komplement aktivációval járhat. Az immunológiai szabályozó mechanizmusok zavara feltehetően a csontvelőben kezdődik.

CD és IgAN. A Crohn-betegek mintegy 20%-ában írtak le nefrológiai-urológiai komplikációkat, elsősorban húgyúti infekciót, vesekövességet, esetenként amiloidózist; az IgAN előfordulása azonban ritka (72-76). A két betegség együtt is kezdődhet, de a vesebetegség vagy a bélbetegség megelőzheti a másik betegség jelentkezését. Egy alkalommal egy ismert Crohn-betegben az IgAN félholdképződéssel járó ritka formája akut VE képében jelentkezett (73). A többi esetben a primer IgAN-ben látható gyakori szövettani elváltozásokat írták le. Klinikailag többnyire kapcsolat volt a CD akut exacerbációi és az IgAN tüneteinek fellángolása között (72, 76).

Nagyobb, CD-ben szenvedő populációban az IgAN előfordulásának gyakoriságát nem vizsgálták. A két betegség patogenetikai kapcsolatát a coeliakiánál leírtakhoz hasonlóan képzelik el leginkább, azaz a gyulladós bél fokozott permeabilitását valószínűsítik, mely antigének fokozott felszívódásával járhat. Feltételezik, hogy a mukóza mikroflórája a T-helper limfociták fokozott immunválaszt váltja ki, következményes IgA-túlprodukcióval (77, 78).

3.2. Kapcsolat a mikroalbuminuria és a krónikus gyulladós bélbetegségek között (I, VI, VII)

3.2.1. A krónikus gyulladós bélbetegségek aktivitásának megítélése

A krónikus gyulladós bélbetegségek (IBD) ismeretlen eredetű, remissziókkal és exacerbációkkal tarkított kórképek (79, 80). A mindennapi gyakorlatban e betegségek aktivitásának megítélése legtöbbször nem egyszerű. Néhány aktivitási index klinikai pontrendszeren alapul és szubjektív (80, 81). A Crohn's Disease Activity Index-et (CDAI) (4. táblázat) klinikai és laboratóriumi paramétereiből számoljuk; amennyiben értéke 150, vagy azt meghaladja, a betegséget aktívnak tekintjük (82).

4. táblázat: A Crohn's Disease Activity Index kiszámítása

Klinikai vagy laboratóriumi változók (pontszám)	Szorzó
Folyékony vagy laza székletek számának összege egy hét alatt	x2
Hasi fájdalom erőssége (0: nincs, 1: enyhe, 2: közepes, 3: súlyos) a hét minden napján	x5
Általános állapot (0: jó, 1: közepes, 2: gyenge, 3: nagyon gyenge, 4: nagyon rossz) a hét minden napján	x7
Komplikációk (mindegyik 1): <ul style="list-style-type: none"> • artritisz, artralgia • iritisz, uveitisz • erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, aftózus fekélyek • anális fisszura, fisztula, tályog • egyéb fisztulák • láz (>38C) az elmúlt héten 	x20
Opiát- vagy loperamid-szükségesség a hasmenés miatt (0: nem, 1: igen)	x30
Hasi terime (0: nincs, 2: kérdéses, 5: biztos)	x10
Normális hematokrit-érték (ffi: 47%, nő: 42%) és a jelen hematokrit-érték különbsége	x6
A szokásos testsúly és a jelen testsúly különbsége	x1

A Harvey-Bradshaw (H-B) index a CDAI egyszerűsített változata, klinikai paramétereken alapul, és a CD aktivitásának megítélésére alkalmazzuk (80-83). A módosított H-B aktivitási index (5. táblázat) nemcsak a CD-ben, de a CU-ban szenvedők betegség-aktivitásának megítélésére is alkalmazható. Amennyiben az index értéke legalább 4, a betegség aktív (84, 85).

5. táblázat: A módosított Harvey-Bradshaw aktivitási index kiszámítása

Klinikai változók Crohn-betegségben (pontszám)	Klinikai változók colitis ulcerosában (pontszám)
Folyékony vagy laza székletek száma egy nap alatt	Folyékony vagy laza székletek száma egy nap alatt
Hasi fájdalom erőssége (0: nincs, 1: enyhe, 2: közepes, 3: súlyos) a hét minden napján	Hasi fájdalom erőssége (0: nincs, 1: enyhe, 2: közepes, 3: súlyos) a hét minden napján
Általános állapot (0: jó, 1: közepes, 2: gyenge, 3: nagyon gyenge, 4: nagyon rossz)	Általános állapot (0: jó, 1: közepes, 2: gyenge, 3: nagyon gyenge, 4: nagyon rossz)
Komplikációk (mindegyik 1): <ul style="list-style-type: none"> • artritisz, artralgia • iritisz, uveitisz • léziók a bőrön vagy a szájban • anális fisszura, fisztula, tályog 	Komplikációk (mindegyik 1): <ul style="list-style-type: none"> • artritisz, artralgia • iritisz, uveitisz • léziók a bőrön vagy a szájban • anális fisszura, fisztula, tályog
Hasi terime (0: nincs, 1: kérdéses, 2: biztos, 3: biztos és nyomásérzékeny)	Végbélvérzés (0: nincs, 1: enyhe, 2: közepes, 3: súlyos)

A CU-ban használt klinikai aktivitási indexek egyike a kolitisz aktivitási index (CAI) (6. táblázat), csak klinikai paraméterekből származik. A betegség aktív, ha értéke legalább 6 (86).

6. táblázat: A kolitisz aktivitási index kiszámítása

Klinikai változók	Pontszám
Folyékony vagy híg széklet száma egy nap alatt: 0-2 3-4 5-6 7-9 10	0 1 2 3 4
Éjszakai hasmenés: Nincs Van	0 1
A széklet hány százalékában látszik vér? 0 <50 ≥50 100	0 1 2 3
Fennáll-e széklettartási nehezítettség? Nem Igen	0 1
Hasi fájdalom: Nincs Enyhe Közepes Súlyos	0 1 2 3
Általános állapot: Tökéletes Nagyon jó Jó Átlagos Rossz Nagyon rossz	0 1 2 3 4 5
Hasi érzékenység: Nincs Enyhe, helye meghatározható Enyhe, helye nem határozható meg Súlyos	0 1 2 3
Szükséges-e loperamid vagy opiát szedése a hasmenés miatt? Nem Igen	0 1

Objektív laboratóriumi mutatók az akut fázis proteinek (pl. a C-reaktív protein /CRP/) (87-93) és a vörösvérsejt süllyedés (We) (94, 95), melyek azonban a kifejezett aktivitású betegekben nem minden esetben növekednek párhuzamosan a betegség aktivitásával (80). A fehérvérsejtszámot (fvs) és néhány egyéb biomarkert (neopterin, eikozanoidok, β -2 mikroglobulin, antineutrofil citoplazmatikus antitest /ANCA/, anti-Saccharomyces cerevisiae antitest /ASCA/), valamint néhány citokint és citokin receptort (interleukin /IL/-1, IL-2R α , IL-6, IL-8, tumor nekrozis faktor alfa /TNF- α / és TNF- α receptor, ICAM-1, VCAM és E-szelektin) szintén tanulmányoztak az IBD-vel kapcsolatban. Egyik biomarker sem bizonyult azonban eléggé érzékenynek az IBD betegség-aktivitásának megítélésében (96). A széklet biomarkerek (kalprotektin, laktoferrin, dimerikus M2-piruvát kináz) hasznosnak bizonyultak az organikus és a funkcionális kórképek elkülönítésében, valamint a CD és CU betegség-aktivitásának megítélésében. Közülük a kalprotektin a legtöbbet vizsgált és a legérzékenyebb biomarker (97-99). A „gold standard” módszernek az endoszkópos és a radiológiai vizsgálatok számítanak, ezek azonban invazívak és csak a kifejezetten aktív esetekben diagnosztikusak. A jelzett indiummal történő leukocitaszcintigráfia összefüggést mutat a betegség aktivitásával, de ez a módszer költséges, sugárterheléssel jár és időigényes (80, 81).

3.2.2. A krónikus gyulladós bélbetegségek és a mikroalbuminuria

Korábbi tanulmányok beszámolnak arról, hogy az immunturbidimetriás módszerrel (IT) mért vizeletalbumin-ürítés hasznos és egyszerű módszer IBD-ben a betegség aktivitásának felmérésére (80, 81).

3.2.3. Az albuminuria kialakulása

Fiziológiás körülmények között naponta kb. 37000 mg szérum albumin jut el a glomerulusokhoz, melyből 1,3 g filtrálódik, és csupán néhány mg mérhető IT-vel a vizeletben (ebben az esetben normalalbuminuriáról beszélünk: a vizeletalbumin-ürítés <30 mg/nap). A filtrálódott albumin nagy része a proximális tubulusokban aminosavakra bomlik és reabszorbeálódik, kis része a lizoszomális enzimemésztés végtermékeként, 10 kD-nál kisebb fragmentumok formájában ürül a vizelettel (100, 101). Kóros esetben a vizelettel ürülő albumin mennyisége nagyobb (mikroalbuminuria /MAU/: a vizeletalbumin-ürítés 30-300 mg/nap vagy makroalbuminuria: a vizeletalbumin-ürítés >300 mg/nap).

3.2.4. A nagyteljesítményű folyadékkromatográfia szerepe

A vizeletben lévő albuminnak több formája van (102). Hagyományos immunológiai módszerekkel (amilyen az IT is) az intakt (immunkémiaiilag reaktív albumin), a 12 kD-nál nagyobb albumin fragmentumok és a polimer albumin aggregátumok mutathatóak ki (100). Az immunkémiaiilag inaktív albumin polipeptid láncokból áll, melyeket diszulfid-hidak kapcsolnak össze (100, 102). Comper és mtsai 2003-ban alkalmazták először az ún. nagyteljesítményű folyadékkromatográfiát (HPLC), mely méretük alapján képes a különböző molekulákat elkülöníteni, és nemcsak az immunkémiaiilag reaktív, hanem a nem-reaktív (együtt adják a teljes albumin mennyiséget) forma mennyiségének mérésére is szolgál (103). A HPLC alkalmazásával diabetes mellitusban (DM) szenvedő normalbuminuriás és MAU-s betegek vizeletében 2-3-szor nagyobb mennyiségű albumint mértek, mint amikor ugyanezen betegeknél az immunológiai módszereket használták (103). Az AusDiab-tanulmányban a HPLC-t használva szignifikánsan nagyobb albuminürítést mutattak ki egészségesekben is (104). A HOPE-tanulmányban a kardiovaszkuláris betegségek szempontjából nagy rizikójú betegek vizeletalbumin-ürítését HPLC-módszerrel értékelték újra (105).

3.3. Kapcsolat a mikroalbuminuria és a kolorektális daganatok között (VIII)

A MAU számos kórkép kialakulásában kockázati tényezőnek számít. A diabéteszes nefropátia korai markere (106), diabéteszes és nem-diabéteszes népességben az ateroszklerózis (107) és a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás (100, 108-110) jelzője. Több tanulmány szerint nem-diabéteszesekben is az ösztörtalitás mutatója (110-112). Az akut fázis válaszok jelzője, így IBD-ben is kimutatható (80, 81, **I, VI, VII**).

Több vizsgálat szerint a MAU malignus betegségekben is gyakoribb (113, 114). Összefüggést találtak a MAU és a karcinoma jelenléte között vese- (113, 115), húgyhólyag- (113), és tüdőrákban (113, 116, 117), valamint Hodgkin- és nem-Hodgkin-limfómában (118-121). Az összefüggés nem volt kimutatható kolorektális és prosztataraákban (113). Emlőrákban az eredmények megoszlanak (113, 122). Néhány tanulmány azt mutatja, hogy a MAU mértéke összefüggést mutat a betegek túlélésével (115, 122-124), valamint a terápia hatékonyságával (125), bizonyos daganatokban pedig a malignus betegség kiterjedésével is (114, 116).

A MAU kialakulásának mechanizmusa malignus betegségekben nem pontosan tisztázott (114). Malignus kórképekhez gyakran társul a glomerulusok hisztopatológiai károsodása (126-128). Elektronmikroszkópos és immunhisztokémiai vizsgálatok tumorantigének és

IC-k lerakódását mutatják a GBM-ben (116, 129, 130). Feltehetőleg a tumorsejtek okozta citokin-termelés eredményezi a glomeruláris permeabilitás fokozását és a filtrált albumin csökkent tubuláris reabszorpcióját, amelyek az albuminuria kialakulásához vezetnek (116, 131).

3.4. Kapcsolat a görögdinnyegyomor és a krónikus veseelégtelenség között (IX)

A görögdinnyegyomor (gastric antral vascular ectasia, GAVE) a felső gasztrointesztinális vérzések ritka oka, a kísérmalformációk egyike. Jelentőségét az adja, hogy a leggyakrabban antrális lokalizációjú lézióból okkult krónikus, illetve súlyos akut vérzés származhat (132). Első említése 1953-ból Rider és mtsaitól származik (133), akik gyomorvérzés háttérében egy veno-kapilláris értágulattal járó gasztritiszt találtak. Elnevezése 1984-ből Jabbari és mtsaitól ered (132), és az elváltozás klasszikus endoszkópos képére utal.

3.4.1. A kórkép előfordulása

Pontos előfordulási gyakorisága ismeretlen; nagy endoszkópos beteganyagban 0,3%-nak (132), nem-varix eredetű felső gasztrointesztinális vérzők között 4%-nak becsülik (134). Leggyakrabban májcirrózisos betegekben fordul elő (az összes GAVE 30%-a) (135). A nem-cirrózisos betegek 62%-a valamilyen autoimmun kórképben szenved [leggyakoribb szklerodaktília (136, **XI**) és Raynaud-fenomén mellett (137), de leírták kialakulását hipotireózis, primer biliáris cirrózis, Sjögren-szindróma, Addison-kór (138) és szarkoidózis talaján is (133)]. Ritkább társuló kórképek a DM (137), a csontvelő transzplantáció utáni állapot (139), az iszkémiás szívbetegség, a HT, a szívbillentyű betegségek, a familiáris mediterrán láz (138), az akut mieloid leukémia (140), a monoklonális gammopátia, a krónikus obstruktív tüdőbetegségek, a tumorok, a Parkinson-kór (133) és az Alzheimer-kór (141). Navab és mtsai 1989-ben hívták fel a figyelmet arra, hogy a krónikus vesebeteggekben is gyakrabban fordul elő a GAVE (142). Több közlemény szól arról, hogy nemcsak a kísérmalformációk (teleangiectáziák /TA/) speciális formája, a GAVE, hanem az izoláltan jelentkező TA-k is gyakrabban fordulnak elő krónikus vesebeteggekben, illetve az ezekből származó vérzések súlyosabbak, az újravérzések gyakoribbak, kezelésük nehezebb az átlagpopulációban előfordulókhöz képest (142-145).

3.4.2. A kórkép kialakulása

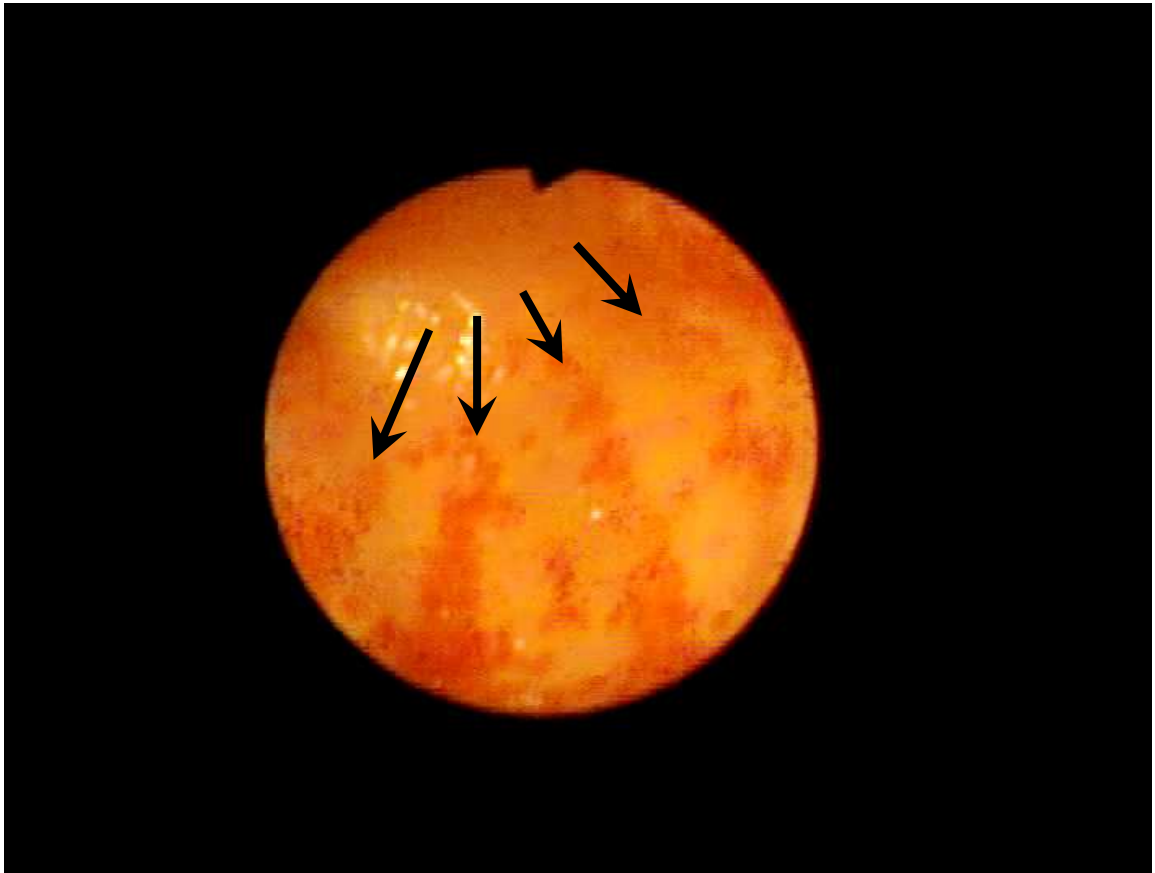
Kiváltó oka ismeretlen, a feltételezett tényezők közül a májcirrózis gyakori társulása miatt leggyakrabban talán a portális hipertenzió (PH) szerepét vizsgálták. A vizsgálatok során azonban kiderült, hogy a GAVE súlyossága nem függ össze a PH nagyságával, illetve annak csökkentése nem javítja a GAVE endoszkópos képét, így kórélettani szerepe ebben a kórképben kizárható volt (146, 147). Megfigyelték azonban azt, hogy néhány esetben májtranszplantációt követően teljesen megszűnt a GAVE (135), illetve azoknál a cirrózisos betegeknél, akiknél inkább a májfunkciós eltérések domináltak, gyakrabban volt megfigyelhető a GAVE társulása, mint azoknál, akiknél inkább a PH uralta a képet (148). Néhány közlemény ezekben a betegeknél feltételezi az aklórhidria, az alacsony pepszinogén, illetve a vazodilatatív gasztrin és prosztaglandin E2 magasabb szintjének, valamint az antrális neuroendokrin sejtek proliferációjának szerepét (137, 146, 149, 150). Fontos tényező lehet még a mechanikus stressz, melynek következtében az antrális mukóza a pyloruson át a bulbusba türemkedik. Ennek hatására a nyálkahártyán hosszanti redők jönnek létre, és másodlagosan kialakulnak a GAVE-ra jellemző szövettani eltérések (146).

3.4.3. Klinikai kép

A klinikai kép jellegzetes: a legtöbb beteg 45 év feletti, a korábban felsorolt alapbetegségek egyikével, ismeretlen etiológiájú, elhúzódó vashiányos vérszegénységgel, okkult krónikus, vagy súlyos akut felső gasztrointesztinális vérzéssel. A nem-cirrózisos betegek többsége nő (71%), átlagéletkoruk 73 év, a cirrózisos betegek többsége férfi (75%), átlagéletkoruk 65 év (137, 151).

3.4.4. Kórisme

Az endoszkópos kép jellegzetes és a kórkép két formáját különíti el. A klasszikus forma (5. ábra) esetén az antrum disztális részéből kiinduló, a pylorus felé konvergáló, kifejezetten vörös, lapos, vagy kiemelkedő hosszanti csíkok figyelhetőek meg, melyek szemmel láthatóan tágult, kanyargós kiserekből állnak (132).



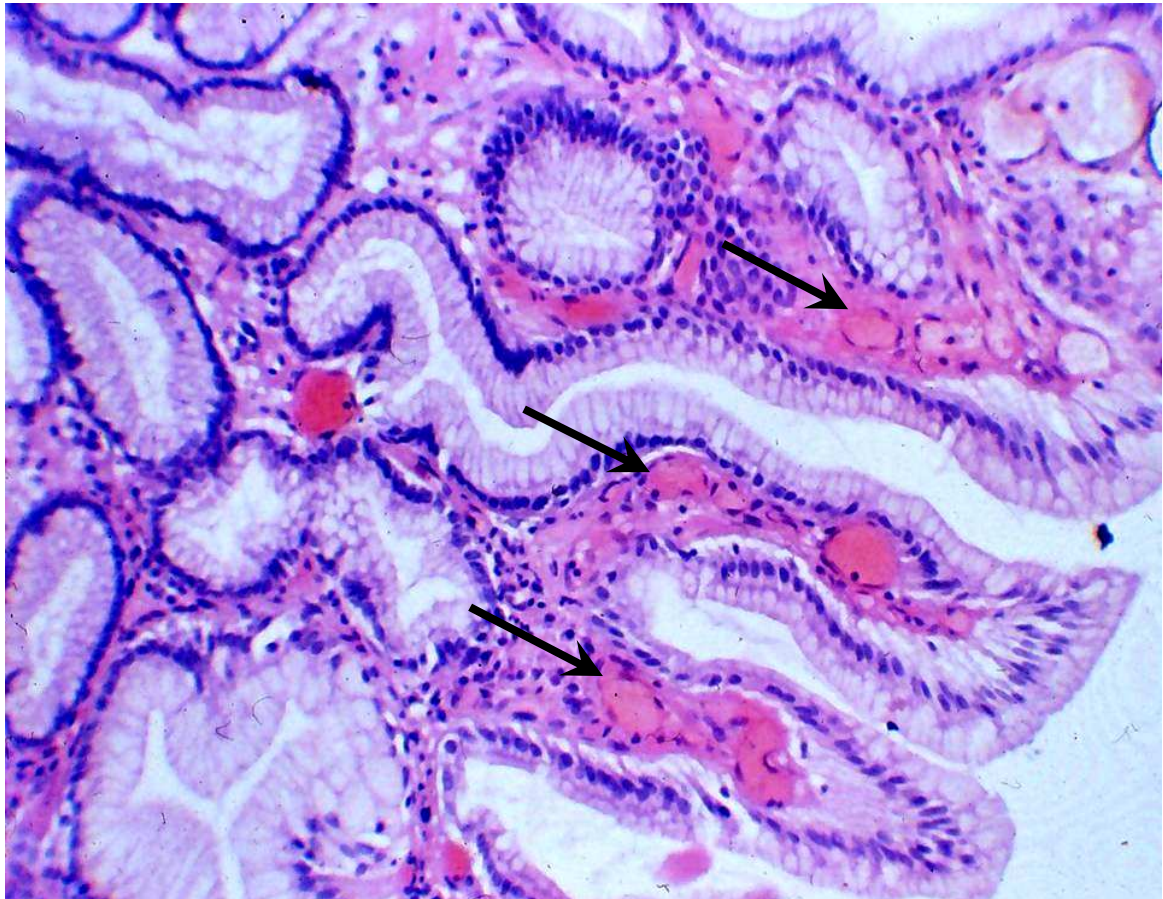
5. ábra: A görögdinnyegyomor klasszikus formájának endoszkópos képe
(a nyilak a tágult kiserekből álló hosszanti csíkokat mutatják)

A másik formát diffúz antrális vaszkuláris ektáziának (DAVE) (6. ábra) hívjuk; ebben az esetben a vörös nyálkahártya lézió az antrumban diffúzan helyezkedik el, melynek elkülönítése az antrum gastritistől nem mindig egyszerű (152).



6. ábra: A görögdinnyegyomor diffúz formájának endoszkópos képe
(a nyilak a diffúzan elhelyezkedő, tágult kiserekekből álló léziót mutatják)

Leggyakrabban izoláltan az antrumban látjuk, de előfordulhat a cardia körül is (153). A szövettani vizsgálat során tágult kapillárisokat találunk fokális trombózissal, tágult szubmukózos vénás hálózat és a lamina propria fibromuszkuláris hiperpláziája mellett (7. ábra).



7. ábra: A görödinnyegyomor szövettani képe

(Hematoxilin-eozin festés, 400x)

(Dr. László Terézia anyagából)

(a nyilak a felületesen elhelyezkedő tágult kapillárisokat mutatják)

A hisztopatológiai vizsgálat azonban sokszor álnegatív eredményt ad (132). Diagnosztikájában ritkábban push enteroszkópiát (154), kapszula endoszkópiát (155), illetve kiegészítő módszerként endoszkópos ultrahang (UH) vizsgálatot és komputertomográfiát (CT) is használnak (156).

3.4.5. A kórkép elkülönítése

Elkülönítése a portális hipertenzív gastropátiától (PHG) sokszor nehéz. A PHG cirrózishoz társul, a nyálkahártya vörös színű elváltozása főleg a fundus és a corpus területén figyelhető meg (148). Azokban a betegekben, akikben a GAVE cirrózis mellett alakul ki, általában súlyosabb fokú a májbetegség, és nagyobb a vérvesztés, mint PHG esetén. Az elkülönítés fontosságát az hangsúlyozza, hogy míg a GAVE nitrátra és béta-

blokkoló kezelésre nem reagál (nem függ a PH mértékétől), addig ez a kezelés a PHG terápiájának alappillére (151).

3.4.6. A kórkép kezelése

A kezelési lehetőségek sokrétűek.

3.4.6.1. Gyógyszeres kezelés

A vashiányt vaspótlással, a súlyos fokú vérszegénységet vértranszfúziók adásával igyekszünk mérsékelni (157).

Korai közlemények a kortikoszteroidokat a GAVE kezelésének kedvelt terápiás lehetőségeként értékelik (132, 158). A szteroidok hatásmechanizmusa nem teljesen tisztázott, feltehetőleg fokozzák az erek vazokonstriktív hatásokkal szembeni érzékenységét (159), vagy pedig csökkentik az erek fragilitását (132). A későbbi, néhány esetről beszámoló közlemények megoszlanak a szteroid-kezelés hatásosságát illetően: egy esetben írtak arról, hogy szisztémás szklerózisos betegeknél intravénás szteroidot és ciklofoszfamidot adva a GAVE teljes regressziója következett be (160), mások a szert hatástalannak találták (161). A szteroid-kezelés súlyos mellékhatásai tovább növelik a kételyt annak tartós alkalmazhatóságáról (138).

Több közlemény olvasható az ösztrogén-progeszteron-készítmények (ÖPK) hatásosságáról (162, 163, **X**). Úgy tűnik, hogy sok esetben jelentősen csökkentik a vérvesztést, de a GAVE endoszkópos képét nem szüntetik meg. Hosszútávú alkalmazásuk során súlyos mellékhatások is létrejöhetnek, pl. ginekomasztia, metrorrágia, folyadékretenció, trombózis (143, 164).

Két esettanulmány szól cirrózisos betegekben a tranexámsav alkalmazásáról (165, 166), mely a vértranszfúziós igényt jelentősen csökkentette, de a GAVE endoszkópos képét nem szüntette meg. Jelentős mellékhatások alakulhatnak ki azonban a szer alkalmazásakor: tüdőembóliáról és vénás retinopátiáról számoltak be (167).

A szomatosztatin-analóg oktreotid gátolja az angiogenezist. A kisszámú közlések egyike a szert hatásosnak találta a vértranszfúziós igény csökkentésében (168), míg más közlemény annak hatástalanságáról számolt be (169).

A talidomid sikeres hatásáról egy esetben olvashatunk, ahol a beteg vértranszfúziós igénye a készítmény alkalmazását követően teljesen megszűnt (170).

Néhány közlés áll rendelkezésre az alfa-interferon (171), a kalcitonin (172) és a szerotonin-antagonista ciproheptadin sikeres kipróbálásáról. Ez utóbbi nemcsak a vérzést csökkentette, de a GAVE endoszkópos képét is javította (173).

Az alapbetegség kezelése javíthatja a GAVE endoszkópos képét (135, 160), de arra is van példa, hogy remisszióban lévő betegnél a GAVE kiújult (174).

3.4.6.2. Endoszkópos kezelés

Az endoszkópos kezelési lehetőségek közül legjobban az argonplazma koaguláció (APC) vált be (175, 176). Általában több kezelésre van szükség (156, 169, 177, 178), mely gyakran csökkenti a vértranszfúziós igényt, és a GAVE endoszkópos képének megszűnéséhez is vezethet (179). Beszámoltak azonban arról is, hogy a kezelés elhagyása után a lézió kiújulhat (180).

A GAVE kezelésében sokan a Nd-YAG-lézer koagulációt alkalmazták. Az esetek jelentős részében a több ülésben (156, 169, 177, 178) történő kezelés kifejezetten csökkentette a transzfúziós igényt, és egyes esetekben a GAVE teljes regressziójához is vezetett (135, 174). Mások leírták, hogy a kezelés alkalmazása nem érte el a várt hatást (181). A módszer mellékhatásaként perforáció jelentkezhetsz (182), az ismételt kezelések szövődményeként hiperplasztikus polipok (183) és gyomorrák (184) kialakulását is leírták. Összehasonlítva az APC-vel elmondható, hogy az argongáz alkalmazása olcsóbb, mobilisabb, kevesebb mellékhatással járó eljárás (138).

Kevesebb közlemény számol be a bipoláris/multipoláris elektrokoaguláció (185, 186), az abszolút alkohollal és a polidokanollal végzett szkleroterápia (187, 188), a krioterápia (189), a mukóza rezekció (190) és a ligációs kezelés (191) hatásosságáról.

3.4.6.3. Sebészi kezelés

Végső esetben szóbajön a nagy morbiditású és mortalitású sebészeti antrektómia (192, 193).

Egy-egy közlés említi a totál gasztrektómia (194), a Billroth II-rezekció (195), a Roux-kacs (196) és a vagotómia (197) alkalmazását ebben a kórképben.

Egy esetben májtranszplantációt (135), illetve egy-egy esetben portokavális shunt-műtétet (178), valamint transzjuguláris intrahepatikus portoszisztémás shunt-műtétet (198) követően megszűnt a GAVE.

4. MIKROALBUMINURIA KRÓNIKUS GYULLADÁSOS

BÉLBETEGSÉGEKBEN (I, VI, VII)

4.1. Célkitűzés

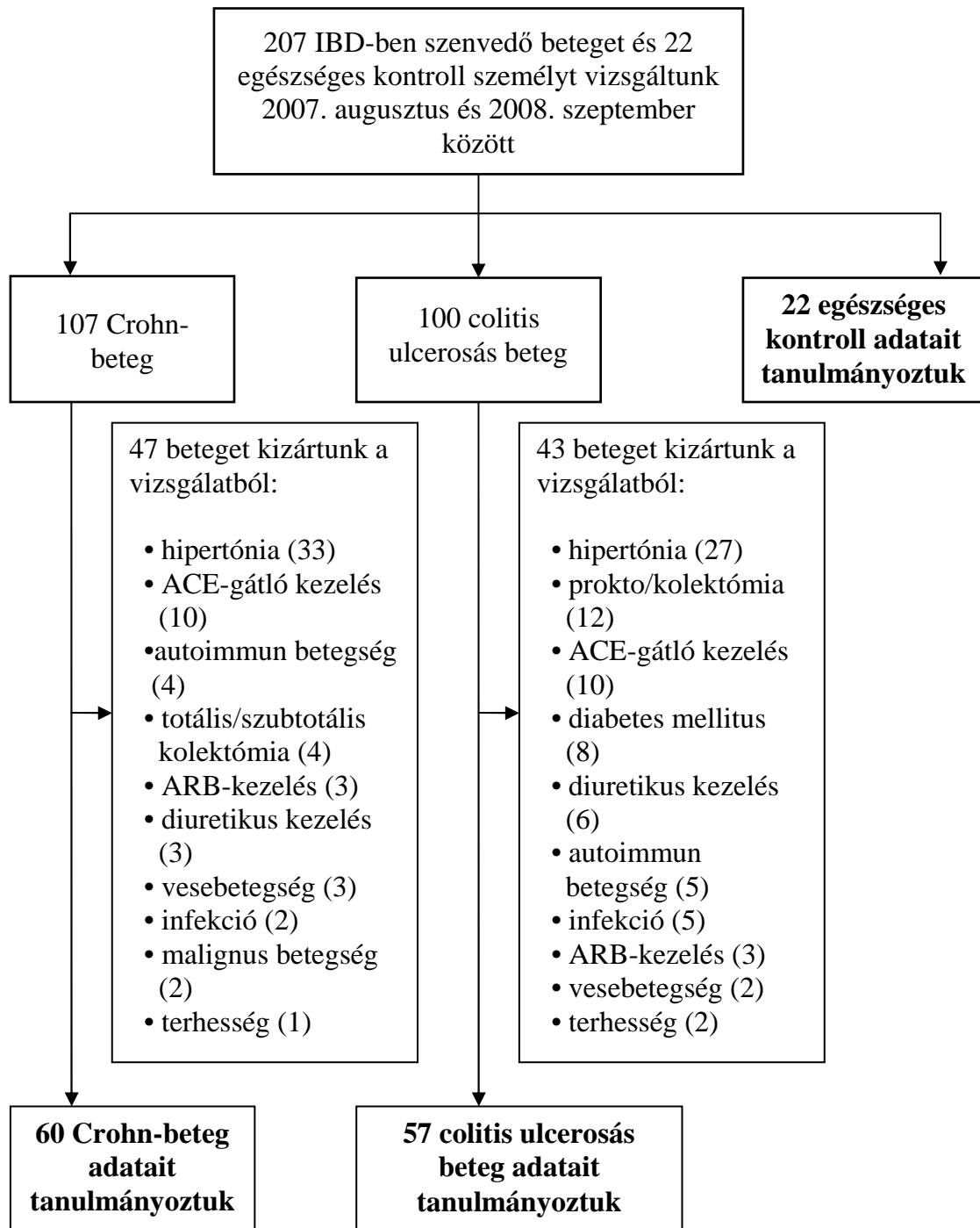
Áttekintve a szakirodalmi adatokat azt találtuk, hogy HPLC-módszer alkalmazásával még nem történt albuminuria mérés IBD-ben szenvedő betegekben.

Célunk az volt, hogy a HPLC-vel és az IT-vel meghatározott albuminuriát összehasonlítsunk az IBD két betegcsoportjában (CD, CU), és összefüggést keressünk köztük és a betegség klinikai aktivitása között.

4.2. Betegek és módszerek

4.2.1. Betegek és laboratóriumi paraméterek

207 ambuláns beteg (107 CD, 100 CU) vizsgálatát végeztük a PTE ÁOK II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nefrológiai Centrumban, valamint a PTE ÁOK III. sz. Belgyógyászati Klinika és Családorvosi Intézetben 2007. augusztus és 2008. szeptember között. Az IBD diagnózisa megelőző endoszkópos és hisztológiai vizsgálatokon alapult. A vizsgálatból kizártuk azokat a betegeket, akik DM-ben, HT-ban, vesebetegségben, végstádiumú májbetegségben, malignus betegségben, autoimmun betegségben, akut kórképekben, mint pl. szepszisben szenvedtek, vagy akut traumán, égésen estek át, valamilyen fertőzésük zajlott, perifériás, cerebrális vagy kardiovaszkuláris akut iszkémiás károsodásuk volt, terhesek voltak vagy menstruáltak, dohányoztak, 80 évnél idősebbek voltak, nem-szteroid gyulladásgátlókat (kivéve az 5-aminoszalicilsav /5-ASA/ készítményeket), diuretikumokat, angiotenzin-konvertáló-enzim (ACE) gátlókat, vagy angiotenzin II-receptor-blokkolókat (ARB) szedtek, mivel ezen állapotok és szerek befolyásolhatják a vizeletalbumin-ürítést (80, 81, 96). A totális vagy szubtotális kolektómián átesett betegeket szintén kizártuk. Így végül 60 CD-ben és 57 CU-ban szenvedő beteg keresztmetszeti vizsgálatára került sor, akik az IBD-ben használt szokványos kezelést (5-ASA szerek /meszalazin, szulfaszalazin/, budezonid, metilprednizolon, azatioprin) kapták. Kontrollként 22 egészséges orvostanhallgató és egészségügyi dolgozó vizeletét vizsgáltuk (8. ábra).



8. ábra: Betegbeválasztás

ACE: angiotenzin-konvertáló-enzim; ARB: angiotenzin II-receptor-blokkoló; IBD: krónikus gyulladáshos bélbetegség; (): betegek száma.

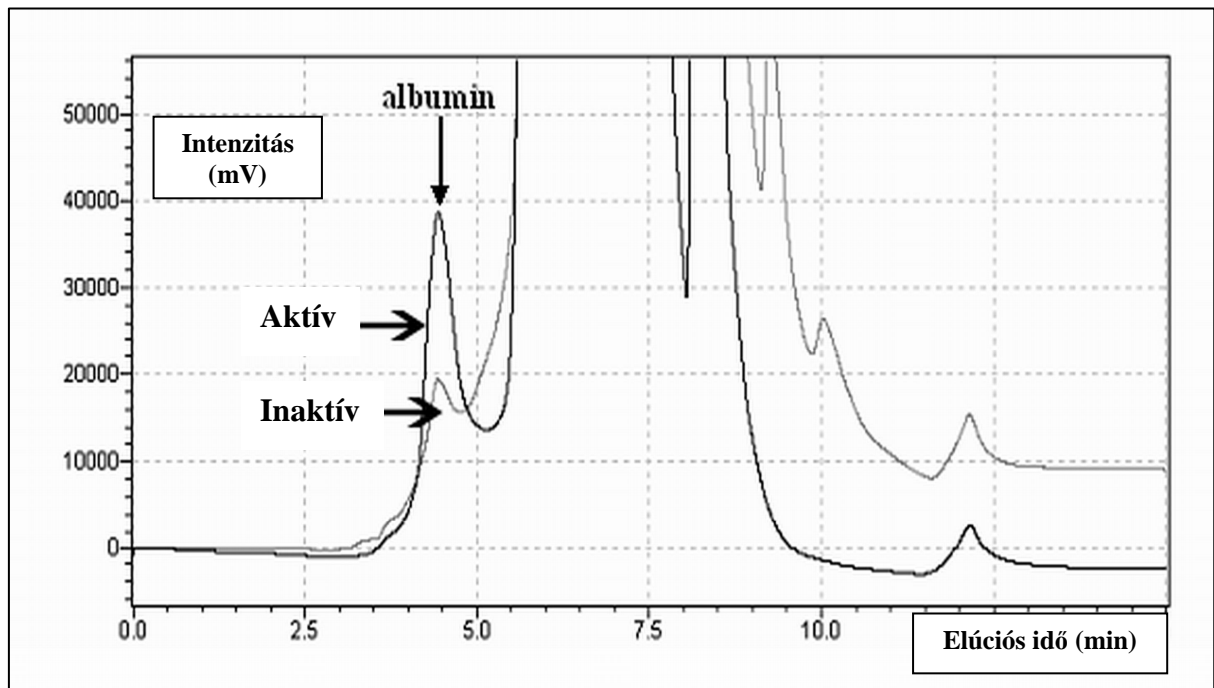
Néhány beteg több kizárási kritériumnak is megfelelt.

A betegség klinikai aktivitását a módosított H-B aktivitási index (84, 85) és a CDAI vagy CAI (82, 86) használatával mértük. A betegek ambuláns megjelenése során rutin laboratóriumi szérumszinteket (nátrium, kálium, kalcium, foszfát, bilirubin, karbamid-nitrogén /CN/, kreatinin, össz-koleszterin, LDL-, HDL-koleszterin, triglicerid /TG/, GOT, GPT, ALP, LDH, GGT, amiláz, összfehérje, albumin, nagyérzékenységű C-reaktív protein /hs-CRP/, vas, transferrin, transferrin-szaturáció, ferritin, B12-vitamin, folsav, protrombin, teljes vérkép, We, ANCA, ASCA) és vizelet-vizsgálatokra került sor. Az albuminuria-meghatározáshoz a legjobb módszer a 24 órán át gyűjtött vizelet vizsgálata lenne, de ez nehézkes, a gyűjtési pontatlanság miatt sokszor nem megbízható, ezért a különböző tanulmányok a reggeli első vizeletből mért albumin-kreatinin hányadost (ACR) praktikus és használható alternatívának javasolják (102, 199). A rutin laboratóriumi és a vizelet IT-vizsgálatokat a PTE Laboratóriumi Medicina Intézete végezte. A vizelet HPLC-vizsgálatokat klinikánk laboratóriumában végeztük el. A vizelet kreatinin-szintet Jaffé-módszerrel határoztuk meg (200). A vizsgálat a PTE ÁOK Etikai Bizottságának engedélyével történt, a vizsgálatban résztvevő egyének beleegyező nyilatkozatot tölthettek ki.

4.2.2. Vizeletalbumin-meghatározás

A betegek és az egészséges kontrollok reggeli első vizeletéből származó mintát rázás és centrifugálás után (2500 G, 10 perc) -80°C-on fagyaszttva tároltuk és 2 héten belül analizáltuk. A vizeletalbumin mennyiségét IT- (80, 81) módszerrel (Roche/Hitachi Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Németország) Roche/Hitachi 812 Modular P analizátort használva (szenzitivitás: 3 mg/l), valamint HPLC-módszerrel (Shimadzu SPD 10 AVvp, Shimadzu Corp., Japán) AccuminTM kittet (201) (Accumin Diagnostics Inc., New York, NY, USA, szenzitivitás: 3 mg/l) használva határoztuk meg. Az AccuminTM kit méretkizárásos kromatográfián alapul, egy Zorbax Bio-Series GF 250 kromatográfiás oszlopot és egy Zorbax Diol előoszlopot tartalmaz (mindkettő az Agilent Technologies In., Santa Clara, CA, USA terméke). A mobilfázis PBS (phosphate buffered saline, pH=6,93) puffer volt. Huszonöt µl centrifugált vizeletet használtunk, a mintákat duplikátumban határoztuk meg. Az idő-program: 6 percig 0,5 ml/perc áramlási sebesség, majd 2 ml/perc és mosás 6,5-11,5 perc között. Ezt követően az áramlási sebesség lineárisan 0,5 perc alatt 0,5 ml/percre csökkent, amíg elértük a lineáris alapvonalat. Az albumin retenció idejét minden nap meghatároztuk és 4,5 és 5,2 perc közötti értékek adódtak a gyártó előírásainak megfelelő használat mellett. A HPLC-módszer a molekulákat méret alapján

választja el, az albumin koncentrációját 214 nm-es hullámhosszon, UV-abszorpciója alapján méri (9. ábra).



9. ábra: Vizelet minták HPLC-kromatogramjai ugyanazon Crohn-beteg aktív és inaktív betegség-periódusából

Fekete vonal (—): kromatogram a Crohn-beteg aktív betegség-periódusából (CDAI: 210; módosított H-B aktivitási index: 7; HPLC-ACR: 19,5 mg/mmol; IT-ACR: 5,4 mg/mmol); szürke vonal (—): kromatogram a Crohn-beteg inaktív betegség-periódusából (CDAI: 30; módosított H-B aktivitási index: 0; HPLC-ACR: 3,4 mg/mmol; IT-ACR: 0,4 mg/mmol).

4.2.3. Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzéshez SPSS 13.0 (SPSS In., IE, USA) software-t használtunk. Az adatok eloszlását nem-paraméteres tesztekkel vizsgáltuk. Az aktív és inaktív csoportok normál eloszlású adatait t-próbával hasonlítottuk össze. A nem-normál eloszlású értékeket Mann-Whitney U teszttel hasonlítottuk össze. Több csoport összehasonlítása esetén ANOVA és post-hoc (normál eloszlás esetén) vagy Kruskal-Wallis és Mann-Whitney U (nem-normál eloszlás esetén) tesztekkel használtunk. A cut-off értékek meghatározására az ún. receiver operating characteristics (ROC) görbét és a Youden indexet [maximum (specifitás + szenzitivitás)-1] használtuk. Nem-parametrikus korreláció és lineáris regresszió-analízis segítségével vizsgáltuk a vizeletalbumin-ürítés és a klinikai paraméterek közti összefüggéseket.

4.3. Eredmények

4.3.1. Klinikai jellemzők

Vizsgálatunk során nem találtunk szignifikáns különbséget a CD-ben és a CU-ban szenvedő betegek között a betegség-fennállás időtartama, valamint a módosított H-B aktivitási index (mely CD-ben és CU-ban is használható) által meghatározott betegség-aktivitás tekintetében. CD-ben szenvedőkben a We és a trombocitaszám (tct) szignifikánsan nagyobb volt, mint a CU-ban szenvedőkben ($p < 0,05$) (7. és 8. táblázat). A betegek Montreali klasszifikáció szerinti beosztását a 9. táblázat, a kezelésüket a 10. táblázat tartalmazza.

7. táblázat: A betegek és a kontrollok klinikai jellemzői

	Kontroll (n=22)	Crohn-betegek (n=60)	Colitis ulcerosások (n=57)
Kor (év)	38,4±2,8	37,3±1,65	42,0±1,7
Nem (férfi/nő)	13/9	26/34	27/30
Betegség-fennállás időtartama (év)	-	7 (3-11)	7 (4-12)
Becsült glomeruláris filtrációs ráta [†] (ml/perc)	n.e.	96,5±3,0	94,1±2,6
Szérum ferritin (µg/l)	n.e.	56 (21-111)	65 (32-96)
Nagyérzékenységi C-reaktív protein (mg/l)	n.e.	4,80 (1,45-8,48)	3,60 (1,50-9,20)
Vörösvérsejt süllyedés (mm/óra)	n.e.	21 (10-36)	13 (6-24) ^a
Fehérvérsejtszám (G/l)	n.e.	6,98 (5,63-9,36)	6,36 (5,06-7,95)
Hemoglobin (g/l)	n.e.	135±2	139±2
Trombocitaszám	n.e.	327,0±12,7	274,4±10,5 ^a

^a: p<0,05 vs. Crohn-betegek; n.e.: adat nem érhető el; [†]: Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula.

Az adatokat az eloszlás függvényében átlag ± SEM vagy medián (25-75 percentilis) alakban tüntettük fel.

8. táblázat: A betegek aktivitási indexei

	Kontroll (n=22)	Crohn-betegek (n=60)	Colitis ulcerosások (n=57)
Aktivitási indexek			
- CDAI	-	108±13	-
- CAI	-	-	2,8±0,4
- Módosított Harvey- Bradshaw aktivitási index	-	3 (1-7)	2 (0-5)

CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CAI: kolitisz aktivitási index.

Az adatokat az eloszlás függvényében átlag ± SEM vagy medián (25-75 percentilis) alakban tüntettük fel.

9. táblázat: A betegek Montreali klasszifikáció szerinti beosztása

	Kontroll (n=22)	Crohn-betegek (n=60)	Colitis ulcerosások (n=57)
Montreali klasszifikáció			
-Betegség-lokalizáció a diagnóziskor			
L1	-	13 (22%)	-
L1+L4	-	0	-
L2	-	11 (18%)	-
L2+L4	-	2 (3%)	-
L3	-	31 (52%)	-
L3+L4	-	3 (5%)	-
E1	-	-	7 (12%)
E2	-	-	20 (35%)
E3	-	-	30 (53%)
-Betegség-viselkedés a diagnóziskor			
B1	-	43 (72%)	-
B1+p	-	2 (3%)	-
B2	-	8 (13%)	-
B2+p	-	0	-
B3	-	7 (12%)	-
B3+p	-	0	-

L1: ileális; L2: kolikus; L3: ileokolikus; L4: felső gasztrointesztinális; B1: nem-strikuráló, nem-penetráló; B2: strikturáló; B3: penetráló; p: perianális; E1: proktitisz; E2: leszálló vastagbél lokalizációjú; E3: kiterjedt.

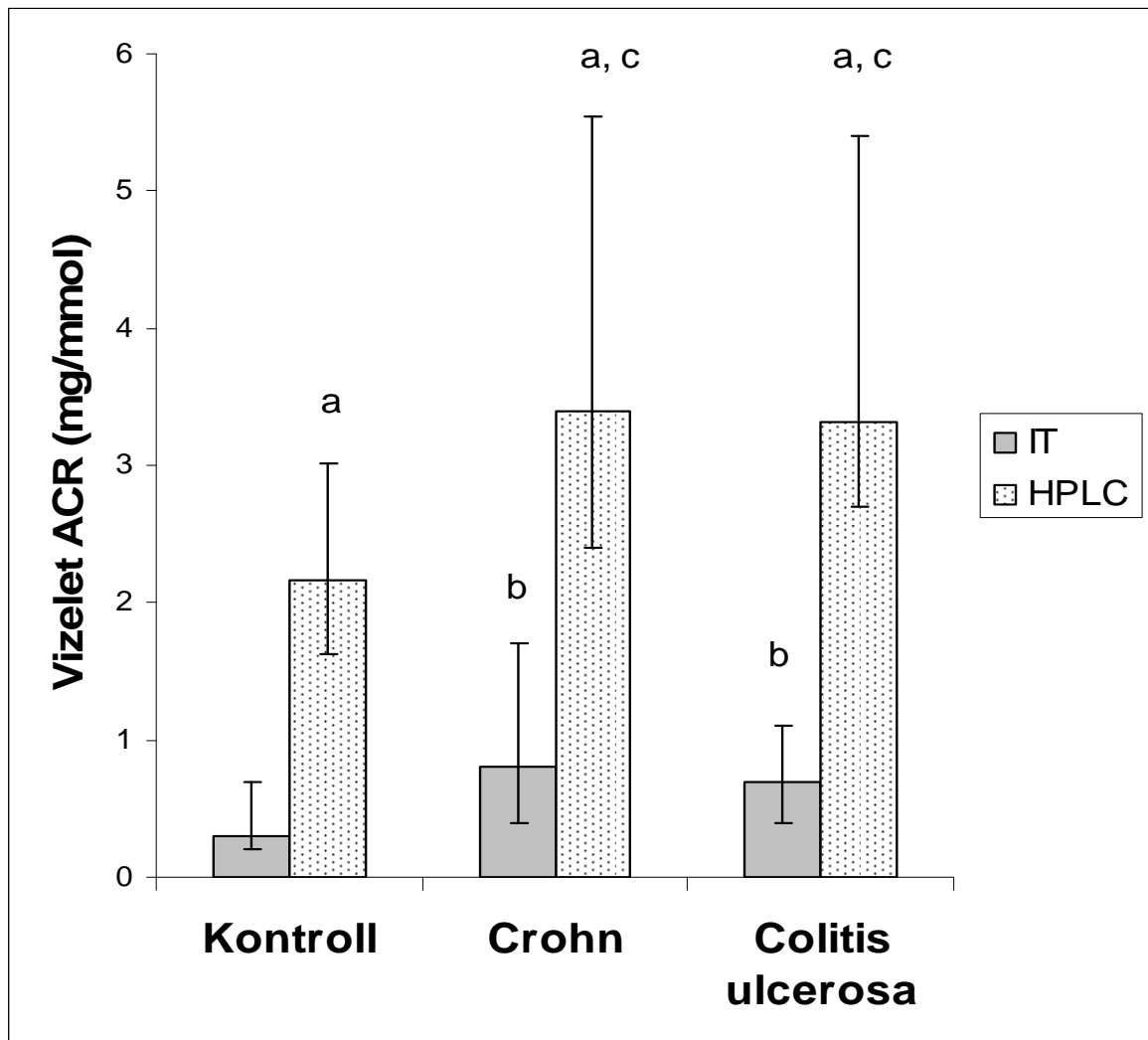
10. táblázat: A betegek kezelése

	Kontroll (n=22)	Crohn-betegek (n=60)	Colitis ulcerosások (n=57)
Kezelés*			
- Meszazalin	-	43 (72%)	24 (42%)
- Szulfaszalazin	-	4 (7%)	23 (40%)
- Metilprednizolon	-	8 (13%)	8 (14%)
- Budezonid	-	20 (33%)	3 (5%)
- Azatioprin	-	17 (28%)	12 (21%)

*: néhány beteg többfajta gyógyszert is kapott.

4.3.2. Mikroalbuminuria krónikus gyulladós bélbetegségben

107 CD-ben és 100 CU-ban szenvedő ambuláns beteget vontunk be vizsgálatunkba tanulmányunk elején, de a fenti szelekciós kritériumok miatt végül 60 CD-ben és 57 CU-ban szenvedő beteg adatainak feldolgozására került sor (8. ábra). Szelektált betegcsoportunkban mind az IT-vel, mind a HPLC-vel mért ACR nagyobb a CD-ben, illetve a CU-ban szenvedőkben is, mint az egészséges kontrollokban ($p < 0,05$) (10. ábra).



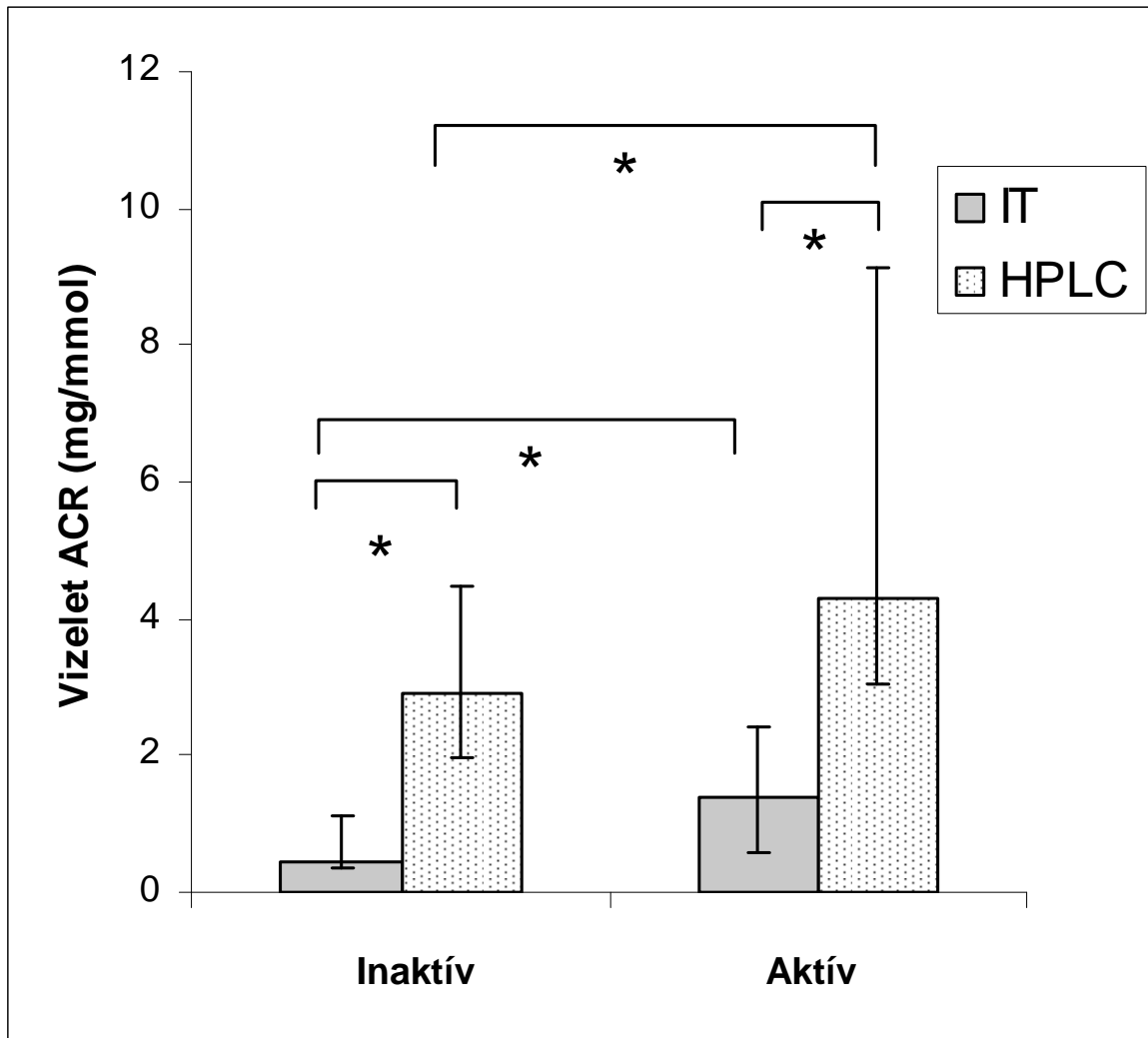
10. ábra: IT-vel és HPLC-vel meghatározott albuminuria a kontrollcsoportban, Crohn-betegekben és colitis ulcerosásokban

Kitöltött oszlopok: IT; pöttyözött oszlopok: HPLC; IT: immunturbidimetria; HPLC: nagyteljesítményű folyadékkromatográfia; ACR: albumin-kreatinin hányados; ^a: $p < 0,01$; ^b: $p < 0,05$ vs. kontroll (IT); ^c: $p < 0,05$ vs. kontroll (HPLC); Kruskal-Wallis teszt szignifikáns volt mind a HPLC-, mind az IT-értékekre.

Az adatokat medián (25-75 percentilis) alakban tüntettük fel.

4.3.3. Mikroalbuminuria és a klinikai betegségaktivitás Crohn-betegségben

A CD-ben szenvedő betegeket a módosított H-B aktivitási index (11. ábra) és a CDAI (12. ábra) segítségével meghatározott klinikai betegségaktivitás alapján két csoportra osztottuk, inaktívra és aktívra.

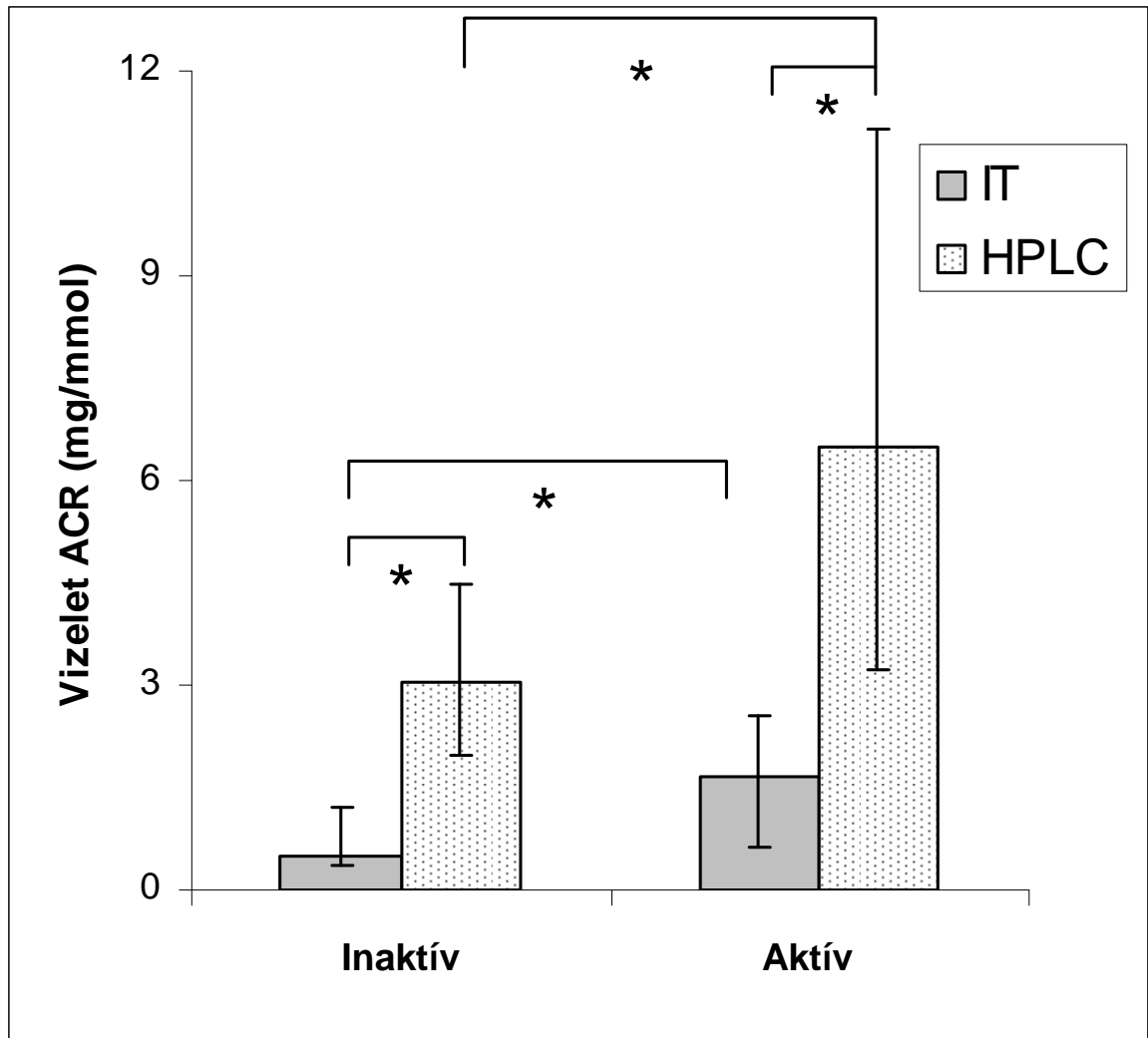


11. ábra: IT-vel és HPLC-vel meghatározott albuminuria módosított H-B aktivitási index alapján inaktívnak és aktívnek talált Crohn-betegekben

Kitöltött oszlopok: IT; pöttyözött oszlopok: HPLC; IT: immunturbidimetria; HPLC: nagyteljesítményű folyadékkromatográfia; ACR: albumin-kreatinin hányados;

*: $p < 0,01$.

Az adatokat medián (25-75 percentilis) alakban tüntettük fel.



12. ábra: IT-vel és HPLC-vel meghatározott albuminuria CDAI alapján inaktívnak és aktívnek talált Crohn-betegekben

Kitöltött oszlopok: IT; pöttyözött oszlopok: HPLC; IT: immunturbidimetria; HPLC: nagyteljesítményű folyadékkromatográfia; ACR: albumin-kreatinin hányados; *: $p < 0,01$. Az adatokat medián (25-75 percentilis) alakban tüntettük fel.

A módosított H-B aktivitási index alapján 24 beteget találtunk aktívnek és 36 beteget inaktívnek. A CDAI alapján 17 beteget találtunk aktívnek és 43 beteget inaktívnek. A HPLC-vel mért albuminuria szignifikánsan nagyobb volt mind az aktív, mind az inaktív betegcsoportban az IT-vel mért értékeknél ($p < 0,01$) (11. és 12. ábra). Az aktív CD-csoportban mind az IT-vel, mind a HPLC-vel mért ACR nagyobb volt, mint az inaktív csoportban ($p < 0,01$) (11. és 12. ábra). Ezen kívül bármely aktivitási indexszel inaktívnek talált betegek albuminuriája (mind HPLC-vel, mind IT-vel meghatározva) nagyobb volt, mint a kontrolloké ($p < 0,001$) (ezeket az adatokat az értekezésben ábrán nem mutattuk be). ROC görbe analízis segítségével olyan ún. cut-off értékeket számoltunk, melyek felett a betegség aktivitása valószínű. Ezen cut-off értékeket IT-vel és HPLC-vel mért ACR-értékekre is meghatároztuk (11. táblázat).

11. táblázat: Az IT-vel és HPLC-vel meghatározott ACR aktivitási indexekhez rendelt cut-off értékei Crohn-betegekben

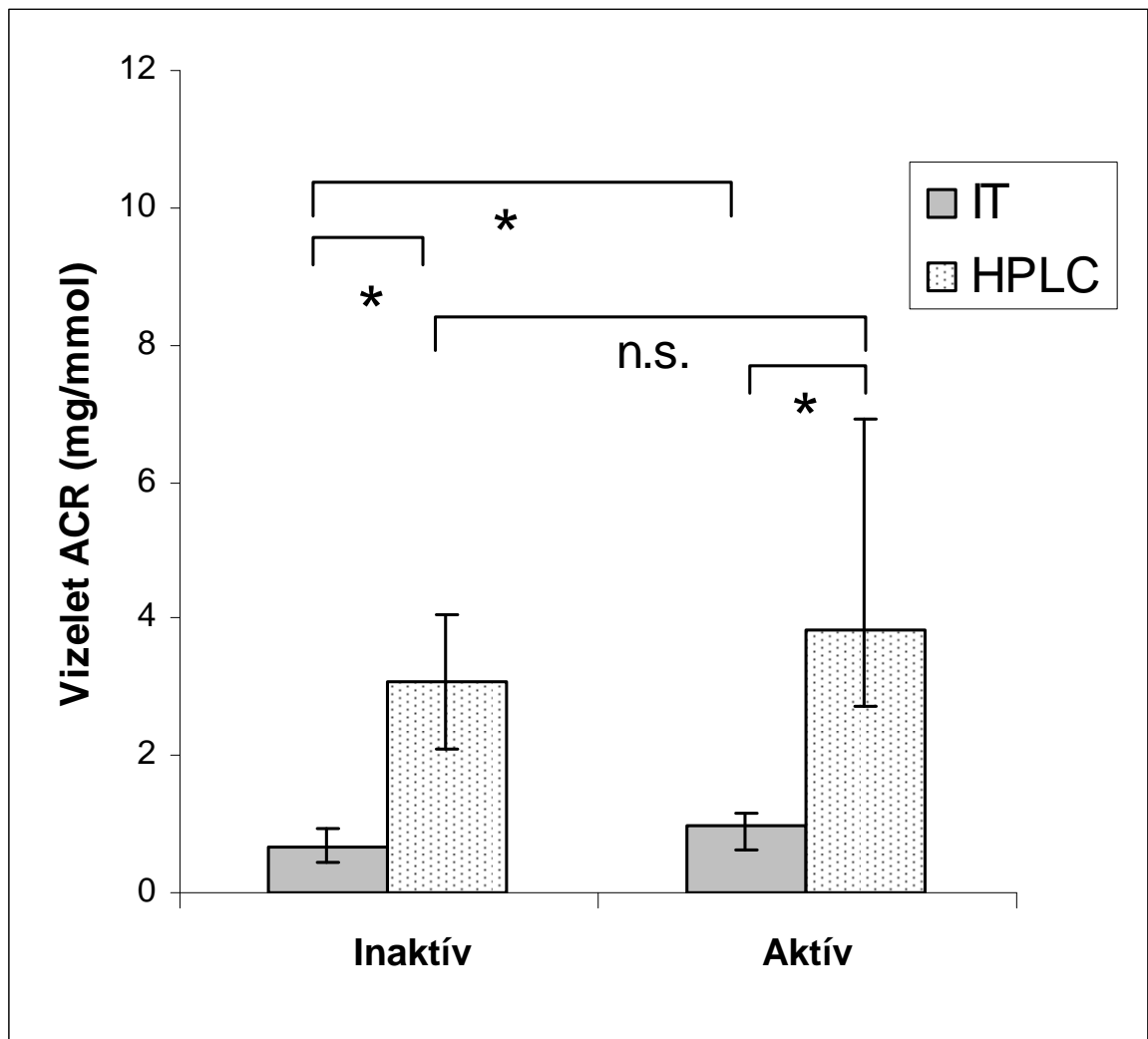
	ACR cut-off értékek (mg/mmol)	Módosított Harvey-Bradshaw aktivitási index	CDAI
IT férfiakban	0,37	szensitivitás: 75% specifititás: 59%	szensitivitás: 100% specifititás: 61,5%
HPLC férfiakban	2,46	szensitivitás: 81,8% specifititás: 66,7%	szensitivitás: 100% specifititás: 60%
IT nőkben	1,62	szensitivitás: 78% specifititás: 85%	szensitivitás: 83% specifititás: 75%
HPLC nőkben	5,30	szensitivitás: 66,7% specifititás: 78,9%	szensitivitás: 75,0% specifititás: 77,3%

IT: immunturbidimetria; HPLC: nagyteljesítményű folyadékkromatográfia; ACR: albumin-kreatinin hányados; CDAI: Crohn's Disease Activity Index.

Két betegnél két alkalommal történt mérés. Egyik beteg inaktív stádiumból aktívba került, és ezzel párhuzamosan a HPLC-ACR pozitívvá vált a fenti cut-off értékeket figyelembe véve. A másik beteg klinikailag inaktívvá vált, és ezzel párhuzamosan a HPLC-ACR értéke is negatív lett.

4.3.4. Mikroalbuminuria és a klinikai betegségaktivitás colitis ulcerosában

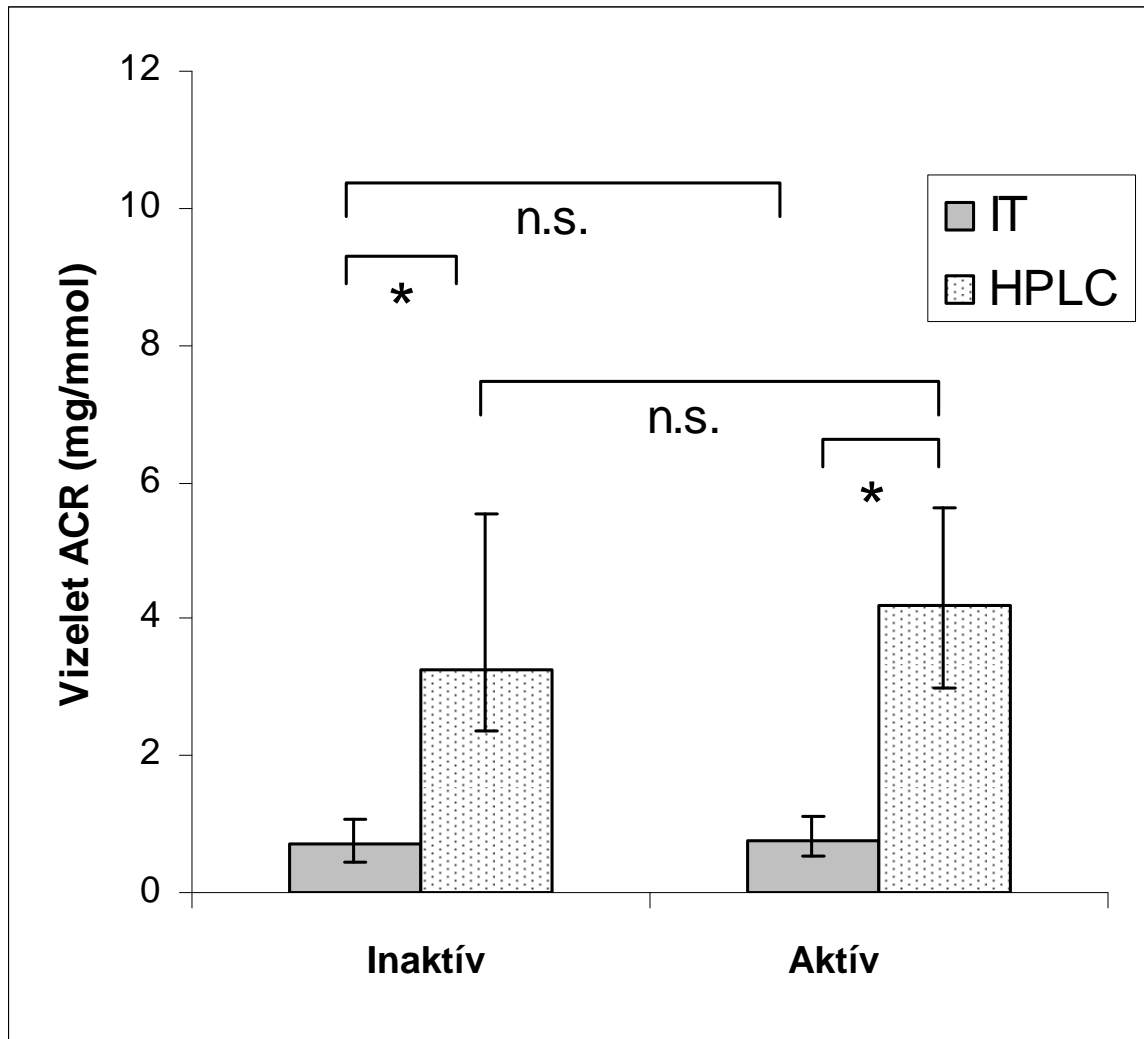
A módosított H-B aktivitási index alapján 19 beteget találtunk aktívnek és 38 beteget inaktívnek. A CAI alapján 9 beteget találtunk aktívnek és 48 beteget inaktívnek. A CU-ban szenvedő betegeknél csupán az IT-vel mért ACR-érték volt szignifikánsan nagyobb a módosított H-B aktivitási index alapján aktívnek talált betegeknél ($p < 0,01$), ugyanezt az összefüggést nem találtuk meg a HPLC-vel történt mérés esetén (13. ábra). CAI használata esetén sem az IT-, sem a HPLC-módszer segítségével meghatározott ACR-ben nem mutatkozott különbség az aktív és az inaktív betegek között (14. ábra). A HPLC-t alkalmazva viszont mindkét aktivitási index (módosított H-B aktivitási index és CAI) segítségével megállapítottan aktív betegeken szignifikánsan nagyobb ACR-t mértünk, mint az IT-módszer segítségével ($p < 0,01$) (13. és 14. ábra).



13. ábra: IT-vel és HPLC-vel meghatározott albuminuria módosított H-B aktivitási index alapján inaktívnak és aktívnak talált colitis ulcerosásokban

Kitöltött oszlopok: IT; pöttyözött oszlopok: HPLC; IT: immunturbidimetria; HPLC: nagyteljesítményű folyadékkromatográfia; *: $p < 0,01$; n.s.: nem-szignifikáns.

Az adatokat medián (25-75 percentilis) alakban tüntettük fel.



14. ábra: IT-vel és HPLC-vel meghatározott albuminuria CAI alapján inaktívnek és aktívnek talált colitis ulcerosásokban

Kitöltött oszlopok: IT; pöttyözött oszlopok: HPLC; IT: immunturbidimetria; HPLC: nagyteljesítményű folyadékkromatográfia; *: $p < 0,01$; n.s.: nem-szignifikáns.

Az adatokat medián (25-75 percentilis) alakban tüntettük fel.

4.3.5. Összefüggések a klinikai jellemzők és a klinikai betegségaktivitás között

A HPLC-ACR és a betegség-fennállás időtartama között nem találtunk összefüggést sem CD-ben ($r=0,247$; $p=0,061$), sem CU-ban ($r=0,263$; $p=0,071$).

Vizsgáltuk az albuminuria és a Montreali klasszifikáció szerinti betegség-lokalizáció (lásd 9. táblázat aláírása) közötti összefüggést (202-204). A Montreal L3-betegeknél nagyobb HPLC-ACR [8,51 (4,29-12,58) mg/mmol] volt mérhető, mint a Montreal L1- [3,59 (3,09-4,30) mg/mmol] vagy a Montreal L2-betegeknél [1,90 (1,63-2,36) mg/mmol] [$p<0,01$, medián (25-75 percentilis)]. Csupán 5 betegnek volt L4 (azaz felső gasztrointesztinális) érintettsége, ezen betegek albuminuriája nagyobb volt, mint a felső gasztrointesztinális érintettséggel nem bíróké, de a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns. Montreal B (behaviour=viselkedés) szerinti vizsgálatokat nem végeztünk, mivel a betegek jelentős részénél (a 60-ból 55 betegnél) a klinikai kép nem tett szükségessé ismételt endoszkópos vizsgálatot az albuminuria meghatározásának időpontjában, és enélkül a vizsgálat nélkül a B értéke nem ítéltető meg.

CD-ben szenvedőkben szignifikáns korrelációt találtunk a HPLC-ACR és néhány gyulladási marker között: fvs ($r=0,257$; $p=0,047$) és We ($r=0,262$; $p=0,047$). A HPLC-ACR és a hs-CRP közötti korreláció CD-ben nem volt szignifikáns ($r=0,036$; $p=0,785$). CU-ban nem találtunk összefüggést a HPLC-ACR és a fenti gyulladási markerek között. Lineáris regresszió-analízissel a Crohn-betegek aktivitási indexeinek (módosított H-B aktivitási index és CDAI) prediktorait számoltuk. Mivel CU-ban nem találtunk összefüggést a vizelet HPLC-ACR, IT-ACR és a klinikai indexek között, lineáris regresszió-analízist ezeknél a betegeknél nem végeztünk. Hasonlóan nem találtunk összefüggést a MAU és a betegség kiterjedése (Montreal E), a kezelés és a betegség-fennállás időtartama között CU-ban. A Crohn-betegekben megvizsgáltunk egy regressziós modellt, melyben a módosított H-B aktivitási index volt a függő változó, és a betegség-fennállás időtartama, a tct, a fvs, a We, a hs-CRP, a vizelet IT-ACR és a vizelet HPLC-ACR voltak a független változók. A módosított H-B aktivitási index független prediktorai voltak a betegség-fennállás időtartama, a hs-CRP és a vizelet HPLC-ACR (korrigált $r^2=0,562$; betegség-fennállás időtartama: $\beta=0,542$, $p<0,001$; hs-CRP: $\beta=0,423$, $p=0,001$; vizelet HPLC-ACR: $\beta=0,269$, $p=0,036$).

Ugyanezen lineáris regresszió-analízist alkalmazva a CDAI független prediktorai voltak a betegség-fennállás időtartama, a hs-CRP és a vizelet HPLC-ACR (korrigált $r^2=0,511$; betegség-fennállás időtartama: $\beta=0,536$, $p<0,001$; hs-CRP: $\beta=0,341$, $p=0,010$; vizelet HPLC-ACR: $\beta=0,284$, $p=0,036$).

Más megközelítésben, lineáris regresszió-analízis segítségével vizsgáltuk, hogy a lehetséges aktivitási markerek (HPL-ACR, IT-ACR, We, hs-CRP, fvs, tct) közül melyik paraméter független meghatározója a klinikai aktivitásnak.

CD esetében azt találtuk, hogy ha a módosított H-B aktivitási index szerinti klinikai aktivitás volt a függő változó, akkor a HPLC-ACR-t, a We-t, a hs-CRP-t, a fvs-t és a tct-t tartalmazó modell esetében a HPLC-ACR valamennyi, a modellben lévő egyéb változótól független prediktora volt a klinikai aktivitásnak (korrigált $r^2=0,202$; $p<0,001$). Amennyiben egy hasonló modellben az IT-ACR, a We, a hs-CRP, a fvs és a tct szerepelt mind független változó, akkor az IT-ACR érték volt a módosított H-B aktivitási indexszel mért aktivitás független prediktora (korrigált $r^2=0,123$; $p=0,017$). Amennyiben a modell a független változók között mind a HPLC-ACR-t, mind az IT-ACR-t is tartalmazta a We, a hs-CRP, a fvs és a tct mellett, akkor csak a HPLC-ACR bizonyult a klinikai aktivitás független prediktorának (korrigált $r^2=0,252$; $p=0,001$).

Amennyiben CD-ben a CDAI-val jellemzett klinikai aktivitás független prediktorát kerestük, akkor a HPLC-ACR-t, a We-t, a fvs-t és tct-t tartalmazó modellben a HPLC-ACR volt az aktivitás többi tényezőtől független prediktora (korrigált $r^2=0,307$; $p=0,001$). Amennyiben a modell az HPLC-ACR helyett az IT-ACR-t tartalmazta, akkor az IT-ACR volt a klinikai aktivitás We-től, fvs-től, tct-től független prediktora (korrigált $r^2=0,234$; $p=0,015$). Amennyiben a modell a független változók között mind a HPLC-ACR-t, mind az IT-ACR-t is tartalmazta a We, a hs-CRP, a fvs és a tct mellett, akkor csak a HPLC-ACR bizonyult a CDAI-val jellemzett klinikai aktivitás független prediktorának (korrigált $r^2=0,342$; $p=0,003$).

5. MIKROALBUMINURIA KOLOREKTÁLIS DAGANATOKBAN (VIII)

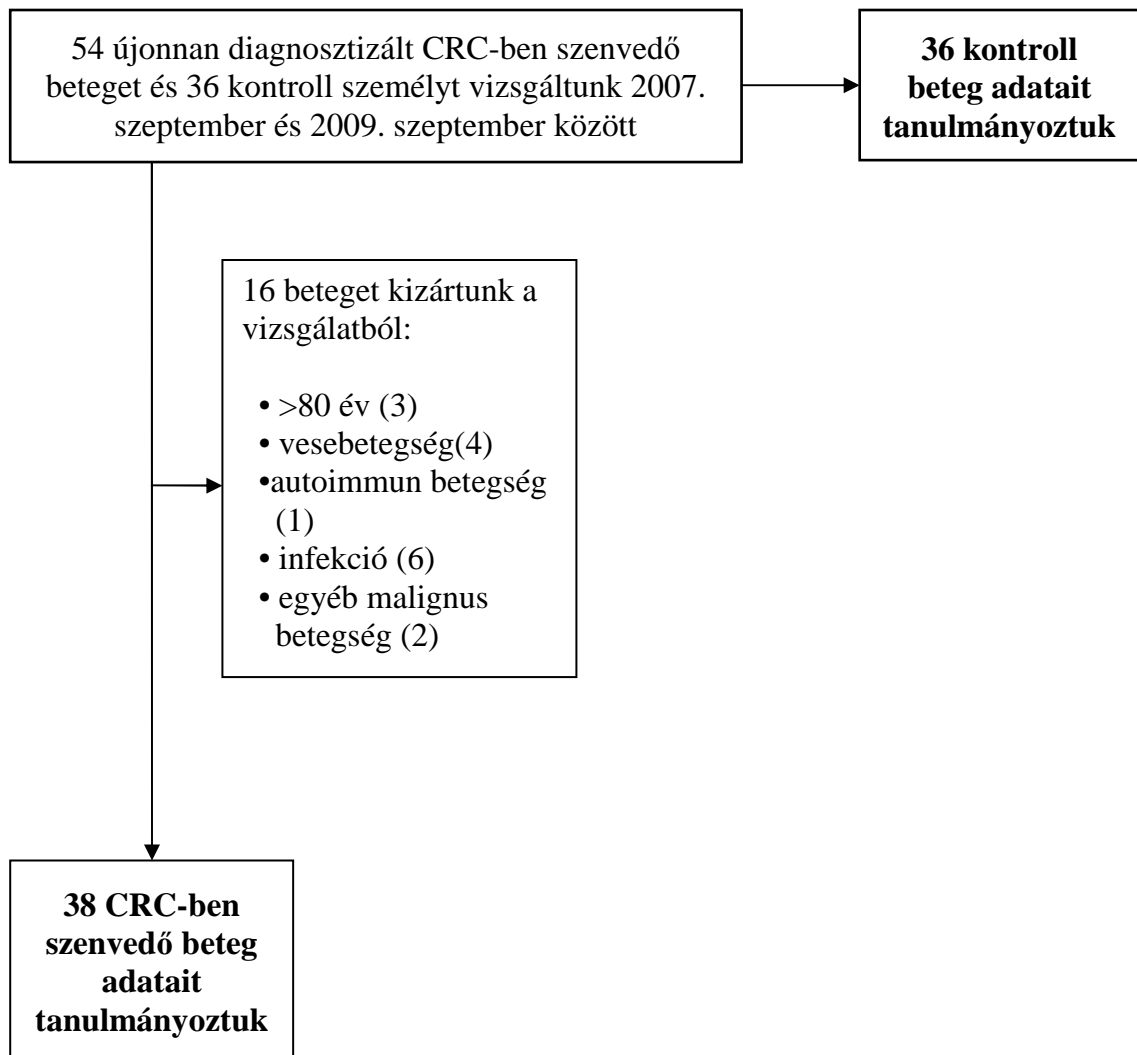
5.1. Célkitűzés

Tanulmányunk célja az volt, hogy kolorektális karcinomás (CRC) betegek vizeletalbumin-ürítését vizsgáljuk hagyományos immunológiai (IT) és HPLC-módszerrel, majd összefüggést keressünk a kapott adatok és a CRC stádiuma között.

5.2. Betegek és módszerek

5.2.1. Betegek, laboratóriumi paraméterek és eszközös vizsgálatok

Vizsgálatunkba klinikánkon 2007. szeptember és 2009. szeptember közötti időszakban 54 újonnan diagnosztizált CRC-ben szenvedő beteget vontunk be. A diagnózis kolonoszkópos vizsgálaton és a lézióból vett minta hisztológiai vizsgálatán alapult. A betegek ezt követően rutin laboratóriumi szérum- (nátrium, kálium, kalcium, foszfát, bilirubin, CN, kreatinin, össz-koleszterin, LDL-, HDL-koleszterin, TG, GOT, GPT, ALP, LDH, GGT, amiláz, összfehérje, albumin, hs-CRP, vas, transferrin, transferrin szaturáció, ferritin, B12-vitamin, folsav, protrombin, teljes vérkép, We, karcinoembrionális antigén /CEA/, CA19-9) és vizelet-vizsgálaton estek át. A rutin laboratóriumi és a vizelet IT-vizsgálatokat a PTE Laboratóriumi Medicina Intézete végezte. A vizelet HPLC-vizsgálatokat klinikánk laboratóriumában végeztük el. A vizelet kreatinin-szintet Jaffé-módszerrel határoztuk meg (200). A betegség kiterjedésének meghatározására mellkas röntgen, hasi UH, hasi és kismencedei CT-vizsgálatok történtek (205). A betegséget TNM-beosztás szerint osztályoztuk, majd az UICC szerint osztottuk stádiumokra (205). A vizsgálatból kizártuk azokat a betegeket, akik valamilyen CRC-től eltérő malignus daganatban, vesebetegségben, végstádiumú májbetegségben, autoimmun betegségben, akut kórképekben, mint pl. szepszisben szenvedtek, vagy akut traumán, égésen estek át, valamilyen fertőzésük zajlott, perifériás, cerebrális vagy kardiovaszkuláris akut iszkémiás károsodásuk volt, 80 évnél idősebbek voltak, nem-szteroid gyulladásgátlókat szedtek, mivel ezen állapotok és gyógyszerek befolyásolhatják a vizeletalbumin-ürítést (80, 81). Nem zártuk ki azonban azokat a betegeket, akik DM-ben, HT-ban szenvedtek, diuretikumokat, ACE-gátlókat, vagy ARB-ket szedtek. Bár ezek a betegségek és szerek a MAU-t befolyásolhatják, de a betegek életkori jellemzőiből adódóan populációbeli előfordulásuk rendkívül magas volt. Így végül 38 beteg vizsgálatára került sor. Kontrollként 36 fős, életkorra, valamint DM és HT jelenlétére, ACE-gátló, ARB és diuretikum szedésére is illesztett betegcsoport részletes vizsgálatára került sor (15. ábra).



15. ábra: Betegbeválasztás

CRC: kolorektális karcinoma

A kontroll- és a betegcsoport klinikai jellemzőit a 12. táblázat mutatja.

12. táblázat: A kontroll- és a betegcsoport klinikai jellemzői

	Kontroll (n=36)	Kolorektális karcinoma (n=38)
Kor (év)	60 ± 12	65±11
Nem (férfi/nő)	15/21	20/18
Nem-diabéteszes, nem- hipertóniás	12 (33,3%)	12 (31,6%)
Csak diabetes mellitus	2 (5,5%)	2 (5,2%)
Csak hipertónia	11 (30,6%)	12 (31,6%)
Diabéteszes és hipertóniás	11 (30,6%)	12 (31,6%)
ACE-gátló-szedő*	13 (36,1%)	16 (42,1%)
ARB-szedő*	1 (2,8%)	2 (5,2%)
Diuretikum-szedő*	5 (13,9%)	5 (13,2%)

ACE: angiotenzin-konvertáló-enzim; ARB: angiotenzin II-receptor-blokkoló; *: néhány beteg többféle gyógyszeres kezelésben is részesült.

A vizsgálat a PTE ÁOK Etikai Bizottságának engedélyével történt, a vizsgálatban résztvevő egyének vizsgálati bejegyző nyilatkozatot töltöttek ki.

5.2.2. Vizeletalbumin-meghatározás

A betegek reggeli első vizeletéből származó mintát centrifugálás után (2500 G, 10 perc) -80°C-on fagyaszttva tároltuk és 2 héten belül elemeztük. A vizeletalbumin mennyiségét IT-módszerrel (80, 81) (Roche/Hitachi Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Németország) Roche/Hitachi 812 Modular P analizátort használva, valamint HPLC-módszerrel (Shimadzu SPD 10 AVvp, Shimadzu Corp., Japán) Accumin™ kített (201) (Accumin Diagnostics Inc., New York, NY, USA) használva határoztuk meg. A HPLC-módszer a molekulákat méretük alapján választja el, és az albumin koncentrációját 214 nm-es hullámhosszon, UV-abszorpciója alapján méri.

5.2.3. Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzéshez SPSS 13.0 (SPSS In., IE, USA) software-t használtunk. Az adatok eloszlásának normalitását megvizsgáltuk. A CRC-s és a kontrollcsoport normál eloszlású adatait t-próbával hasonlítottuk össze. A nem-normál eloszlású értékeket Mann-Whitney U teszttel hasonlítottuk össze. Nem-paraméteres korreláció és lineáris regressziós-analízis segítségével vizsgáltuk a vizeletalbumin-ürítés és a klinikai paraméterek közti összefüggéseket.

5.3. Eredmények

5.3.1. Klinikai jellemzők

A CRC-ben szenvedők és a kontrollcsoport között a DM és a HT előfordulásában, az ACE-gátló, az ARB és a diuretikum szedésének tekintetében a megfelelő illesztés hatására nem volt különbség (12. táblázat). A CRC hisztológiai típusainak megoszlása a betegek között a következő volt: adenokarcinoma: 29, adenokarcinoma mucipárum: 8, adenokarcinoma és sigillocelluláris karcinoma 1. A CRC-ben szenvedő betegek TNM/UICC-stádium szerinti megoszlását a 13. táblázat mutatja.

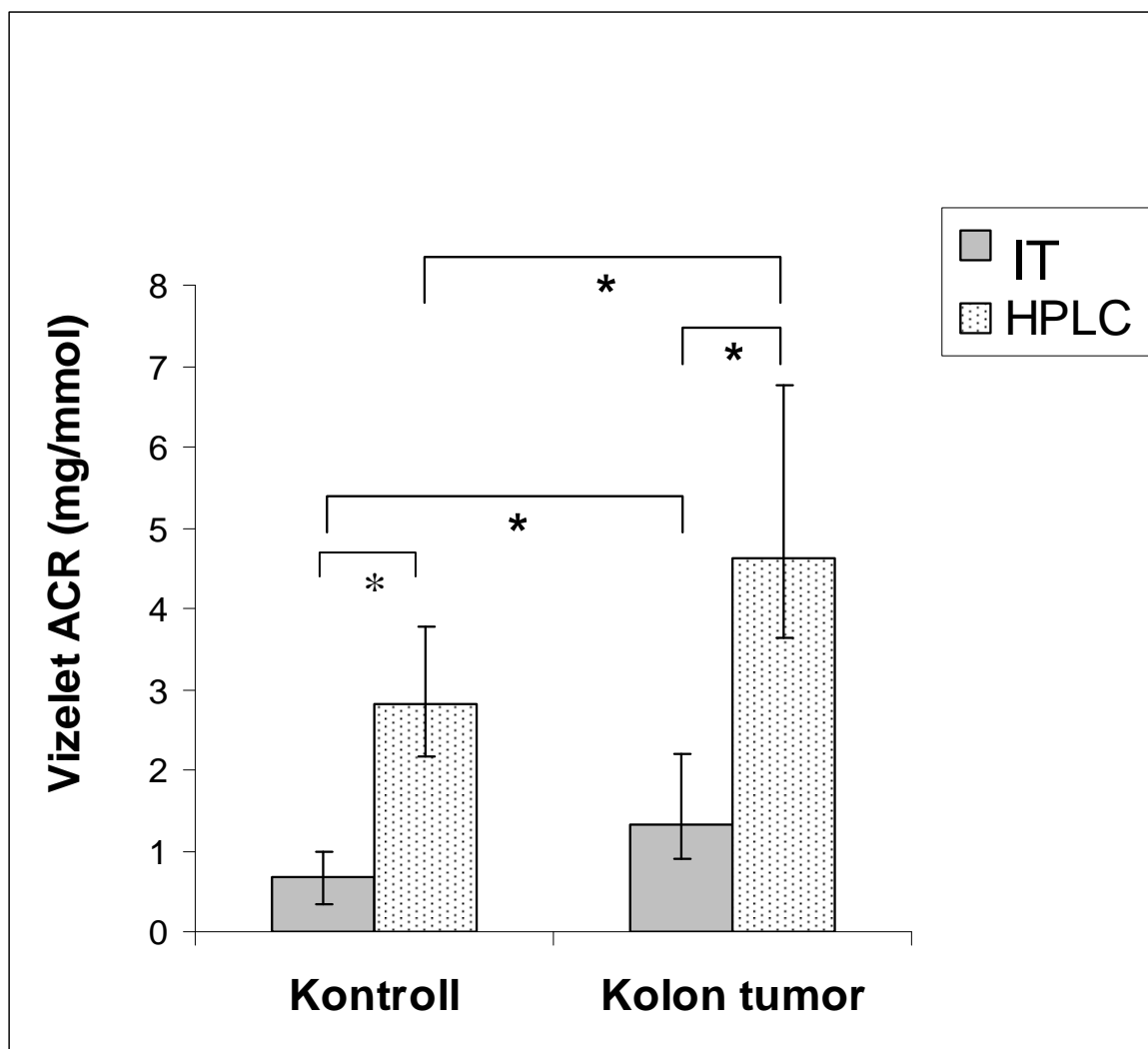
13. táblázat: A kolorektális karcinómában szenvedő betegek TNM/UICC-stádiumok szerinti megoszlása

TNM	UICC
TisN0M0 (1)	0. (1)
T1N0M0 (1)	I. (6)
T2N0M0 (5)	
T3N0M0 (8)	II. (8)
T4N0M0 (0)	
T1-2N1-3M0 (1)	III. (15)
T3N1-2M0 (9)	
T4N1-2M0 (5)	
T1-4N1-2M1 (8)	IV. (8)

(): betegek száma

5.3.2. Mikroalbuminuria kolorektális karcinómában

Betegcsoportunkban mind az IT-vel, mind a HPLC-vel mért ACR nagyobb volt a CRC-ben szenvedőkben, mint a korra és a DM, valamint a HT jelenlétére, ACE-gátló, ARB és diuretikum szedésére illesztett kontrollokban [IT-ACR: 1,31 (0,71-2,08) vs. 0,69 (0,33-0,99) mg/mmol, $p < 0,05$; illetve HPLC-ACR: 4,62 (3,01-9,12) vs. 2,81 (2,18-3,78) mg/mmol, $p < 0,05$] (16. ábra). A HPLC-vel mért albuminuria mind a CRC-s, mind a kontrolloscsoport esetén nagyobb volt, mint az IT-vel mért értékek (16. ábra).



16. ábra: IT-vel és HPLC-vel meghatározott albuminuria a kontrollcsoportban, valamint a kolorektális karcinómában szenvedőkben

Kitöltött oszlopok: IT; pöttyözött oszlopok: HPLC; IT: immunturbidimetria; HPLC: nagyteljesítményű folyadékkromatográfia; ACR: albumin-kreatinin hányados; *: $p < 0,01$ (Mann-Whitney U teszt).

Az adatokat medián (25-75 percentilis) alakban tüntettük fel.

5.3.3. Mikroalbuminuria és a kolorektális karcinoma stádiumai

A CRC-ben szenvedő betegeket UICC szerinti stádiumokba osztottuk (205). Nem találtunk összefüggést sem az IT-vel, sem a HPLC-vel mért albuminuria és a CRC stádiumai között (IT-ACR vs. stádium: $r = -0,033$; $p = 0,858$; HPLC-ACR vs. stádium: $r = 0,019$, $p = 0,916$). Hasonlóan, a kétféle módszerrel mért MAU és a CEA vagy a CA19-9-érték között sem volt szignifikáns korreláció.

5.3.4. Összefüggések a klinikai jellemzők és az IT-ACR-, HPLC-ACR-értékek között

A CRC-ben szenvedő betegekben szignifikáns korreláció volt kimutatható az IT-vel mért ACR és a vörösvértestszám (vvt-szám), a hematokrit (htk), valamint a CN-érték között (14. táblázat). A HPLC-vel mért ACR a vvt-számmal, az LDL-koleszterin és a TG-értékkel mutatott összefüggést (14. táblázat). A MAU-értékek és a vvt-szám közötti kapcsolat az életkortól, a vesefunkciótól, a vas-anyagcsere paramétereitől független volt.

14. táblázat: Összefüggések az IT-vel és a HPLC-vel meghatározott ACR és a klinikai jellemzők között kolorektális karcinómában

Változók	IT-ACR		HPLC-ACR	
	Korrelációs együttható (r)	Szignifikancia (p)	Korrelációs együttható (r)	Szignifikancia (p)
Vörösvértestszám	-0,546	0,001	-0,456	0,009
Hematokrit	-0,389	0,030	n.s.	n.s.
LDL-koleszterin	n.s.	n.s.	-0,411	0,022
Triglicerid	n.s.	n.s.	-0,524	0,002
Karbamid nitrogén	0,368	0,042	n.s.	n.s.

n.s.: nem-szignifikáns

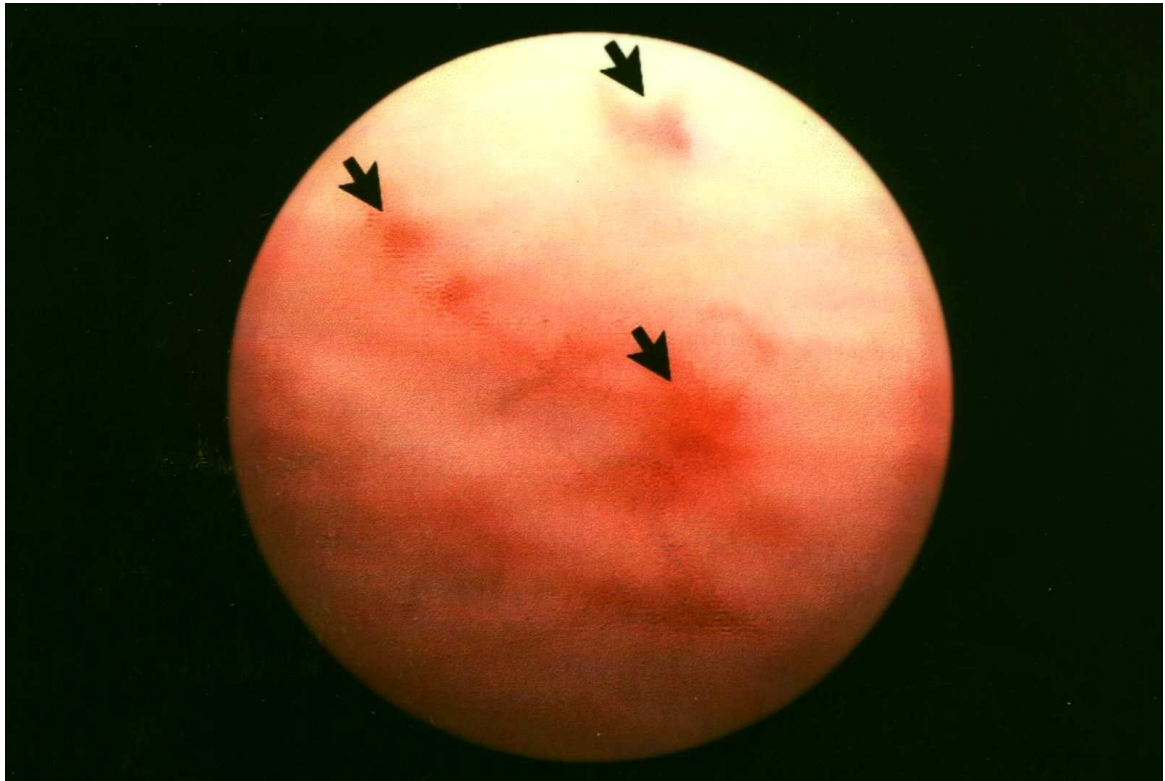
Nem találtunk összefüggést az IT-ACR vagy HPLC-ACR és a We, a hs-CRP, a hgb, a vas, a transferrin, a transferrin szaturáció, a ferritin, a GOT, a GPT, az LDH, az ALP, a GGT, az összfehérje, az albumin, az össz-koleszterin, a HDL-koleszterin, a kreatinin, az MDRD-formula szerinti becsült glomeruláris filtrációs ráta (eGFR) között. A vvt-szám nem korrelált a vesefunkcióval (CN, kreatinin, eGFR), a szérum vas, a B12-vitamin szintekkel, a hs-CRP-vel, viszont szignifikánsan korrelált a MAU mellett a folsavszinttel ($r=0,340$; $p=0,042$) is. Lineáris regresszió-analízissel az IT-ACR htk-tól, vesefunkciótól független prediktora a vvt-szám ($\beta=-0,540$; $p=0,002$), a HPLC-ACR vvt-számtól, LDL-koleszterintől és foszfáttól független prediktora a TG volt ($\beta=-0,466$; $p=0,014$).

6. GÖRÖGDINNYEGYOMOR KRÓNIKUS VESEELÉGTELENSÉGBEN SZENVEDŐKBEN

Klinikánkon 1996-2008. közötti időszakban 8783 beteg felső endoszkópos vizsgálata történt meg, akik közül 18 betegnél diagnosztizáltunk GAVE-t (0,2%). Közülük 4 beteg szenvedett KVE-ben. Két betegnél APC-kezelés, 2 (az alábbiakban részletezett) esetben ÖPK adása történt.

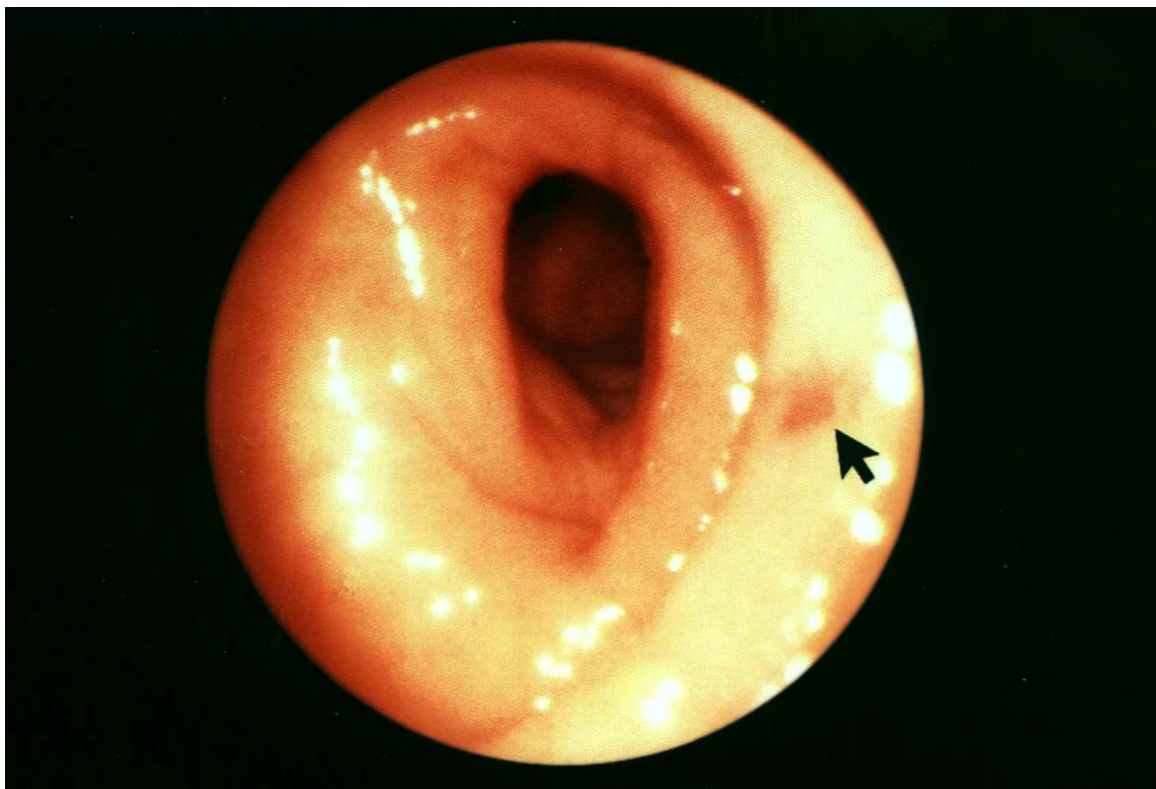
1. eset (III)

Az 57 éves nőbetegnél 1977-ben Raynaud-jelenség, poliartralgia, szklerodaktília, csökkent orális apertura, bőrben látott TA-k, nyelőcső diszmotilitás, bibaziláris tüdőfibrózis, szubkután kalcinózis alapján limitált kután szisztémás szklerózist diagnosztizáltak. 1986-ban tartósan emelkedett szérum ALP, antinukleáris antitest pozitívitas, mérsékelt hepatomegália háttérében májbiopszia kezdődő primer biliáris cirrózist bizonyított. 1990-ben anti-SSA-, anti-SSB-pozitívitas és a régebb óta meglévő sicca tünetek alapján Sjögren-szindrómát diagnosztizáltak. 1993-ban nagyfelbontású CT lépesméz tüdőt írt le, 1995-ben az echocardiográfia pedig a bal kamra diasztolés működészavarát mutatta. 1998-ban meléna miatt történt felső endoszkópia antrális gasztritist bizonyított, rektoszigmoidoszkópia a szigmabél divertikulózisát írta le. Ugyanebben az évben HT alakult ki, valamint a beteg VE-ét észleltük (MDRD-formula szerinti eGFR: 14,1 ml/min), a hasi UH-vizsgálat kétoldali zsugorvesét véleményezett. Ismételten jelentkező meléna miatt felső endoszkópos kontrollra került sor, melynek során DAVE-t írtunk le, amit a biopsziás minta szövettani vizsgálata is megerősített. APC hiányában abszolút alkohollal két alkalommal endoszkópos szkleroterápiát végeztünk, ami a jelentős vértranszfúziós igényt nem mérsékelte. Mikroszkópos hematuria alakult ki, cisztoszkópia során a húgyhólyagban TA-k látszóttak, melyek aktív vérzést nem mutattak (17. ábra).



*17. ábra: Cisztoszkópia során a húgyhólyagban teleangiektáziák látszottak
(a nyilak a tágult kisereket mutatják)*

Ismételten jelentkező orrvérzés miatt történt vizsgálat a vérzés forrását nem találta. Kolonoszkópia a rectumban izolált TA-t látott (18. ábra).



18. ábra: Kolonoszkópia során a rectumban izolált teleangiektázia látszott
(a nyíl a tágult kiseret mutatja)

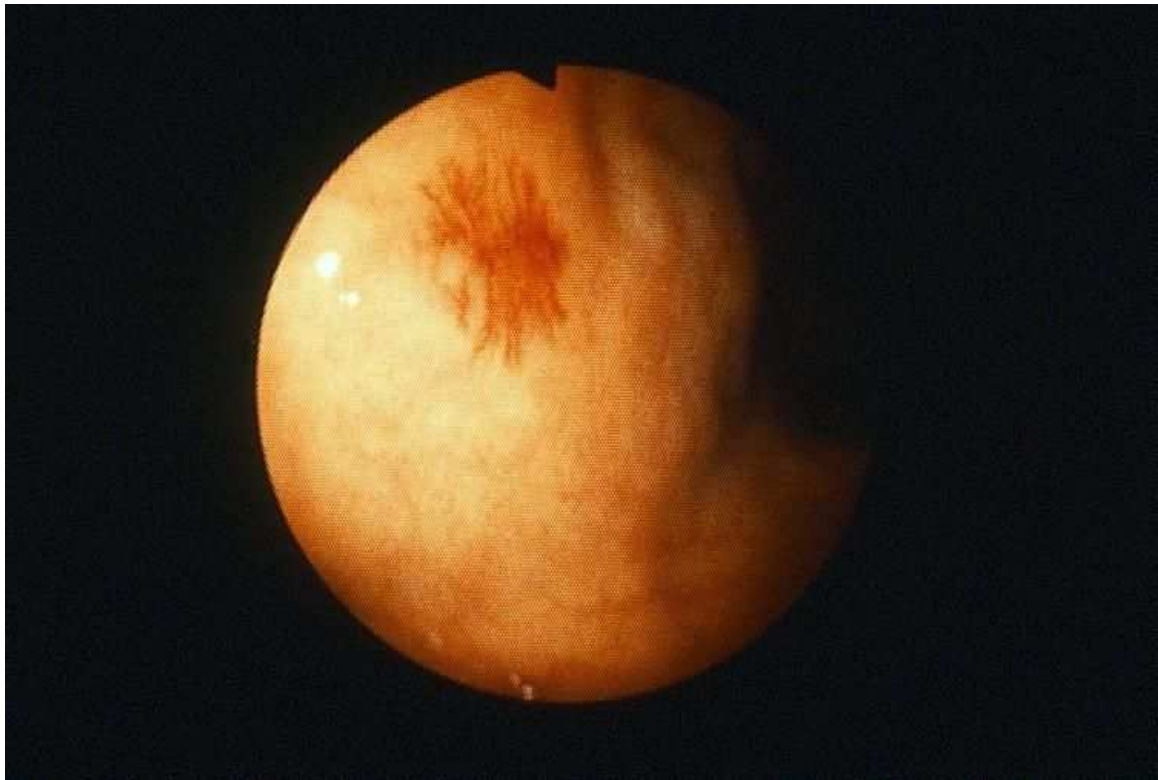
Szkleroderma renális krízis miatt hemodialízis (HD) kezelés indult, a több nyálkahártya régióban látott TA (húgyhólyag, rectum, DAVE) miatt ÖPK (0,05 mg ösztradiol és 1 mg noretiszteron acetát naponta) adását kezdtük, ami a gasztrointesztinális vérzést jelentősen mérsékelte, a húgyhólyag TA-ra nem volt hatással. A beteg néhány hónap múlva disztolés szívelégtelenség, VE, HT következtében létrejött tüdőödéma miatt elhunyt.

2. eset (II, XII)

A 76 éves nőbetegnél 1966-ban diagnosztizáltak HT-t. 1998-ban, valószínűsíthetőleg az évtizedek óta fennálló, nem megfelelően kezelt HT következményeként kialakult végstádiumú VE-et észleltek kétoldali zsugorveséssel, mely miatt HD-kezelést kellett kezdeni. Hat hónap alatt több alkalommal észleltük súlyos vashiányos vérszegénységét (htk: 10,7%, hgb: 36,4 g/l, szérum vas: 2,2 $\mu\text{mol/l}$), összesen 29 egység választott vörösvértest-koncentrátumot kapott. Nőgyógyászati és hematológiai betegség nem igazolódott, hasi UH és mellkas röntgenvizsgálat negatív volt. Széklet vizsgálata ismételt okkult vérzésre utalt. Felső endoszkópia során a gyomorban a klasszikus GAVE-nak megfelelő kép látszott, amelyet a biopsziás minta szövettani lelete is igazolt.

Emellett a posztbulbáris duodenumban két angiodiszpláziás elváltozást tudtunk megfigyelni.

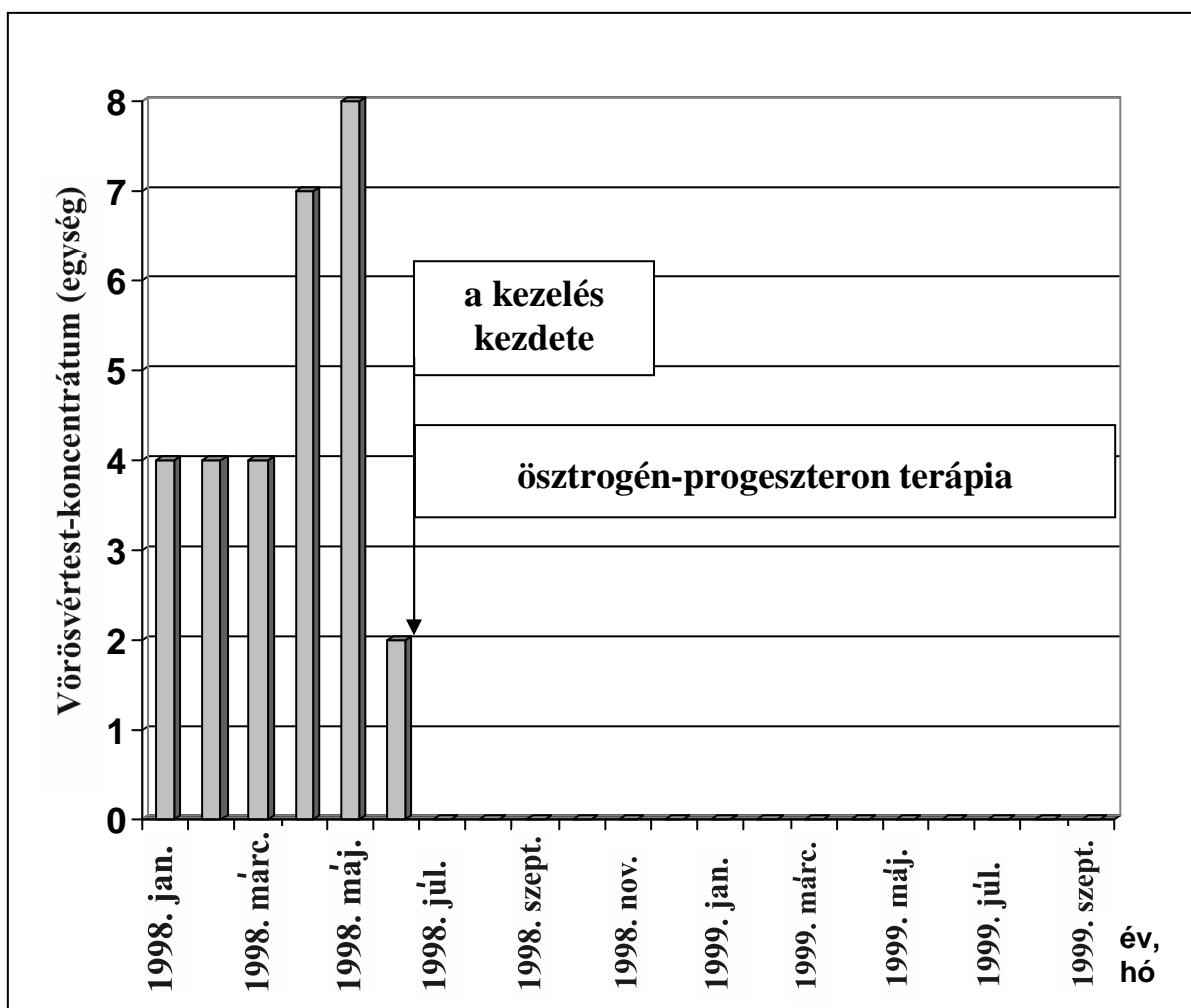
Tekintettel a súlyos vérszegénységre, kolonoszkópos vizsgálatot is végeztünk, melynek során a szigmabélben több, 5-7 mm átmérőjű angiodiszpláziás elváltozás volt felismerhető divertikulózison kívül (19. ábra).



19. ábra: Angiodiszpláziás elváltozás a szigmabélben

Mivel a kisérmalformációkat a gasztrointesztinumban több helyütt is észleltük (szigmabél, GAVE), ÖPK (0,05 mg ösztadiol és 1 mg noretiszteron acetát naponta) gyógyszeres kezelés mellett döntöttünk.

A kezelés után további transfúzió adására nem szorultunk (20. ábra), a beteg vérképe stabil volt. A gyógyszeres kezelésnek mellékhatását nem észleltük.



20. ábra: A görögdinnyegeomorral rendelkező beteg transzfúziós igényének változása az ösztrogén-progeszteron-kezelés hatására

(1998. január és 1998. június között a beteg 29 egység választott vörösvértest-koncentrátumot kapott, az ösztrogén-progeszteron-kezelés mellett további transzfúzió adására nem volt szükség)

7. MEGBESZÉLÉS

A mindennapi klinikai gyakorlatban a különböző szervek, szervrendszerek elkülönített vizsgálata helyett szerencsés az egészséges vagy beteg szervezet egészének átfogó, összefüggéseket kereső megközelítése.

Az emésztőrendszer és a vese összehangolt működése lehetőséget nyújt a különböző, mindkét szervrendszert érintő kórképek (pl. a hashajtó és diuretikum abúzus következtében kialakuló hipokalémiás nefropátia, vagy KVE, illetve a bélrendszert érintő melanosz coli), a KVE-ben gyakrabban előforduló gasztrointesztinális kórképek (pl. a GAVE), valamint az elsődlegesen az emésztőrendszerre lokalizálódó, de a vesét is érintő betegségek (pl. az IBD-ben és a májbetegségekben észlelt szekunder IgANP) részletes vizsgálatára, újszerű megközelítésére. Másrészt az egyik szervrendszer működésének vizsgálatára használt módszer alkalmasnak látszik a másik szervrendszer állapotának feltérképezésére is (pl. a rutin vizelet-vizsgálat során használt MAU alkalmazható a CD aktivitási markereként, valamint CRC-ben is).

7.1. Mikroalbuminuria krónikus gyulladásoz bélbetegségekben (I, VI, VII)

IBD-ben a betegség aktivitásának megítélése a mindennapi gyakorlat számára problémát jelent. Számos klinikai paramétert (pl. We, CRP), biomarkert és klinikai aktivitási indexet (pl. CDAI, módosított H-B aktivitási index, CAI) használunk erre a célra a mindennapi gyakorlatban, a legtöbbet korlátozott értékkel (80-99). Az endoszkópos és a radiológiai módszerek jelentik a „gold standard”-et, de ezek megterhelőek, invazívok, sugárterheléssel járnak, sokszor kifejezetten költségesek (80, 81). Korábbi tanulmányok szerint az IT-vel mért MAU jó aktivitási markernek bizonyult IBD-ben (80, 81). Egy új módszer, a HPLC került bevezetésre 2007-ben (103). Nagyon érzékeny módszernek bizonyult a DM-ben szenvedő és kardiovaszkuláris betegség szempontjából nagy rizikójú betegek vizeletalbumin-meghatározásában, de IBD-ben eddig még nem alkalmazták. Célunk az volt, hogy a HPLC-módszer segítségével meghatározzuk IBD-ben szenvedő betegek vizeletalbumin-ürítését, a kapott adatokat összehasonlítsuk az IT-vel mértekkel, és összefüggést keressünk a vizelet-ACR és a klinikai betegség-aktivitás között.

Szelektált betegcsoportunkban külön vizsgáltuk a CD-ben és a CU-ban szenvedő betegeket. IBD-ben a gyulladásoz sejtek, mint a neutrofilok, a limfociták és a makrofágok elárasztják a vastagbél nyálkahártyát és a perifériás mononukleáris leukocitákhoz hasonlóan citokineket (IL-1, TNF- α , IL-6) termelnek, melyek hozzájárulnak a gyulladt bélnyálkahártya károsodásához. A megnövekedett mennyiségű keringő citokinek

szisztémás gyulladással válaszhoz vezetnek. Ez felelős az albuminnal szembeni megnövekedett glomeruláris permeabilitásért, mely a glukozaminoglikán (GAG) metabolizmusában bekövetkezett változás miatt jön létre. A GAG ugyanis fontos szerepet játszik a GBM barrier funkciójában, melynek károsodása vezet a MAU-hoz (81, 96).

Több tanulmány is szól arról, hogy a MAU a diabéteszes nefropátia és a kardiovaszkuláris betegségek korai mutatója (102, 201, 206-208). A HPLC-vel mért MAU a diabéteszes nefropátia kialakulását 2,4-3,9 évvel előbb mutatja, mint az IT-ACR (209). Hosszútávon a glomeruláris károsodás csökkent glomeruláris filtrációs rátát eredményezhet és kompenzatorikus mechanizmusok aktiválódásához vezethet. Ilyen pl. a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer, mely befolyásolja a kardiovaszkuláris rendszer működését (204).

Vizsgálatunk során azt találtuk, hogy a HPLC-ACR jó aktivitási marker CD-ben, de CU-ban nem használható. Ennek magyarázata feltehetőleg abban keresendő, hogy IBD-ben a MAU létrejötte a szisztémás gyulladással válaszol alapul, amely CD-ben sokkal kifejezettebb, mint CU-ban. Ez azzal is igazolható, hogy míg CD-ben a HPLC-ACR összefüggést mutat a gyulladással markerekkel, ugyanez CU-ban nem figyelhető meg.

A MAU általánosan elfogadott cut-off értéke random vizeletből, valamint DM-ben szenvedő betegeknél az IT-ACR cut-off értéke férfiakban 2,5 mg/mmol, nőkben 3,5 mg/mmol (102). A HOPE-tanulmányban DM-ben szenvedőknél az immunológiai módszerrel meghatározott ACR cut-off értéke 1,4 mg/mmol, a HPLC-ACR-é 5,2 mg/mmol, nem-DM-esekben az immunológiai módszerrel meghatározott ACR cut-off értéke 0,7 mg/mmol, a HPLC-ACR-é 3,1 mg/mmol (105). Tanulmányunkban nem-DM-es, nem-HT-s, CD-ben szenvedő betegek ACR-cut-off értékeit állapítottuk meg. Férfiaknál a HPLC-ACR cut-off értéke 2,46 mg/mmol volt (a CDAI-vel megállapított betegség-aktivitásra vonatkoztatott szenzitivitása 100%); ez az érték a DM-es férfiak korábbról ismert cut-off értékéhez hasonló.

Nem találtunk összefüggést az albuminuria és a betegség-fennállás időtartama között.

Az albuminuriát nagyobbban találtuk inaktív stádiumban lévő CD-s betegekben, mint a kontrollcsoportban. Két beteg esetében azt találtuk, hogy a HPLC-ACR követi a klinikai aktivitás változását. Ezek alapján úgy gondoljuk, hogy az albuminuria mértéke a klinikai aktivitás függvénye CD-ben, de a remissziós fázisban sem csökken a kontrollcsoportban mérhető érték szintjére. Korábbi tanulmányokban (80, 81) szintén ezt a megfigyelést tették.

Előző vizsgálatoknak megfelelően (80, 81) magunk is találtunk összefüggést a betegség kiterjedése és az albuminuria között; kiterjedtebb betegség esetén nagyobb HPLC-ACR-t mértünk.

Betegeink az IBD hagyományos gyógyszeres kezelésében részesültek. Néhány tanulmányban megvizsgálták annak a lehetőségét, hogy a gyógyszeres kezelés (különösen az 5-ASA készítmények) befolyásolja-e az IBD-ben szenvedő betegek vizeletalbuminürítését. Jelen ismereteink szerint a gyógyszeres kezelésnek nincs közvetlen lényegi hatása az albuminürítésre (80, 81, 210, 211). Azt is kimutattuk, hogy nincs különbség a HPLC-ACR-ben, ha a beteg kap, vagy nem kap bizonyos gyógyszeres kezelést (ezeket az adatokat az értekezésben nem mutattuk be). Megjegyzendő, hogy a betegek egy része többféle gyógyszeres kezelésben is részesült egyidőben.

Összefoglalva, eredményeink alapján az ACR az IBD aktivitási markereként használható. A HPLC-vel mért ACR egy új és érzékeny, gyors és nem-invazív módszer lehet a betegség aktivitásának meghatározására CD-ben.

7.2. Mikroalbuminuria kolorektális daganatokban (VIII)

A MAU számos kórképben érzékeny markernek bizonyult. Több közlemény beszámol arról, hogy a MAU malignus betegségekben is gyakoribb (113-122), nem találtak viszont összefüggést a CRC és a MAU között (113).

A MAU az endotéliális funkciózavar korai markere (113), gyulladós folyamatok jelzője (80, 81, 113). Malignus kórképekben való megjelenésének oka nem teljesen tisztázott (114). Feltételezik, hogy a gyulladós folyamatok a karcinomák kialakulásának valószínűségét növelik, illetve ezeket a folyamatokat kísérik (113). Jorgensen és mtsai malignus daganatokban szenvedő betegekkel kapcsolatos munkájukban (113) a gyulladós markerek (fvs, fibrinogén) összefüggést mutattak az ACR nagyságával. Feltételezik, hogy az IBD-ben leírtakhoz hasonlóan a gyulladós sejtek (neutrofil leukociták, limfociták, makrofágok) bizonyos citokineket (IL-1, IL-6, TNF- α) termelnek (113, 121). A keringésbe kerülő citokinek szisztémás gyulladáshoz vezetnek, ami a glomeruláris permeabilitás fokozódásához vezet, ami a glomeruláris epitéliális sejtek megemelkedett szuperoxid szabadgyök termelése befolyásolja a GAG-ok metabolizmusát. A GAG-ok fontos szerepet játszanak a GBM barrier funkciójának megtartásában; csökkenésük a MAU megjelenéséhez vezet. Más nézet szerint a MAU kialakulásában a filtrált albumin tubuláris reabszorpciójának csökkenése is szerepet játszik (131). Malignus kórképekhez gyakran társul a glomerulusok hisztopatológiai károsodása

(126-128). Elektronmikroszkópos és immunhisztokémiai analízisek tumorantigének és IC-k lerakódását mutatják a GBM-ben (116, 129, 130).

Munkánkban újonnan diagnosztizált CRC-ben szenvedő betegeket vizsgáltunk. A MAU-t befolyásoló állapotokban, betegségekben szenvedők, illetve gyógyszereket szedők kizárása után 38 szelektált beteg részletes vizsgálatára került sor. Nem zártuk ki a DM-ben és/vagy HT-ban szenvedő, ACE-gátlót, ARB-t, diuretikumot szedőket, de ezen betegek számarányában a kontrollcsoportéhoz képest nem volt különbség. A DM a különböző karcinómák kialakulásával szoros összefüggést mutat, feltételezik a hyperinzulinémia patogenetikai szerepét (113).

Az újonnan diagnosztizált CRC-ben szenvedő betegek és a kontrollcsoport reggeli első vizeletét immunológiai (IT) és HPLC-módszerrel vizsgáltuk. Vizsgálatunk során azt találtuk, hogy a CRC-ben szenvedő betegek vizelet ACR-értéke szignifikánsan nagyobb, mint a kontrollcsoporté mindkét módszert alkalmazva, ami ellentmond Jorgensen és mtsai CRC-ben észlelt eredményének (113). Ez az eredmény nem függött a HT és a DM fennállásától, az ACE-gátló, az ARB és a diuretikum szedésétől.

Munkánkban nem találtunk összefüggést a CRC stádiuma és az ACR között.

Szintén nem találtunk összefüggést az akut gyulladást jelző laborparaméterek és az ACR között.

Összefüggést láttunk viszont az IT-vel mért ACR és a vvt-szám, a htk, valamint a CN-érték, továbbá a HPLC-vel mért ACR és a vvt-szám, az LDL-koleszterin és a TG-értékek között. Feltételezzük, hogy a nagyobb ACR-értékhez tartozó kisebb vvt-szám és htk-érték a CRC-ben gyakran látott vérvesztéssel függhet össze, a nagyobb ACR-hez tartozó alacsonyabb LDL-koleszterin- és TG-szint a malignus betegségekre jellemző katabolikus folyamatokra utalhat. Bár munkánkban az ACR nem mutatott összefüggést a CRC stádiumával, adataink alapján nagyobb ACR-érték esetén fokozott vérvesztés és katabolizmus feltételezhető. A nagyobb ACR-hez tartozó nagyobb CN-érték oka többféle lehet. Legvalószínűbb, hogy akut vérvesztést jelez, mivel az ACR a vesefunkciótól független volt. Csupán a vvt-szám mutatott összefüggést mind az IT-ACR-, mind a HPLC-ACR-értékekkel. Ebből arra következtethetünk, hogy az ACR-érték feltehetőleg a CRC-hez kapcsolódó vérvesztéssel mutat legszorosabb összefüggést.

Összefoglalva, az ACR a CRC DM-től és HT-tól, ACE-gátló, ARB és diuretikum szedésétől független, érzékeny markere, mely annak stádiumával azonban nem mutat összefüggést. A HPLC-ACR a MAU kialakulását az immunológiai módszereknél érzékenyebben jelzi CRC-ben is. Mivel nem találtunk összefüggést a gyulladáso-

laboratóriumi paraméterek és az ACR között, felmerül CRC-ben a MAU kialakulásának gyulladáshoz kapcsolódó citokin-termeléstől független oka is.

Munkánk értékét korlátozza, hogy a vizsgálatban résztvevő betegek között nagy számban fordultak elő DM-ben, HT-ban szenvedők és ACE-gátlót, ARB-t, bizonyos diuretikumot szedők. Ezek a kórképek és gyógyszerek a MAU-t nagymértékben befolyásolhatják. A CRC jellemzően időskori előfordulása miatt azonban ezek a betegségek és gyógyszerek az adott betegcsoportban rendkívül gyakoriak.

Mivel korábban nem készült olyan tanulmány, amely csak a CRC és a MAU kapcsolatát vizsgálná, összefüggést keresne a MAU és a CRC stádiuma között, munkánkat figyelemfelkeltőnek is szántuk. További, nagyobb esetszámú vizsgálatok szükségesek a MAU CRC-diagnosztikában és betegkövetésben betölthető szerepének tisztázására.

7.3. Görögdinnyegyomor krónikus veseelégtelenségben szenvedőkben (II, III, IX, X, XI, XII)

A GAVE a felső gasztrointesztinális vérzések ritka oka, a kisérmalformációk egyike. Jelentőségét az adja, hogy a leggyakrabban antrális lokalizációjú lézióból okkult krónikus, illetve súlyos akut vérzés származhat.

Leggyakrabban májcirrózisos betegekben fordul elő (az összes GAVE 30%-a) (135), de Navab és mtsai 1989-ben úgy találták, hogy a krónikus vesebetegekben is gyakrabban figyelhető meg, sokszor többszörös izolált TA-val együtt. Ezekben a betegekben az újrárvérzések kockázata fokozott, kezelésük nehezebb, melynek oka feltehetőleg a véralvadás megváltozása KVE-ben (142, 212-214).

Diagnosztikájában az endoszkópos módszer a legelterjedtebb, a hisztológia sokszor álnegatív eredményt ad (132).

Kezelésében gyógyszeres, endoszkópos és sebészi módszerek állnak rendelkezésünkre. Mivel a KVE-betegekben a sebészi beavatkozások különösen nagy rizikóval végezhetőek csak el (142-145), izolált kisérmalformációk esetén az APC-kezelés javasolható (215). A TA-k több régióban észlelt megjelenése esetén azonban megfelelő mérlegelés után az ÖPK kipróbálása ajánlható (216), amennyiben a kezelés megkezdésének nincsenek ellenjavallatai (143). A mellékhatások kivédésére a megelőző, részletes nőgyógyászati vizsgálat elengedhetlen.

8. TÉZISEK

1/1. Vizsgálatunkkal igazoltuk, hogy a mikroalbuminuria Crohn-betegségben egyszerű és jól használható aktivitási marker.

1/2. A mikroalbuminuria Crohn-betegségben összefüggést mutat a betegség kiterjedésével, de nem függ össze a betegség-fennállás időtartamával.

1/3. Vizsgálatunkban azt találtuk, hogy a nagyteljesítményű folyadékkromatográfia az immunológiai módszernél érzékenyebben jelzi a mikroalbuminuriát krónikus gyulladós bélbetegségekben.

2/1. Vizsgálatunkkal igazoltuk, hogy a mikroalbuminuria kolorektális karcinómában érzékeny marker.

2/2. A mikroalbuminuria nem mutat összefüggést a kolorektális karcinoma stádiumával.

2/3. Vizsgálatunkban azt találtuk, hogy a nagyteljesítményű folyadékkromatográfia az immunológiai módszernél érzékenyebben jelzi a mikroalbuminuriát kolorektális karcinómában.

3/1. Vizsgálatunkban azt találtuk, hogy a krónikus veseelégtelenséghez társuló görögdinnyegyomor és a testszerte előforduló teleangiektáziák esetén a transzfúziós igény csökkentésében az ösztrogén-progeszteron-készítmények hasznosak lehetnek.

9. IRODALOMJEGYZÉK

1. Bircher G, Doherty CC: Gastroenterology and nutrition in chronic kidney disease. In: Feehally J, Floege J, Johnson RJ: Comprehensive Clinical Nephrology 3rd Ed. Mosby-Elsevier, Philadelphia, 2007; 893-896.
2. Balogh Z: A gastroenteralis rendszer betegségei és a vese. In: Kakuk Gy: Klinikai nephrologia. Medicina Rt, Budapest, 2004; 1015-1024.
3. Várvölgyi Cs: Májbetegségek és a vese. In: Kakuk Gy: Klinikai nephrologia. Medicina Rt, Budapest, 2004; 1024-1031.
4. Virchow R: Die pathologischen pigmente. Arch Pathol Ant 1857; 1: 379–405.
5. Ahmed S, Gunaratnam NT: Melanosis coli. (Images in clinical medicine.) N Engl J Med 2003; 349: 1349.
6. Lestina LS: An unusual case of melanosis coli. Gastrointest Endosc 2001; 54: 119-121.
7. Pardi DS, Tremaine WJ, Rothenberg HJ et al: Melanosis coli in inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol 1998; 26: 167-170.
8. Lambert JR, Luk SC, Pritzker KP: Brown bowel syndrome in Crohn's disease. Arch Pathol Lab Med 1980; 104: 201–205.
9. Ewing CA, Kalan M, Chucker F et al: Melanosis coli involving pericolonic lymph nodes associated with the herbal laxative Swiss Kriss: a rare and incidental finding in a patient with colonic adenocarcinoma. Arch Pathol Lab Med 2004; 128: 565-567.
10. Balázs M, Toóth É, Kovács Á: Is melanosis coli a harmless secondary finding? Orv Hetil 1986; 127: 501-504.
11. Villanacci V, Bassotti G, Cathomas G et al: Is pseudomelanosis coli a marker of colonic neuropathy in severely constipated patients? Histopathology 2006; 49: 132-137.

12. Siegers CP, von Hertzberg-Lottin E, Otte M et al: Anthranoid laxative abuse-a risk for colorectal cancer? *Gut* 1993, 34: 1099-1101.
13. van Gorkom BA, Karrenbeld A, van der Sluis T et al: Influence of highly purified senna extract on colonic epithelium. *Digestion* 2000; 61: 113-120.
14. Nascimbeni R, Donato F, Ghirardi M et al: Constipation, anthranoid laxatives, melanosis coli, and colon cancer: a risk assessment using aberrant crypt foci. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 753-757.
15. Nusko G, Schneider B, Schneider I et al: Anthranoid laxative use is not a risk factor for colorectal neoplasia: results of a prospective case control study. *Gut* 2000; 46: 651-655.
16. Kovács T, Vas T, Késői I és mtsai: Újabb adatok az IgA-nefropathia patogeneziséhez. *Hypertonia és Nephrológia* 2004; 8: 157-161.
17. Schena FP, Coppo R: IgA nephropathies. In: Davison A, Cameron JS, Grunfeld JP, et al: *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* 3rd Ed. Oxford University Press, USA, 2005; 469-501.
18. Novak J, Julian BA, Tomana M et al: Progress in molecular and genetic studies of IgA-nephropathy. *J Clin Immunol* 2001; 21: 310-327.
19. Rifai A, Fadden K, Morrison SL et al: The N-glycans determine the differential blood clearance and hepatic uptake of human immunoglobulin (Ig)A1 and IgA2 isotypes. *J Exp Med* 2000; 191: 2171-2181.
20. van Egmond M, van Garderen E, van Spriël AB et al: FcαRI-positive liver Kupffer cells: Reappraisal of the function of immunoglobulin A in immunity. *Nat Med* 2000; 6: 680-685.
21. Newel GC: Cirrhotic glomerulonephritis: incidence, morphology, clinical features, and pathogenesis. *Am J Kidney Dis* 1987; 9: 183-190.

22. Pouria S, Feehally J: Glomerular IgA deposition in liver disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2279-2282.
23. Nochy D, Callard P, Bellon B et al: Association of overt glomerulonephritis and liver disease: a study of 34 patients. *Clin Nephrol* 1976; 6: 422-427.
24. André C, Berthoux FC, André F et al: Prevalence of IgA2 deposits on IgA-nephropathies. A clue to their pathogenesis. *N Engl J Med* 1980; 303: 1343-1346.
25. Lomax-Smith JD, Zabrowarny LA, Howarth GS et al: The immunochemical characterisation of mesangial IgA deposits. *Am J Pathol* 1983; 113: 359-364.
26. van de Wiel A, Delacroix DL, van Hattum J et al: Characteristics of serum IgA and liver IgA deposits in alcoholic liver disease. *Hepatology* 1987; 7: 95-99.
27. Kovács T, Mette H, Brandtzaeg P és mtsai: A bélpermeabilitás és táplálkozási antigének elleni antitestek kapcsolata IgA nephropathiában. *Orv Hetil* 1996; 137: 65-69.
28. Nagy J, Scott H, Brandtzaeg P et al: Antibodies to dietary antigens in IgA-nephropathy. *Clin Nephrol* 1988; 29: 275-279.
29. Girón JA, Alvarez-Mon M, Menéndez-Caro JL et al: Increased spontaneous and lymphokine-conditioned IgA and IgG synthesis by B cells from alcoholic cirrhotic patients. *Hepatology* 1992; 16: 664-670.
30. Coppo R, Amore A: Aberrant glycosylation in IgA nephropathy (IgAN). *Kidney Int* 2004; 65: 1544-1547.
31. Feehally J, Allen AC: Pathogenesis of IgA-nephropathy. *Ann Med Interne* 1999; 150: 91-98.
32. Hiki Y, Kokubo T, Iwase H et al: Underglycosylation of IgA₁ hinge plays a certain role for its glomerular deposition in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 760-769.

33. Delacroix DL, Elkon KB, Geubel AP et al: Changes in size, subclass, and metabolic properties of serum immunoglobulin A in liver diseases and in other diseases with high serum immunoglobulin A. *J Clin Invest* 1983; 71: 358-367.
34. Roccatello D, Picciotto G, Torchio M et al: Removal systems of immunoglobulin A and immunoglobulin A containing complexes in IgA nephropathy and cirrhosis patients. The role of asialoglycoprotein receptors. *Lab Invest* 1993; 69: 714-723.
35. Burgess JB, Baenziger JU, Brown WR: Abnormal surface distribution of the human asialoglycoprotein receptor in cirrhosis. *Hepatology* 1992; 15: 702-706.
36. Nagy J, Bajtai G, Brasch H et al: HB_sAg in renal disease. *Lancet* 1978; 2: 315-316.
37. Os I, Skjørten F, Svalander C et al: Alpha-1-antitrypsin deficiency associated with hepatic cirrhosis and IgA nephritis. *Nephron* 1997; 77: 235-237.
38. Szönyi L, Dobos M, Vásárhelyi B et al: Prevalence of alpha₁-antitrypsin phenotypes in patients with IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 2004; 62: 418-422.
39. Kutteh WH, Prince SJ, Phillips JO et al: Properties of immunoglobulin A in serum of individuals with liver diseases and in hepatic bile. *Gastroenterology* 1982; 82: 184-193.
40. Coppo R, Aricò S, Piccoli G et al: Presence and origin of IgA1- and IgA2-containing circulating immune complexes in chronic alcoholic liver diseases with and without glomerulonephritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1985; 35: 1-8.
41. Sancho J, Egido J, Sanchez-Crespo M et al: Detection of monomeric and polymeric IgA containing immune complexes in serum and kidney from patients with alcoholic liver disease. *Clin Exp Immunol* 1981; 47: 327-335.
42. Pasternack A, Collin P, Mustonen J et al: Glomerular IgA deposits in patients with celiac disease. *Clin Nephrol* 1990; 34: 56-60.

43. Helin H, Mustonen J, Reunala T et al: IgA nephropathy associated with celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Arch Pathol Lab Med* 1983; 107: 324-327.
44. Makdassy R, Beaufils M, Meyrier A et al: Pathologic conditions associated with IgA mesangial nephropathy: preliminary results. *Contr Nephrol* 1984; 40: 292-295.
45. Coppo R, Mazzucco G, Martina G et al: Gluten-induced experimental IgA glomerulopathy. *Lab Invest* 1989; 60: 499-506.
46. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Olén O et al: Coeliac disease and risk of renal disease – a general population cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1809-1815.
47. Amore A, Emancipator SN, Roccatello D et al: Functional consequences of the binding of gliadin to cultured rat mesangial cells: bridging immunoglobulin A to cells and modulation of eicosanoid synthesis and altered cytokine production. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 290-301.
48. Fornasieri A, Sinico RA, Maldifassi P et al: IgA-antigliadin antibodies in IgA mesangial nephropathy (Berger's disease). *British Medical Journal* 1987; 295: 78-80.
49. Rostoker G, Chaumette MT, Wirquin E et al: IgA mesangial nephritis, IgA antigliadin antibodies, and coeliac disease. *Lancet* 1990, 336: 824.
50. Rostoker G, Delprato S, Petit-Phar M et al: IgA antigliadin antibodies as a possible marker for IgA mesangial glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1989; 320: 1283-1284.
51. Rostoker G, Laurent J, André C et al: High levels of IgA antigliadin antibodies in patients who have IgA mesangial glomerulonephritis but not coeliac disease. *Lancet* 1988; 13: 356-357.
52. Sategna-Guidetti C, Ferfaglia G, Bruno M et al: Do IgA antigliadin and IgA antiendomysium antibodies show there is latent coeliac disease in primary IgA nephropathy. *Gut* 1992; 33: 476-478.

53. Pierucci A, Fofi C, Bartoli B et al: Antiendomysial antibodies in Berger's disease. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1176-1182.
54. Rostoker G, André C, Branellec A et al: Lack of antireticulin and IgA antiendomysium antibodies in sera of patients with primary IgA nephropathy associated with circulating IgA antibodies to gliadin. *Nephron* 1988; 48: 81.
55. Dickey W, McMillan SA, Porter KG et al: Is measurement of serum antigliadin antibodies in patients with suspected IgA nephropathy worthwhile? *Nephron* 1992; 62: 484.
56. Collin P, Syrjänen J, Partanen J et al: Celiac disease and HLA DQ in patients with IgA nephropathy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2572-2576.
57. Coppo R, Basolo B, Rollino C et al: Dietary gluten and primary IgA nephropathy. *N Engl J Med* 1986; 315: 1167-1168.
58. Nagy J, Rumi Gy, Balázs L és mtsai: About the origin of the high IgA level in IgA glomerulonephritis. In 5. Donau Symposium für Nephrologie, Verlag A. Schendl, Wien, 1980; 78-79.
59. Rostoker G, Delchier JC, Chaumette MT: Increased intestinal intra-epithelial T lymphocytes in primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 513-517.
60. Westberg NG, Baklien K, Schmekel B et al: Quantitation of immunoglobulin-producing cells in small intestinal mucosa of patients with IgA nephropathy. *Clin Immunol Immunopathol* 1983; 26: 442-445.
61. Davin JC, Forget P, Mahieu PR: Increased intestinal permeability to (51 Cr) EDTA is correlated with IgA immune complex-plasma levels in children with IgA-associated nephropathies. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 118-124.
62. Hed J, Lieden G, Ottosson E et al: IgA anti-gliadin antibodies and jejunal mucosal lesions in healthy blood donors. *Lancet* 1986; 26: 215.

63. Jenkins DA, Bell GM, Ferguson A et al: Intestinal permeability in IgA nephropathy. *Nephron* 1988; 50: 390.
64. Kovács T, Kun L, Schmelczler M et al: Do intestinal hyperpermeability and the related food antigens play a role in the progression of IgA nephropathy? *Am J Nephrol* 1996; 16: 500-505.
65. Rostoker G, Wirquin V, Terzidis H et al: Mucosal immunity in primary glomerulonephritis. III. Study of intestinal permeability. *Nephron* 1993; 63: 286-290.
66. Das KM: Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease: New insights into autoimmune pathogenesis. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1-13.
67. Iida H, Asaka M, Izumino K et al: IgA nephropathy complicated by ulcerative colitis. *Nephron* 1989; 53: 285-286.
68. Onime A, Agaba EI, Sun Y et al: Immunoglobulin A nephropathy complicating ulcerative colitis. *Int Urol Nephrol* 2006; 38: 349-353.
69. Trimarchi HM, Iotti A, Iotti R et al: Immunoglobulin A nephropathy and ulcerative colitis. *Am J Nephrol* 2001; 21: 400-405.
70. Cicalese L, Duerr R, Nalesnik MA et al: Decreased mucosal IgA levels in ileum of patients with chronic ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 805-811.
71. Scott MG, Nahm MH, Macke K et al: Spontaneous secretion of IgG subclasses by intestinal mononuclear cells: differences between ulcerative colitis, Crohn's disease and controls. *Clin Exp Immunol* 1986; 66: 209-215.
72. Forshaw MJ, Guirguis O, Hennigan TW: IgA nephropathy in association with Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 2005; 20: 463-465.
73. Hirsch DJ, Jindal KK, Trillo A et al: Acute renal failure in Crohn's disease due to IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 189-190.

74. McCallum D, Smith L, Harley F et al: IgA nephropathy and thin basement membrane disease in association with Crohn disease. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 637-640.
75. Shaer AJ, Stewart LR, Cheek DE et al: IgA antiglomerular basement membrane nephritis associated with Crohn's disease: a case report and review of glomerulonephritis in inflammatory bowel disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1097-1109.
76. Takemura T, Okada M, Yagi K et al: An adolescent with IgA nephropathy and Crohn disease: pathogenetic implications. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 863-866.
77. Bouma G, Strober W: The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 521-533.
78. Dabadie A, Gie S, Taque S et al: Glomerular nephropathy with IgA mesangium deposits and Crohn disease. *Arch Pediatr* 1996; 3: 884-887.
79. Fiocchi C: Inflammatory bowel disease: Etiology and pathogenesis. *Gastroenterology* 1998; 115: 182-205.
80. Mahmud N, Stinson J, O'Connell MA et al: Microalbuminuria in inflammatory bowel disease. *Gut* 1994; 35: 1599-1604.
81. Mahmud N, McDonald GSA, Kelleher D et al: Microalbuminuria correlates with intestinal histopathological grading in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1996; 38: 99-103.
82. Best WR: Predicting the Crohn's disease activity index from the Harvey-Bradshaw index. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 304-310.
83. Harvey RF, Bradshaw JM: A simple index of Crohn's disease activity. *Lancet* 1980; 1: 514.
84. Kane SV, Sandborn WJ, Rufo PA et al: Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1309-1314.

85. Dai J, Liu WZ, Zhao YP et al: Relationship between fecal lactoferrin and inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 1440-1444.
86. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG et al: A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 763-786.
87. Filik L, Dagli U, Ulker A: C-reactive protein and monitoring the activity of Crohn's disease. *Adv Ther* 2006; 23: 655-662.
88. Chamouard P, Richert Z, Meyer N et al: Diagnostic value of C-reactive protein for predicting activity level of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 882-887.
89. Rodgers AD, Cummins AG: CRP correlates with clinical score in ulcerative colitis but not in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2063-2068.
90. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P: C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 661-665.
91. Karoui S, Ouerdiane S, Serghini M et al: Correlation between levels of C-reactive protein and clinical activity in Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 1006-1010.
92. Prantera C, Davoli M, Lorenzetti R et al: Clinical and laboratory indicators of extent of ulcerative colitis. Serum C-reactive protein helps the most. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10: 41-45.
93. Fagan EA, Dyck RF, Maton PN et al: Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest* 1982; 12: 351-359.
94. Sachar DB, Smith H, Chan S et al: Erythrocytic sedimentation rate as a measure of clinical activity in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8: 647-650.

95. Sachar DB, Luppescu NE, Bodian C et al: Erythrocyte sedimentation as a measure of Crohn's disease activity: opposite trends in ileitis versus colitis. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 643-646.
96. Deric U, Tuncer C, Ebinç FA et al: Does the urinary excretion of α 1-microglobulin and albumin predict clinical disease activity in ulcerative colitis? *Adv Ther* 2008; 25: 1342-1352.
97. Sutherland AD, Geary RB, Frizelle FA: Review of fecal biomarkers in inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 1283-1291.
98. Gisbert JP, Bermejo F, Pérez-Calle JL et al: Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis* 2009 Mar 16.
99. Jeffery J, Lewis SJ, Ayling RM: Fecal dimeric M2-pyruvate kinase (tumor M2-PK) in the differential diagnosis of functional and organic bowel disorders. *Inflamm Bowel Dis* 2009 May 21.
100. Lambers Heerspink HJ, Brinkman JW, Bakker SJ et al: Update on microalbuminuria as a biomarker in renal and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 631-636.
101. Peters T: New form of urinary albumin in early diabetes. *Clin Chem* 2004; 50: 2238-2239.
102. Osicka TM, Comper WD: Characterization of immunochemically nonreactive urinary albumin. *Clin Chem* 2004; 50: 2286-2291.
103. Comper WD, Osicka TM, Jerums G: High prevalence of immuno-unreactive intact albumin in urine of diabetic patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 336-342.

104. Polkinghorne KR, Su Q, Chadban SJ et al: Population prevalence of albuminuria in the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle (AusDiab) study: immunonephelometry compared with high-performance liquid chromatography. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 604-613.
105. McQueen MJ, Gerstein HC, Pogue J et al: Reevaluation by high-performance liquid chromatography: clinical significance of microalbuminuria in individuals at high risk of cardiovascular disease in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 889-896.
106. Simpson LO: Microalbuminuria to predict nephropathy in diabetics. *Lancet* 1982; 2: 330-331.
107. Furtner M, Kiechl S, Mair A et al: Urinary albumin excretion is independently associated with carotid and femoral artery atherosclerosis in the general population. *Eur Heart J* 2005; 26: 279–287.
108. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q et al: Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421–426.
109. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF et al: Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106: 1777–1782.
110. Yuyun MF, Khaw KT, Luben R et al: Microalbuminuria independently predicts all-cause and cardiovascular mortality in a British population: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) population study. *Int J Epidemiol* 2004; 33: 189-198.
111. Damsgaard EM, Frøland A, Jørgensen OD et al: Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *BMJ* 1990; 300: 297-300.

112. Romundstad S, Holmen J, Kvenild K et al: Microalbuminuria and all-cause mortality in 2,089 apparently healthy individuals: A 4.4-year follow-up study. The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT), Norway. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 466–473.
113. Jørgensen L, Heuch I, Jenssen T et al: Association of albuminuria and cancer incidence. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 992-998.
114. Pedersen LM, Terslev L, Sørensen PG et al: Urinary albumin excretion and transcapillary escape rate of albumin in malignancies. *Med Oncol* 2000; 17: 117-122.
115. Vaglio A, Buzio L, Cravedi P et al: Prognostic significance of albuminuria in patients with renal cell cancer. *J Urol* 2003; 170: 1135-1137.
116. Pedersen LM, Milman N: Microalbuminuria in patients with lung cancer. *Eur J Cancer* 1998; 34: 76-80.
117. Puolijoki H, Mustonen J, Pettersson E et al: Proteinuria and haematuria are frequently present in patients with lung cancer. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 947–950.
118. Dilek I, Demir C, Ustün Y et al: Microalbuminuria in Hodgkin's disease. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 330-332.
119. Pedersen LM, Johnsen HE: Microalbuminuria is associated with impaired glomerular permselectivity in lymphoma patients. *Scand J Clin Lab Invest* 2005; 65: 477-484.
120. Pedersen LM, Sørensen PG: Clinical significance of urinary albumin excretion in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 1999; 107: 889–891.
121. Pedersen LM, Sørensen PG: Mediators of inflammation correlate with microalbuminuria in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2003; 121: 275-279.

122. Pedersen LM, Sørensen PG: Increased urinary albumin excretion rate in breast cancer patients. *Acta Oncol* 2000; 39: 145-149.
123. de Vos FY, Nuver J, Willemse PH et al: Long-term survivors of ovarian malignancies after cisplatin-based chemotherapy: cardiovascular risk factors and signs of vascular damage. *Eur J Cancer* 2004; 40: 696-700.
124. Nuver J, Smit AJ, Sleijfer DT et al: Microalbuminuria, decreased fibrinolysis, and inflammation as early signs of atherosclerosis in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40: 701-706.
125. Pedersen LM, Sørensen PG: Urinary albumin excretion is a predictor of response to treatment and disease progression in low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 547-551.
126. Eagen JW: Glomerulopathies of neoplasia. *Kidney Int* 1977; 11: 297-303.
127. Kaplan BS, Klassen J, Gault MH: Glomerular injury in patients with neoplasia. *Annu Rev Med* 1976; 27: 117-125.
128. Norris SH: Paraneoplastic glomerulopathies. *Semin Nephrol* 1993; 13: 258-272.
129. Pascal RR, Iannaccone PM, Rollwagen FM et al: Electron microscopy and immunofluorescence of glomerular immune complex deposits in cancer patients. *Cancer Res* 1976; 36: 43-47.
130. Sutherland JC, Mardiney MR Jr: Immune complex disease in the kidneys of lymphoma-leukemia patients: the presence of an oncornavirus-related antigen. *J Natl Cancer Inst* 1973; 50: 633-644.
131. Georgiannos SN, Weston PM, Goode AW: Correlation between albuminuria and positively charged amino acids in gastrointestinal cancer. *Int Surg* 1995; 80: 49-52.

132. Jabbari M, Cherry R, Lough JO et al: Gastric antral vascular ectasia: the watermelon stomach. *Gastroenterology* 1984; 87: 1165-1170.
133. Rider JA, Klotz AP, Kirsner JB: Gastritis with veno-capillary ectasia as a source of massive gastric hemorrhage. *Gastroenterology* 1953; 24: 118-123.
134. Dulai GS, Jensen DM, Kovacs TO et al: Endoscopic treatment outcomes in watermelon stomach patients with and without portal hypertension. *Endoscopy* 2004; 36: 68-72.
135. Ward EM, Raimondo M, Rosser BG et al: Prevalence and natural history of gastric antral vascular ectasia in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 898-900.
136. Fábíán G, Tóvári E, Baranyay F et al: Watermelon-stomach as a cause of chronic iron deficiency anemia in a patient with systemic sclerosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 12: 161-164.
137. Gostout CJ, Viggiano TR, Ahlquist DA et al: The clinical and endoscopic spectrum of the watermelon stomach. *J Clin Gastroenterol* 1992; 15: 256-263.
138. Sebastian S, O'Morain CA, Buckley MJ: Review article: current therapeutic options for gastric antral vascular ectasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 157-165.
139. Tobin RW, Hackman RC, Kimmey MB et al: Bleeding from gastric antral vascular ectasia in marrow transplant patients. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 223-229.
140. Takahashi T, Miya T, Oki M et al: Severe hemorrhage from gastric vascular ectasia developed in a patient with AML. *Int J Hematol* 2006; 83: 467-468.
141. Ukai K, Mizuno Y, Ito T et al: [Case of Alzheimer's disease with gastric antral vascular ectasia presenting severe anemia]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 2008; 110: 739-744.

142. Navab F, Masters P, Subramani R et al: Angiodysplasia in patients with renal insufficiency. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 1297-1301.
143. Kaaroud H, Fatma LB, Beji S: Gastrointestinal angiodysplasia in chronic renal failure. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008; 19: 809-812.
144. Tudor S, Dima B, Herlea V et al: [Colonic angiodysplasia in a chronic renal failure patient]. *Chirurgia (Bucur)* 2006; 101: 629-631.
145. Chalasani N, Cotsonis G, Wilcox CM: Upper gastrointestinal bleeding in patients with chronic renal failure: role of vascular ectasia. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2329-2332.
146. Quintero E, Pique JM, Bombi JA et al: Gastric mucosal vascular ectasias causing bleeding in cirrhosis. A distinct entity associated with hypergastrinemia and low serum levels of pepsinogen I. *Gastroenterology* 1987; 93: 1054-1061.
147. Ripoll C, Garcia-Tsao G: Treatment of gastropathy and gastric antral vascular ectasia in patients with portal hypertension. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007; 10: 483-494.
148. Payen JL, Calès P, Voigt JJ et al: Severe portal hypertensive gastropathy and antral vascular ectasia are distinct entities in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 1995; 108: 138-144.
149. Lowes JR, Rode J: Neuroendocrine cell proliferations in gastric antral vascular ectasia. *Gastroenterology* 1989; 97: 207-212.
150. Saperas E, Perez Ayuso RM, Poca E et al: Increased gastric PGE2 biosynthesis in cirrhotic patients with gastric vascular ectasia. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 138-144.
151. Spahr L, Villeneuve JP, Dufresne MP et al: Gastric antral vascular ectasia in cirrhotic patients: absence of relation with portal hypertension. *Gut* 1999; 44: 739-742.

152. Gardiner GW, Murray D, Prokipchuk EJ: Watermelon stomach, or antral gastritis. *J Clin Pathol* 1985; 38: 1317-1318.
153. Stotzer PO, Willén R, Kilander AF: Watermelon stomach: not only an antral disease. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 897-900.
154. Lin S, Branch MS, Shetzline M: The importance of indication in the diagnostic value of push enteroscopy. *Endoscopy* 2003; 35: 315-321.
155. Lin TN, Su MY, Hsu CM et al: Combined use of capsule endoscopy and double-balloon enteroscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Chang Gung Med J* 2008; 31: 450-456.
156. Barnard GF, Colby JM, Saltzman JR et al: Endoscopic ultrasound appearance of watermelon stomach. *Abdom Imaging* 1995; 20: 26-28.
157. Selinger CP, Ang YS: Gastric antral vascular ectasia (GAVE): an update on clinical presentation, pathophysiology and treatment. *Digestion* 2008; 77: 131-137.
158. Calam J, Walker RJ: Antral vascular lesion, achlorhydria, and chronic gastrointestinal blood loss: response to steroids. *Dig Dis Sci* 1980; 25: 236-239.
159. St-Louis J, Parent A, Larivière R et al: Vasopressin responses and receptors in the mesenteric vasculature of estrogen-treated rats. *Am J Physiol* 1986; 251: 885-889.
160. Lorenzi AR, Johnson AH, Davies G et al: Gastric antral vascular ectasia in systemic sclerosis: complete resolution with methylprednisolone and cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 796-798.
161. Rawlinson WD, Barr GD, Lin BP: Antral vascular ectasia — the "watermelon" stomach. *Med J Aust* 1986; 144: 709-711.

162. Hermans C, Goffin E, Horsmans Y et al: Watermelon stomach. An unusual cause of recurrent upper GI tract bleeding in the uraemic patient: efficient treatment with oestrogen-progesterone therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 871-874.
163. Moss SF, Ghosh P, Thomas DM et al: Gastric antral vascular ectasia: maintenance treatment with oestrogen-progesterone. *Gut* 1992; 33: 715-717.
164. Tran A, Villeneuve JP, Bilodeau M et al: Treatment of chronic bleeding from gastric antral vascular ectasia (GAVE) with estrogen-progesterone in cirrhotic patients: an open pilot study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2909-2911.
165. McCormick PA, Ooi H, Crosbie O: Tranexamic acid for severe bleeding gastric antral vascular ectasia in cirrhosis. *Gut* 1998; 42: 750-752.
166. Park RH, Danesh BJ, Upadhyay R et al: Gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach) — therapeutic options. *Postgrad Med J* 1990; 66: 720-723.
167. Woo KS, Tse LK, Woo JL et al: Massive pulmonary thromboembolism after antifibrinolytic therapy. *Ann Emerg Med* 1989; 18: 116-117.
168. Nardone G, Rocco A, Balzano T et al: The efficacy of octreotide therapy in chronic bleeding due to vascular abnormalities of the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1429-1436.
169. Barbara G, De Giorgio R, Salvioli B et al: Unsuccessful octreotide treatment of the watermelon stomach. *J Clin Gastroenterol* 1998; 26: 345-346.
170. Dunne KA, Hill J, Dillon JF: Treatment of chronic transfusion-dependent gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach) with thalidomide. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006; 18: 455-456.
171. Disdier P, Schleinitz N, Perreard M et al: Dramatic improvement of watermelon stomach with α -interferon. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1009-1010.

172. Kishi K, Kinoshita Y, Kitajima N et al: Two cases of gastric antral vascular ectasia – response to medical treatment. *Gastroenterol Jpn* 1991; 26: 757-762.
173. Cabral JE, Pontes JM, Toste M et al: Watermelon stomach: treatment with a serotonin antagonist (letter). *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 927-928.
174. Shibukawa G, Irisawa A, Sakamoto N et al: Gastric antral vascular ectasia (GAVE) associated with systemic sclerosis: relapse after endoscopic treatment by argon plasma coagulation. *Intern Med* 2007; 46: 279-283.
175. Bhatti MA, Khan AA, Alam A et al: Successful treatment of watermelon stomach / GAVE syndrome by using argon plasma coagulation. *J Coll Physicians Surg Pak* 2008; 18: 641-643.
176. Herrera S, Bordas JM, Llach J et al: The beneficial effects of argon plasma coagulation in the management of different types of gastric vascular ectasia lesions in patients admitted for GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 440-446.
177. Ameneiros-Lago E, González-Moraleja J, Castro Alvariño J et al: [Watermelon stomach: successful treatment with argon laser]. *Rev Esp Enferm Dig* 2001; 93: 484-485.
178. Bellaiche G, Nouts A, Brassier D et al: [Severe iron-deficiency anemia due to diffuse antral vascular ectasia in a cirrhosis patient. Cure after surgical portacaval shunt]. *Gastroenterol Clin Biol* 1998; 22: 832-834.
179. Wahab PJ, Mulder CJ, den Hartog G et al: Argon plasma coagulation in flexible gastrointestinal endoscopy: pilot experiences. *Endoscopy* 1997; 29: 176-181.
180. Yusoff I, Brennan F, Ormonde D et al: Argon plasma coagulation for treatment of watermelon stomach. *Endoscopy* 2002; 34: 407-410.
181. Potamiano S, Carter CR, Anderson JR: Endoscopic laser treatment of diffuse gastric antral vascular ectasia. *Gut* 1994; 35: 461-463.

182. Sargeant IR, Loizou LA, Rampton D et al: Laser ablation of upper gastrointestinal vascular ectasias: long term results. *Gut* 1993; 34: 470-475.
183. Geller A, Gostout CJ, Balm RK: Development of hyperplastic polyps following laser therapy for watermelon stomach. *Gastrointest Endosc* 1996; 43: 54-56.
184. Bernstein CN, Pettigrew N, Wang KK et al: Multifocal gastric neoplasia after recurrent laser therapy for the watermelon stomach. *Can J Gastroenterol* 1997; 11: 403-406.
185. Binmoeller KF, Katon RM: Bipolar electrocoagulation for watermelon stomach. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: 399-402.
186. Dulai GS, Jensen DM: Treatment of watermelon stomach. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2006; 9: 175-180.
187. Cugia L, Carta M, Dore MP et al: The watermelon stomach: successful treatment by monopolar electrocoagulation and endoscopic injection of polidocanol. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31: 93-94.
188. Rose JD: Endoscopic injection of alcohol for bleeding from gastroduodenal vascular anomalies. *Br Med J* 1987; 295: 93-94.
189. Cho S, Zanati S, Yong E et al: Endoscopic cryotherapy for the management of gastric antral vascular ectasia. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 895-902.
190. Katsinelos P, Chatzimavroudis G, Katsinelos T et al: Endoscopic mucosal resection for recurrent gastric antral vascular ectasia. *Vasa* 2008; 37: 289-292.
191. Wells CD, Harrison ME, Gurudu SR et al: Treatment of gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach) with endoscopic band ligation. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 231-236.

192. Blanc P, Phelip JM, Bertolino JG et al: [Watermelon stomach: a rare cause of iron deficiency anemia, surgically treatable; a new case with review of the literature]. *Ann Chir* 2003; 128: 462-464.
193. Sherman V, Klassen DR, Feldman LS et al: Laparoscopic antrectomy: a novel approach to treating watermelon stomach. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 864-867.
194. Calès P, Voigt JJ, Payen JL et al: Diffuse vascular ectasia of the antrum, duodenum, and jejunum in a patient with nodular regenerative hyperplasia. Lack of response to portosystemic shunt or gastrectomy. *Gut* 1993; 34: 558-61.
195. Makharia GK, Behra A, Kaman L et al: Watermelon stomach: a rare cause of upper gastrointestinal bleeding. *Indian J Gastroenterol* 1999; 18: 86-87.
196. Börsch G: Diffuse gastric antral vascular ectasia: the "watermelon stomach" revisited. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 1333-1334.
197. Urban BA, Jones B, Fishman EK et al: Gastric antral vascular ectasia ("watermelon stomach"): radiologic findings. *Radiology* 1991; 178: 517-518.
198. Egger C, Kreczy A, Kirchmair R et al: Gastric antral vascular ectasia with portal hypertension: treatment with TIPSS. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2292-2294.
199. Lambers Heerspink HJ, Brantsma AH, de Zeeuw D et al: Albuminuria assessed from first-morning-void urine samples versus 24-hour urine collections as a predictor of cardiovascular morbidity and mortality. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 897-905.
200. Hoogwerf BJ, Laine DC, Greene E: Urine C-peptide and creatinine (Jaffe method) excretion in healthy young adults on varied diets: sustained effects of varied carbohydrate, protein, and meat content. *Am J Clin Nutr* 1986; 43: 350-360.
201. Owen WE, Roberts WL: Performance characteristics of an HPLC assay for urinary albumin. *Am J Clin Pathol* 2005; 124: 219-225.

202. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S et al: The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55: 749-753.
203. Halfvarson J, Jess T, Bodin L et al: Longitudinal concordance for clinical characteristics in a Swedish-Danish twin population with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1536-1544.
204. Cosnes J: Crohn's disease phenotype, prognosis, and long-term complications: what to expect? *Acta Gastroenterol Belg* 2008; 71: 303-307.
205. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja. Vastagbél- és végbélrák. Készítette: A Sebészeti Szakmai kollégium.
206. Dobre D, Nimade S, de Zeeuw D: Albuminuria in heart failure: what do we really know? *Curr Opin Cardiol* 2009; 24: 148-154.
207. de Zeeuw D, Parving HH, Henning RH: Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2100-2105.
208. Pontremoli R, Leoncini G, Ravera M et al: Microalbuminuria, cardiovascular, and renal risk in primary hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: S169-172.
209. Comper WD, Osicka TM, Clark M et al: Earlier detection of microalbuminuria in diabetic patients using a new urinary albumin assay. *Kidney Int* 2004; 65: 1850-1855.
210. Mahmud N, O'Toole D, O'Hare N et al: Evaluation of renal function following treatment with 5-aminosalicylic acid derivatives in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 207-215.
211. Poulou AC, Goumas KE, Dandakis DC et al: Microproteinuria in patients with inflammatory bowel disease: Is it associated with the disease activity or the treatment with 5-aminosalicylic acid? *World J Gastroenterol* 2006; 12: 739-746.

212. Lonardo A, Greco M, Grisendi A: [Bleeding gastrointestinal angiodysplasias: our experience and a review of the literature]. *Ann Ital Med Int* 2004; 19: 122-127.
213. Polese L, D'Incà R, Angriman I et al: Gastrointestinal telangiectasia: a study by EGD, colonoscopy, and capsule endoscopy in 75 patients. *Endoscopy* 2008; 40: 23-29.
214. Marcuard SP, Weinstock JV: Gastrointestinal angiodysplasia in renal failure. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10: 482-484.
215. Tomori K, Nakamoto H, Kotaki S et al: Gastric angiodysplasia in patients undergoing maintenance dialysis. *Adv Perit Dial* 2003; 19: 136-142.
216. Bronner MH, Pate MB, Cunningham JT et al: Estrogen-progesterone therapy for bleeding gastrointestinal telangiectasias in chronic renal failure. An uncontrolled trial. *Ann Intern Med* 1986; 105: 371-374.

10. A SZERZŐ PUBLIKÁCIÓI

1. PhD-értekezéssel kapcsolatos publikációk

Angol nyelven

I. N. Szigeti, L. Markó, GA. Molnár, Gy. Fábián, J. Cseh, M. Mohás, M. Figler, Á. Király, T. Kőszegi, I. Wittmann: Microalbuminuria in inflammatory bowel diseases using immunoturbidimetry and high-performance liquid chromatography. Acta Gastroenterol Belg 2009; 72: 394-401. **(Impact Factor: 0,832)**

II. G. Fábián, N. Szigeti, T. Kovács, J. Nagy: An unusual multiplex cause of severe gastrointestinal bleeding in a haemodialysed patient. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 1869-1871. **(Impact Factor: 2,056)**

III. N. Szigeti, G. Fábián, L. Czirják: Fatal scleroderma renal crisis caused by gastrointestinal bleeding in a patient with scleroderma, Sjögren's syndrome and primary biliary cirrhosis overlap. JEADV 2002; 16: 276-279. **(Impact Factor: 1,021)**

Magyar nyelven

IV. Szigeti N, Fábián Gy, László T, Wittmann I: Melanosis coli. A kóros, természetes nyálkahártyafesték elősegítheti a kis méretű vastagbél-adenomák felismerését. Magyar Belorv Arch 2007; 60: 545-547.

V. Szigeti N, Kovács T, Degrell P, Fábián Gy, Wittmann I, Nagy J: Szekunder IgA-nephropathia gasztroenterológiai betegségekben. Orv Hetil 2007; 148: 313-318.

VI. Szigeti N, Markó L, Molnár GA, Fábián Gy, Cseh J, Figler M, Király Á, Kőszegi T, Wittmann I: Microalbuminuria krónikus gyulladással járó bélbetegségekben. Az immunturbidimetriás és a nagy felbontású folyadékkromatográfiás módszer összehasonlítása Crohn-betegekben és colitis ulcerosában szenvedőkben. Magyar Belorv Arch 2009; 62: 26-33.

VII. Szigeti N, Markó L, Molnár GA, Cseh J, Mohás M, Mikolás E, Kőszegi T, Fábián Gy, Figler M, Király Á, Wittmann I: Microalbuminuria vizsgálata nagyteljesítményű folyadékkromatográfiás (HPLC) és immunturbidimetriás (IT) módszerrel gyulladásoos bélbetegekben. Hypertonia és Nephrologia 2008; 12 (S5): 238. **(ABSZTRAKT)**

VIII. Szigeti N, Molnár GA, Markó L, Fábián Gy, Cseh J, Mérei Á, Wittmann I: Microalbuminuria colorectalis carcinomában. Magyar Belorv Arch 2009; 62: 460-465.

IX. Szigeti N, Fábián Gy, László T, Mérei Á, Wittmann I: Ritka vérzésforrás a felső emésztőrendszerben — a görögdinnyegyomor. Magyar Belorv Arch 2009; 62: 129-134.

X. Szigeti N, Tóvári E, Kovács T, László T, Fábián Gy: A görögdinnyegyomor, mint a gastrointestinalis vérvesztés ritka oka — sikeres hormonterápia. Orv Hetil. 2001; 142: 1007-1009.

XI. Szigeti N, Fábián Gy, Tóvári E, Baranyay F, Czirják L: Görögdinnye gyomor és vashiányos anaemia sclerodermás betegben. Magyar Belorv Arch 1998; S1: 22. **(ABSZTRAKT)**

XII. Nagy Zs, Kovács T, Fábián Gy, **Szigeti N**, Nagy J: Görögdinnye gyomor okozta krónikus vérzés uraemias betegben. Hypertonia és Nephrologia 1998; S2: 104. **(ABSZTRAKT)**

2. PhD-értekezéshez nem kapcsolódó publikációk

Angol és német nyelven

Közlemények

N. Szigeti, E. Fehér, G. Fábián: Zum Tod führende Osteomalazie bei einer älteren Kranken. Dtsch Med Wochenschr 2003; 128: 2644-2646. **(Impact Factor: 0,678)**

L. Markó, J. Cseh, T. Kőszegi, Z. Szabó, GA. Molnár, M. Mohás, **N. Szigeti**, I. Wittmann: Storage at -80°C decreases the concentration of HPLC-detected urinary albumin: possible mechanisms and implications. J Nephrol 2009; 22: 397-402. (**Impact Factor: 1,211**)

M. Mohás, **N. Szigeti**, L. Markó, GA. Molnár, J. Cseh, B. Laczy, M. Tamaskó, J. Balla, M. Kappelmayer, L. Wagner, Z. Wagner, B. Csiky, J. Nagy, I. Wittmann: Serum total LDL activity and LDH-2 isozyme in nephrotic syndrome. Kidney Blood Press Res 2008; 31: 47-54. (**Impact Factor: 1,268**)

N. Szigeti, G. Fábíán, T. Tornóczy, B. Hunyady, I. Wittmann: Hyperplastic and inflammatory fibroid polypoid lesions of the stomach. Case Report and a Mini Review. HMJ 2008; 2: 105-115.

Idézhető konferencia absztraktok

T. Szelestei, T. Vas, **N. Szigeti**, P. Degrell, T. Berki, P. Sarlos, I. Wittmann, J. Nagy, T. Kovacs: Anti-saccharomyces cerevisiae antibodies are raised in IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2007; 22 (S6): 285. (**Impact Factor: 3,167**)

Magyar nyelven

Közlemények

Szigeti N, Horváth ÖP, Kassai G, Gömöri É, Fábíán Gy: Granularis sejtes tumor a nyelvcsőben. Orv Hetil 2001; 142: 733-735.

Szigeti N, Fábíán Gy, Gömöri É, Czirják L: Barrett-oesophagus szisztémás sclerosisban. Orv Hetil 2001; 142: 671-674.

Szigeti N, Fábíán Gy: Az életminőség romlásához vezető makacs csuklás — sikeres gyógyszeres kezelés. Orv Hetil 2005; 146: 2117-2119.

Somogyvári K, Bakó P, Járai T, **Szigeti N**: Szokásostól eltérően készített percutan endoscopos gastrostoma fej-nyakdaganatos betegeken. Fül-orr-gégegy 2007; 53: 13-17.

Szigeti N, Fábíán Gy, Tornóczky T, Hunyady B, Wittmann I: A gyomor polipjairól egy hyperplasticus és egy inflammatoricus fibroid elváltozás kapcsán. Orv Hetil 2008; 149: 257-263.

Tátrai L, Lelovics Zs, Fekete K, **Szigeti N**, Figler M: A mikrotápanyagok fogyasztási szokásai gyulladással járó bélbetegeknek. Új Diéta, 2008; 3-4: 2-4.

Fekete K, **Szigeti N**, Lelovics Zs, Tátrai L, Figler Mária: Crohn-betegek táplálkozási szokásai. Új Diéta, 2008; 3-4: 4-7.

Lelovics Zs, **Szigeti N**, Figler M: Gyulladással járó bélbetegek mikrotápanyag-bevitelének és pótlásának. Studium&Practicum, 2008; 2: 26-27.

Lelovics Zs, Tátrai L, Fekete K, **Szigeti N**, Figler M: A gyulladással járó bélbetegek étkezés nélküli előkészítése vastagbél-tükrözésre. In: Nagy AP, Schmidt L, Varga A (szerk.): Nemzetközi ILCO Konferencia 2009-es válogatott, lektorált tanulmányai. Kaposvár: Magyar ILCO Szövetség, 2009; 80-84.

Idézhető konferencia absztraktok

Markó L, Cseh J, Kőszegi T, Szabó Z, Molnár GA, Mohás M, **Szigeti N**, Sziájtó I, Wittmann I: A HPLC-vel mérhető vizelet albumin mennyisége a -80°C-os tárolás során jelentősen csökken. Lehetséges mechanizmusok és következmények. Hypertonia és Nephrologia 2008; 12 (S5): 222.

Lelovics Zs, Fekete K, **Szigeti N**, Tátrai L, Figler M: Az étkezés nélküli colonoscopia előkészítése IBD-ben. FIGAMU 2009 - Magyar Gasztroenterológiai Társaság Fiatal Gasztroenterológusok Munkacsoportjának (FIGAMU) 4. Kongresszusa (Balatonalmádi, 2009. április 3-5.) 53-54.

Könyvfejezet

Fábíán Gy, **Szigeti N**: A percutan endoscopos gastrostoma szövődései. In: Szondatáplálás ma, 2000-ben. Szerk.: Mózsik Gy, Figler M, Terján É, Akadémiai Kiadó, Budapest, 2000; 50-65.

3. Előadások

Szigeti N, Fábián Gy, Tóvári E, Baranyay F, Czirják L: Görögdinnye gyomor és vashiányos anaemia sclerodermás betegben. A Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának XLV. Vándorgyűlése. Bükkfüdő, 1998. június 4-6.

Szigeti N, Fábián Gy, Nagy J: A görögdinnye gyomor, mint a felső gastrointestinalis vérzések ritka oka. A Magyar Gasztroenterológiai Társaság Endoszkópos Szekciójának 1999. évi Vándorgyűlése. Szombathely, 1999. október 8-9. „A fiatal előadók fóruma” legjobb előadása.

Szigeti N, Fábián Gy, Markó L, Molnár GA, Wagner Z, Cseh J, Mohás M, Figler M, Király Á, Wittmann I: Microalbuminuria vizsgálata gyulladásos bélbetegségekben nagyteljesítményű folyadékkromatographiás (HPLC) és immunturbidimetriás (IT) módszerrel. A Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság és a Magyar Élettani Társaság LXXII. Vándorgyűlése. Debrecen, 2008. június 4-6.

Szigeti N, Markó L, Molnár GA, Cseh J, Mohás M, Fábián Gy, Figler M, Király Á, Wittmann I: Microalbuminuria vizsgálata nagyteljesítményű folyadékkromatographiás (HPLC) és immunturbidimetriás (IT) módszerrel gyulladásos bélbetegségekben. MANET XXV. Naggyűlése. Szeged, 2008. szeptember 25-27.

A szerző impact factor adatai:

Full-length paper: 3,311

Esetismertetés: 3,755

Idézhető konferencia absztrakt: 3,167

Összesített impact factor: 10,233

10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton is köszönetemet fejezem ki,

Prof. Dr. Wittmann Istvánnak, aki tudományos tevékenységemet támogatta, felügyelte.

Prof. Dr. Nagy Juditnak, aki lehetőséget adott, hogy munkámat a II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nefrológiai Centrumban végezzem.

Prof. Dr. Czirják Lászlónak, aki az immunológiai osztályon töltött évek alatt néhány ritka kórképpel, például a görögdinnyegyomorral ismertetett meg.

Dr. Fábíán Györgynek, aki bevezetett a belgyógyászat, a gasztroenterológia és az endoszkópos munka rejtelseibe.

Dr. Schmelczer Matildnak és Prof. Dr. Figler Máriának támogatásukért.

Dr. Markó Lajosnak és Dr. Molnár Gergő Attilának a statisztikai és a laboratóriumi munkában nyújtott hatalmas segítségükért.

Dr. Cseh Juditnak, aki az adatgyűjtésben volt segítségemre.

Szolykóné Szaszko Zsuzsanna endoszkópos szakasszisztensnek és **Dr. Sámikné Varga Ilona** vezető laborasszisztensnek, akik munkámat mindvégig segítették.

Bodor Enikő és Rumszauer Zsuzsanna titkárnőknek, akik az ügyintézési feladatokat vették le a vállamról.

Bognár Péter és Kovács Levente informatikusoknak, akik a számítógépes feladatokban segítettek.

A klinika összes orvosának és nővérének szakmai segítségükért, biztatásukért.

Külön köszönöm **családomnak és barátaimnak**, hogy támogattak és mindig mellettem álltak.