

# Ionokról, elektrolitokról egy belgyógyász-kardiológus szemével

## Sikter András

Szt. Rókus Kórház és  
Intézményei,  
Budagyöngye Kórháza,  
Krónikus Belgyógyászati  
Osztály és Kardiológiai  
Szakambulancia, Budapest

Levelezési cím:  
Dr. Sikter András  
Cím: 2000 Szentendre,  
Várkonyi u. 35.  
Telefon: (06-30) 2301-946  
E-mail: sikan2@vipmail.hu  
sikan@dunaweb.hu

### **Kulcsszavak:**

anabolizmus, ATP, BCM,  
betegsejt szindróma,  
catecholaminok, citoplazma  
modellek, feltáplálási szindróma,  
hypocapnia, hyponatraemia,  
hypophosphataemia, IGF-I,  
ionok, katabolizmus, locus minoris  
resistentiae,  
malnutrició, SIADH

### **Keywords:**

anabolism, ATP, BCM,  
catabolism, catecholamines,  
hypocapnia, hyponatremia,  
hypophosphatemia, IGF-I,  
locus minoris resistentiae,  
malnutrition, modelling of  
cytoplasm, refeeding syndrome,  
SIADH, sick cell syndrome

*„A kutató munkáját nem az hátráltatja, amiről nem tud,  
vagy amit bizonyítatlanul tud, hanem amiről tudomása és értékítélete van,  
s amiről azután kiderül, hogy hibás.”  
Selye János: *Életünk és a stressz* (1964)*

*„Jobb, ha magad utánanézel.”  
Benedek István: *Bolond világ* (1969)*

*Az utóbbi években nem jelent meg magyar nyelven az ionok élettani, kórtani szerepével foglalkozó átfogó tanulmány, a szerző tudomása szerint angol nyelvterületen sem közöltek a jelen munkához hasonló, távoli összefüggéseket kereső cikket. Az irodalmi válogatás nem a teljesség igényével készült, ezért szubjektívnek is tekinthető – mintegy állásfoglalás a szerző részéről az eltérő vélemények között. A pragmatikus szempontok előtérbe helyezésével azokat a közleményeket idézi elsősorban, amelyek egy új összefüggérendszer létezését igazolni. Válszínűsíti, hogy az ionok szerepe sokkal nagyobb annál, mint ahogy azt a klinikusok többsége gondolja; ezt az állítását a tények puzzle-szerű összeillesztésével véli bizonyítani. A teória kialakításában még sok az egyáltalán nem, vagy csak részben kidolgozott részlet. A szerző idéz olyan régi közleményeket, amelyek saját korukban sem kaptak elég figyelmet, vagy feledésbe merültek. A szerző által favorizált „CITOPLAZMATIKUS IONOK–ATP–PROTEIN” citoplazma MODELL alkalmas alapvető kóreltani folyamatok (mint például az ANABOLIZMUS versus KATABOLIZMUS) patomechanizmusának a bemutatására, valamint logikai következtetések levonására is.*

*There is no any comprehensive publication in Hungarian dealing with the physiologic and pathologic role of ions, during last years. According to the author's actual knowledge, there is no any review article – searching the deeper contexts –, either in English language territory. The literary selection of references is not made with the claim of completeness – from this reason – the reflects can be the author's subjective standpoints –, among the different opinions. From pragmatical point of view first of all those publications are referred which reveal new system of coherences. The author made probable, when the role of ions is more important then the most of clinicians think, this statement can be proved with the compile of the puzzles of facts. There are a lot of details in this theory which are not thoroughly elaborated or partly elaborated. The author cites those previous publications which were not given enough attention in their time, or even they were falling into oblivion. The author's favorite cytoplasm-model is the "CYTOPLASMIC IONS–ATP–PROTEIN MODEL" which is capable to reveal the mechanism of several fundamental pathological processes (such as ANABOLISM versus CATABOLISM) and to draw logical conclusions.*

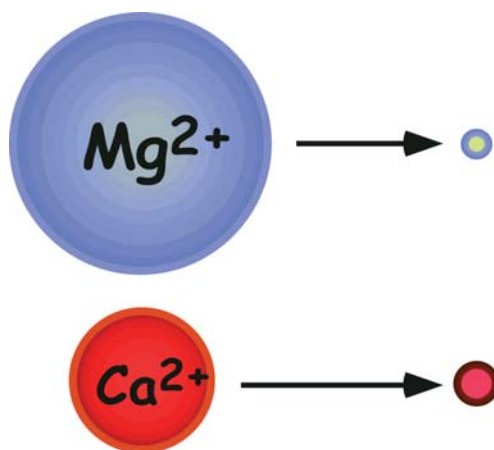
## 1. Ionokról általában

Az ionok intracelluláris szerepével keveset foglalkozik a gyakorló orvos, pedig az ionok nem egyszerűen a citoplazma alkotórészei, hanem meghatározó, nélkülözhetetlen összetevői, ami abban is megnyilvánul, hogy nagyon konkrétan meghatározott koncentrációban fordulnak ott elő. Míg patológias körülmények között egyes ionok (pl. a  $K^+$ ) extracelluláris koncentráció változása közel tízszeres is lehet (1-10 mmol/l), addig a citoplazmában a  $K^+/N$  (=nitrogén) arány meglehetősen állandó (vö. 2.2.1).

Az ionok pótolhatatlan, meghatározó szerepet töltenek be minden élő állati és emberi sejt működésében. A szervetlen ionok töltésükkel fogva kiválóan alkalmasak arra, hogy a fehérjékhez kötődve kofermentként az enzimatis működésben részt vegyenek, és akár szabályozzák is azt, minthogy az elektrolitok egyrészt nagyon szoros neuroendokrin kontroll, másrészt a sejtek külső és belső membránjainak szabályozása alatt állnak. Az organikus tápanyagok többsége metabolizálódik, ezáltal a struktúrájuk megváltozik, ezzel szemben az anorganikus ionok többnyire nem, vagy alig változnak (kivételek vannak). Néhány esetben az elektromos töltésük megváltozhat, mint például a  $HPO_4^{2-}/H_2PO_4^-$ -puffer esetében, de ez szintén fontos szerepet tölthet be a szabályozásban. Az ionokon keresztül történő reguláció jó példája a  $Ca^{2+}$  „második hírvívő” szerepe. Elektromos töltésük miatt és a sejtmembránokon keresztül való átjutásuk szoros regulációja folytán az ionok nagyon fontos szerepet töltenek be a sejtelektromosságban, pl. a nyugalmi- és az akciós potenciál létrejöttében és annak változásaiban. Az elektrolitoknak, mint kis molekulású anyagoknak fontos az ozmolalításban betöltött szerepük is.

### 1.1. Kálium ( $K^+$ )

A kálium az intracelluláris tér legnagyobb koncentrációban jelenlévő ionja. Egy 70 kg-os felnőtt szervezete átlagosan kb. 3500 mmol K-ot tartalmaz. A szervezet teljes  $K^+$ -mennyiségének mindössze 2%-a helyezkedik el a sejteken kívül. A kálium a  $Na^+$ ,  $K^+$ -ATP-áz („ $Na^+$ -pumpa”) segítségével kémiai energia felhasználásával kerül a sejtekbe, míg az ellenkező irányú áramlás passzív folyamat. Az összes ATP-áz  $Mg^{2+}$ -ot igényel,  $Mg(ATP)^2-$ -vel működik (1), ezért is rendkívül szoros a kapcsolat például a  $K^+$  és  $Mg^{2+}$ , valamint a  $Ca^{2+}$  és  $Mg^{2+}$ -anyagcsere között. A  $K^+$  koncentrációjának a megváltozása (mint koferment) néhány enzim működését és az ATP-képzést is befolyásolja, mégis a sejtelektromosságban betöltött szerepét tartják inkább számon. Szokás egyenlőségjelet tenni a „káliumpotenciál” és a nyugalmi membránpotenciál közé, aminek az alapja az, hogy az IC (intracelluláris) és EC (extracelluláris)



1. ábra.  $Mg^{2+}$ - és  $Ca^{2+}$ -ionok hidrátburokkal és burok nélkül (Maguire ME. engedélyével – review in: Front Biosci 2006; 113: 3149–63.).

A hidrátburok-mentes  $Mg^{2+}$ -ion radiusa 0,65 Å a  $Ca^{2+}$ -ion radiusa 0,99 Å. Az összes ion közül leg-erősebben a  $Mg^{2+}$  köti a vizet, vízburokkal a radiusa 7,3-szorosára, volumene 400-szorosára, míg a  $Ca^{2+}$ -ion volumene vízburokkal 25-szörösére nő meg.

$K^+$ -koncentráció hányadosa (a kálium kémiai potenciálja) abszolút értékben korrelál a nyugalmi membránpotenciállal, csak éppen ellenkező előjelű. A nyugalmi membránpotenciál az ionpumpák együttes működésének eredőjeként alakul ki, a  $K^+$ -koncentráció gradiens csak jó jelzője és nem oka annak. „Nyugalomban” a  $K^+$  passzív permeabilitása két nagyságrenddel meghaladja a többi ionét. A nagy passzív permeabilitás miatt a kémiai koncentrációjával arányos (de abszolút értékben minimális) mennyiségű  $K^+$  diffundál át a sarcolemma külső oldalára úgy, hogy azt nem követi negatív töltésű ion; ezért válna a sejtbelő elektronegatívvá! Ez a minimális ionmennyiség elegendő ahhoz, hogy elektromos potenciáljánál fogva egyensúlyt tartson fenn az eltérő kémiai potenciálokkal, minthogy az elektromosság óriási erőt képvisel. A  $K^+$  nagy passzív permeabilitásának a magyarázata valószínűleg az, hogy az ionok közül legkisebb a hidrát burka (2). Míg a membránokon keresztül, a koncentráció-gradiens irányában passzívan hidrátburokkal együtt diffundálnak át az ionok, addig az ellenkező irányban valószínűsíthetően hidrátburoktól mentesen ATP-energiával pumpálódnak keresztül (3). Vagyis a hidrátburok mérete determinálja a membránpermeabilitásukat (1. ábra). Minden ionnak van kémiai és elektromos gradiense is, vagyis elektrokémiai potenciálja. Végző soron ennek a vektora határozza meg az ionok passzív mozgásának irányát. A fentiekből következik, hogy steady state állapotban a nyugalmi membránpotenciál mértéke jó indikátora lehet az illető sejt energetikai viszonyainak (4) abban az esetben, ha a membránpermeabilitás és egyéb paraméterek nem változnak érdemben (vö. 2.1.).

## 1.2. Magnézium ( $Mg^{2+}$ )

Egy 70 kg-os felnőtt ember szervezete kb. 2000 mEq magnéziumot tartalmaz. Ennek mintegy 60-65%-a a csontokban helyezkedik el, és más szövetek felé nem kicserélhető állományt képez. A sejtekben van az állomány 35%-a, míg az EC-térben az összes Mg mennyiségnek csak 1-2%-a található (3). Az emlős sejtek többsége 14-20 mmol/l koncentrációban tartalmaz magnéziumot (5). A magnézium nagy része (90-95%) kötött formában van jelen a sejtekben, foszfolipidekhez, fehérjékhez, a kromatinállományhoz, nukleinsavakhoz, nukleotidokhoz és mindenek előtt ATP-hez kötődik. Az ATP 90%-a Mg-hoz kötődik, az  $ATP^+/ATP^3^-$  negatív töltéseiből a  $Mg^{2+}$  kettőt semlegesít. A citoszolban a szabad ATP, az ionizált  $Mg^{2+}$ , valamint a Mg-ATP komplex között egyensúlyi állapot áll fenn (6)! Konszenzus alakult ki egyrészt abban, hogy emberi sejtekben a citoplazma ionizált  $Mg^{2+}$  koncentrációja 1 mmol/l körül lehet (és meglehetősen állandó), másrészt abban, hogy a sejtmembránon keresztül a sejtbe a magnézium aktívan, ATP-energiával pumpálódik. (Pontos mechanizmus nem ismert.) Az is körvonalazódott, hogy a citoplazma ionizált  $Mg^{2+}$ -koncentrációja fiziológias viszonyok között azért tud relatíve stabil maradni, mert egy speciális pufferrendszer (amelynek a legfontosabb alkotórésze éppen az  $ATP^+/ATP^3^-$  pufferolja. Ilyen módon, míg a citoplazma  $Ca^{2+}$ -koncentrációja széles határok között és nagyon gyorsan tud változni (second messenger teória), addig a citoplazmatikus  $Mg^{2+}$ -koncentráció stabilitása a sejtenzimek biztonságos működésének egyik záloga. (Mások szerint a citoplazmatikus  $Mg^{2+}$ -koncentráció is neuroendokrin reguláció alatt áll (5), csak ez nagyságrendekkel lassúbb rendszer. Míg a  $Mg^{2+}$  az enzimek működésének lassú, addig a  $Ca^{2+}$  a gyors regulációjában játszana alapvető szerepet. Valószínűsíthető, hogy a két ion fizikokémiai tulajdonságaiban fennálló különbségek elsősorban a hidratburkaik méretével függ össze (2, 6) (1. ábra). Mindkét ion egy-egy atomból áll, aminek  $2^+$  töltése van. A hidratburok-mentes  $Mg^{2+}$ -ion radiusa kisebb, mint a  $Ca^{2+}$ -ioné (0,65 Å vs. 0,99 Å), mindazonáltal az összes ion közül legerősebben a  $Mg^{2+}$  köti a vizet, vízburokkal a radiusa 7,3-szorosára, volumene 400-szorosára, míg a  $Ca^{2+}$  volumene vízburokkal 25-szörösére, a  $K^+$ -ioné csak 4-szeresére nő meg (2) (1. ábra). Minthogy a  $Mg^{2+}$  legalább 400 enzim koformentje, a legkülönbözőbb biokémiai folyamatokban van meghatározó szerepe, így például a sejtenergia (ATP) képzésében, a DNS-, RNS- és fehérjeszintézisben, a sejtek növekedésében, az anabolizmusban, a fehérjék, szénhidrátok, zsírok metabolizmusában, a membránokon keresztül történő pumpamechanizmusokban, a citoplazmatikus ionmilió fenntartásában. Az IC  $Mg^{2+}$ -anyagcsere szorosan kötődik az anorganikus foszfát anyagcseréhez is, az IC foszfát/ $Mg^{2+}$ -arány 8 körül van

(7). Általánosan elfogadott, hogy a  $Mg^{2+}$  természetes  $Ca^{2+}$ -antagonista, azonban a többi „citoplazmatikus ion”-ról: ( $K^+$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $P_i$ ) is igazolható ugyanez (vö. 2.3.). Aligha van olyan életjelenség, amihez magnézium ne kapcsolódna közvetlenül vagy közvetve.

## 1.3. Anorganikus foszfátok ( $H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$ , $P_i$ )

1.3.1. A foszfor az egyik legnagyobb mennyiségben jelenlévő elem a szervezetben, a mintegy 15-20 Mol foszfát (500-600 g foszfor!) kb. 85%-át a csontok tartalmazzák, ahol a vegyület a hidroxipapatit fontos összetevője. A lágyrészekben a foszfát főleg intracellulárisan található. A  $H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$ -puffernek 6,8-as a pK-ja, vagyis a szervezet neutrálisához közeli vegyhatása mellett gyakorlatilag ebben a két formában fordul elő az anorganikus foszfátion, a pufferkapacitás maximális, így a foszfátpuffer ideális. Intracellulárisan a foszfátok a legnagyobb mennyiségben előforduló anorganikus anionok. Az elektrokémiai grádiensük alapján bizonyosra vehető, hogy a citoplazmába csak kémiai energia felhasználásával kerülhetnek be. A  $HPO_4^{2-}$ -ion teljesen más úton, más pumpamechanizmussal jut be a citoplazmába, mint a  $HPO_4^-$ , bár mindkettő ATP-energiát használ (8)! Minthogy a pH függvényében a két ion egymásba is át tud alakulni, egymástól eltérő transzmembrán folyamataik miatt potenciálisan óriási regulációs lehetőségeket hordoznak magukban, amit a neuroendokrin reguláció (esetleg) használhat. Ezzel kapcsolatban azonban csak találgatni lehet, minthogy a kationokhoz képest nagyságrendekkel kevesebben kutatják a foszfátokat. A bélbolyhokban történő felszívódás és a vesetubulusok reabszorpciója kapcsán az ún.  $Na-P_i$ -kotranszporterek relatíve jól ismertek. A  $Na-P_i$ -kotranszport funkció/reguláció celluláris és molekuláris szinten hasonló a két szervben (9). (Minthogy  $Na^+$  viszi a sejtekbe a foszfátokat, ezt követően a  $Na^+$  ATP-energiával pumpálódik ki a sejtekből, vagyis érvényesül az energiamegmaradás törvénye.)

1.3.2. A foszfátok tehát sokfunkciósak:

- × szerepelnek a csontváz képzésében,
- × intracellulárisan a legfontosabb anorganikus pufferek,
- × számos enzim koformentjei,
- × építőanyagként szerepelnek a membránokban,
- × foszfolipidekben, foszfopteinekben, a nukleinsavakban és a makroerg foszfátkötéseket tartalmazó ATP-ben és ADP-ben.

Az  $ADP+P_i=ATP$  (steady state állapotban megfordítható) egyenlet értelmében az intracelluláris  $P_i$ -koncentráció és az aktuális ATP-koncentráció között egyenes irányú korreláció áll fenn (10).

Az anorganikus foszfátokkal kapcsolatban számos előítélet, félreértés áll fenn. Ezek a tudományosságot nélkülöző, túlzó ítéletek elterjedtségük miatt bizonyosan

szerepet játszottak és játszanak abban, hogy a foszfátok mind a mai napig nem kerültek helyükre az orvostudományban. Az előítéleteknek van reális alapjuk. Az anorganikus foszfátok és a kalcium veszélyessége jó részt fizikai tulajdonságukkal, nevezetesen azzal függ össze, hogy a szérumban az anorganikus foszfátok a kalciummal oldhatatlan csapadékot képezhetnek, ami amorf kalciumfoszfát formájában a lágyrészekben (pl. a vesében, erekben) kicsapódhat abban az esetben, ha a  $Ca^{2+} \times P_i$  szorzata egy bizonyos értéket meghalad. Ezért mindig komolyan kell venni a hypercalcaemiával és/vagy hyperphosphataemiával járó állapotokat, kórképeket, pl. urémia (11), hyperparathyreosis (12), csonttumrok stb. Ezen állapotok sokszor nehezen vagy egyáltalán nem megoldható dilemma elé állítják a gyakorló orvost. Egyes szerzők pozitív korrelációt találtak a szérum  $P_i$ , illetve  $Ca^{2+} \times P_i$  szorzat emelkedése, valamint az ateroszklerózis és koronáriszklerózis között is (13, 14). Lehet, hogy az ateroszklerózis patomechanizmusában nemcsak, vagy nem elsősorban az emelkedett szérum elektrolitszintek, hanem azok okai, pl. szekunder hyperparathyreosis játszanak szerepet (12, 15).

1.3.3. Az a tény, hogy a citoplazmatikus (=a citoplazmában kémiai energiával halmozódó  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$  és  $P_i$ ) ionok közül kétség kívül a foszfátok túladagolása a legveszélyesebb, nem alapozza meg a következő téves ítéleteket (1. táblázat). (A téves hiedelmek sora hosszan folytatható lenne, ezért a foszfátról alkotott véleményünket alapjaiban kell átértékelnünk!)

A mai klinikai gyakorlatban nemcsak a foszfáthiány, de a hypophosphataemia jelentősége is alulértékelt (16).

Bizonyítható, hogy a szérum foszfátszint változása (a klinikai képpel együtt értékelve) jó mutatója lehet a katabolizmus versus anabolizmus irányának és mértékének.

#### 1.4. Cink ( $Zn^{2+}$ )

A szervezet 2-3 gramm cinket tartalmaz. Intracellulárisan sokkal nagyobb mennyiségben fordul elő, mint extracellulárisan, szállító (carrier) vegyületek segítségével, ATP-felhasználással halmozódik a citoplazmában. Minden szervben előfordul, hiányát számos betegség kapcsán kimutatták. A plazmában található kb. 100 mikrogramm/dl (15,3 mikromol/l) cink egyharmada lazán albuminhoz, míg kb. kétharmada szorosan globulinokhoz kötődik. Ismerten több mint 200 enzim kofaktorja ( $Zn^{2+}$ -enzim, pl. az alkalikus-foszfátáz, az alkohol-dehidrogenáz is). Hasonlóan fontos szerepet tölt be a nukleinsav- és fehérjeszintézisben, mint a  $Mg^{2+}$  (17). (Természetesen a Zn és a Mg két egymást nem helyettesítő esszenciális tápanyag!) Jól ismert a  $Zn^{2+}$  szerepe a növekedési hormon, az IGF-I és az inzulin viszonylatában is. Hasonlatosan a magnéziumhoz, nemigen van olyan életfunkció, amiben a cinknek közvetlenül vagy közvetve ne lenne szerepe. A táplálkozási eredetű cinkhiány még gyakoribb, mint a magnéziumé; népegészségügyi probléma, ennek ellenére sokszor rejtve marad (17). A cink és a réz, valamint a cink és a vas antagonisták (17), ami többek között a kölcsönös felszívódás-gátlásban is megnyilvánul. A cink akut toxicitása kicsi, krónikus túladagolásakor többek között rézhiány alakulhat ki (vö. 1.11.).

#### 1. táblázat. A foszfáttal kapcsolatos tévhitek és a valóság

Téves állítás	Valóság
Az élelmiszerekkel bevitt foszfátok mennyisége nemcsak elégséges, de túlzott is, ezért foszfáthiány gyakorlatilag nem fordul elő.	Vegyes táplálkozáskor az élelmiszerek általában valóban elegendő foszfátot tartalmaznak, de a beteg ember sokszor étvágytalan, esetleg semmilyen táplálékot sem vesz magához.
Ha valaki elég foszfátot fogyaszt a táplálékkal, foszfáthiány nem fordulhat elő.	A foszfáthiány (hasonlóan más citoplazmatikus ion hiányához) leggyakrabban metabolikus okok miatt alakul ki a sejtekben, szövetekben, ezért hiánya csaknem független lehet a táplálkozástól.
Túlzott foszfátbevitel esetén nem alakulhat ki foszfáthiány.	A túlzott foszfátbevitel paradox módon foszfáthiányhoz is vezethet. A fölös foszfát $Mg^{2+}$ - és $Zn^{2+}$ -ionokat köt meg oldhatatlan csapadék formájában a bélrendszerben, a kialakult Mg- és/vagy Zn-hiányban a foszfátok sem tudnak beépülni a citoplazmába.
Míg a kalciumhiány nagyon gyakori és csontritkuláshoz vezet, addig a foszfáthiány ritka.	A csont szeretlen állománya, a hidroxipatit egyaránt tartalmaz foszfátot és kalciumot is. Osteoporosisban, osteomaláciában mindkét elem hiányzik a csontokból.

## 1.5. Kalcium ( $\text{Ca}^{2+}$ )

1.5.1. *Rasmussen* felhívja a figyelmet a kalcium sejtbiológiai szerepének óriási ellentmondására: egyrészt pótolhatatlan funkcióikat tölt be a sejtek életműködésében és a second messenger rendszerben, másrészt meglehetősen toxikus a citoplazmára (18). A  $\text{Ca}^{2+}$  úgy képes megfelelni a „második hírvívő” szerepkörnek, hogy alapállapotban a citoplazma  $\text{Ca}^{2+}$ -koncentrációja rendkívül alacsony. Például a szívizomrost citoplazmája mindössze  $0,1 \mu\text{mol/l}$  (azaz  $10^{-7} \text{ Mol/l}$ ) ionizált  $\text{Ca}^{2+}$ -ot tartalmaz. Az extracelluláris  $\text{Ca}^{2+}$ -ionkoncentráció 10.000-szer magasabb. Elektromos aktiválódás során az extracitoplazmatikus térből a citoplazmába áramló  $1 \mu\text{mol/l}$ -nyi  $\text{Ca}^{2+}$  képes állapotváltozást előidézni, minthogy nagyságrendileg növeli a citoplazma ionizált  $\text{Ca}^{2+}$ -koncentrációját. A szívizomrostoknak két állapotuk van:

- × egy kontrahált és
- × egy relaxált.

Praktikus szempontból a relaxált állapot is tekinthető az aktívknak, minthogy energiahányban az izomrostok maximálisan kontrahálódnak (rigor mortis). Ennek a szemléletnek a haszna még szembetűnőbb simaizmok, konkrétan az artériák simaizomsejtjeinek viszonylatában, amennyiben a hipertónia végső oka a kisartériák simaizomsejtjei citoplazmatikus  $\text{Ca}^{2+}$ -koncentrációjának a növekedése és/vagy a sejtek kémiai energia (ATP) hiányának a következménye lenne, okozza azt bármi! Az izomrostok és izomsejtek mindenkori ionizált  $\text{Ca}^{2+}$ -koncentrációja jelentős mértékben meghatározza azok tónusát.

1.5.2. A szív diasztolés funkció károsodása többnyire megelőzi a szisztolés károsodást. A diszfunkció hátterében egyaránt állhat ATP-koncentráció-csökkenés (19), relatív ADP-szint-növekedés (20), a citoszol diasztolés  $\text{Ca}^{2+}$ -koncentrációjának növekedése, illetve a  $\text{Mg}^{2+}$ -koncentrációjának csökkenése (6). Ezek a jelenségek többnyire együtt járnak, egymástól elválaszthatatlanok (vö. 2.1.). Az aktív relaxáció során a szívizomrostok citoplazmájából ATP-vel működő pumpamechanizmusok pumpálják ki a  $\text{Ca}^{2+}$ -ot. A két legfontosabb mechanizmus a  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP-áz (vagy  $\text{Ca}^{2+}$ -pumpa, vagy SERCA), illetve a  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -cseremechanizmus (NCX). A SERCA ATP-energiával az intracellulárisan, de extracitoplazmatikusan elhelyezkedő sarcoplasmaticus reticulumba (SR) pumpálja a  $\text{Ca}^{2+}$ -ot, ahol az tárolódik. Az NCX viszont egy cseremechanizmus, ami attól függően, hogy relatíve a  $\text{Na}^+$  vagy a  $\text{Ca}^{2+}$  koncentrációja nőtt-e meg jobban a citoplazmában, a  $\text{Na}^+$ -ot vagy a  $\text{Ca}^{2+}$ -ot az extracelluláris térbe engedi a sarcolemmán keresztül, míg a másikat beengedi ugyanoda. Röviden az NCX egy kiegyenlítő csatorna, ami kiegyenlíti a  $\text{Na}^+$ -, illetve  $\text{Ca}^{2+}$ -grádiens között kialakult grádiens-különbségeket. Ennek rövidtávon haszna is lehet, ezért sokan (legalábbis a szív vonatkozásában) egy kompenzáló mechanizmusnak tekintik (21). Fiziológiá-

san a szívizomban a SERCA-pumpamechanizmus, illetve az SR  $\text{Ca}^{2+}$ -ion megkötő funkciója dominál a sarcolemma  $\text{Ca}^{2+}$ -pumpamechanizmusával szemben. Pumpafunkció-károsodás esetén az SR  $\text{Ca}^{2+}$ -poolja és a SERCA funkciója többnyire csökken, amit az NCX kompenzál. Ugyanis a megnövekedett citoplazmatikus  $\text{Na}^+$ -koncentráció következtében fokozódik a  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -csere, és az EC-térből a citoplazmatikus térbe történő  $\text{Ca}^{2+}$ -beáramlás. Ez azonban számos hátránnyal is jár, ugyanis a fiziológiás alapállapothoz viszonyítva:

- × csökken a citoszolba történő szisztolés  $\text{Ca}^{2+}$ -beáramlás mértéke, minthogy az SR/citoplazma  $\text{Ca}^{2+}$ -grádiens lecsökken, az EC-térből sokszor nem tud a sarcolemmán keresztül elegendő  $\text{Ca}^{2+}$  a citoplazmatikus térbe áramolni,
- × csökken a diasztolés relaxáció mértéke (22),
- × érdemben nem fokozódik a  $\text{Na}^+$ -pumpa működése (23), ezért csökken a  $\text{Na}^+$ -grádiens, csökken a nyugalmi membránpotenciál és kimerülnek ennek a „kompenzáló” mechanizmusnak a lehetőségei,
- × annak ellenére, hogy csökken a szív munkavégző képessége, az energiafelhasználás inkább nő, vagyis romlik a szívizom határfoka (19).

Míndez circulus vitiosusokat indíthat el (24). Mások szerint (25) nemcsak a szisztolés  $\text{Ca}^{2+}$ -beáramlás csökkenése, hanem egy bizonyos szintet meghaladó citoplazmatikus  $\text{Ca}^{2+}$ -szint-emelkedés is kontraktilitás-csökkenéshez vezet, ami részben a csökkent mitokondriális ATP-produkció következménye.

A szerzők hangsúlyozzák, hogy a citoplazmatikus  $\text{Ca}^{2+}$ -túlterhelés következtében gyakran alakul ki az SR  $\text{Ca}^{2+}$ -tartalmának növekedése is, ami a Purkinje-rostokban oszcillációs potenciál kialakulásával kamrai aritmiát okozhat. A citoplazmatikus  $\text{Ca}^{2+}$ -terhelésnek fontos szerepe van a szívizom hipertrófiájának kialakulásában, valamint a sejtpusztulásban is (25). Végeredmény az SR  $\text{Ca}^{2+}$ -koncentrációja szívelégtelenségben lehet csökkent (a SERCA funkciókárosodása miatt), vagy lehet emelkedett is (minthogy a citoplazmatikus  $\text{Ca}^{2+}$ -overload az SR-re is átveődhet) (25). A két patomechanizmus nincs ellentmondásban egymással, minthogy az SR és a mitokondriumok is intracellulárisan de extracitoplazmatikusan helyezkednek el, mindkét irányban ATP-energiával, grádiens ellen kell pumpálni a  $\text{Ca}^{2+}$ -ot! Szívelégtelenségben az extracelluláris/citoplazmatikus és/vagy az SR/citoplazmatikus  $\text{Ca}^{2+}$ -grádiens csökkenése jelzi az energetikai inszufficienciát! Egyre több tény szól amellett is, hogy a diasztolés és szisztolés szívizom-funkció-károsodás ugyanannak az energetikai inszufficienciának a különböző fokozatai.

## 1.6. Nátrium ( $\text{Na}^+$ )

1.6.1. Az előzőekből következik, hogy a két legnagyobb teljesítményű pumpamechanizmus, a  $\text{Na}^+$ -pumpa és a

Ca<sup>2+</sup>-pumpa – az NCX kiegyenlítő szerepe miatt – nagyon szorosan működik együtt. Az IC Na<sup>+</sup>-koncentráció növekedése a citoplazmatikus Ca<sup>2+</sup>-koncentráció növekedését vonja maga után, ami fokozza a szívizom kontraktilitását, viszont rontja a relaxációját. A Ca<sup>2+</sup>-ionoknak az EC-térbe való visszajuttatása részben a Na<sup>+</sup>-grádiens és a nyugalmi membránpotenciál függvénye (26). A Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP-áz (Na<sup>+</sup>-pumpa) tartja fenn a sejtek Na<sup>+</sup>-potenciálját, így jelentős szerepe van a nyugalmi membránpotenciál létrejöttében és alapvetően befolyásolja annak mértékét is. Közvetve a Na<sup>+</sup>-pumpa fizioiogiás működése teszi lehetővé a normális excitabilitást és az akciós potenciál létrejöttét. A Na<sup>+</sup>-pumpa energiaigénye (hasonlóan a Ca<sup>2+</sup>-pumpához) meglehetősen magas, „alapjára” mindkét pumpamechanizmus az anyagcsere mintegy 10-10%-át használja fel (27). Lévén, hogy a fehérjeszintézis és a nukleinsav-szintézis energiaigénye egyaránt 30-30% körül van, az összes többi pumpamechanizmusra együttesen sem juthat több 20%-nál!

1.6.2. Régóta tartja magát az a vélekedés, hogy a digitális a Na<sup>+</sup>-pumpa gátlásán keresztül és a citoplazmatikus Na<sup>+</sup>-szint növekedése révén kialakuló pozitív inotrop hatást erősíti fel (26). Ennek értelmében a digitális növeli az IC Na<sup>+</sup>-koncentrációt maga után vonva a citoszol Ca<sup>2+</sup>-koncentráció növekedését, a Ca<sup>2+</sup>-pumpa aztán „visszatereli” a Ca<sup>2+</sup>-ionok egy részét az SR-be. Egyes szerzők szerint a digitális csak toxikus dózisban okoz citoplazmatikus Ca<sup>2+</sup>-overloadot, terápiás dózisban éppen hogy csökkenti azt (25), inkább stimulálná a Na<sup>+</sup>-pumpát! Másrészt a digitális bradycardizáló hatása is csökkenti a citoplazmában a diasztolés Ca<sup>2+</sup>-overloadot. A „DIG-trial” (28) után felelevenedett a digitális klinikai hasznossága és használhatósága körüli vita. A DIG-trial adatainak újraértékelése kapcsán arra a következtetésre jutottak, hogy alacsony szérumszint mellett (<0,9 ng/ml) a digitális csökkentette a mortalitást és a hospitalizáció idejét (29). A szerzők a digitális adását elsősorban olyan szisztolés szívelégtelenségben szenvedő betegeknek ajánlják, akiknek ACE-inhibitor vagy ARB és béta-adrenerg-blokkoló kezelés mellett még tüneteik vannak. Ezzel szemben a csak diasztolés károsodásban szenvedő, sinusritmusban lévő betegeknek nem javasolják (30).

1.6.3. A két nagy pumparendszernek (Ca<sup>2+</sup>-pumpa, Na<sup>+</sup>-pumpa) egészen más a logikája. Míg az citoplazmatikus Ca<sup>2+</sup>-koncentráció abszolút (moláris) értékben kifejezve mindig kicsi marad, addig a Na<sup>+</sup> (és a Cl<sup>-</sup>) koncentráció gyakran jobban nő, mint ahogy az antagonisták ionok (K<sup>+</sup>, HCO<sup>-</sup>) csökkennek. A moláris túlsúlynak a vízbeáramlás (sejtödéma) lesz a következménye. Vagyis az ödéma legtöbbször elválaszthatatlan a NaCl-tól, de ennek hátterében nem a víznek a nátriumhoz való speciális „ragaszkodása” áll, hanem ozmotikus határról van szó, az igazi ok viszont sokszor az energetikai hiány. Másképp megfogalmazva: a citoplaz-

mának is van egy (az EC-térhez képest egy nagyságrenddel kisebb) fizioiogiás nem kicserélhető Na<sup>+</sup>-tartalom, ami a citoplazma elválaszthatatlan része, Na<sup>+</sup> nélkül nincs (állati) citoplazma sem! Ez mindig megmarad, új citoplazma-képződéshez szükség van Na<sup>+</sup>-ra is, ezért gyermekkorban bizonyos mennyiségű Na<sup>+</sup>-bevétel szükséges, különben leáll a növekedés (31) (vö. 2.4.). Felnőttkorban viszont citoplazmatikus Na<sup>+</sup>-hiány gyakorlatilag nem fordul elő. Fizioiogiásan a kicserélhető Na<sup>+</sup> (Na<sup>e</sup>) EC-an helyezkedik el, betegségekben a Na<sup>+</sup> mennyisége gyakran megnövekszik, ami részint IC-n, részint EC-n helyezkedik el és többnyire megnöveli a hozzá tartozó vízteret is (vö. 2.1.)!

### 1.7. Klorid (Cl<sup>-</sup>)

Az anionok élettani, kórtani szerepe nem kevésbé fontos, mint a kationoké, bár eddig kevesebb figyelmet szenteltek rájuk a kutatók. Ennek ellenére ma már a klorid-anyagcseréről is sok információ áll rendelkezésre (32). A Cl<sup>-</sup>-transzportnak szerepe van a sejt elektromos aktivitásának fenntartásában, a sejtterefogat, a citoplazmatikus pH, az ozmolalítás szabályozásában, de a sejt immunválaszainak, a sejt migráció, a sejt proliferáció és a sejt differenciáció szabályozásában is! Régóta ismert a Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-cseremechanizmus, ami citoplazmatikus alkalózisban a pH-regulációban játszik szerepet, valamint a Na<sup>+</sup>-depedens Cl<sup>-</sup>-kótranszport szerepe a szívben. A Cl<sup>-</sup> elektrokémiai potenciálja a Na<sup>+</sup>-hoz hasonlóan a sejt belseje, helyesebben a citoplazma felé irányul. Energiahiányos állapotokban, amikor a Na<sup>+</sup>-koncentráció nő a sejtekben, azt többnyire a Cl<sup>-</sup>-ion is követi, ezért nagyon nehéz a Na<sup>+</sup> patogenetikai szerepét a Cl<sup>-</sup>-étől elválasztani. Újdonság, hogy szopora pacemaker-ritmus mellett, illetve pitvarfibrillációban kutyákon a bal pitvar fülcséjéből vett szövetmintában kimutatták a citoplazmatikus Cl<sup>-</sup>-koncentráció növekedését, aminek etiopatogenetikai szerepet is tulajdonítanak (33).

### 1.8. Hidrogénion (H<sup>+</sup>, H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>)

1.8.1. A „csupasz proton”, mint kémiai entitás valójában nem létezik, megjelenési formája a hydroxonium-ion (H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>), amit még hidrátburok is körülvesz. Ezáltal a H<sup>+</sup>-ion átmérője lényegesen megnő és a sejtmembránokon csak nagyon lassan képes áthatolni, hasonlóan a hidrátburokkal rendelkező többi ionhoz. Ezzel szemben a CO<sub>2</sub> azonnal áthatol a membránokon és ott vízzel szénsavvá alakul, amiből H<sup>+</sup>-ion disszociál le! (A konvenció miatt a szövegben hydroxonium helyett továbbra is maradok a H<sup>+</sup>-ion mellett.)

1.8.2. A H<sup>+</sup>-ion-koncentráció logaritmikuskálán való ábrázolása nem szemléletes, minthogy a pH 0,3-mal való növekedésénél a H<sup>+</sup>-koncentráció megfeleződik, míg hasonló mértékű csökkenésekor megduplázódik (pH 7,4-nél a H<sup>+</sup>-koncentráció 40 nEq/l, pH 7,1-nél 80 nEq/l, míg pH 7,7-nél 20 nEq/l). A H<sup>+</sup>-ion-koncentrá-

ció növekedése vagy csökkenése az egyik legerősebb kémiai inger a sejtek számára, hasonlóan erős inger, mint a  $Ca^{2+}$ . Ezért a különböző sejtterekben a  $H^+$ -ion-koncentráció állandóságának a fenntartása ugyanolyan fontos, mint a  $Ca^{2+}$ -é. Az az óriási ellentmondás, hogy a  $H^+$ -ion-koncentrációt minden befolyásolja, de mégis állandónak kellene maradnia, alig feloldható. Talán nem is az, mert hosszú távon és/vagy az egész szervezetet nézve csak rossz megoldások vannak, betegségek jönnek létre. A filogenezis során nagyon sok védekező mechanizmus alakult ki a  $H^+$ -ion-túlterhelés ellen (az alkalózis ellen kevésbé). Ezek egy része a szervek kiválasztó működésén (tüdő, vese) vagy pufferoló mechanizmusokon (csontok, izmok, vér, egyéb szövetek) keresztül valósul meg, de az endokrin szabályozás is részt vesz a homeosztázis fenntartásában.

1.8.3. Az aktuális aciditást kifejező pH-érték mellett szükséges megemlíteni a titrációs aciditást is. Ez a metabolikus komponens moláris koncentrációban pufferolja például a vér  $H^+$  nanomoláris nagyságrendű eltolódásait. Az aktuális aciditás változásait részint a vese, részint a szöveti pufferek kompenzálják. (Lehet, hogy „kompenzáció” helyett helyesebb kifejezés a „komplikáció”, minthogy a metabolikus komponens ugyanolyan lassan szűnik is meg, ahogyan létrejött, így hozzájárul a fizioológiától eltérő, kóros állapotok tartós fennmaradásához, krónikussá válásához.) Naponta testsúly-kilogrammonként, illetve az elfogyasztott minden gramm fehérjéből nagyjából 1 mEq szerves sav képződik. A mEq/l egység milliószor nagyobb, mint a disszociált formában létező  $H^+$  nEq/l, ebből viszont az következik, hogy a képződött egész mennyiségnek ki kell ürülnie és/vagy le kell kötődnie a szöveti pufferekhez. Nem is olyan régen döbrentek rá a klinikusok, hogy a pufferoló legnagyobb szerv, a csont maga is változásokat szenved, osteoporosis alakulhat ki a savak megkötése következtében (34). Ha valamire, akkor a  $H^+$ -ionra, az aciditásra biztosan igaz az, hogy az anyagcsereje mindennel összefügg. Az hidrogénion „szinte a semmiből” (pl. a szerves anyagok anyagcsere-végtermékeiből, az intermedier anyagcsere-termékeiből is) képes de novo is kialakulni és ugyanígy eliminálódni. Ezzel szemben a fémionok csak inkorporáció útján juthatnak a szervezetbe, és csak ürítéssel távoznak onnan. Hypoxia, iszkémia, nekrozis, mindegyik intenzív savképződéssel jár. Ha néhány szekundumig visszatartjuk a lélegzetünket, a  $pCO_2$ -szint-növekedés miatt az egész szervezet megsavanyodik.

A bármely irányú  $H^+$ -ion-változásra azonnal beinduló ellenreguláció miatt nem könnyű megmondani, hogy mit okoz maga az acidózis, mit az alkalózis, és mi az, amit az ellenreguláció vált ki. A hidrátburokkal rendelkező ionok mozgása a membránokon keresztül meglehetősen lassú, percek, órákat vesz igénybe, ezzel szemben a  $CO_2$  úgy megy át a membránokon, mint kés

a vajon, ezért az aciditás legjobban az akut hypocapniában és hypercapnián keresztül tanulmányozható, a fennállásuk első perceiben. Az ACIDÓZIS LASSÍT, az ALKALÓZIS GYORSÍT. Az acidózis lassítja az anyagcserét, „metabolikus depressziót” okoz (35, 36), lassítja a fehérjeszintézist, az anabolizmust, csökkenti a membrán permeabilitását (37), lassítja a pacemaker-sejtek diasztolés depolarizálódását, elnyújtja a  $Ca^{2+}$  citoplazma térbe való beáramlását, csökkenti a  $Ca^{2+}$  kötődését az izomfilamentumokhoz (38). Ezzel szemben az alkalózis fokozza a membránok permeabilitását, sejtszinten fokozza a globális oxigénigényt és a metabolizmust, fokozza az excitációt és kontrakciót (39), az idegrendszerre izgató (40, 41) destabilizáló hatást fejt ki (42).

1.8.4. Az acidózishoz a szervezet hosszú ideig jól alkalmazkodhat. Az egyik jól kompenzált formája a hibernált állapot, amelyben az alapanyagcsere nagymértékben lelassul és a katabolizmus sem kezd olyan mértékben fokozódni, ami rövidtávon veszélyeztetné a szervezetet. A hibernációban az acidózisnak inkább a védőhatása érvényesül, ami hosszú ideig megvédi például a szívet (43, 44) vagy a tüdőt (45) egy jelentősebb fokú oxigénhiánytól. Mind hypercapniában, mind hypocapniában nő a szívizom ionizált  $Ca^{2+}$ -koncentrációja, de a mechanizmus egészen más. Hypercapniában (intracelluláris acidózisban) a kontraktilitás az acidózis miatt magas  $Ca^{2+}$ -szint ellenére gátolt, míg intracelluláris alkalózisban (hypocapniában) fokozódik mind az intracelluláris  $Ca^{2+}$ -koncentráció, mind a kontraktilitás (38, 39). Az ellentmondást azzal lehet feloldani, hogy míg az alkalózisban elsősorban a szisztolében nő meg a citoplazmatikus  $Ca^{2+}$ -koncentráció, és a fokozott beáramlás miatt nagy a szisztolo-diasztolés  $Ca^{2+}$ -koncentrációkülönbség, addig acidózisban diasztolében is megnő a  $Ca^{2+}$ -koncentráció, ugyanakkor csökken a szisztolés beáramlás és a szisztolo-diasztolés koncentrációkülönbség. Az alkalózis növeli ugyan a membránok  $Ca^{2+}$  permeabilitását, mobilizálja az energiákat, de ha a tartalékok kimerülnek, összeomlik az anyagcsere és a keringés is (46). Hypocapniában nő a trombocitaszám és növekszik a trombocitaaggregáció is (39, 47). A  $Ca^{2+}$ -koncentráció és akkumuláció tekintetében az erek simaizomsejtjei hasonlóan viselkednek a szívizomhoz (48), amennyiben mind hypocapniában, mind hypercapniában megnő citoplazmatikusan a  $Ca^{2+}$ -koncentráció. Más sejteknél is hasonló a helyzet: mind hypocapniában, mind hypercapniában nő a pulmonalis artériák endothelsejtjeiben a citoplazmatikus  $Ca^{2+}$ -koncentráció (49)!

## 1.9. Katecholaminok és a $H^+$ ; A $H^+$ -ion mint hírvivő (hipotézis)

1.9.1. A  $H^+$ -ion metabolizálódása gyakorlatilag az összes egyéb ion változásaitól, az anyagcserétől, anaboliz-

mustól, katabolizmustól, hypoxiától, iszkémiától, vagyis csaknem mindentől függ (és viszont). A metabolizmus folyamán felhasználódhat vagy lekötődhet a  $H^+$ , a lekötődést pufferolásnak nevezzük. Hajlamosak vagyunk azonban megfélekedezni arról, hogy a pufferolás során legtöbbször a fehérjéknek, mint enzimeknek a működése is megváltozik, mint pl. az actinomyosiné is! Mindezek ellenére (vagy éppen ezért is) a  $H^+$  alkalmas „hírvivőnek”. Alkalmas, mert egyrészt képes a citoplazma ionmiliójét (a  $Ca^{2+}$ -hoz hasonló gyorsasággal) megváltoztatni, valamint képes az enzim- és membránműködéseket és magát a citoplazmatikus  $Ca^{2+}$ -koncentráció változásait is hatékonyan befolyásolni. Mivel mind az acidózis, mind az alkalózis irányába történő elmozdulás rendkívül intenzíven érinti az anyagcserét, a  $H^+$ -ionmilió állandóságának fenntartása pontos szabályozást igényel. Jelzés szintjén említtem, hogy többféle  $H^+$ -pumpa létezik (pl.  $H^+$ -ATP-áz (50),  $H^+$ - $K^+$ -ATP-áz (51), amelyeknek minden bizonnyal fontos szerepük is van.

1.9.2. A katecholaminok (mint hormonok és mint szimpatikus idegrendszeri mediátorok) a legősibb humorális regulátorok. Magyar biológus, Csaba György igazolta, hogy a katecholaminok már az örvényféregre, sőt az egysejtűekre is hatnak (52). Minthogy ezek a primitív szervezetek nem termelnek katecholaminokat, ez a tény csak úgy értelmezhető, hogy a filogenezis során újonnan megjelenő adrenerg rendszer a meglévő sejtstruktúrákra épült rá! A katecholaminok többek között fokozzák a  $Ca^{2+}$  membrán-permeabilitását, miközben növelik a citoplazmába történő  $Ca^{2+}$ -beáramlást, fokozzák az anyagcserét, a célszervekben a készütséget („fight or flight” fenomén). Ezt nagyrészt a  $Ca^{2+}$  mindkét irányú mobilitásának fokozásával érik el, bár nem közvetlenül a  $Ca^{2+}$ -ra hatnak. Kurrens teória szerint hatásuk a cAMP-rendszeren (mint second messengeren) keresztül valósul meg. (Ez egy meglehetősen bonyolult rendszer.) Az utóbbi időben bebizonyosodott, hogy a katecholaminok nemcsak a cAMP-rendszeren keresztül képesek hatni (53).

1.9.3. Az intracelluláris ionkoncentrációk számos módon befolyásolják a hormonok képződését és a hormonok receptorokon való hatékonyságát. Másrészt viszont ma már rengeteg információ áll rendelkezésre abban a tekintetben is, hogy a hormonok hogyan hatnak az elektrolitokra. Legtöbbször azonban még nem világos, hogy melyik hatás az elsődleges és melyek a másodlagosak. A primer hatás ugyanis (hasonlóan a szívizom akciós potenciáljához) kaskádyszerűen további ionáramokat hoz létre. Tényként elfogadott, hogy a katecholaminok – amellet, hogy vészhelyzetekben fokozott mértékben termelődve mozgósítják a szervezetet – acidózisban is fokozott mértékben képződnek (54). Ezt úgy is fel lehetne fogni, hogy az acidózis is egy erős vészhelyzet a szervezet számára, csakhogy „tisztá

acidózisban” inkább paraszimpatikotónia áll fenn, vagyis az acidotikus sejtek kevésbé érzékenyek a katecholaminokra (55). Alkalózis esetén éppen fordított a helyzet, mind a katecholamin termelődést (54), mind a katecholamin érzékenységet illetően (55). A csökkent katecholamin termelődés ellenére az akut hypocapnia, akut hiperventiláció szimpatikotóniát okoz.

1.9.4. Konszenzus alakult ki abban a tekintetben, hogy a katecholaminok (pl. a pozitív inotróp) hatásukat citoplazmatikus alkalózis generálásán keresztül érik el (56)! Az IC-alkalózis kialakulása elsősorban az  $\alpha$ -adrenerg-receptorokhoz köthető. Legvalószínűbbnek azt tartják, hogy a sarcolemmában a  $H^+/Na^+$ -cseremechanizmus révén manifesztálódik a citoplazmatikus alkalózis (53, 56), bár egyértelmű bizonyíték erre nincs. Az alkalózis következtében a sarcolemman keresztül a citoplazmatikus térbe fokozott mértékben áramlik be  $Ca^{2+}$ , de fokozott mértékben pumpálódik is ki, ami mindaddig amíg a tartalékenergiák ki nem merülnek megnövekedett szisztolo-diasztolés  $Ca^{2+}$ -koncentráció különbséget fog eredményezni. Legalább ennyire fontos, hogy alkalózisban a szívizom filamentumok  $Ca^{2+}$ -érzékenysége is megnő! Mások szerint a citoplazmatikus  $Ca^{2+}$ -koncentráció-növekedés mind  $\alpha$ -, mind  $\beta$ -adrenerg hatásra bekövetkezik (57). Gambassi szerint (58) az  $\alpha$ -adrenerg hatással szemben  $\beta$ -adrenerg hatásra nem csökken a citoplazmatikus  $H^+$ -koncentráció (esetleg még növekszik is), ezért a lényegesen megnövekedő  $Ca^{2+}$ -koncentráció sem okozna lényeges pozitív inotrop hatásnövekedést. A képbe jól beilleszthető az, hogy az acetilkolin intracelluláris acidózist okoz(na) (59, 60). A fentiekből önként adódik az a következtetés, hogy a katecholaminok (esetleg) részt vesznek az intracelluláris pH regulációjában is. A hatás egyszerű feedback mechanizmuson keresztül valósulna meg. Ennek nemcsak elméleti, hanem számos praktikus következménye is van. Iszkémiában, hypoxiában, acidózisban a katecholaminok vérszintjének növekedése kompenzatórikus lenne, ily módon a katecholaminok gyorsítanák az acidózisból való kilábalást. (Más kérdés, hogy ez az ősi mechanizmus mennyire gazdaságos vagy mennyire kívánatos, nem okoz-e több kárt, mint hasznot?) A kompenzált acidózis (lassú progresszióval), akár évtizedeken keresztül is fennmaradhat, pl. COPD esetén. A progresszív, nem kompenzált acidózis viszont rendkívüli mértékben fokozza a KATABOLIZMUST, annak minden következményével együtt (61). Minthogy a légzéssel pillanatról pillanatra változik a szervezet  $pCO_2$ -koncentrációja és ezzel együtt a szövetek pH-ja is, párhuzamosan változik a szövetek katecholamin érzékenysége is: alkalózisban fokozódik, acidózisban csökken. A katecholaminok vérszintje viszont csak néhány perces késéssel képes követni a  $pCO_2$  változásait (62), ezért az irreguláris légzés a szervezet vegetatív disztóniáját eredményezi, ami sok „ne-

urotikus” tünetegyüttest (pl. a pánikbetegséget) megmagyarázhat (63).

### 1.10. Vas ( $Fe^{2+}/Fe^{3+}$ )

1.10.1. A vas kétélű fegyver. Egyrészt, mint a sejtek energetikai folyamataiban, az  $O_2$ -szállításban vesz részt, néhány enzim (pl. a  $H_2$  vízze történő elégetésének folyamataiban részt vevő „légzési metalloenzimek”) kofermentje, esszenciális elem. Másrészt a citoplazmába kerülve a szabad gyökök képződésének egyik legfontosabb mediátora (64). Ezt jól példázza az is, hogy mind a vashiány (65), mind a vas túlterhelés (66) következtében kialakulhat cardiomyopathia. A vashiányos cardiomyopathia vas adására reverzibilis (65). (Bizonyos, hogy vannak a citoplazmát mentesítő „vas-pumpák”, az elsőt már meg is találták) (67).

1.10.2. 1981-ben vetették fel azt a hipotézist, hogy a vashiány véd az iszkémiás szívbetegség ellen (68). *Sullivan* hipotézisét többen megerősítették. *Fleming* (69) szerint a nyugati „piros hús diéta”, illetve a vaskészítmények ellenőrizetlen vagy a szakszerűtlen szedése erősen veszélyeztető tényező, többek között a szívbetegségeket illetően. Ma többnyire elfogadott, hogy a vas (szabadgyök-reakciókban való részvételével) részt vesz az iszkémiás szívbetegség patogenezisében (70, 71). Állatkísérletben bizonyították (72), hogy pl. magnéziumhiányban a vas koszorúérbetegség nélkül is felhalmozódhat a szívizomban és szívizomfunkció-károsodást okozhat. Megjegyzem, hogy *Salonen* (71) vasterhelési teóriáját sem tudta mindenki megerősíteni (73). Nem általánosan ismert, hogy a parenchymás szervek krónikus betegségeiben, pl. a máj- és vesebetegségeiben a vas is és a réz is felhalmozódik a beteg sejtekben (74, 75). Ezen esetekben és az ún. „vasraktárak” túltelítettsége miatt a vassupplementációval többet árthatunk, mint használhatunk.

1.10.3. A cink–réz–vas triász egy nagyon figyelemre méltó hármastagonizmus, ami több támadásponttal is jelentkezik. Ha citoplazmához való viszonyulásukat vizsgáljuk, akkor a cink ún. anabolikus, míg a másik kettő katabolikus ion. Ez azt is jelenti, hogy míg az előbbinek a magas citoplazmatikus koncentrációja kívánatos és természetes, addig a másik kettő erős CITOPLAZMA MÉREG – felhalmozódásuk elhárítására a sejteknek nagy készülségük van ( $Cu^{2+}$ -pumpák,  $Fe^{2+}$ -pumpa). Mint kuriozumot említem meg, hogy vas túladagolásakor jelentkező rézhiányt is leírtak (76). Ez arra int bennünket, hogy még a „legártalmatlanabb” nyomelemekkel is lehet ártani, helyénvaló a mértékletesség és az óvatosság!

### 1.11. Réz ( $Cu^+/Cu^{2+}$ )

1.11.1. Régóta ismert, hogy a réz a vashoz hasonlóan számos betegségben felhalmozódik a sejtekben (így gyulladásoos betegségeiben, daganatokban, parenchym-

más máj- és vesebetegségeiben, gyakran szívbetegségeiben is). Egyrészt bizonyos, hogy a  $Cu^{2+}$  hajlamos kumulálódni beteg szövetekben, a sejtek citoplazmájában, másrészt a felhalmozódott réz rendkívül toxikus a citoplazmára (77) (szabadgyök-reakciók). Harmadrészt vannak olyan adatok, hogy a jelentős rézhiány immundefektust, kedvezőtlen lipidprofilt és egyéb rendellenességeket idézhet elő (78). Negyedrészt: a manifeszt rézhiány emberben irodalmi ritkaság számba megy és könnyen korrigálható (79). Nem tudni biztosan, hogy a marginális rézhiány mennyire gyakori emberen és hogy az esetleges szupplementáció jelent-e előnyt vagy védőhatást egészséges embereken (80, 81, 82). Az egészségesek 0,9-10 mg/die  $Cu^{2+}$ -bevétel mellett képesek megőrizni a  $Cu^{2+}$ -homeosztázist, ugyanakkor nem bizonyos, hogy beteg ember is hasonlóan ki tudja védeni a mérsékelt  $Cu^{2+}$ -overloadot. A téma ismerői óvatosságra intenek (83, 84). A réznek a lipid- és szénhidrát-státuszra *Klevay* által észlelt kedvező hatását mások nem tudták megerősíteni, a rendkívül erős citotoxicitás viszont tény. Mindazonáltal óvakodni kell a rézantagonista cink-túladagolástól, és meg kell kérdőjelezni az RDA-nál (~15 mg/die) lényegesen magasabb dózisban alkalmazott cinkszupplementációt (85). Hacsak nem áll fenn  $Cu^{2+}$ - vagy  $Fe^{2+}$ -toxicitás, pl. Wilson-kór vagy haemochromatosis (86), mert ebben az esetben indokolt a farmakológiai dózisz  $Zn^{2+}$ -bevétel.

1.11.2. A réz citoplazmatikus hiánya gyakorlatilag sohasem fordul elő, csak a mitokondrium-membránban, ami értelemszerűen extracitoplazmatikus elhelyezkedésű, ahol vassal, és más fémionokkal együtt az elektrotranszfer mechanizmusokban vesz részt. A réz összességében mintegy tucat enzim kofermentje. A mitokondriumokhoz viszont a citoplazmán keresztül vezet az út! Bonyolult, ATP-vel működő  $Cu^{2+}$ -pumparendszer biztosítja a citoplazma  $Cu^{2+}$ -ion mentességét (87).

1.11.3. *Powell* (88, 89) szerint a szívizom magas vas- és rézkoncentrációja rontotta az iszkémiás esemény (pl. szívinfarktus) utáni túlélés esélyét. Ezzel szemben a (vaszkuláris esemény előtt adott) cinkszupplementáció, a szöveti  $Cu^{2+}$ -koncentráció csökkentésén keresztül javította a kardiovaszkuláris esemény túlélésének az esélyeit! Izolált patkányszíven cink adása csökkentette a reperfüziós aritmiát is (90).

1.11.4. A  $Cu^{2+}$  ellentmondásossága megnyilvánul abban is, hogy míg a citoplazmában  $Cu^+/Cu^{2+}$ -átalakulás során szabad gyököket gerjeszt, a szabad gyökök ellen védő  $Zn^{2+}/Cu^{2+}$ -szuperoxid-dizmutáz enzimnek a kofermentje is. Az is biztos, hogy az ösztrogéneknek tulajdoníthatóan, nőkben fiziológiásan is magasabb a szérum  $Cu^{2+}$ -koncentráció. Egyelőre meg nem válaszolt kérdés, hogy ennek lehet-e szerepe abban, hogy a nők kevésbé hajlamosak koronáriszklerózisra, de fokozottabban érzékenyek, pl. az alkohol-indukálta májbeteg-

ségekre. Mint ahogy az is kérdés, hogy lehet-e patogén szerepe a marginális rézhiánynak, illetve lehet-e védőhatása a rézsupplementációnak ateroszklerózis és koronáriszklerózis ellen. Nem zárható ki, hogy a generikus korban lévő nők fokozott védettsége a koronáriszklerózissal szemben a férfiakénál lényegesen magasabb szérumból réz/vas hányadossal függ össze. (Ami természetesen nem jelenti azt, hogy a citoplazmatikus  $\text{Cu}^{2+}$ -szint is emelkedett lenne, sőt!) A háttérben pedig az ösztrogének és a menszesz okozta vér- és vasvesztés áll. Az ösztrogének valószínűleg facilitálják a  $\text{Cu}^{2+}$ -pumpát (91), esetleg ezzel függhet össze nőkben a magasabb szérumból  $\text{Cu}^{2+}$ -szint is, így a férfiak alacsonyabb szérumból  $\text{Cu}^{2+}$ -szintje sem feltétlenül rézhiányt, hanem inkább „kevésbé aktív”  $\text{Cu}^{2+}$ -pumpa tevékenységet jelentene! (Valószínűleg az inzulin is fokozza a  $\text{Cu}^{2+}$ -pumpa működését) (91).

## 2. Citoplazmatikus ionok – ATP – protein citoplazma-modellek

A citoplazmatikus ionok – ATP – fehérjék modell, az egyszerűsége miatt alkalmasnak látszik arra, hogy modellezze a citoplazmát és ilyen módon segítse a stratégiai orvosi gondolkodást. A citoplazma három fő összetevője, egymással szoros kapcsolatban áll, ami abban is megnyilvánul, hogy kölcsönösen befolyásolják egymás funkcióját és citoplazmatikus koncentrációját is! A citoplazmatikus ionmilió megfelel *Claude Bernard* szűkebb értelemben vett „milieu interieur”-jének. *Claude Bernard* örökérvényű tézisének érvényesüléséről van tehát szó: ahhoz, hogy a citoplazma ne változzon, változatlanul kellene maradni az IC ion-összetételnek, ha megváltozik (ami elkerülhetetlen), változni fog a többi összetevő is! Vannak-e, lehetnek-e a változásnak általános törvényszerűségei? Ez a témája a jelen értekezésnek. Közismert, hogy az ionok koncentrációját a sejtben (pontosabban a sejtmembránokkal határolt ionterekben) nemcsak fizikai tulajdonságuk (Donnan-egyensúly), hanem biokémiai folyamatok is alapvetően befolyásolják.

Az ATP az egyetlen kémiai energiaforrás, amit használni képes a sejt a biokémiai folyamatokban. A közvetlenül, vagy közvetett módon ATP-energiával a citoplazmába pumpálódó ionokat ( $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$ ) nevezzük „citoplazmatikus-” vagy „intracelluláris ionok”-nak, míg a citoplazmából az extracelluláris térbe vagy sejtorganellekbe pumpálódó ionokat ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{H}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Cu}^+/\text{Cu}^{2+}$ ) „extracitoplazmatikus-” vagy „extracelluláris ionok”-nak.

A nagyenergiájú foszfátkötést hordozó szerves foszfátok közül az adozin-trifoszfátnak van kiemelkedő szerepe. A kreatin-foszfátot (CrP) közvetlenül nem tudja használni a sejt, előbb át kell adnia a makroerg

foszfát kötését ADP-nek, vagyis a CrP azonnal használható tartalékenergia. Néhány nukleotid-foszfát (ATP-cAMP, GTP-cGMP, foszfatidilinozitol) a second messenger rendszer részét képezi. Minthogy minden energiaigényes biokémiai folyamat kémiai energiát, ATP-t használ, naponta 100-150 Mol – vagyis nagyságrendileg a testsúllyal megegyező mennyiségű – ATP-nek kell felépülnie és lebomlania az életfolyamatok végzéséhez (92).

Ez azt is jelenti, hogy minden ATP-molekula 1000-1500-szor újraképződik naponta. Az IC-ionok és az ATP-szint közötti kölcsönhatás nyilvánvaló: az ionpumpák működése ATP-t igényel, másrészt az ATP-képződéshez normális enzimfunkciókra, normális mitokondrium funkcióra van szükség, ami csakis fiziológiai IC-ionszinteknél lehetséges.

A harmadik láncszem a fehérjék, pontosabban a citoplazmatikus enzimfunkció. Ugyanis a citoplazmatikus és mitokondriális enzimfunkciók működése szükséges a kémiai energia (ATP) normális képződéséhez, de a membránokban helyet foglaló ionpumpák is fehérjetermészetűek, és saját turnoverük van. Képződésükhöz ugyancsak ATP-re és fiziológiai ionmilióra van szükség. A kör bezárul, a három entitás (ionok, enzimek, kémiai energia) szorosan együttműködik és függ egymástól.

A modell tetszés szerint bővíthető, például negyedik főszereplőként kínálkoznak a nukleinsavak (DNS, RNS). Ezek termelődését is potenciózza a  $\text{Mg}^{2+}$  és a  $\text{Zn}^{2+}$  (17) míg a  $\text{P}_i$  építőanyagként szolgál. A nukleinsav-szintézisnek ugyancsak nagy az energiaigénye (27) a fehérje-anyagcserével való kapcsolata közismert. Bővíthető a modell az IGF-I-gyel is (vö. 5.2.2., illetve lásd 9. ábrát!)

A leegyszerűsített sejtmodell is sokismeretlenes egyenletnek felel meg. Ha akár csak egyetlen paraméter megváltozik, az a változások tovahullámzó láncolatát eredményezi (kaskád). Például, ha a sejt akár egyetlen ionjának akár koncentrációja, akár valamelyik fizikokémiai tulajdonsága (aktív vagy passzív membrán-permeabilitása) megváltozik, magában az ionmilióban is láncreációkat eredményez, ami a megfigyelő számára aligha követhető pontosan. Minden változás vége egy új dinamikus egyensúly („steady state állapot”) lesz, ami már könnyebben vizsgálható. (Mozgóképek versus hosszú expozíciós idejű fénykép – a biokémikusok ma inkább csak ilyen állóképek, – „dagerotípiák” készítésére vannak felkészülve.) A következőkben négy modellt mutatok be. Mindegyiket azzal a céllal írták le a szerzők, hogy egy általános biológiai törvényszerűséget konstatáljanak. Egymástól teljesen független munkákról van szó, mégis összekapcsolhatók, mert különböző kiindulási alpból, különböző logikai úton hasonló végkövetkeztetésre jutottak. Minden út Rómába vezet...

## 2.1. Betegsejt-modell – Az EC-ionok siftelődése a citoplazmába: "Sick cells"

2.1.1. Az ATP-molekulát 1929-ben *Karl Lohmann* fedezte fel, *Fritz Albert Lipman* vetette fel 1941-ben, hogy a kémiai energiahordozásban lenne szerepe. Az 1940-es években a magyar származású *Hevesy György* munkássága nyomán (1943-ban kapott Nobel-díjat) kiderült, hogy a nátrium, illetve a kálium viszonylag gyorsan kicserélődik a sejtek és környezetük között. *Schwartzmann* 1953-ban írta le, hogy a szívglikozidok gátolják sejtmembránon keresztül történő  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -transzportot (93). Az angol *Keynes* és *Hodgkin* (az utóbbi 1963-ban kapott Nobel-díjat) felfedezte az ideg- és az izomszövet akciós potenciálja kapcsán létrejövő ionáramokat. 1997-ben a kémiai Nobel-díjat korábbi munkásságáért megosztva kapta a dán *Jens C. Skou* a  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATP-áz felfedezéséért (1957), valamint az amerikai *Paul D. Boyer* és az angol *John E. Walker* az ATP képződés mechanizmusának a feltárásáért.

2.1.2. Hyponatraemia és a „sick cell syndrome”. Az 1940-es, '50-es években az érdeklődés előterébe került az elektrolitok intra- és extracelluláris viselkedése. A lángfotometria klinikai elterjedése kapcsán ismertté vált, hogy a hyponatraemia az egyik leggyakoribb elektrolitzavar. Olyan gyakori, hogy sokan már laborhibára gyanakodtak, még a szérumban  $\text{Na}^+$ -szint normálérték alósi határát is leszállították 138 mmol/l-ről a jelenlegi 135 mmol/l-re! Nem egyszerűen arról van szó, hogy a betegpopulációban nagyon gyakori a hyponatraemia, hanem arról, hogy az egész szérumban nátriumszint Gauss-görbéje balra tolódik (94), a görbe csúcsa vegyes kórházi beteganyagban valahol 135 mmol/l körül van! (Míg a hypernatraemia részaránya alig 1-2%.) Több szerző is igazolta, hogy számos súlyos szervi megbetegedésben, (például pangásos szívelégtelenségben) egyrészt lecsökken a szérumban nátriumszint, másrészt intracellulárisan megnő a  $\text{Na}^+$ -koncentráció. (Párhuzamosan lecsökken az IC  $\text{K}^+$ -koncentráció, gyakran megnő a „sejtvíz” mennyisége, csökken a beteg sejtek nyugalmi membránpotenciálja is (95). A tényekből önként adódik az a gondolat, hogy a betegségek kapcsán jelentkező hyponatraemia egyik (talán legfontosabb) oka a sejtek energiaháánya (94, 96). *Elkinton* nevéhez fűződik a „tired cell syndrome” elnevezés (97), amit később „sick cell syndrome”-ra kereszteltek át. A sick cell szindróma diagnózisának felállításához általában megkívántották a szérumban ozmolalitás mérése, minthogy gyakran tapasztalták, hogy „pontosan nem identifikált” kis molekulatömegű szerves anyagok kerültek ki a sejtekből az EC-térbe a megnőtt sejtmembrán permeabilitás miatt, így a hyponatraemia és hypochloreaemia ellenére sem csökkent volna a szérumban ozmolalitás az alacsony régióba. Másrészt a SIADH-tól való elkülönítés miatt fontos lenne a szérumban ADH-szint mérése is. Egyik vizsgálat sem tartozik a rutin klinikai vizsgálatok

közé, ezért a differenciális gyakran hiányos vagy elmarad a két legfontosabb hyponatraemiás kórkép között (98). Pangásos szívelégtelenség mellett a legkülönbözőbb szervek súlyos károsodásaiban is leírták a hyponatraemia és IC  $\text{Na}^+$ -koncentráció-növekedés együttes előfordulását, de gyakran jelentkezik hyponatraemia gyógyszerhatásra, pl. diuretikus terápia kapcsán is (99). A közhittel ellentétben az egész test  $\text{Na}^+$ -tartalma rendszerint ilyenkor is magasabb a normálisnál, miközben a TBK (total body kálium) lecsökken. A „sick cells” nemcsak szindróma, teória is! Arról van szó, hogy súlyos betegségekben, a beteg sejtekben csökken a kémiai energia (ATP), aminek következtében csökkennek az ATP-vel működő pumpamechanizmusok, jelen esetben a  $\text{Na}^+$ -pumpa csökkent működésének lenne a következménye az EC  $\text{Na}^+$  citoplazmába való siftelődése és az IC  $\text{K}^+$ -hiány. A kutatók közül senki sem gondolja azonban, hogy a  $\text{Na}^+$  citoplazmába való siftelődése önmagában képes lenne hyponatraemiát létrehozni (97), de ez a celluláris mechanizmus alapját képezheti azoknak a folyamatoknak, amelyek végül is súlyos betegeknek hyponatraemiához is vezethetnek. Ennek a szemléletnek a tükrében bizonyítást nyert, hogy egyrészt nemcsak betegségek, hanem hiányállapotok következtében is előállhatnak a sick cell szindrómára jellemző ionváltozások a sejtekben. (Másrészt sick cell szindrómában nemcsak az IC  $\text{K}^+$ , hanem  $\text{Mg}^{2+}$ - és  $\text{P}_i$ -hiány is kialakul, harmadrészt nemcsak a  $\text{Na}^+$ , hanem a  $\text{Ca}^{2+}$  és  $\text{Cl}^-$  is kumulálódik a beteg sejtekben) (100). *Cronin* (99), magnéziumhiányos kutyákban hozta létre a szindrómát, mások  $\text{K}^+$ -hiányos (95), illetve foszfáthiányos táplálással (101). A sick cell teóriát bizonyítja többek között *Quamme* összefoglaló munkája, ami alátámasztja, hogy számos betegségben a  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ - és  $\text{P}_i$ -hiány rendszerint együtt fordul elő intracellulárisan (102), valamint *Heggtveit* klasszikus kísérlete (103), amelyben magnéziumhiányos táplálkozással patkányok szívizomzatában idézett elő fokális kalcifikációt, következményes szívizomrost-nekrózisokkal. *Burguera*, venezuelai kardiológus csapata Chagas-kór okozta dilatatív cardiomyopáthiában zseniális módon, a szív egyidejű artériás és vénás katéterezésével, az arterio-venosus elektrolitváltozások mérésével, élő emberben igazolta a szívizomban a sick cell szindrómára jellemző elektrolitváltozások kialakulását, vagyis a beteg szívizomban kalcium-, nátrium- és kloridfelhalmozódás következett be, miközben magnézium, kálium és anorganikus foszfát szabadult fel a szívizomból (104).

2.1.3. SIADH-t először 1957-ben *Schwartz* és munkatársai írták le (105). A szerzők két tüdő tumoros betegben vazopresszintermelő tüdő tumorot kórisméztek. Vazopresszin (ADH) túlzott termelésében csökken a szabad víz clearance és fokozott a (z ép) vesékben keresztül történő  $\text{Na}^+$  ürítése, miközben fokozott mértékben tartja vissza a  $\text{K}^+$ -ot és a vizet – a szérumban hyponatraemia és

hyposmolalitás áll fenn. A közleményt követően egyre több hyponatraemiás betegnél mutatták ki a túlzott vazopresszintermelődést és mondták ki a SIADH (Syndrome of Inappropriate ADH) kórismét, korántsem mindig megalapozottan (98). Kiderült, hogy hyponatraemiában a vazopresszinszint növekedés közel 100%-os (106), de gyakran (többnyire) nem áll fenn fordított korreláció a szérum ADH-szint és a  $\text{Se Na}^+$  között (107), a szerző szerint az ADH-szint meghatározás nem segíti a diagnózist. A '70-es évektől kezdve a közelmúltig alig jelent meg „sick cell syndrome”-val foglalkozó közlemény, a SIADH a „sick cell syndrome” antitézisévé vált, holott sok mindent nem lehetett a fokozott vazopresszin szérumszinttel magyarázni. Hyponatraemiában gyakori a „funkcionális hypoaldosteronismus” (108).

2.1.4. Metabolikus alkalózis (IC  $\text{K}^+$ -hiánnyal és IC-acidózissal). Ha a „sick cells” teória gondolatmenetét folytatjuk, akkor elvileg más EC-ionok citoplazmába való siftelődése is előfordulhat súlyos energetikai inszufficienciában. És valóban: nagyon régóta ismert a súlyos IC  $\text{K}^+$ -hiány és energetikai inszufficiencia okozta metabolikus alkalózis (109). Az egyéb metabolikus alkalózisoktól való elkülönítésének egyik klinikai eszköze a paradox aciduria révén történik, amit a  $\text{H}^+$  intracelluláris térbe történő siftelődésével, intracelluláris acidózissal magyaráznak és kompenzatórikusnak tartanak (110). (Valószínű, hogy a hypochloraemiás alkalózis bizonyos eseteiben, pl. hyponatraemiával és/vagy hypokalaemiás metabolikus alkalózissal együtt, megnő az IC  $\text{Cl}^-$ -koncentráció is.)

2.1.5. Hypocalcaemia és „sick cells”? A súlyos hypocalcaemia és a hiperakut betegségek rossz prognózisa közötti szoros korrelációra is vannak irodalmi példák (111, 112). Súlyos (intracelluláris)  $\text{Mg}^{2+}$ -hiányban csökken a szérum  $\text{Ca}^{2+}$ -szint, aminek az oka funkcionális hypoparathyreodismus. Általánosan elfogadott, hogy szoros korreláció áll fenn az IC  $\text{Mg}^{2+}$ -koncentráció (113), a parathormon és a szérum  $\text{Ca}^{2+}$ -szint között – a hypocalcaemia kalcium adására rezisztens, míg magnéziumszupplementációra reverzibilisnek bizonyul (114).

2.1.6. Az utóbbi években a sick cell syndrome és a sick cells teória ismét kezd népszerűvé válni. *Nguyen és Kurtz* újból hangsúlyozzák az intracelluláris  $\text{K}^+$ -hiány fontosságát a hyponatraemia patomechanizmusában (115), lefűjték a port a régi tanokról és pontosították *Edelmannak* azt az egyenletét (116), amelyben a szervezet  $\text{Na}^+$ -ja,  $\text{K}^+$ -ja és a szérum  $\text{Na}^+$  alapján kiszámítható a szervezet vízmennyisége (TBW). Többen valószínűsítik, hogy a sick cell syndrome és a SIADH gyakran fordul elő együtt, és együtt hozza létre a hyponatraemiát (98, 99, 117). *Graber és Corish* szerint a hyponatraemia hátterében komplex vízháztartási-, elektrolit- és endokrin zavar áll (108). Egyre valószínűbb, hogy a SIADH-t nem kell szembeállítani a sick cell szindrómával. A hor-

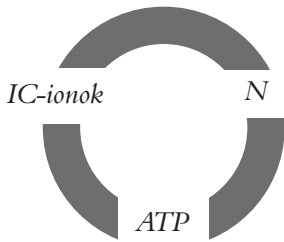
monképződésre ható receptorokat nemcsak az EC-térben lévő ionkoncentrációk, hanem a receptorok saját IC-ionmilióje is jelentősen befolyásolja. Például a receptorok érzékelik az IC  $\text{Mg}^{2+}$ -hiány miatt megemelkedett citoplazmatikus  $\text{Ca}^{2+}$ -koncentrációt, ezért csökken a parathormon-termelődés. Hasonló jelenség a relatív hypoaldosteronismus is IC  $\text{Na}^+$ -szint növekedéskor, és a natriuresis kompenzatórikus jelenség és nem a hyponatraemia oka lenne (nem-autonom) SIADH-ban, (de a ANP-szint-emelkedés is szerepet játszik) (108).

2.1.7. Mindazonáltal a súlyos hyponatraemia ( $\text{Se Na} < 125 \text{ mmol/l}$ ), legalább háromszorosára növeli a mortalitást (118). A hyponatraemia mind pangásos szívelégtelenségben, mind májcirrózisban a halálozás független rizikófaktora. A patomechanizmus ismeretében (a mai klinikai gyakorlattal ellentétben) nem a nátrium-, hanem inkább a káliumszupplementáció lenne logikus. Valóban számos korai közlés ismert, amelyben számolnak  $\text{K}^+$ -szupplementációra bekövetkező szérum  $\text{Na}^+$ -szint növekedésről (119, 120), *Sodi-Pallares* óta sokan inzulinnal segítik a  $\text{K}^+$  sejtekbe jutását (121, 122). *Dyckner és Wester* (123) ödémás, diuretikumokkal kezelt pangásos szívelégtelenségben szenvedő hyponatraemiás betegeknek izombiopsziával igazolta az IC  $\text{Mg}^{2+}$ -hiányt és  $\text{Na}^+$ -retenciót.  $\text{MgSO}_4$  infúzió adása mellett néhány nap alatt normalizálódott a szérum  $\text{Na}^+$ -szint – miközben a vizeletben fokozódott a  $\text{Na}^+$ -ürítés! A hyponatraemia terápiájában is a nil nocere elvet kell követni! Ha nem fenyeget agyvizenyő, inkább várni kell a NaCl adással! Semmiképp sem szabad a szérum  $\text{Na}^+$  gyors és főleg nem teljes normalizálására törekedni! Sokak szerint az első 48 órában beadott NaCl mennyisége nem haladhatja meg a 25 mmol-t (124). A vazopresszin-antagonisták hadrendbe állítása új reményeket kelt, bár egyelőre nálunk nem elérhetőek és már látszanak az alkalmazásuk korlátai (125). Mindezek alapján talán megfogalmazható egy általános tétel: (amelynek egyes részletei még igazolásra szorulnak).

Különböző betegségek kapcsán, illetve számos gyógyszer mellékhatásaként a beteg sejtekben energetikai inszufficiencia alakul ki, aminek egyik következménye az EC-ionok citoplazmába, az IC-ionok EC-térbe történő siftelődése. Az EC-ionok koncentrációja lecsökkenhet a szérumban, ha a betegségben nagy tömegű sejt vesz részt és/vagy az IC ionváltozásokban érintettek egyes hormonképződéséért felelős receptorok is. A „sick cells” mechanizmus következtében gyakran alakul ki hyponatraemia, ami nemcsak jelzője lehet egy súlyos anyagcsere-betegségnek, de a mortalitást is jelentősen növeli. A kezelés gondos odafigyelést igényel és nem tekinthető megoldottnak.

## 2.2. Statikus citoplazma-modell

2.2.1. *Wacker és Williams* (7) írták le először, hogy a legkülönbözőbb állati szervezetekben a szövetekben mért



$N$ =fehérje alapú  
struktúrák

$IC$ -ionok =  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  
 $Zn^{2+}$ , anorganikus  
foszfátok

**2. ábra. Egy egyszerű citoplazma-modell (a három citoplazma alkotó között egyensúlyi állapot áll fenn)**

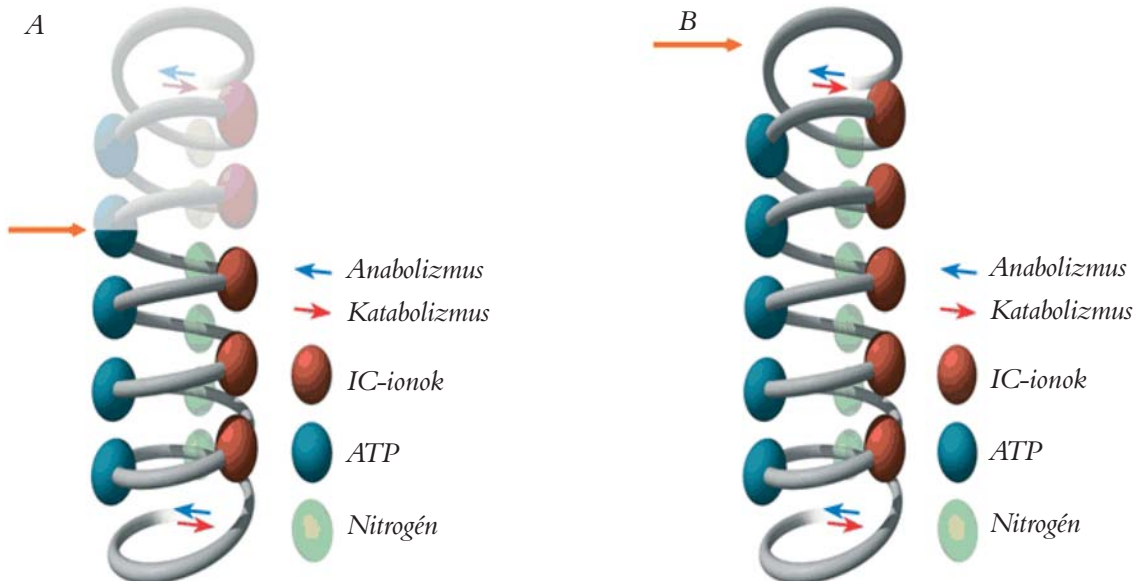
$K^+$ ,  $Mg^{2+}$ , és anorganikus foszfátkoncentráció egymáshoz viszonyított aránya állandó és korrelál a citoplazma ATP-koncentrációjával, valamint fehérje ( $N$ ) tartalmával abban az esetben, ha „steady state állapot” áll fenn (2. ábra), vagyis az anabolizmus és a katabolizmus egyensúlyban van. (Ugyanakkor ezzel ellentétben az  $IC$   $Na^+$  és  $Ca^{2+}$  fordítottan korrelált a vizsgált szervezet/szerv ATP- és  $N$ -tartalmával.) Szerintük a szöveti ionmegoszlás elvei az ember legkülönbözőbb szerveiben és az egész állatvilágban hasonlóak – egészen az egysejtűekig, vagyis a  $K/N$ -arány konstans. A témában az első evidenciát Moore és munkatársai (126) szolgáltatották 1963-ban, amikor vizsgálataik alapján arra a következtetésre jutottak, hogy egészséges emberben a citoplazma minden gramm nitrogénje 3 mmol káliumot tart szorosan megkötve. Kerpel-Frónius Ödön az elsők között tette magáévá Moore tanítását (127). Moore tétele ma is helytálló, bár a későbbi mérések szerint a  $K/N$ -arány átlagosan 2 mmol/g-ra módosult (128). Az egész test káliumtartalma (TBK) meghatá-

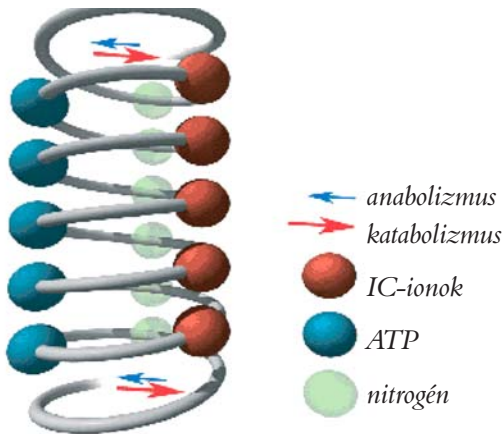
rozható a természetes  $^{40}K$  izotóp mérésével, kiszámítható a szervezet zsírintenes vagy sovány testtömege (fat-free mass = FFM, lean body mass = LBM), a szervezet fehérjetartalma (LBN), illetve a metabolikusan aktív citoplazma-tömeg, a body cell mass (BCM) is (129). Korrelációt találtak a TBK és a másik három paraméter között. A  $K/N$ -arány konstans voltára (126) vonatkozó Moore-tétel pontosításra szorul, amennyiben szervi átlagról van szó, és az  $N$  a metabolikusan aktív fehérjék nitrogénjeként értendő (128), vagyis figyelembe kell venni, hogy a vázfehérjéket tartalmazó kötőszövetnek ugyanúgy nincs (minimális) metabolikus aktivitása, mint a zsírszövetnek, következésképp az arányszám szövetenként változik: legmagasabb az agyban, legalacsonyabb a bőrben.

2.2.2. Ma még nincs szisztematikusan felmérve, hogy hogyan alakul krónikus betegségekben a szövetekben az ionok egymáshoz, a fehérje tartalomhoz és az ATP-koncentrációhoz való viszonya. Néhány betegségben azonban ismert az összefüggés. Alultápláltságban (pl. anorexia nervosában) a szervezet fehérjetartalmával arányosan csökken az egész test káliumtartalma (130), fehérje- és energiahányos alultápláltságban is megmarad a  $K/N$ -arány, viszont megnő a  $Na_e$  mennyisége és a TBW, miközben nagyobb mértékben csökken a  $K_e$  tartalom is, vagyis a TBK/TBW hányados csökken, a  $Na_e/K_e$  hányados viszont nő (130).

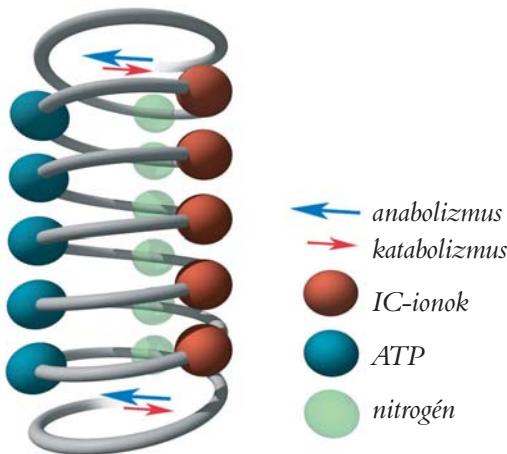
Krónikus alkoholabúzus következtében kialakult alultápláltságban is együtt jár az intracelluláris  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ - és  $P_i$ -hiány (131). Jól ismert, hogy a betegségekben a  $Mg^{2+}$ - és  $K^+$ -hiány többnyire együtt fordul elő.

**3. ábra. A dinamikus anyagcsere-egyensúly modellje (steady state állapot). A: Krónikus beteg sejt, B: Egészséges sejt. Elvileg lehet egy egészséges (3.B) és egy beteg (3.A) egyensúlyi állapot. A spirál emelkedése az energiaszinteket is szimbolizálja, amit a narancsszínű nyíl jelez. Az energiaszint nagysága megadható pl. az  $IC$   $K^+$ -koncentrációval vagy a nyugalmi membránpotenciállal, de az ATP- vagy a  $N$ -koncentrációval is**





4. ábra. A KATABOLIZMUS DINAMIKÁJA. Katabolizmus a citoplazma lebontásának végső közös útja: a N, az ATP és az IC-ionok koncentrációja egyaránt, párhuzamosan csökken.



5. ábra. AZ ANABOLIZMUS DINAMIKÁJA (reparáció és/vagy növekedés). Anabolizmusban a N, ATP, IC-ionok koncentrációja párhuzamosan növekszik a citoplazmában. (A visszacsatolások miatt mind a negatív, mind a pozitív irányú változások felerősödhetnek – circulus vitiosus)

Whang (132, 133) szerint intracelluláris magnéziumhiányban szinte törvényszerűen bekövetkezik a káliumhiány is, amit más szerzők is megerősítettek (134). Quamme a  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$  és a  $P_i$ -hiány együttes előfordulását vizsgálta (102). Emberen végzett experimentális cinkhiányban a legfeltűnőbb jelenség a negatív N-egyensúly volt (17, 135), ami a cink visszapotlására normalizálódott. Iseri 1952-ben szívinfarktusból, az infarktusz területéről vett szövetben mutatta ki, hogy 50-60%-kal csökkent a  $Mg^{2+}$ ,  $K^+$  és  $P_i$ -koncentráció, miközben lényegesen megnövekedett ugyanott a  $Na^+$  és  $Cl^-$ , az egészséges kontrollhoz képest (136) (3. A ábra).

2.2.3. Cunningham arra mutatott rá, hogy a szervi betegségeknek (pl. pangásos szívelégtelenség, veseelégtelen-

ség) van egy szerve lokálizált és egy generalizált („dekompenzált”) formájuk. Csak az utóbbi esetben észlelte az IC  $K^+/Na^+$ -arány csökkenését a vázizomrostokban, ami a nyugalmi membránpotenciál csökkenésében is megnyilvánult. (Az IC  $K^+/Na^+$ -arány csökkenése és a nyugalmi membránpotenciál csökkenése korrelált a betegség súlyosságával, előrehaladottságával.)

A Wacker–Williams-tétel (7) messze megelőzte a korát, teljesen feledésbe ment, valójában sohasem idézték.

### 2.3. Dinamikus citoplazma-modell – Katabolizmus versus anabolizmus

Ezt a modellt e sorok írója találta ki. Az alapötlet 1976-ban jutott eszembe, azóta dolgozom a részleteken. A modell validitását logikai evidenciák, a tények puzzle-szerű összeillesztése és összeillése, valamint klinikai tapasztalatok támasztják alá. Az elmélet indirekt igazolása az is, hogy a különböző „citoplazma-modellek” megalkotói különböző logikai úton jutottak hasonló végkövetkeztetésre. Az itt ismertetett négy elmélet (modell) közötti hasonlóságra korábban senki sem figyelt fel. Modelletem gyógyszerzabados formájában közöltem 1990-ben (137). (A szabadalmat Magyarországon kívül több európai és tengerentúli országban is sikerült megvédeni.) Az ionkombináció adásával kardiológiai betegeken szerzett első tapasztalatainkról 1993-ban számoltunk be az MKT Tudományos Ülésén, Balatonfüreden (138).

Az elmélet alapállításai:

- × 2.3.1. A citoplazmában kémiai energiával halmozódó ionok és az ATP-koncentráció között szigorú pozitív korrelációnak kell lennie, míg az „antagonista” EC-ionok citoplazmatikus koncentrációja negatívan korrelál az ATP-vel.
- × 2.3.2. Ha bármilyen károsodás (stressz) éri a sejtek anyagcseréjét vagy ha membránkárosodás lép fel, az törvényszerűen kémiai energia (ATP) hiányt is előidéz (a Termodinamika II. Főtételéből levezethetően).
- × 2.3.3. Az ATP-hiány következtében csökken a citoplazmatikus ionok koncentrációja (miközben az EC-ionok felszaporodnak ugyanott), mindez circulus vitiosust indíthat el a sorozatos visszacsatolások miatt.
- × 2.3.4. Az ATP- és az IC-ionok koncentrációjának csökkenését a sejtfehérje leépülése is kíséri.
- × 2.3.5. Az anyagcsere progresszívan romló állapota, a citoplazma leépülése nem más, mint a katabolizmus. A lefolyása különböző betegségekben rendszerint hasonló: a beteg sejtekben párhuzamosan csökken a fehérje, az IC-ionok és az ATP-koncentrációja – vagyis a citoplazma mennyisége megfogyatkozik (3. A és 4. ábra). A „szervi betegségekben” a citoplazma (és így az IC-ionok) megfogyatkozása elsősorban magát a beteg szervet (vagy annak egy részét) érinti. A betegség előrehaladtával ez a többi szerve is ráter-

jedhet (a betegség generalizálódhat, „dekompenzálódhat”), de a citoplazma – és az IC-ionhiány akkor sem homogén a szervezetben, ha az egész szervezet betegszik meg: vannak jobban és kevésbé érintett szervek.

- x 2.3.6. Az élet az anabolikus és a katabolikus folyamatok váltakozásának a története (4., 5. ábra). Egészséges felnőttben a katabolizmus és az anabolizmus hozzávetőlegesen egyensúlyban van (steady state állapot) (3. A, 3. B ábra). Betegségben az anyagcsere-katabolizmus irányába tolódik el (negatív N-egyensúly lép fel), amit többnyire anabolizmus (rekonvaleszcencia) követ. Mindazonáltal krónikus betegségekben az egyensúlyi állapot a fiziológiásnál alacsonyabb energiaszinten stabilizálódhat. A gyermekkor egy folyamatos anabolizmus (non-steady state állapot), amit katabolikus periódusok szakíthatnak meg.
- x 2.3.7. A szervezet citoplazma állományának (BCM) csökkenése a halálozás független kóros tényezője. A BCM-ből kiszámítható a szervezet aktuális ATP-készlete, ami megfeleltet a Virchow által leírt „vis vitalis”-nak is.
- x 2.3.8. A betegségeket kísérő katabolizmus során az IC-ionok kiáramolnak az EC-térbe, majd a szervezeten kiürülnek, ezért a rekonvaleszcenciához IC-ionok ( $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $P_i$ ) együttes, megfelelő arányú bevitele szükséges. Ha az összes IC-ion egyidejűleg, kellő mennyiségben és megfelelő arányban rendelkezésre áll, már RDA alatti mennyiségekben is gyógyító hatást fejthet ki rekonvaleszcenciában, vagy a krónikus betegségekben (steady state állapotban), ha a beteg sejteknek/szöveteknek/szerveknek még van regenerációs tartalékuk. A szükséges egyéb építőanyagokat a szervezet a táplálékkal felveszi, ugyanis (abban az esetben, ha a terápia sikeres) feltűnő étvágyfokozódás következik be – a circulus vitiosus spirálja az anabolizmus irányába fordul, a forgás sebessége esetenként hasonlóan gyors lehet, mint katabolizmusban (5. ábra).
- x 2.3.9. A dinamikus citoplazma-modell, (az anabolizmus versus katabolizmus) egyenlet formájában is felírható. A citoplazmában, a számlálóban szereplő anabolikus ionok pozitívan, míg a nevezőben szereplő katabolikus ionok negatívan korrelálnak a citoplazma-fehérje nitrogénjével és az ATP-vel (a  $k_1$  és a  $k_2$  konstansok):

$$\frac{[K^+] \times [Mg^{2+}] \times [HPO_4^{2-} + H_2PO_4^-] \times [Zn^{2+}]}{[Ca^{2+}] \times [Na^+] \times [Cl^-] \times [H^+] \times [Cu^+ / Cu^{2+}] \times [Fe^{2+} / Fe^{3+}]} = [k_1 \times N] \times [k_2 \times ATP]$$

## 2.4. Növekedési citoplazma-modell

2.4.1. Golden a WHO alkalmazásában álló, dublini gyermekgyógyász, aki a szegény országok malnutrició

gyermekének megmentésének, feltáplálásának szentelt életét. Kimagaslóan jó eredményeket ért el a malnutrició mortalitás leküzdésében. 1991-ben hozta nyilvánosságra a gyakorlat próbáját is kiálló teóriáját (31). Szerinte vannak I-es típusú és II-es típusú tápanyagok. A „Type-I nutrients” közé azokat sorolja, amelyeknek a hiánya specifikus tünetekben nyilvánul meg. (Így a C-vitamin-hiány skorbutot, a vashiányos anémiát okoz.)

Ezzel szemben a „Type-II nutrients” hiánya egyetlen tünetben nyilvánul meg: leáll a citoplazma képzése (gyermekeknél a növekedés és a fejlődés is). Vagyis – szerinte – a citoplazma egy olyan anyag, amelyben a II. típusú tápanyagok meghatározott koncentrációban képviselik magukat, ha akár csak egyetlen „alapanyag” elfogy, nem rosszabb minőségű citoplazma képződik, hanem semmilyen. A II-es típusú tápanyagok: az esszenciális aminosavak, valamint a  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ , anorgánikus foszfát és a cink. Golden állításainak a többi elmélettel való összecsempése nem lehet a véletlen műve.

2.4.2. Golden korábbi munkáiban sokat foglalkozott a cink szerepével a feltáplálásban. Sokszor a cink a limitáló elem, ami akadályozza a gyermekek fejlődését és feltáplálását. Különösen figyelemre méltó az a megállapítása, hogy a gyermekeknek cinkhiányban a citoplazma-képződés helyett a felvett energiából zsír lesz, vagyis a gyermek elhízik (139). Rendkívül fontos a cink szerepe a nukleinsav- és fehérjeszintézisben (135, 140). Ezt jelzi a  $Zn^{2+}$ -anyagcsere szoros kölcsönös kapcsolata az anabolikus hormonokkal, a növekedési hormonnal, inzulinnal és különösen az IGF-I-gyel.

Az elektrolitok ugyanolyan nélkülözhetetlen citoplazma-építő tápanyagok, mint az esszenciális aminosavak, a fehérjék. A citoplazmában szigorúan meghatározott koncentrációban vannak jelen.

NB: A citoplazma-építés szempontjából az anorgánikus foszfát az esszenciális aminosavakkal egyenértékű tápanyag!

## 3. A citoplazma-állomány megfoghatósága és újraképződése (katabolizmus/anabolizmus)

Az egész test citoplazma-állomány (BCM) megfoghatóságának legegyszerűbb példája az éhezéskor bekövetkező fogyás. A táplálékbevitel korlátozására bekövetkező fogyás és soványság egy bizonyos szintig nem tekinthető kórosnak, elméleti megfontolásból az egészséges ember időnkénti „koplalása” még kívánatos is. Az első szakaszban az intracelluláris  $Na^+$  a fehérjetartalommal párhuzamosan csökken (141), de egy ponton az intracelluláris  $Na^+$ -koncentráció, precízebben az IC  $Na^+/K^+$  arány nőni kezd. Ez az a pont, amikor a táplálékbevitel hiánya már maga is patogenetikai tényezővé

válk, (~ fehérje - és kalóriahiányos alultápláltság). Az anorexia nervosa utánozza, jól modellezi az egyszerű éhezésre bekövetkező fogyást, minthogy a psziché a beteg, a premorbid corpus praktikusán egészséges (142). A testi betegségekben bekövetkező fogyás a csökkent táplálékbevitel és/vagy a fokozott anyagcsere következménye – bizonyos tekintetben hasonlít az éhezéskor („semistarvation”) bekövetkező fogyásra, sok tekintetben viszont eltér attól. (Ide sorolható például a malnutrició, a kardiális-, renalis-, gyulladáso-, tumoros cachexia is.) A BCM megfigyatozásának van egy speciális formája, amire *Golden* hívta fel a figyelmet (140). Szegénységben (vagy alulinformáltság, rossz szokások miatt!) bekövetkező monoton étrend mellett a bevitt kalória bőséges lehet, de a „II-es típusú tápanyagok” bevitelében hiányos a táplálkozás („minőségi éhezés”). Ennek egyrészt a hasznos testtömeg (LBM, FFM, BCM) csökkent volta, másrészt obesitas lesz a következménye!

### 3.1. Feltáplálási („refeeding”) szindróma

*Ancl Keys* (1904–2004), a University of Minnesota biológia és fiziológia professzora 1944-ben azt a kormány megbízást kapta, hogy dolgozza ki a helyes feltáplálás módszereit, minthogy Európa éhezik és félő, hogy sokan meg fognak halni a felszabadulásuk után. *Ancl Keys* az 1944–46 között 6 hónapig „limitált diétán” tartott 36 önkéntes éhezőn szerzett kísérletes tapasztalatait („Minnesota Starvation Experiment”) írta meg évekkel később kétkötetes könyvében (143). A II. Világháború után a burmai japán hadifogságból felszabadult lágerekben írták le az első fatális feltáplálási eseteket, amit „refeeding syndrome”-nak neveztek el. *Keys* kutatásai alapján rekonstruálták a betegség lefolyását. *Ancl Keys* ezen kívül elévülhetetlen érdemeket szerzett a koleszterin patogenetikai szerepének a bizonyításában, az orvosi biológiai statisztikai módszerek kidolgozásában, előfutára a tényeken alapuló orvostudományának is. Ő végezte az első prospektív tanulmányt a szérum koleszterin és koronáriszklerózis viszonylatában, munkássága a „Seven Countries Study”-ban csúcsozott ki, („Mr. Cholesterol” volt a beceneve). A ’60-as évektől kezdődően feleségével együtt hirdették a mediterrán diéta egészség-megőrző hatását, és az egészségtudatosságot. Csaknem száz évig élt.

3.1.1. Éhezéskor (malnutricióban) a szövetek csökkent N-tartalma korrelál az „IC-ionok” koncentrációjával. A burmai lágerek amerikai felszabadítása után a kórosan lefogyott, de egyébként regeneráció képes szövetekkel bíró malnutricióso betegek hirtelen nagymennyiségű, fehérjében gazdag táplálékot vettek magukhoz, sokan közülük malignus szívritmus-zavarokban vagy pangásos szívelégtelenség tünetei között meghaltak. (Számosan deliráltak is, noha évek óta nem láttak alkoholt.) A „refeeding” szindrómát hypophosphataemia, hypoka-

laemia, hypomagnesaemia kíséri, ami a patomechanizmusban fontos szerepet játszik. A hypophosphataemia a refeeding szindróma „sine qua non”-ja, ami egyúttal rávilágít a patomechanizmusra is. A helytelen feltápláláskor nagymennyiségű aminosav árasztja el a szervezetet, a citoplazma felépítéséhez az aminosavakkal együtt az „IC-ionok” is a sejtbe sítelődnek, extracellulárisan ezeknek az ionoknak a hiánya alakul ki, amelyek közül a hypophosphataemia a meghatározó. Az „éhes szövetek” rendkívül nagy (ATP)-erővel veszik magukhoz az IC-ionokat, az ionokért folytatott küzdelemben a kevésbé jó anyagcseréjű sejtek, szövetek, szervek alulmaradnak, mivel az ATP-hiány limitálja a tápanyagok, így a  $P_i$ -felvételt is – ez circulus vitiosus okoz a kritikusan energiahányos sejtekben. (Megjegyzendő, hogy nemcsak az IC-ionok, hanem az aminosavak is ATP-vel transzportálódnak a sejtekbe) (144).  $P_i$  hiányában a sejtekben kevesebb ATP képződik az  $ADP + P_i = ATP$  egyenlet értelmében. Ha az ATP-szint a fiziológiás érték 30–50% alá esik a citoplazmában, a sejt elveszti integritását és elpusztul (145). A statisztikai megoszlás miatt egyes szövetek nagyobb metabolizmussal, nagyobb ATP képződési kapacitással bírnak, mások kisebbel (és nem egyforma a szövetek ATP-hiányt tűrő képessége sem) (145). *Refeeding szindrómában* leggyakrabban a szívben és az agy cortexében alakul ki IC-ionhiány és ATP-hiány, amit gyakran hosszú QT-szindróma is kísér (vö. 4.4.3. és 4.4.5.).

3.1.2. Azóta viszont csaknem az összes szövetben leírtak feltápláláskor (vagy más ok miatt) kialakuló hypophosphataemia következtében fellépő súlyos szöveti károsodásokat, sejtpusztulást (146, 147), így például rhabdomyolysist, hemolízist, thrombocytopeniát, granulocytopeniát, légzési elégtelenséget, hepatopathiát, tubulopathiát stb. Hol az egyiket, hol a másikat. Genetikai okok és nem teljesen gyógyult krónikus betegségek miatt egyénenként változhat, hogy hol van a szervezet locus minoris resistentiae-je, vagyis hasonló körülmények között a citoplazmatikus építőanyagok hiánya miatt melyik szervben fog károsodás bekövetkezni. A szerveknek van egy fiziológiás locus minoris resistentiae sorrendjük is! Ez minden bizonnyal a filogenézis során alakult ki. Felnőtt emberben például az éhezéskor, malnutricióban először a vázizomzat tömege csökken le (148), amitől alig marad el a csontszövet. A szív és az agy valahol a középmezőnyben van, míg a máj, vese, belek és immunszisztéma (lép) a legmegkíméltebbek (148). A vázizomzat és a csont tömegénél fogva is alkalmas arra, hogy szükség esetén a szervezet többi részének citoplazma-építő tápanyagokat adjon át. (Első pillanatban ez megdöbbenően rossz megoldásnak tűnik, de ha utánagondolunk ennél csak rosszabb megoldások lehetségesek!) Az elváltozások nagyon sokáig reverzibilisek (így az éhezésre bekövetkező szerves és szervetlen csontállomány-csökkenés, csonttritkulás is (149), ameny-

nyiben a páciens a későbbiekben hiánytalanul hozzájut a citoplazmaépítő-anyagokhoz. Ha viszont a fogyás folytatódik, akkor a sorrendben a szív és/vagy az agy citoplazma-állományának a leépülése következik! Az a tény, hogy az izom (és vele párhuzamosan a csont) könnyen mobilizálható tápanyagraktár gyanánt is funkcionál megmagyarázza, hogy miért előnyös különböző betegségekben (így szívbetegségben is) az erős izomzat, és mi az (egyik) célja a szomatikus rehabilitációnak.

A mára teljes polgárjogot nyert „substrate cycling” teóriát *Newsholme* és *Crabtree* állították fel 1976-ban (150), ők elsősorban a hőképződés fokozódásában és az elhízás elleni védelemben látták a jelentőségét. Mindazonáltal a folyamatos katabolizmus-anabolizmusnak (ami egy bizonyos időpontban vizsgálva mértékében és irányában lényegesen eltéréseket mutathat az egyes szervek között) a szervezet homeosztázisának fenntartása szempontjából is jelentősége lehet. Az elmélet lényege az, hogy a szervek (különböző mértékben) adnak le az EC-térbe („a közösbe”) citoplazmaépítő-anyagokat, így aminosavakat is, amiből különböző mértékben vesznek fel ismét a szervek, vagyis az aminosavak újabb és újabb szervekben jelentek meg, újra megoszlanak, cirkulálnak. (Steady state állapotban a leadott és felvett mennyiség hozzávetőlegesen megegyezik.) A citoplazma-építő aminosavaknak mintegy 80% a saját test fehérjéinek lebontásából és újrahasznosításából származik (151).

A *refeeding szindróma* speciális esete a hiperalimentációs szindróma (152), amikor nem teljes értékű, illetve foszfátokban szegény vagy foszfáthiányos parenterális táplálással idéznek elő *refeeding szindrómát*. A közelmúltig ez volt a feltáplálási szindróma leggyakoribb klinikai megjelenése, és felbecsülhetetlenül nagy iatrogén ártalmat okozva a betegeknek (153). Sokan ma is előnyben részesítik az enterális (pl. nasogastricus szonda) táplálást a parenterálissal szemben (154). A katabolikus stressz állapotában az agresszív parenterális feltáplálás életveszélyes (148).

### 3.2. A „felhasználási szindróma” akut formája

3.2.1. A feltáplálási szindrómához nagyon hasonló jelenség, amit annak analógiájára felhasználási szindrómának is nevezhetünk. A sejtekből történő kiáramlás miatt a katabolizmus növeli az EC-tér „citoplazma-építő tápanyagok” szintjét, míg az anabolizmus csökkenti azt. Ez utóbbi is okozhat nagy bajt, mint azt a feltáplálási szindróma is mutatja. A jelenséget egy Los angelesi transzplantációs klinikán dolgozó munkacsoport cikke alapján mutatom be (155). *Baquerizo* csapata 112 transzplantációra váró, akut májelégtelenségben szenvedő beteg retrospektív analízisét végezte el. Az első napokban minden betegnek a normálnál lényegesen magasabb volt a szérumszintje. Ha az 5. napon még mindig magas volt a Se-P<sub>i</sub>, akkor függetlenül a

kóroki tényezőtől (paracetamol-intoxikáció, gyilkos galóca mérgezés, akut vírushepatitis stb.) a betegnek semmi, míg azoknak a betegeknek, akiknek a szérumszintje az 5. napon az alacsony tartományba csökkent le, jó esélyük volt a spontán gyógyulásra. De ez utóbbi esetben is csak 51%-ban volt a remisszió, ha nem kaptak foszfátinfúziót, míg ha foszfátinfúziót is kaptak, úgy minden esetben (100%-ban) remisszióba kerültek a betegek és elkerülték a májtranszplantációt, vagy a halált. Ha az 5. napon a szérumszint a normáltartományba csökkent le, a remisszió 30%-os volt (ha nem kaptak foszfátinfúziót), amennyiben viszont „agresszív foszfátpótlással” a normál-alacsony tartományból a normál-magas tartományba emelték a szérumszintet, a gyógyult esetek aránya 74%-ra nőtt! A szerzők is úgy magyarázzák, hogy a gyors remisszió indítja el a szérumszint csökkenését. Ha legkésőbb az 5. napon beindul a májszövet gyors regenerálódása, a májszövet és ATP-képződéshez felhasználódik a P<sub>i</sub>. A foszfát szupplementáció duplájára emelte a gyógyult esetek számát, vagyis a regenerálódás megindulása elengedhetetlen a gyógyuláshoz, de citoplazma-építő anyagokra is szükség van! (Feltételezhetően, még jobbak lennének az eredmények, ha a többi citoplazma-építő ion pótlására is figyelmet fordítanának és azt is pótolnák. Ezen véleményemet megosztottam *Baquerizoval* is, aki megköszönte a tanácsot.)

3.2.2. A felhasználási szindróma akut formája akkor jön létre, ha egy akut megbetegedésben a betegség túljut a csúcsponton és megindul a remisszió, ha a regeneráló szövetek (nagy tömegüknel fogva és/vagy az extrém gyors remisszió miatt) hirtelenül ragadják magukhoz az IC-ionokat: hypophosphataemia, hypokalaemia, hypomagnesaemia és „hypozincaemia” alakul ki. Különösen a súlyos hypophosphataemia (Se-P<sub>i</sub> <0,4 mmol/l) veszélyes, minthogy azonnal szövetszétesést, nekrozist okozhat (vö. 3.1.). Az IC-ionok sejtekbe történő siftelődése következtében kialakuló EC-ionhiány legtöbbször a regenerálódás (precízebben: reparálódás) következtében fellépő anabolikus folyamatok elektrolit felhasználása következtében áll elő. A betegség progressziójában az anyagcsere-spirál a piros nyíl irányában (4. ábra), regresszióban az anyagcsere-spirál a kék nyíl irányában kezd „forogni” (5. ábra), ekkor alakul ki az EC-ionhiány, minthogy a korábban a sejtekből kiáramló ionok már eltávoztak a szervezetből. A szérumszint monitorozása az egyik legmegbízhatóbb módszer a szervezet anyagcsere-irányának a felbecslésére (155), viszont csak a klinikummal együtt, a patomechanizmusok ismeretében értékelhető (156). *Henry* patkánykísérletek alapján már 1979-ben deklarálta, hogy az új citoplazma képződéséhez a N-nel arányos mennyiségű anorganikus foszfátra is szükség van (157), ami összecseng *Golden* „Type II nutrients” teóriájával (141).

3.2.3. Az acidózis az egyik legerősebb katabolikus

stressz inger (61). Az acidózis hatására a citoplazmatikus ionok az EC-térbe vándorolnak, majd a vizelettel kiürülnek. Az acidózisból való kilábalás („recovery”) során nemcsak a N-t, de a citoplazmatikus ionokat is vissza kell pótolni. Jó példa erre, hogy miután gépi lélegeztetéssel megszüntették a respiratórikus acidózist, addig nem sikerült levenni a beteget a respirátorról, amíg valamilyen módon (pótlás nélkül a csontokból mobilizálódva), helyre nem állt a szérum foszfátszint (158). Az intracelluláris teret (is) érintő acidózisban mindig van IC K<sup>+</sup>-hiány, ami extracellulárisan akkor manifesztálódik, amikor az acidózist korrigálják, illetve a K<sup>+</sup>-adás elősegítheti az IC-acidózis korrigálását. A diabéteszes ketoacidózisból való kilábaláskor rendszerint súlyos hypophosphataemia alakul ki (131, 146) hypokalaemia és hypomagnesaemia kíséretében (159). Extrém fokú, életveszélyes hypophosphataemia is kialakulhat (160), de a szérum foszfátszint többnyire foszfát szupplementáció nélkül is rendeződik néhány nap alatt. Ma már általánosan elfogadott, hogy a káliumot pótolni kell, míg a foszfát szupplementációt diabéteszben (és általában más betegségekben is) legtöbbször csak súlyos hypophosphataemia esetén ajánlják – káliumfoszfát puffer formájában (161). A káliumfoszfát-infúzió adása hypocalcaemia kialakulásának a veszélyét hordozza magában, ami Ca<sup>2+</sup> adására sokszor refrakter, csak Mg<sup>2+</sup>-bevitelre reagál (162) (vö. 2.1.5.). A nem kontrollált diabétesz és a refeeding szindróma közötti hasonlóságot Matz ismerte fel (159, 163), szerinte 350-1000 mmol K<sup>+</sup>, 70-140 mmol P<sub>i</sub> és 25-50 mmol Mg<sup>2+</sup> hiányozhat a szövetekből, mások szerint a hiány még ennél is sokkal nagyobb (131, 146). Diabéteszes ketoacidózis első napján lényegesen alacsonyabb volt a szérum Zn<sup>2+</sup>-szint, ami kéthetes kezelés után normalizálódott (164).

3.2.4. A trauma, az égés, de a sebészeti műtétek is súlyos katabolikus stresszt okoznak (147) és sokszor jelentős testsúly-csökkenéssel járnak (165). A felhasználási szindróma akut formája ezen esetekben is akkor alakul ki (leggyakrabban az első 14 napban), ha hirtelen remisszió lép fel, ami a klinikai kép alapján, szérum foszfátszint vizsgálat nélkül nem evidens (155). A gyors felépülést az ásványianyag-bevitel gyakran nem képes követni, ezért az extracelluláris térben ionhiány léphet fel. A hypophosphataemia fellépésének valószínűségét feji trauma, hiperventiláció, szénhidrátban gazdag, foszfátban szegény parenterális feltáplálás, a szervezet (vagy egyes szervek) lehűtése növeli. A hiperventiláció, valamint a glükóz (inzulin jelenlétében) fokozza a foszfát sejtekbe való siftelődését. A lehűtés hatására csökken a szövetek metabolizmusa, a szövetekből kiáramló IC-ionokat a vese fokozott diurézissel üríti ki (166). Poldeman anyagában cardioplegiában végzett szívműtétek után, a műtét másnapján csaknem obligát módon alakult ki kifejezett hypophosphataemia (83%), vala-

mint hypokalaemia (34%) és hypomagnesaemia (46%) annak ellenére, hogy a páciensek preventív K-Mg-szupplementációban részesültek és a cardioplegiás oldat is tartalmazott káliumot és magnéziumot (167). A kriosebészetben szintén nagyon gyakori a hypophosphataemia, és a hypophosphataemiások között sokkal gyakoribb a szövődmény (Buell anyagában 80% vs. 28% volt) (168). A hypophosphataemia égetteken is növelte a mortalitást (169). A parenterális foszfát szupplementáció jótékony hatásának bizonyult 16 súlyosan égett betegen (171). Hasi műtétek után 28,8%-ban észleltek hypophosphataemiát (171). A hypophosphataemiás betegek mortalitása itt is lényegesen magasabb volt (30% vs. 15,2%), glükóz-foszfát-infúzióval történt szérum foszfát normalizáció után a szívindex átlagosan 3,82-ről 4,52-re nőtt (p <0,01). Paradoxon, hogy a hypophosphataemia kialakulásában és a magas posztoperatív mortalitásban lényeges szerepet játszik az alapbetegség gyors remissziója, amit helyes elektrolitterápiával lényegesen csökkenteni lehet(ne). Ezt bizonyítja Muth közleménye, aki a műtét utáni lábadozás során K-Mg-P<sub>i</sub>-Zn parenterális szupplementációval egészítette ki a kezelést, ezáltal jelentősen lerövidítette a remisszió idejét (172).

3.2.5. Hiperakut nem-traumás betegségekkel való lábadozás. Ennek klasszikus példája, a már idézett akut fulmináns májelégtelenség (155). A májnak elég nagy a tömege, és kiemelkedően nagy a regenerációs kapacitása, ezért a felhasználási szindróma manifesztálódása szempontjából különösen veszélyeztetett (vö. 3.2.1.). Bizonyos szempontból hasonló ehhez az alkoholelvonás is. Krónikus alkoholabúzusban az egész szervezet érintett, ha nem is egyforma mértékben, kiemelten érintett a máj, vázizomzat és az idegrendszer, de bármelyik szerv előtérbe kerülhet bizonyos körülmények között (vö. 3.1.). A sick cell teória krónikus alkoholabúzusban sokszorosan bizonyítást nyert (131-134). Az alkoholelvonást követően elsősorban az alkohol toxikus hatásának megszűnése következtében azonnal megindul a „recovery”. Minél fiatalabb, minél regenerálódó képesebb a szervezet, annál erősebben ragadják meg a sejtek/szövetek a citoplazma-építő tápanyagokat, így az anorganikus foszfátot is. A klinikai tünetek hasonlóak a refeeding szindrómánál leírtakkal: hypokalaemia, hypomagnesaemia és hypophosphataemia (131, 146), „hypozincaemia” alakul ki, gyakran delíriummal, hiperventilációval, nem ritkán szívelégtelenséggel vagy szívritmus-zavarokkal. A szívtünetek legtöbbször nincsenek annyira előtérben, mint refeeding szindrómánál, minthogy az olyan fokú szomatikus leromlás nem annyira gyakori, így a szívtünetek leginkább organikus szívbetegség együttes fennállása esetén jelentkeznek, ennek ellenére a (szív) halálos delírium tremens egyáltalán nem ritkaság. A leromlott szomatikus állapot miatt a helytelen feltáplálás is szerepet játszhat az alkohol-

elvonás után bekövetkező szövődményekben. Ezért nagyon fontos az ásványi anyagok és vitaminok megválogatása. (A szerző többszáz alkoholbetegén szerzett pozitív tapasztalatokat az IC-ionok együttes adásával mind az alkoholelvonási tünetek mérséklése, mind feltáplálásuk tekintetében.) (vö. 5.3.1.). *Gouldnak* sem sikerült az anorganikus foszfátok fontosságára felhívni a figyelmet azzal a megállapításával, hogy a 3–4. posztinfarktuson mért szérumszint (pontosabban a hypophosphataemia) a szívinfarktus jó indikátora (173). Minthogy a szérumszint nem tartozik a rutinvizsgálatok közé, ezidő szerint nem lehet megválaszolni azt, hogy van-e összefüggés a szérumszint-csökkenés és a 3–4. posztinfarktuson megspórolódó ventricularis ektópiák, vagy az ugyancsak ekkortájt jelentkező „pausadependens torsade de pointes” kamrai tachycardiák között (174, 175). *Vaidyanathan* az infarktus utáni 1–30. napon 40 infarktuson betegből 11-nél talált jelentős hypophosphataemiát. A hypophosphataemiás betegeknek lényegesen alacsonyabb volt az átlagos bal kamrai EF-juk a normophosphataemiásokhoz képest (0,35 vs. 0,53), és magasabb volt a mortalitásuk (28% vs. 6,8%) (176). Bakteriális pneumóniában 44,7%-ban fordult elő hypophosphataemia, lényegesen hosszabb hospitalizációval és magasabb mortalitással járt együtt (177).

A fenti mechanizmusokon túl súlyos infekciókban, szepszisben a citokineknek is jelentős szerepük van az IC-ionok (és következésképp a szervezet citoplazma-állományának) a megfogytározásában (178). Jelek szerint a hypophosphataemia nem egyszerűen kísérője és a kedvezőtlen kimenetel prediktora, hanem fontos patogenetikai tényező is, amit számos tény bizonyít. Ismert, hogy a súlyos hypophosphataemia csökkenti a celluláris immunitást, a neutrofil granulociták fagocitafunkcióját és a killing mechanizmust (179, 180). *Shor* anyagában a hypophosphataemia fennállása 8-szoros mortalitási kockázatot jelentett (181). Szepszisben is leírták, hogy hypophosphataemia rontotta, míg a glükóz-1-foszfát-infúzióval történt foszfát szupplementáció javította a bal kamra szisztolés funkcióját (182).

3.2.6. Ritkábban a fokozott ionfelhasználás (következményes hypophosphataemiával) nem a regresszió, hanem a progresszió jele, mint egyes gyorsproliferációjú malignus hematológiai betegségek esetében (147). A hypophosphataemia, és általában az IC-ionok extracelluláris hiányának felismerése és megszüntetése rendkívül fontos, minthogy hátráltatják a betegségből való kilábalást, és jelentősen növelik a mortalitást, holott az legtöbbször a betegség regressziójának, az anabolizmus megindulásának következménye és indikátora (183). A klinikai kép nem jellemző, ezért a szérumszintek monitorozása (beleértve a szérumszintet is) rendkívül fontos.

### 3.3. Krónikus felhasználási szindróma – Prevenció

3.3.1. Természetesen a katabolizmus és a katabolizmusnak az anabolizmusba való átcsapása („flick-flakk”) nem zajlik mindig olyan rapidan, mint az előző fejezetben szerepel. Még az akut felhasználási szindrómát sem könnyű felismerni, a krónikus meg még nehezebb, mert itt még a szérumszintek szintje sem nagyon segítenek, ezért fontos tisztázni az alapelveket. *Golden* (31) deklaráta, hogy a citoplazma-képződés aktuálisan mindig a szükségletekhez viszonyítva legalacsonyabb mennyiségben rendelkezésre álló II. típusú tápanyag fogja limitálni, minthogy a citoplazma-képződés akár egyetlen tápanyag hiányában is leáll. A szövetek, sejtek „rendelkezési tere” az extracelluláris tér, így a citoplazma-építő tápanyagok szérumszintjét is tekinthetjük kiindulási pontnak. Eszerint nemcsak az IC-ionoknak, de az esszenciális aminosavaknak is kell(ene), hogy legyen fiziológiás szérumszintjük! Lévé, hogy nem tápanyagokat, hanem ételeket eszünk (aminek a tápanyag összetétele esetleges), a tucatnyi citoplazma-építő tápanyag közül (vö. 2.4.) mindig lesz néhány, aminek a szérumszintje az alacsony, vagy normáltartományon belül az alacsony régióba fog esni, és az aktuálisan legalacsonyabb szérumszintű citoplazma-építő tápanyagok limitálják a citoplazma-építést, a sejtregenerálódást, gyermekeknél a növekedést. Ha monitoroznánk ezen tápanyagok szérumszintjét (ami gyakorlatban egyelőre nem nagyon képzelhető el), a legalacsonyabb szérumszintek burkoló görbéje kirajzolná azt, hogy mennyire jó a páciens tápanyagellátása. Rendelkezésre áll-e minden, ami a citoplazma-építéshez szükséges? A tápanyaghiány itt is a locus minoris resistentiae-nek megfelelően fog manifestálódni (vö. 3.1.)! Amennyiben magas a citoplazma-építő tápanyagok (IC-ionok) szérumszintje, az annak a jele, hogy katabolizmus áll fenn és/vagy rossz a vese-funkció. Ebben az állapotban külső tápanyagok bevitele szükségtelen, sőt az erőszakos, parenterális feltáplálás veszélyes is lehet (148). Hiperakut betegségekben, például akut miokardiális infarktusból az étvágytalanság védekező mechanizmus!

3.3.2. Az aminosavak kontrollált szupplementációja még csak kísérleti stádiumban van, a klinikumban (nálnak legalábbis) nem megvalósítható. Valószínűleg a különleges esetektől eltekintve (vö. 4.7.) a gyakorlatban nem is lesz rá szükség. Ha logikailag különválasztjuk az anorganikus citoplazma-építő tápanyagokat az organikusoktól (az ionokat az esszenciális aminosavaktól; vö. 2.3.), akkor észre kell vennünk, hogy kölcsönösen függenek egymástól és az ATP-koncentrációtól (2–5. ábra). De melyik a primum movens? A mesterséges táplálást kivéve gyakorlatban alig megvalósítható, hogy az összes citoplazma-építő tápanyagot együtt, arányosan vigyük be a szervezetbe. Praktikusan az anorganikus-

kat, az IC-ionokat kell előbb felvenni, ami aztán elősegíti az ATP-képződést és a N-beépülést, a citoplazma-felépülést. Ha fehérjéket viszünk be (elegendő) ásványi anyag nélkül, akkor előállhat a refeeding szindróma, vagy annak forme fruste-je. Ezzel szemben (citoplazma-hiányos, de regenerálódó szervezetben) az ásványi anyagok bevitelére a ATP-képződést, még a fehérjeszintézis megindulása előtt (vö. 5.3.1.). Az IC-ionok kisadagú, ex juvantibus adásának tehát egészségmegőrző, regenerációt elősegítő hatása van. Ha a kérdés irodalmi vetületét nézzük, akkor az sok tekintetben alátámasztja a teóriát. Állandóan nő a „magnéziumban hívők” nagy tábor, ezek közül néhány tudós, akik a magnéziumkutatásnak szentelték, szentelik életüket: *Altura BM, Barbagallo M, Dorup I, Durlach J, Dyckner T, Fazekas T, Iseri LT, Resnick LM, Rude RK, Seelig M, Whang R.* Ehhez képest szerénynek látszanak a bizonyítékok, például a kardiológiában. (Konvencionálisan a magnéziumhiány elsősorban szívbetegséget okozna, ami természetesen durva torzítás. Azt lehet mondani, hogy a szív az az első „nemes szerv” a sorban, amit a magnéziumhiány is meg szokott támadni.) A szerző véleménye szerint az eddigi legnagyobb magnézium study az ISIS-4 (184), logikailag elhibázott, egyrészt azért mert a már bekövetkezett miokardiális infarktusból adtak magnéziumot (amikor egyébként is tódul ki az a sejtekből az EC-térbe), másrészt azért, mert nagy adagban parenterálisan adták, amikor a magnézium farmakonként, kalcium-antagonista és membránstabilizáló gyógyszerként viselkedett és így érvényesülhet a csoport minden mellékhatása is (pl. negatív inotrop és kronotrop hatás). Magnéziumot nagy adagban, akár parenterálisan is jó eséllyel lehet adni infarktust megelőzően, fenyegető szívinfarktusból vagy a szívizom regenerálódásának elősegítésére a 3-4. posztinfarktusos naptól (173), a többi citoplazmatikus ionnal együtt vagy magában. Jó veseműködésnél az orális magnéziumbevitel ritkán okoz komolyabb hypermagnesaemiát a gyenge felszívódás miatt. A profilaktikus magnéziumadás látványos eredményeinek elmaradása valószínűleg abból adódik, hogy azt nem szabad kiszakítani az egészsből, ugyanakkor analízálni másképp nem lehet, a rengeteg apró jel azonban bizonyító erővel bír (185).

3.3.3. A kálium betegség megelőző, védő hatására mára már elegendő bizonyíték gyűlt össze (186). Az RDA-nál nagyobb mennyiségben bevitt, illetve a normál-magas szérumszintnek bizonyítottan védőhatása van hipertónia, stroke, vesekövesség, szénhidrát-intolerancia és szívritmus-zavarok megelőzésében. A magas  $K^+$ -bevitelnek a hipertóniától függetlenül is védő hatása van a vesére. Másrészt viszont a mai „westernizálódott” diéta nem tartalmazza a kívánt napi káliumot (RDA=2500–3500 mg) (187). A fentiekén túl még magára a szívre és a csontokra (az osteoporosis ellen) is védőhatással bír a magas  $K^+$ -bevitel.

3.3.4. Monográfiák bizonyítják: a cink „mindenütt ott van”, mindenben szerepet játszik (17). Gyakran a cinkhiány az a limitáló faktor, ami gátolja a citoplazma-képzést, regenerációt, a növekedést (31). Bizonyított a cink profilaxis sokirányú védőhatása is (188). A legjobban ismert az immunrendszert, a beleket, a májat, idegrendszert védő, gyermekeknél a testi fejlődést, növekedést elősegítő hatása, alultápláltságban bizonyítottan csökkenti a mortalitást. Fontos a cinkprofilaxis szabad gyökök ellen és egyes diabetikus szövödmények ellen védő hatása (189, 190).

3.3.5. A negyedik (és ötödik!) citoplazmatikus ion státusa speciális (vö. 1.3.). Egyrészt igaz az, hogy a mindennapos táplálkozás esetén általában elegendő foszfátot veszünk magunkhoz, ugyanakkor ez nem tudja azt megakadályozni, hogy ne alakuljon ki foszfáthiány intarcellulárisan, ugyanis a citoplazmába való beépülés csak arányosan történhet (31). Paradox módon a túlzott foszfátfogyasztás maga is citoplazmatikus foszfáthiányt idézhet elő a  $Mg^{2+}$  és  $Zn^{2+}$  felszívódásának relatív gátlása miatt! Igazából nem egy ionról, hanem kettőről ( $H_2PO_4^-$  és  $HPO_4^{2-}$ ) beszélünk, ami intracellulárisan hatékony pufferrendszert alkot, és az alkáliák hiánya (pontosabban a  $H^+$ -terhelés) az első között fenyegeti a citoplazma és a szervezet (például csontrendszer) működését és épségét, ami ellen védekezni kell (vö. 1.8. és 4.2.). Összegezve: intracellulárisan a  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ , foszfát és alkáli hiány többnyire együtt fordul elő, amit csak együttes, arányos bevittel lehet pótolni.

3.3.5. A profilaxisnál még sok minden mást is meg kellene említeni, amelyek közül talán a fizikai aktivitás a legfontosabb. A fizikai aktivitás, mint jótékony stressz aktuálisan elősegíti a „belső táplálkozást”, vagyis a citoplazma-építőanyagok extracelluláris térbe való áramlását (191), a normál-magas szérumszintek biztosítását. (Lehet, hogy a kismennyiségű alkohol is hasonló funkciót töltene be?) A rendszeres testedzést következtében megnő a vázizomzat tömege, vagyis az izomzat könnyen mobilizálható „citoplazma-építőanyag raktárként” is funkcionál (vö. 3.1.). És végül a fizikai munka során elégetünk minden felesleges energiatartalmú ballaszt anyagot, például a zsírt.

#### 4. A citoplazma-állomány megfogyása a szervezet egészében vagy egyes részeiben

A „sovány szöveteken” (LBM) a zsírmentes szöveteket értjük: nevezetesen az izmokat, zsigereket, vért és az immunszisztémát. (Egészséges fiatal emberen az egész testtömeg 35-50%-át teszik ki, míg a zsír 20-30%-ot, az extracelluláris folyadék 20%-ot, a csont és kötőszövet 10-15%-ot.) Az életkor függvényében törvényszerűen kialakuló irreverzibilis károsodások halmaza adja az

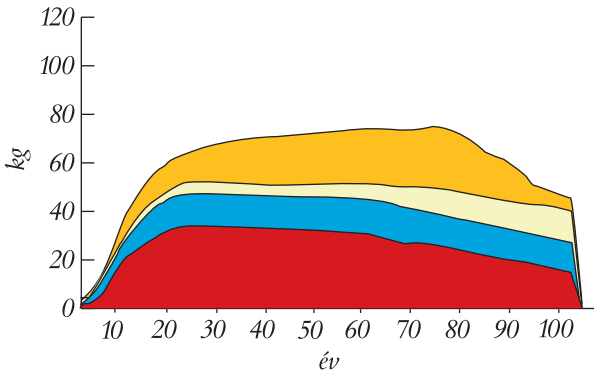
öregedést. Szoros összefüggés áll fenn az életkor és az egész test citoplazma-állománya (BCM) között. Az LBM és BCM 20-25 éves kor között eléri a maximumot, utána fokozatosan csökken (192), (a csonttömeg viselkedése minden tekintetben hasonlít ehhez) (193). A BCM-vesztés üteme 25 és 60 év között mérsékelt, 60 év felett a „citoplazma-vesztés” üteme fokozódik, egészséges 75 éveseken átlagosan 25%-kal kisebb a BCM, mint 20-25 év között, ugyanakkor a zsírtömeg 70-75 éves korig nő (ami elfedi az LBM- és a BCM-csökkenését) (194) (6. ábra). Az időskor egyik legnagyobb problémája maga a testsúly-megtartás, minthogy a testsúlyvesztés 75 év felett nagyon felgyorsul, az élet utolsó hónapjaiban gyakran meredeken esik, ugyanakkor az LBM (és BCM) csökkenés a halálozás betegségektől független prediktív faktora (148, 195, 196). Nem látszik túlzásnak az a népi bölcsesség, hogy többnyire „végelgyengülésben” halunk meg. A kérdés csak az: kitolható-e ennek a végnek az időpontja és hogyan?

A citoplazma-állomány mértékét genetikai viszonyok, az életkor és a fizikai edzettség jelentős mértékben meghatározzák. A betegségek túlnyomó többségében (az öregedéshez hasonlóan) csökken a citoplazma-állomány. Sokszor ez a szervezet egészét érinti, sokszor viszont csak bizonyos szerveket, illetve bizonyos szerveket, szöveteket elsősorban. A betegségek specificitását jelentős részben az adja, hogy mely sejtek, szövetek és milyen mértékben érintettek (197). A betegség (károsodás, stressz) az esetek messze túlnyomó többségében úgy (is) hat a sejtekre, hogy károsítja az anyagcserét és/vagy a membránokat, ami végső fokon kedvezőtlenül hat az ATP-képzésre. Ha a változást rövid időn belül nem korrigálja a sejt; az ATP-hiányt az IC-ionok arányos csökkenése, az EC-ionok citoplazmatikus felgyűlése és fehérjék lebontása, katabolizmus fogja követni. A progresszív katabolizmus akut életveszéllyel jár, és sokszor nagyon nehéz befolyásolni (az intenzív kórházi egységekben kezelt betegek jelentős része ide tartozik) – sokszor viszont észrevétlenül csap át „progresszív anabolizmusba”, amit nem is könnyű észlelni, és abba is bele lehet halni (155), amennyiben nem fedezik fel. Bizonyos hipermetabolizmussal járó betegségek, pl. hyperthyreosis, hypercatecholaminaemia átmenetileg fokozzák ugyan az ATP-képződést, de később a szervezet kimerül. A betegségek progressziójakor, a katabolizmusban circulus vitiosusok garmadája lép fel, egyáltalán nem véletlenül, hanem törvényszerűen. A törvényszerűség abból adódik, hogy az élet, az élőlény, a sejt a környező étellelennél, az egészséges betegnél magasabb energiaszinten van. Az energiaszintek a kiegyenlítődés irányában fognak elmozdulni, a Termodinamika II. Főtétele értelmében, az idő függvényében. A progresszív katabolizmust követően a gyógyulás (reparáció) csak azután kezdődhet, ha a circulus vitiosusok lelassulnak, megállnak, ellenkező esetben a folyamat a

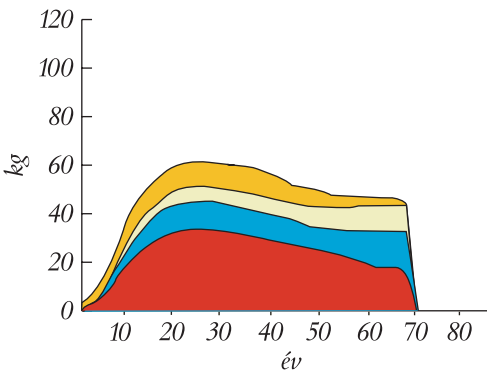
(sejt)halálig megy. Ha a szervezetnek (vagy orvosi beavatkozás következtében) sikerül a progresszív katabolizmust leállítani, akkor steady state állapot alakul ki, melyre érvényes Wacker-Williams tétel (vö. 2.2.), vagyis helyreáll az „IC-ionok – ATP – N” sejtalkotók arányossága a beteg sejt/szövet/szerv/szervezet-ben (bár a citoplazma-állomány csökken), és a státus stabilizálódik (3. A ábra).

Betegségekben, hiányállapotokban a (citoplazma) fogyás szempontjából a szervek nem egyformán érintettek (148). A szervezet egész citoplazma-állományának megfoghatósága élettanilag meghatározott sorrendben érinti az egyes szervrendszereket. Másrészt viszont, ha valamelyik szervünk genetikailag súlyosan ledált vagy tartósan beteg lesz, megváltozhat a locus minoris resistentiae szervsorrend. A beteg szerv „magára vonja” az általom citoplazma-csökkentő hatását, így a többi szerv relatív, átmeneti védettséget élvez. (Egyrészt azért, mert tápanyag hiányban, vagy a betegség progressziója idején a locus minoris resistentiae alapján legérintettebb szövetek szervek alulmaradnak a tápanyagokért vívott küzdelemben, másrészt azért is, mert a betegség progressziója idején a beteg szervből „citoplazma-építő anyagok” szabadulnak fel és a többi szervet védik (vö. 3.1.). Egy bizonyos mértékű szervkárosodáson felül viszont már a beteg szerv negatívan hat vissza a szervezet anyagcseréjére, a betegség „dekompenzálódása” circulus vitiosusok sorozatán keresztül (138), károsítja a többi szervet, majd az egész szervezetet, a végkifejlet gyakran cachexia. Az irodalmi adatok alapján a szerző által kreált 6., 7., 8. ábrák pusztán a szemléltetést kívánják szolgálni.

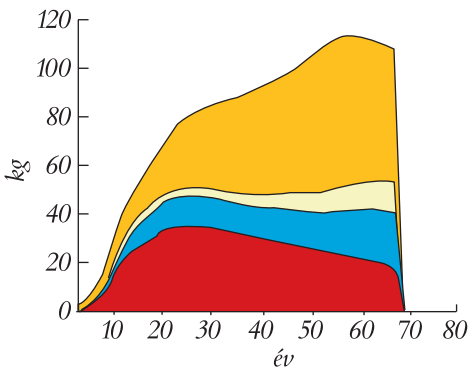
A PIROS szín a BCM-et, vagyis a működő citoplazma-állományt, KÉK szín a kicserélhető Na-hoz (Na<sub>e</sub>) tartozó vízteret, SÁRGA szín a kötőszövetet, az OKKER a zsírszövetet ábrázolja. (Számottevő metabolikus aktivitása csak a BCM-nek van!) A 6. ábra egy egészséges emberen mutatja be a három szövetféleség + a víztér változásait az életkor függvényében (193). A 7. ábrán egy malnutricióos beteg szöveti megoszlása látszik, míg a 8. ábra egy rosszul egyensúlyban tartott anyagcseréjű metabolikus X-szindrómában szenvedő beteg szöveti megoszlását ábrázolja. A: A működő citoplazma-állomány, a BCM abszolút értékben nem (feltétlenül) korrelál a testsúllyal és következőképp a BMI-vel sem. B: Patológias körülmények között (a legtöbb krónikus betegségben) a BCM gyorsabban csökken, mint az egészséges kontrollban. C: A krónikus betegségek nagy részében viszonylagosan megnő a TBW, illetve a Nae-hez tartozó víz mennyisége is (ennek egy része a sejtekbe vándorolhat). D: A krónikus betegségek egy részében az egészséges kontrollhoz képest (valószínűleg) gyorsabban nő az alacsony metabolikus aktivitással bíró kötőszövet mennyisége is. (Még ellenőrzésre szoruló adat). E: A zsírszövet mennyisége az életkor függvé-



6. ábra. Egy egészséges emberen mutatja be a három szövetfeleség + a víztér változásait az életkor függvényében (193)



7. ábra. Egy malnutricióos beteg szöveti megoszlása



8. ábra. Egy rosszul egyensúlyban tartott anyagcseréjű metabolikus X-szindrómában szenvedő beteg szöveti megoszlása

nyében (65–70 éves korig) általában inkább növekszik, de számos kivétel van, a növekedés – a kötőszövettel ellentétben – nem visszafordíthatatlan. F: Ha a BCM-csökkenés megközelít egy kritikus tömeget (ami nagyjából a maximális érték 50%-a), az halálhoz vezet. Az ábrák azt sugallják (és ez egybevág a szerző szándékával), hogy a 7. és 8. ábrán szereplő személyek élete azért rövidebb 20–30 évvel, mert korábban fogyott el a citoplazma-állományuk, a „vis vitalis”, sec. *Virchow*.

#### 4.1. Lesoványodás táplálékhiány miatt – Malnutrició

4.1.1. Éhezés miatt megkevesbedik a szervezet citoplazma-állománya, ami a sovány testtömeg (LBM) fogyásán, az izomtömeg csökkenésén általában jól nyomon követhető. A zsír és izomtömeg vesztese sokszor párhuzamos, bár az LBM-csökkenés zsírtömegvesztés nélkül, kövér betegeken is kialakulhat (148). A testsúlyvesztés fontos biokémiai és funkcionális változásokhoz vezet, 10% feletti testsúlyvesztés már komoly változásokat okoz az immunrendszerben és a csontozatban is (198). 40–50%-os testsúlyvesztés rendszerint halálos. A jelentős citoplazmaállomány-csökkenés fokozza a komplikációk gyakoriságát és elősegíti a halálos kimenetelt is. A hospitalizált betegek legalább 25%-nál közép súlyos súlyos malnutrició áll fenn és a hospitalizáció idején legtöbbször ez még súlyosbodik is (148). A fehérje- és energiahiányos alutápláltságot (protein-energy malnutrition, PEM) éhezés is okozhatja. Táplálékhiányban vannak sokáig megkímélt szervek, míg mások (vázizom, csontszövet) könnyen adják le a citoplazma-állományukat (148). Az LBM kb. 80 százalékát az izomzat teszi ki, ami a citoplazma-építő tápanyagok elégtelen bevitelkor könnyen és gyorsan lecsökkenhet, ezzel párhuzamosan csökken a csonttömeg szerves és szervetlen állománya is, őket a sorban követi a szív és/vagy az agy súlyának csökkenése, de károsodik a légzés is, részben a légzőizmok tömegének csökkenése miatt (148). Ezzel szemben az elégtelen táplálékbevitelből adódó malnutriciónál a máj, a gasztrointesztinális rendszer, a vesék, a vér és az immunrendszer relatíve megkíméltek (148) és azok is maradnak, minthogy a beteg szívritmuszavarban és/vagy szívelégtelenségben és/vagy légzési elégtelenségben meghal (vö. 3.1). A beteg szövetek ionösszetétele is megváltozik: igaz ugyan, hogy a N-nel együtt párhuzamosan csökken az IC-ionoknak a mennyisége is, viszont az antagonista EC-ionok ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{H}^+$  stb) felszaporodnak (vö. 2.1.). A Nae és a hozzá tartozó víztér a betegségekben gyakran megnő. Ez részint extracellulárisan, részint intracellulárisan helyezkedik el. (Noha ez intracellulárisan nem különül el a citoszoltól, értelemszerűen nem tartozna hozzá működő citoplazma, vagyis a „citoplazma felhígulásáról” is szó van.) Bizonyos esetekben a Nae növekedése a sejtek volumenét is növeli, vagy azt elsősorban (IC-ödéma), más esetekben viszont nem. Ozmotikus jelenségről van szó, illetve arról, hogy a  $\text{Na}^+$ - és a  $\text{Cl}^-$ -sejtekbe áramlása értelemszerűen a vízbeáramlással és/vagy a sejtek működő citoplazma N-jének a megfogyásával jár együtt (vö. 2.1 és 2.3.9.) (7. ábra).

4.1.2. Előbb-utóbb (steril) gyulladással klinikai és laboratóriumi tünetek lépnek fel, amik fokozzák az anyagcserét és destabilizálják a malnutriciót. A PEM ritkán lép fel tisztán táplálékhiány miatt, így például krónikus alkoholabúzus esetén a citoplazma-építő tápanyagok

hiánya mellett az intoxikáció is nagyon fontos tényező a patomechanizmusban. Minthogy a páciens az alkohollal „üres kalóriákat” visz be, ezért alkoholistákon sem ritka az LBM megfogyatkozása obesitas mellett. Az alkohol toxikus hatása kitüntetetten a májat érinti, részben azért, mert a vena portaen keresztül nagy töménységben éri azt. (Ez a mechanizmus számos gyógyszernél is szerepet játszik a hepatotoxicitásban.)

4.1.3. A malnutrició minden életkorban nagy problémát okoz. Az intrauterin malnutrició jelentős részben felelős a spontán vetélésért és a koraszülésért. A háttérben gyakran az anya rossz táplálkozása, vagy betegsége áll. Bizonyított mind a magnéziumhiány (199), mind a cinkhiány (200) patogenetikai szerepe, illetve ezen ionok védőhatása a magzatra. (Előbbi hiányában inkább a magzat testsúly-gyarapodásának elmaradását, utóbbinál a csontosodásban és a hosszanti növekedésben való visszamaradást regisztrálták.) A fokozott foszfát- és magnéziumbevitelnek a kissúlyú koraszülöttek táplálásában bizonyított jelentősége van (201). Egyre inkább igazolást nyer, hogy a felnőttkori betegségek jelentős hányada az intrauterin életben elszenvedett alultápláltságban gyökerezik (202, 203). Így például az intrauterin életben elszenvedett  $Zn^{2+}$ -hiány irreverzibilis, több nemzedéken keresztül is ható immundefektust okozhat (204). A gyermekkori malnutricióban a szegény országokban még ma is milliók halnak meg. A felnőttkori malnutrició kialakulásában, Európában valószínűleg az alkoholnak van a legnagyobb szerepe (205). Az időskori malnutrició, időskori cachexia még a fentieknél is nagyobb figyelmet érdemel, minthogy csaknem törvényszerűen bekövetkezik, ha elérjük azt a kort (206). Az időskori sarcopenia abból (is) eredhet, hogy az idős emberek izomzata rezisztenssé válik az inzulin anabolikus hatására (207).

## 4.2. A vázizomzat és a csontrendszer, mint citoplazma építőanyag „raktár”

4.2.1. Nagyon szoros korreláció áll fenn az izomzat és a csont tömege között (148, 208, 209). A csonttömeg a felnőtté válás idején (20-25 éves kor körül) éri el a maximumot, hasonlóan az izomzathoz. Az erős fizikai munkát végzők, például sportolók csonttömege és izomzata minden életkorban meghaladja a kortársaikét (193). A csonttömeg, hasonlóan az LBM-hez ettől kezdve fogyni kezd. Az osteoporosis kialakulásában a menopauza kétségkívül az egyik legfontosabb kórok, de csak egy a sok közül. A combnyaktörést szenvedő idős páciensek fele malnutricióban is szenved. A menopauza utáni testsúly megőrzése jelentős tényező a törések megelőzésében (210). A citoplazma-tömeg megfogyatkozása, a malnutrició minden életkorban (még gyerekkorban is) (211) az izomzathoz hasonló mértékben érinti a csontok szerves és szervetlen állományát is.

Kísérletes fehérjehiány a csonttömeg és a csonterősség lecsökkenését, mikroarchitektúrájának leromlását eredményezi. Egy nagy prospektív klinikai tanulmányban a relatíve magas proteinbevitel növelte a csont ásványianyag-tömegét és csökkentette az osteoporotikus törések számát (212). Ennek ellene hat, hogy azok a fehérjék, amelyek nem tudnak beépülni, szerves savakká égnek el. A savakat elsősorban a csont szervetlen állománya „pufferolja”, ez pedig a csont ásványi anyagának megkevesbedését eredményezi (34). Ma már egyértelműen igazolt, hogy ez az ártó hatás kivédhető sok káliumot tartalmazó növények (pl. narancslé, vagy paradicsomlé, gyümölcsök) bőséges fogyasztásával (213), vagy káliumfoszfát puffer adásával (214). (A K-foszfát puffer nemcsak a csont szervetlen állományának kioldódását gátolja, de csökkenti a hypercalciuriát és a nephrolithiasis kockázatát és a pozitív  $Ca^{++}$ -egyensúly irányában hat, minthogy a hypophosphataemia és a foszfáthiány a hypercalciuria egyik legfőbb oka) (215, 216). A fizikai aktivitás mellett a táplálkozás során bevitt fehérje mennyisége és a  $K^+ : N$  arány is fontos az osteoporosis profilaxis szempontjából (217). Régióta ismert a magnéziumhiány osteoporosist okozó és a Mg-szupplementáció védő hatása (218). A vizelettel történő fokozott cinkürítés az osteoporosis független markere (219). Az időskori osteoporosis kialakulásában különösen nagy a cinkhiány szerepe (220). A malnutricióban kialakult csontállomány-csökkenés jelentős mértékig teljesen reverzibilis (221), hasonlóan az izomhiányhoz, az LBM-csökkenéshez, de egy ponton mindkettő irreverzibilisé válik (142). Táplálékhiányban, alultápláltságban a csontok viselkedése nagyon hasonlít a vázizmokéhoz (vö. 3.1. és 3.2.), a profilaxis-startégia is hasonló. Azért is meg kell védenünk és erősítenünk kell őket, hogy védelmezni tudják a többi szervünket.

4.2.2. A csontállomány rohamos felépülésekor hypocalcaemiás tetánia léphet fel (gyakran hypophosphataemia kíséretében) (147). Ez bekövetkezhet spontán, vagy éppen a citoplazma-építő ásványi anyagok bevitelkor. Az érdekes, valószínűleg nem is ritka jelenséget „hungry bone syndrome”-nak nevezték el, és nem másról van szó, mint a feltáplálási-felhasználási szindróma csontokra adaptált esetéről. Itt ugyanis nemcsak a citoplazma-építő tápanyagok használnak fel, hanem a kalcium is (222, 223, 224). A szindrómát még Albright írta le 1948-ban. A hyperparathyreotikus páciensek parathyroidea műtét utáni posztoperatív hungry bone szindróma jól ismert az endokrinológusok körében (225). A fizikailag leromlott betegek elektrolitterápiája, feltáplálása kapcsán fellépő tetánia, tehát lehet a regresszió tünete is, csak éppen a hiányzó elektrolitokat pótolni kell! Ajánlatos ilyen esetben a kalciumot legalább 2-3 órával a „Ca-antagonista” ionok ( $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $P_i$ ) előtt bevinni, a felszívódási interakciók elkerülése érdekében.

### 4.3. A légző szervrendszer, mint locus minoris resistentiae – COPD

A tüdő a szervek locus minoris resistentiae sorrendjében valahol a középmezőnyben helyezkedik el a szívvel és az aggyal együtt. Speciális helyzetét ebben a hierarchiában meghatározza, hogy számos harántcsíktolt izom végzi a légzés mechanikus munkáját, vagyis az izomtömeg-csökkenés, a malnutríció önmagában is légzési elégtelenséghez vezethet (226, 227). Igaz ugyan, hogy a COPD évtizedeken keresztül sokszor alig progresszív, viszont végstádiumban a progresszív malnutrícióhoz és halálhoz vezet (228). Circulus vitiosus alakulhat ki, holott maga a vázizomzat csökkenése nem eleve irreverzibilis jelenség, ezért stratégiát építettek fel a vázizomzat (és a légzőizmok) erejének, tömegének megtartására, a malnutríció kialakulásának megakadályozására (228), ugyanis szoros korreláció áll fenn a légzőizmok ereje és az LBM között (229). Nemcsak a légzőizmok tömegének a csökkenése, de az IC-ionok extracelluláris hiánya is légzési elégtelenséget okozhat, leggyakrabban a hypophosphataemia. Ezt először *Aubier* írta le (230), de azóta számosan megerősítették, a COPD-ben 20-50%-ban fordul elő hypophosphataemia (231). Leírták a légzőizmok gyöngeségét hypokaemiában (232) és hypomagnesaemiában is (233).

### 4.4. A szív, mint locus minoris resistentiae

A szív kitüntetett helyet foglal el a szervek között, mert a civilizált világban a szívbetegségek szerepelnek vezető halálokként. Ha a szervek locus minoris resistentiae sorrendjét nézzük, akkor a szív közvetlenül követi a vázizomokat és a csontokat, vagyis első a „nemes” (vitális) szervek között. A két tény valószínűleg összefügg!

4.4.1. A szív betegségei sokszor nem érintik az egész szívet, legalábbis nem homogén módon. A leggyakrabban iszkémiás szívbetegség egyenlőtlenül érinti a szív különböző részeit, így az rendkívül változatos klinikai kép formájában jelenhet meg. A betegség lényegéhez tartozik, hogy a csökkent vérellátású területeken az izomrostokban, az ingerképző és ingerületvezető sejtekben megváltozik a ionösszetétel (136), csökken a nyugalmi membránpotenciál és az érintett sejtek a fehérjeállománya is (vö. 2.1.). A változások az iszkémia mértékével arányosak. Amennyiben az iszkémiás szívbetegség eléri egy bizonyos mértéket, akkor szívelégtelenség alakul ki előrefelé és hátrafelé ható hibák következtében; részint mert nem kapnak a szervek elég vért, oxigént, tápanyagot, részint mert megnövekszik a kapillárisok vénás végében a nyomás és lelassul a keringés. Mindennek az lesz a következménye, hogy a szervek anyagcseréje (ha nem is egyforma mértékben) károsodni fog: a szívbetegség „dekompenzálódik”; a betegség más szervekre is kiterjed. A szekunder módon károsodott szervekben is csökken az ATP-képzés, ami maga

után vonja a citoplazma átalakulását és megkevesbedését (vö. 2.1.). Ebből az következik, hogy a szívelégtelenség kapcsán jelentkező Nae mennyiségének és a víztér kiterjedésének a növekedése egyértelműen anyagcsere-zavarra vezethető vissza, összefügg a kémiai energia hiányával és a citoplazma-állomány megkevesbedésével. A beteg szívizom locus minoris resistentiae gyanánt funkcionál és a szívelégtelenség már a kezdeti stádiumban is magában hordozza a „kardiális cachexia” csírát. Kongesztív cardiomyopathiában a szívizom károsodása sokkal homogénebb. Chagas-kórban a *Trypanosoma cruzi* carditist, kongesztív cardiomyopathia szerű hemodinamikai változásokat okoz a szívben. Venezuelai orvoscsoport Chagas-kórban in vivo igazolta a „sick cell syndrome” kialakulását a szívben (104) (vö. 2.1.1.).

4.4.2. A táplálkozási hiány oldaláról közelítve meg a kérdést: akár egyetlen citoplazma-építő tápanyag hiánya is képes gátolni a citoplazma-képzést (31). Ebből logikailag levezethető, hogy mind az energetikai hiány, mind a fehérjehiány, illetve bármelyik „intracelluláris ion” hiánya önmagában is képes akár DCM, akár hosszú QT-szindróma létrehozására abban az esetben, ha a szív locus minoris resistentiae (akár primer, akár szekunder módon)! Régóta ismert, hogy bizonyos körülmények között a magnéziumhiány képes szívizombetegséget, cardiomyopathiát létrehozni kísérleti állatokon (234, 235) vagy emberen (236, 237). Állatkísérletekben a káliumhiány miokardiális léziót, cardiomyopathiát okozhat (238). Mások kiscsőrű nekrózisokat találtak káliumhiányban, amelyek heggel gyógyultak kálium szupplementációra (239). *Dorup és Clausen* kimutatták, hogy mind magnézium-, mind cinkhiányban csökken a szívizom fehérje-szintetizáló képessége (240). Mind dilatatív, mind hipertrófiás cardiomyopathias betegeknel alacsony szérum cinkszintet találtak fokozott cinkürítés mellett (241). A hypophosphataemia refeeding szindrómában gyakran okozott a szívben pumpafunkció-elégtelenséget (vö. 3.1.1.), de hasonló hatást írtak le posztoperatív állapotokban (171), szívinfarktusz lábadozási időszakában (176) és szépsziszben (182) is. *O'Connor* emberen (242), *Fuller* állatkísérletben bizonyította a foszfáthiány szívizom-kontraktilitást csökkentő hatását, azt az ATP-szintézis csökkenésével magyarázták, és foszfátadás mellett reverzibilisnek bizonyult (243). A hatást mások is megerősítették, bár különféle módon magyarázták (244, 245). *Vered és Vered* szerint lehetséges, hogy súlyos hypophosphataemia bizonyos körülmények között dilatatív cardiomyopathiát is képes okozni, (246) más betegcsoportban viszont nem találtak hasonlót (247).

4.4.3. A krónikus alkoholabúzus mellett az anorexia nervosa is gyakran olyan fokú lesóványodást, malnutríciót, ami nem ritkán halálhoz vezet (142). Többen is arra a következtetésre jutottak, hogy míg a vázizom tömege gyorsan csökken malnutrícióban, addig kezdet-

ben a szívizom megkímélt (248, 249), a szív tömege lassabban és később csökken, mint a vázizomzaté. Miután azonban a vázizomzat és a csont állománya erősen lecsökkent, következik a második vonal, a szívizom, az agy és a tüdő (148). Ezek a szervek már nem viselnek el olyan mértékű citoplazma-csökkenést, mint az előbbiek. Néha a szív genetikai okok miatt érzékenyebb a malnutrícióra (250), máskor a tüdő vagy az agy károsodik előbb. Számos vizsgálat utal arra, hogy az EKG QT és/vagy QT<sub>c</sub> szakaszának hossza és az LBM (vagy FFM vagy BCM), vagyis a szervezet „hasznos testtömege” között fordított korreláció áll fenn, amennyiben malnutrícióban a QT-szakasz sokszor patológiásan megnyúlik (251–253). Zavaró, hogy a QT-szakasz nyúlása obesitasban sem ritka, ugyanakkor az egyszerű obesitas valószínűleg nem befolyásolja a QT hosszát (254). Másrészt viszont az obesitas nem zárja, ki az alacsony LBM-et, (vö. 5.2.1.) különösen nem, ha a páciens fogyókúrázik. *Ancl Keys* malnutrícióról és a helytelen feltáplálásról szóló tanításai csaknem teljesen feledésbe mentek (vö. 3.1.1.) (255). Helyesebben ez a fejezet valahogy kimaradt az oktatásunkból, ami világviszonylatban is igaz lehet. A legutóbbi időkhöz a refeeding szindrómával jóformán csak az anorexia nervosa betegek feltáplálása kapcsán foglalkoztak az orvosok (256). 1977-ben bizonyítottan és dokumentáltan legalább 60-an meghaltak azon 100.000 ember közül Amerikában, akik „very-low-calorie liquid protein” diétát kaptak. Az egyik közlemény 36 halálos esetről számol be, akik átlagosan 4 hónap alatt átlag 30%-ot fogytak. A halál okaként súlyos elektrolitzavarokat és nem diagnosztizált szervi betegségeket neveztek meg (257). Egy másik 17 halálos fogyókúrát feldolgozó közleményben az áldozatok 2–6 hónap alatt átlagosan 34%-kal csökkentették a testsúlyukat (258). (Ezeknél a betegeknél semmi előzetes szervi károsodást nem tudtak kimutatni.) A halálesetek többnyire kamrai szívritmuszavarban, gyakran torsade de pointes tachycardiában következtek be – a vizsgált esetekben a szérum magnéziumot általában a normális tartományban találták, viszont hypokalaemiások voltak az elhunytak – míg a szérum foszfátszint vizsgálatára még csak nem is gondoltak *Ancl Keys* hazájában (vö. 3.1.1.). Csaknem minden betegnél kimutatható volt a hosszú QT-szindróma. A fogyókúra kapcsán bekövetkező halálesetek speciális refeeding szindrómának felelnek meg, amikor az LBM megfogyatkozása kapcsán megnyúlt a QT, malignus kamrai szívritmuszavarok és/vagy szívelégtelenség alakult ki. A speciális benne az, hogy pácienseken többnyire még jócskán maradt „zsír-tartalék”, de a zsír alatt nem maradt izomzat. Arról ugyan nem szól a fáma, de a fogyókúrázók néha „vétkezni” is szoktak diétázás közben, így a helytelen „feltáplálás” másik eleme is megvalósulhatott. Nehezíti a kérdést, hogy a QT-szakasz nem egy statikus érték ugyanazon páciensnél sem (259). A malnutríciós bete-

geknél a szív alapfrekvenciája alacsony marad mindaddig, amíg a beteg a malnutrícióhoz adaptált (kompenzált) állapotban van (148, 259). Ez a védekező mechanizmus hasonlít a hibernációhoz: csökkent alapanyagcserével, hypothermiával, bradycardiával, fokozott izomgyengeséggel és csökkent kardiorespiratórikus kapacitással is együtt jár (148). Facchini szerint (259) adaptált állapotban bradycardia mellett a súlyos anorexiában szenvedő betegek QT-je sem nyúlik meg. A QT-nyúlás malnutríciós betegnél akkor következik be, ha szívfrekvencia fokozódik, vagy ha elektrolithiány lép fel. Az LBM kóros csökkenésével egyre inkább szaporodnak a nagyobb szívfrekvenciával járó periódusok, de fokozza a szívfrekvenciát a szimpatikotónia vagy a feltáplálás is (148, 259). (Még a szokványos étkezés, még egészséges emberekben is nyújtja a QT-szakaszt!) (260). Hypokalaemia, hypomagnesaemia, hypophosphataemia szintén nyújtja a QT-t – különösen feltápláláskor (vö. 3.1.1.). Az IC-ionok hiányában viszont elmarad a malnutrícióhoz való adaptálódás (148). Hasonlóképpen elmarad az adaptálódás katabolikus stressz, vagy glükokortikoid terápia mellett is (148). Ha súlyos malnutrícióban a fogyás tovább folytatódik, terminálisan fokozódik az alapanyagcsere (142, 148, 255) steril (vagy csökkent immunitás miatt: nem steril) gyulladáshoz vezető tünetek lépnek fel, megszűnik az adaptáció, aminek egyik jele a tachycardizálódás és QT-nyúlás: a páciens rövidesen szívelégtelenség vagy szívritmus-zavar és/vagy légzési elégtelenség tünetei között exitál. A malnutríció még a leggazdagabb országokban is az egyik vezető betegség, amivel érdemtelenül keveset foglalkoznak. Alkoholizmus, anorexia nervosa, a krónikus betegségek végstádiuma, az aggkor mind malnutríciót okoz (vö. 4.8). Az egyik brit oktató kórházban, az 500 felvett beteg közül 200 (40%!) alultáplált volt, és kétharmaduk a kórházban tovább fogyott (261). (A kövérek részaránya 32% volt.) A 200 alultáplált közül 104-nél semmi sem utalt a dokumentációban arra, hogy alultápláltak tartotta volna a felvevő orvos a beteget és csak 10 betegnél vették tervbe a feltáplálást. Egy bizonyos életkor felett a patológiás fogyás, a sarcopenia csaknem törvényszerű (195), mivel az időskor sokszor képtelenné tesz a „metabolikus kihívásokhoz” való alkalmazkodáshoz (262). A szívizom megfogyatkozása törvényszerűen szívelégtelenséghez vezet (263). Időskorban a malnutríció hasonló gyakoriságú és hasonló mértékben felelős a szívhalálért, mint az iszkémiás szívbetegség!

4.4.4. Az alkalózis (hasonlóan a szimpatikotóniához, vö. 1.9) egészséges embereken jelentős mértékben növeli a keringési perctérfogatot (264, 265). Ennek hátterében a pH-növekedésre bekövetkező Ca<sup>2+</sup>-permeabilitás fokozódás és kontraktilitás fokozódás áll. A súlyosan beteg vagy energetikai insufficienciával küszködő szívizomban az alkalózisnak a pozitív inotrop hatása nem, a súlyos negatív következmények (anyagcsere-fokozó-

dás, a légzési munka növekedése, hypophosphataemia) (266), viszont érvényre tudnak jutni. Sok adat utal arra, hogy a hiperventiláció, hypocapnia fontos szerepet játszik az akut és krónikus szívelégtelenség patomechanizmusában. A szív pumpafunkciójának a károsodásakor már kis terhelésre is hiperventiláció lép fel, a hypocapnia fellépésének ideje és mértéke arányos a szívbetegség súlyosságával (267). A bal kamrai szívizom-károsodásban, a pulmonalis wedge nyomás fokozódása hiperventilációt vált ki, a  $p\text{CO}_2$  fordítottan korrelál a pulmonalis éknyomással (268). Az ilyen módon indukált alkalózisnak az anyagcsere-fokozó hatásán túl endokrin következményei is vannak. Az pitvari natriuretikus faktor/peptid-nek (ANF/ANP) fontos szívvédő hatást tulajdonítanak (269), többek között tágítja a koronáriát (270). A  $p\text{CO}_2$  szint lecsökkenése az ANP diuretikus-natriuretikus hatásának csökkenését vonja maga után (271). (A hatáscsökkenés patkánykísérletben aldosteron-antagonista adásával nagyrészt felfüggeszthető volt!) Az ANP-hatás csökkenése szerepet játszhat a szívelégtelenségben kialakuló víz- és sóretencióban. Emellett szól, hogy a hypercapnia (pl. alvási apnoe szindrómában) fokozott ANP-képződéssel (272) és polyuriával jár együtt (273), összefüggést találtak a magas ANP-szint és a polyuria között is (274). Ezért feltételezhető, hogy latens szívelégtelenségben azért következik be nycturia, mert a nappali hypocapniát éjszakai alvás közben fellépő fiziológiás hypercapnia követi és ismét fokozódik az ANP-termelés és -hatás (55). Régóta ismert a hypocapnia és az asthma cardiale között szoros ok-okozati összefüggés. Tüdővizenyőben a hypocapnia hypoxiát okoz (275), ugyanakkor a hypoxia hiperventilációt okozó hatása is közismert (276), (circulus vitiosus!) – a hypoxia emberen ugyanis fokozza a széndioxidra adott választ, növeli a kemoreceptorok és/vagy a légzőközpontok széndioxidra való érzékenységet (277). Bizonyos körülmények között a hypoxia indukálta hypocapnia egészséges emberen is képes tüdővizenyőt okozni (magashegy betegség) (278).

4.4.5. Az IC-ionok hiánya aritmogén. Különbséget kell azonban tenni az ionok intracelluláris és extracelluláris hiánya között. Elméletileg az extraszisztólia vagy ektópia akár egyetlen sejtől is kiindulhat – minthogy azonban az ektópiát (aktív heterotópiát) okozó sejt vizsgálata a gyakorlatban lehetetlen, csak a tendenciákról tudunk spekulálni. Tendenciózus, hogy mind a magnéziumhiány (279, 280), mind a káliumhiány (279, 280), mind a foszfát citoplazmatikus hiánya (leggyeszerűsítve bármely citoplazmaépítő-elem hiánya) ektópiát, ektópiás gócot okozhat a szívben, oly módon, hogy megkevesbedik a gócban lévő sejtekben a citoplazmába, így az IC-ionok mennyisége is. Ennek következménye a nyugalmi potenciál csökkenése lesz (vö. 2.1.). A foszfáthiány aritmogén hatása kevésbé kutatott, de van rá adat, hogy a hypophosphataemia kamrai ektópiát,

kamrai tachycardiát okozhat (281). Amennyiben ezek a változások a szív egészét (illetve túlnyomó részét) érintik, akkor hosszú QT-szindróma is kialakulhat. Svenne (255) szerint a citoplazma-állomány csökkenése miatt bekövetkező (szerzett, nem-gyógyszer okozta) hosszú QT-szindróma nagyon gyakori (vö. 4.4.3.), bár kompenzált („adaptált”) állapotban rendszerint nem manifesztálódik. Az „adaptált” állapot vagotoniára emlékeztet, valószínűleg mérsékelt hypercapnia tartja fenn. A malnutricióos beteg a légzőizmok tömegének megfosztása miatt hajlamos hypercapniára (148), ami mintegy hasonló a hibernációhoz (v. ö. 1.8.4.). (NB: A nagyfokú acidózis viszont aritmogén!) (282). A malnutrició előrehaladásával viszont egyre gyakoribbak lesznek a tachycard periódusok (142, 148, 259) szaporodik a magas szívfrekvencia részaránya a lassúhoz képest (csökken a LF/HF hányados), és vele együtt relatíve nyúlik a  $QT_c$  is. Akár csak egy gócot, akár az egész szívet érintik a változások; mind az ektópiák, mind a hosszú QT-szindróma kialakulásához szükségesnek látszik a membránok ion-permeabilitásának a fokozódása is. Ez a következő állapotokban következik be: hypokalaemia, hypomagnesaemia, hypophosphataemia (281), (hypozincaemia?), a catecholaminok vérszintjének növekedése és/vagy a catecholamin érzékenység fokozódása (283), szöveti gyulladásos tünetek kialakulása, a malnutrició adaptációjának megszűnése (vö. 4.8.), fel-táplálás (vö. 3.1.1.).

Kevésbé kutatták és kevesebb figyelemre méltatták, hogy a hiperventilációs hypocapnia aritmogén, amennyiben alvási apnoe szindrómában a mérsékelt hypocapnia idején  $20\times$  nagyobb valószínűséggel fordult elő kamrai tachycardia, mint a normocapniás periódusban (283) (vö. 1.9.). Az ellenkező irányú változtatások (béta-adrenerg-blokkolók, IC-ionok együttes adása) (148, 284), viszont csökkentik az ektópiák kialakulásának valószínűségét, csökkenthetik a megnyúlt QT-szakaszt is. NB: Az béta-adrenerg-izgatók hypokalacmiát, hypomagnesaemiát és hypophosphataemiát is okozhatnak (285). Míg adrenerg béta-blokkolók nemcsak a QT-nyúlást, de az extracelluláris ionhiány kialakulását is megelőzik (286). Összegezve: önmagában sem a nyugalmi membránpotenciál csökkenése (vö. 2.1.), sem a membránpermeabilitás fokozódása nem vált ki ektópiát (legfeljebb, ha az extrém fokú), a kettő együttes fennállása szükséges hozzá. Így például a motoros szívűtettek utáni napon az IC-ionok hiánya extrém magas részarányban fordul elő (166), ennek ellenére elenyésző százalékban fordul elő malignus kamrai ritmuszavar (287).

#### 4.5. Az agy, mint locus minoris resistentiae

4.5.1. Az intézetekben ápolat dementálódott páciensek 12-50%-ánál írták le a malnutrició klinikai jegyeit, az Alzheimer-kórosok között gyakoribbnak találták, mint

vaszkuláris demenciában szenvedő betegek körében. Az Alzheimer-kórban szenvedők átlagos évi súlyvesztése 4% volt (210). Az időskori demencia progressziója és a malnutrició előrehaladása között szoros korreláció áll fenn (288). *Barrett-Connor* 20 éves követéssel végzett vizsgálataiban a testsúlycsökkenés megelőzte a demencia fellépését (289). (Természetesen ez nem azt jelenti, hogy a malnutrició okozná az Alzheimer-kórt, hanem azt, hogy az Alzheimer-kór miatt lépne elő az agy *locus minoris resistentiae*-vé. Minthogy a demencia számos ok miatt maga is csökkent táplálékfelvételhez vezet, ez szintén a *circulus vitiosus* lehetőségét hordozza magában (210). Több mint 6000 páciens 5-éves utánkövetése alapján a rendszeres fizikai aktivitás a demencia megelőzésének ugyanolyan fontos és hatékony eszköze, mint számos más betegségben (ISzB, stroke, diabetes mellitus, osteoporosis) (290).

4.5.2. A refeeding szindrómában és alkoholelvonásban egyaránt fellépő delírium kísérteties hasonlósága kijelölni látszik a patomechanizmust is. Így valószínűsíthető, hogy a demenciában fellépő delírium is hasonlóan jön létre. Erre vonatkozó irodalom nem lelhető fel, viszont ismert a posztoperatív delírium, ami ugyancsak idős, gyakran organikus agyi károsodásban is szenvedőkön jön létre gépi (túl)lélegeztetés után (291). Feltételezhető, hogy demenciában az atrófiás agysejteknek csökken a citoplazma-állományuk és a nyugalmi membránpotenciáljuk is (vö. 2.1.). A károsodott anyagcseréjű sejtek *locus minoris resistentiae*-t jelentenek, a szérum foszfátszint koncentrációjának a csökkenése és a hiperventilációs hypocapnia további ATP-hiányt fog eredményezni. Patkánykísérlettel létrehozta egy olyan modellt (292), ami az emberi időskori demenciához csatlakozó delírium patomechanizmusának modellezésére szolgálhat. A hiperventiláció, a hypocapnia lényegesen csökkentette az agyi vérátáramlást, rövidtávon reverzibilis, hosszabb fennállás után irreverzibilis károsodások alakultak ki a kísérleti állatok agyának különböző részeiben. A deliráló demens betegek feltételezhetően szintén hiperventilálnak a delírium idején, bár erre vonatkozó irodalmi adatot nem találtam.

4.5.3. A stroke utáni testsúlycsökkenés, a rossz táplálkozás lényegesen rontotta a betegség prognózisát, növelte a mortalitást (293). A stroke előtti alultápláltság (egy hónappal a stroke után vizsgálva) 3,1-3,4-szeres kockázati tényezőt jelentett a halálozásban és a kedvezőtlen kimenetelben (294). *Plum* már 1972-ben felhívta a figyelmet a hiperventiláció, illetve a hypocapnia jelentőségére akut stroke-ban, rámutatott hogy nem a stroke helye vagy kiterjedése volt a döntő az akut halálozás szempontjából, hanem az, hogy jelentős hypocapnia állt-e fenn az első órákban (295). Isten malmai lassan őrlnek, a témát 1993-ban vetették fel újra (296). Másrészt viszont hibás elméleti elgondolások miatt (az agy nyomás fokozódásának kivédését megcélözva, pl.

agyi műtételnél, feji traumánál), a közelmúltban még alkalmazták a gépi hiperventilációt – súlyos iatrogén károsodásokat okozva, amit csak a legutóbbi időben bíráltak felül (297). Ma már bizonyítottnak tekinthető, hogy a lokális pH-nak, lokális  $p\text{CO}_2$ -nek, illetve a helyileg kialakuló hypocapniának szerepe lehet a stroke patomechanizmusában (39). Más szervekhez hasonlóan az agy tekintetében is igaz: súlyos hypocapnia károsíthatja (292), míg enyhe hypercapnia védi az agyat (pl. az iszkémiás károsodással szemben) (298).

#### 4.6. A májcirrózis

4.6.1. Az egészséges máj azon szervek közé tartozik, amelyek jól meg tudják magukat védeni a táplálékhiánnyal szemben (148). (Bár gyermekkorban a táplálkozási hiány, a kwashiorkor is okozhat májsugort. Kwashiorkorban magas halálozással járó hypophosphataemiát írtak le, valószínűsíthetően a refeeding szindróma következményeként) (299). Ennek ellenére a májbetegség nem ritka. A háttérben leggyakrabban etilalkoholabúzus, vegyi anyagok, gyógyszerek, egyéb mérgek vagy vírusok állnak, a skála nagyon széles. A betegség végstádiuma többnyire nagyon hasonló, a májcirrózis. A májsugor patogenezisében, az irreverzibilissé válásban fontos szerepet játszik a máj fibrózisa, a kollagén rosthálózat átépülése, ezt gyakran alkohol, réz vagy vas overload okozza (300). A szabadgyök-reakciók (és ennek okaként a réz- és vasterhelés) más szempontból is fontos szerepet játszanak májcirrózis patomechanizmusában (301, 302). Az alkohol a cinket kiűzi a májsejtekből, míg a vas, a réz és a mangán felszaporodását elősegíti (303). A réz-intoxikációnak valószínűsíthető szerepe van a rejtélyes hepatorenalis szindróma kialakulásában is (304). A cinkterápiát gyakorlatban is használják a réz és vas intracelluláris koncentrációjának a csökkentésére (86). Alkohol-indukálta májcirrózisban is igazolt mind a négy IC-ion hiánya, mind a sick cell szindrómának megfelelő ionmegoszlás, mind a májsejtek citoplazma-állományának csökkenése, aminek részletezésétől eltekintek.

4.6.2. *Mendenhall* szerint állatkísérletekben ugyan a malnutrició nem előfeltétele a májcirrózis kialakulásának, a klinikumban viszont a májcirrózis legtöbbször alultáplált betegeken alakul ki, ezért fel kell tételezni az ok-okozati összefüggést (305). Alkoholos hepatitisben szenvedő betegeket 100%-ban alultápláltaknak találta! Munkacsoportjuk igazolta, hogy alkoholos hepatitisben szoros összefüggés van a májbetegség lefolyása és a táplálkozás között, pozitív és negatív értelemben egyaránt (306, 307). A tápláltság foka a májcirrózis független prognosztikai tényezője (308). *Mendenhall-munkacsoport* egyértelműen kimondta, hogy májsugorban is csak fehérjével történő feltáplálással (és nem megszorítással!) lehet állapotjavulást elérni, más malnutricióos betegségekhez hasonlóan (vö. 5.), természetesen a portalis encephalopathia ellen közben védekezni kell!

#### 4.7. A vese – Urémia

4.7.1. A vese a májhoz hasonlóan relatíve ugyancsak megkímélt az egyszerű alultápláltsággal szemben. Ugyanakkor régóta ismert (és elfelejtett) tény, hogy a vesetubulusok érzékenyek elektrolithiányra, így például kálium-, (309) és foszfáthiányra (310, 311), intracelluláris hiányuk reverzibilis tubulopathiához, a vese koncentráció és hígító képességének a beszűküléséhez vezethet, ami szupplementációra megszűnik (312). Az urémiában klasszikus malnutrició és cachexia alakul ki (210). A kifejezett cachexia minden bizonnyal összefügg a súlyos acidózissal. Nehezen hihető, hogy az általános tétel (miszerint a malnutrició és a cachexia lényege az arányos, negatív N, K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup> és P<sub>i</sub>-balance, ezen elemek csökkenése a sejtekben, amit ugyanott a H<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Na<sup>+</sup>-retenció kíséri) urémiára is igaz! Az urémiában fennálló erőteljes katabolizmus, fehérjebontás fokozza a karbamid-termelést, a KN-szintet és a savképződést, az acidózist, az acidózis viszont fokozza a katabolizmust, (circulus vitiosus). A magas szérumszintű kálium, magnézium, foszfát és KN-szintet részint a sejtekből és a csontokból történő fokozott kiáramlásuk okozza. Kevésbé ismert tény, hogy urémiában is csökken az IC K<sup>+</sup>-szint (313). Kezdődő veseelégtelenségben a vázizmok nyugalmi membránpotenciálja normális, a vesebetegség „dekompensálódása” viszont egyre jelentősebb membránpotenciál-csökkenést eredményez az izmokban (is) (4).

4.7.2. A szérumszintű K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, P<sub>i</sub> (sok más egyéb mellett) rendszerint magas, toxikus szintet ér el a nem kezelt urémiás betegekben, a dialíziskezeléssel ezen értékek normalizálására is töreksenek. A többi citoplazma-építő tápanyagra viszont nem feltétlenül igaz az, hogy magas lenne a vérszintjük! A szérumszintű Zn<sup>2+</sup>-szint rendszerint alacsony urémiában (314) és Zn<sup>2+</sup>-szupplementációra mérséklődött a katabolizmus (315).

Hasonlóan fokozta az anabolizmust (csökkentette a katabolizmust), ha hemodializált pácienseknek emelt adagban adták a fehérjét (1,2 g/Kg) (316). Ezen vizsgálatok azt sejtetik, hogy a citoplazma-építő aminosavak, valamint a cinkszint monitorozásával és célzott pótlásával esetleg csökkenteni lehetne az urémiás betegek malnutricióját és a szomatikus állapot romlását.

Noha az eredmények nem lehetnek egyértelműen pozitívak, minthogy progresszív katabolizmus áll fenn, amit a beépítésre nem kerülő emelt mennyiségben bevitt fehérje elégetése során keletkező szerves savak még fokoznak is. Úgy tűnik, hogy már megtették az első lépéseket az urémiás betegek esszenciális aminosavakkal történő szupplementációs kezelésében (317, 318), az elektív aminosav-bevitellel várhatóan még tovább lehetne csökkenteni a malnutriciót. Ugyancsak figyelemre méltóak az acidózis csökkentésére tett próbálkozások, például bikarbonát-bevitellel (319) (vö. 3.3.).

#### 4.8. Cachexia

4.8.1. Malnutrición a primer táplálékhiány miatt, míg cachexián inkább a krónikus betegségek következtében bekövetkező testi leromlást értik. A két fogalom nem válik élesen szét, mivel a malnutrició gyakran cachexiába megy át, másrészt a cachexia maga is anorexiát, malnutriciót indukál.

Cachexia a fenti betegségek (vö. 4.1–4.7.) mindegyikénél előfordul, ezen felül még számos más betegség-nél (tumor, AIDS, rheumatoid arthritis stb. is). A cachexia patomechanizmusa sok tekintetben nem tisztázott, de bizonyosan szerepet játszik benne a citokinek (IL-1, IL-2, TNF- $\alpha$ ) felszaporodása, az IGF-I hiánya, valamint a túlzott catecholamin-produkció (320). Ez utóbbi hátterében a jelentős IC-acidózis is állhat, ami önmagában is képes katabolizmust indukálni (61).

Egyre nagyobb szerepet tulajdonítanak a cachexia patomechanizmusában az angiotenzin II túlprodukciónak (321). Az angiotenzin-II – IGF-I-antagonizmus a TNF- $\alpha$  – IGF-I antagonizmushoz hasonló (322) szerepet játszana a cachexia kialakulásában. A citoplazmatikus fehérjék lebontását a '40-es évek elején felfedezett „ubiquitin-proteasome” enzimek végzik, ezek önmagukban nem agresszívek – humorális befolyás, illetve irányítás alatt állnak (321).

4.8.2. A malnutrició során lecsökken a citoplazma-állománya is, ami elsősorban a vázizomzatot (LBM) és a csontszövetet érinti (osteoporosis alakul ki). Ezt követően azonban, mint az első „nemes szervet” a szívet is eléri a folyamat.

Ha a fogyást nem sikerül megfordítani vagy megállítani, a malnutrició végső soron malignus szívritmuszavarra és/vagy szívelégtelenségre keresztül vezet szívhalálhoz (vö. 4.4.).

Másrészt a szívelégtelenség következtében is kialakulhat fogyás, ami akár a krónikus szívelégtelenségben szenvedők 50%-át is érintheti. *Anker* anyagában a rohamosan fogyó (kardiális cachexiás) betegek részaránya az összes krónikus szívelégtelenségben szenvedők 16%-a volt (192). A cachexia patomechanizmusában a szívelégtelenség egyidejűleg lehet ok és okozat is, így kardiális cachexia esetén is mód van circulus vitiosus kialakulására:

× a szív pumpafunkciójának csökkenése – szöveti hypoxia, iszkémia – szöveti acidózis (mediátorok) – katabolizmus – intracellulárisan a K, Mg, Zn és anorganikus foszfátionok koncentrációjának a csökkenése – az ATP-termelés csökkenése – a szív citoplazma-állományának megfogyatkozása – a szív pumpafunkciójának csökkenése stb.

A KATABOLIKUS folyamatok és a cachexia egyre nagyobb hangsúlyt kapnak a szívelégtelenség irodalmában (323). A circulus vitiosusok kialakulása a „cachectizálódás” fontos patogenetikai eleme.

## 5. Kilábalási stratégiák

Míg az anyagcsere-katabolizmus irányában történő elmozdulása végső soron fizikai törvényre, a Termodinamika II. Főtételére vezethető vissza (vö. 4.), addig az anabolizmus tisztán biológiai jelenség, és látszólag a Termodinamika II. Főtétele ellen hat. Ez természetesen képtelenség – a magyarázat az, hogy nem zárt, hanem nyílt rendszerről van szó: a szervezet a környezetével fenntartott anyagcseréből meríti azt az energiát, amit az anabolizmus programjának megvalósításához használ. Az anabolizmus kapcsán a genetikailag kódolt növekedés és/vagy regenerálódás valósul meg, sokszor újra és újra, minthogy a katabolizmus és az anabolizmus változhatják egymást. (Még precízebben inkább reparálódásról, mint regenerálódásról van szó, minthogy a sejtosztódás nem jellemző.) Az anabolizmus során (5. ábra) gyakorlatilag a katabolizmus fordítottja játszódik le. Noha az anabolizmus a katabolizmus fordítottja, ez inkább csak az eredmény viszonylatában igaz, minthogy az sokszor más úton valósul meg. Az anabolizmus kialakulásának több előfeltétele van: egyrészt fontos az, hogy a szervezet (sokszor a gyógyító orvos segítségével) lelassítsa, leállítsa a katabolizmus progresszióját, steady state állapot alakuljon ki; másrészt a szervezet rendelkezzen regenerációs kapacitással; harmadrészt minden citoplazma-építő tápanyag egyidejűleg kellő arányban és mennyiségben rendelkezésre álljon; és legyen elég energiát adó tápanyag is. A gyógyítás egyrészt irányulhat a katabolizmus progressziójának a megállítására (a circulus vitiosusok megszakítására, a kórokozó ágens eliminálására, megszüntetésére), másrészt irányulhat (részben vagy egészben) az eredeti állapot helyreállítására. A legmagasabb szintű gyógyítás ma még (a génebérszet előtti érában) nem lehet más, mint az eredeti (genetikailag kódolt) viszonyoknak a helyreállítása, vagy legalábbis a restitutio ad integrum irányában tett lépés.

P.S.: Natura sanat medicus curat!

### 5.1. Gyógyszerek és ionok egymáshoz való viszonyáról

5.1.1. Az oki terápia során megsemmisítjük vagy elimináljuk a kórokozó ágens. Például bakteriális infekcióban antibiotikummal megöljük a baktériumokat. Ezzel megszűnik a betegség progressziója, ha a szervezetnek jó a regenerálódó képessége, akkor magától regenerálódik, más esetben segíteni kell neki. Elvileg a krónikus alkoholabúzus és egyéb szenvedélybetegségek reverzibilis szervi szövödményeinek a gyógyítása is egyszerű lenne, minthogy ismert az ártó ágens, a baj az hogy az anyagcsere adaptálódott a rendszeres „szer-fogyasztáshoz”, amit nehéz vagy lehetetlen megszüntetni. Az alkoholelvonást követően a „felhasználódási szindróma” tünetei

alakulnak ki, ion-szupplementáció szükséges (vö. 3.2.5.). A citoplazmatikus ionok és vitaminok (B1, folát stb.) szupplementációja mellett a kilábalás nagyon gyors és töretlen lehet alkoholelvonás után mindaddig, amíg nem következik be újabb abúzus. Szerencsére azért vannak sikeres elvonási esetek, amennyiben a páciens megérti, hogy az addikció nem gyógyítható, ezért az absztinenciát minden körülmények között meg kell őriznie!

5.1.2. Más esetekben az ok vagy nem ismert vagy nem küszöbölhető ki. A gyógyszerekkel sokszor úgy avatkozunk be a sejtek anyagcseréjébe, hogy valamilyen membrán-tevékenységet befolyásolunk. Annak ellenére, hogy a digitális nagyon régóta ismert, ma is vita folyik a pontos hatásmechanizmust illetően. Régebben valószínűnek tartották, hogy a digitális terápiás dózisban is gátolja a Na, K-ATP-ázt (26) a megnövekedett IC Na<sup>+</sup>-koncentráció miatt fokozódna a Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> csere-mechanizmus, és a megnövekedett Ca<sup>2+</sup>-influx fokozná a kontrakciók erejét (ugyanakkor csökkenne az IC Mg<sup>2+</sup>- és K<sup>+</sup>-koncentráció, károsodna a relaxáció) – toxikus dózisban biztosan ez is történik. Újabban viszont azt mondják, hogy terápiás dózisban a digitális nem gátolja, ellenkezőleg aktiválja a Na-pumpát (25), és ezáltal éppen hogy csökkentené a patológiás körülmények miatt megnövekedett IC Ca<sup>2+</sup>-koncentrációt (vö. 1.6.2.). Létezik egy harmadik logikai lehetőség is: A digitális kis terápiás adagban is gátolná a Na<sup>+</sup>-pumpát. A Na<sup>+</sup>-pumpa gátlásából (+ a szívfrekvencia csökkentése miatt) megspórolt ATP mennyisége növelné a Ca<sup>2+</sup>-pumpa hatékonyságát, és javítaná a szív anyagcseréjét (beleértve a citoplazmatikus ionösszetételt) és a kontraktilitást is.

Béta-adrenerg-blokkolók első megközelítésben negatív inotrop hatással bírnak. Ezért néhány évtizede még elképzelhetetlennek tartottuk az alkalmazásukat szív-éltelenségben (324). Hogy ez mégis lehetséges, annak részben az a magyarázata, hogy béta-blokkolókkal lassítani lehet az anyagcserét, ezáltal energiamegtakarítást lehet elérni, ami akár a Ca<sup>2+</sup>-pumpára, akár a kontrakciók erejének növelésére is irányulhat. Hasonló módon érhetünk el kémiai energia (ATP) megtakarítást a hypocapnia eucapniává alakítása során, az IC-alkalózis megszüntetésével (vö. 4.4.4.).

5.1.3. Az angiotenzin-II (a catecholaminokhoz és a hypocapniához hasonlóan) intracelluláris alkalózist okoz (azokban a sejtekben, amelyekre hat) (325). Ennek minden bizonnyal megvan az élettani szerepe, például pozitív inotrop hatású és csökkenti a miokardiális stiffneszt (326), ugyanakkor az angiotenzin-II hatása alarmírozó, és hosszabb távon számos negatív következménye lehet az overloadnak, a hasonló módon ható adrenerg izgalomhoz (vö. 1.9.). Az angiotenzin-II fiziológias adagban növeli a citoplazmatikus Ca<sup>2+</sup>-szintet, a Ca<sup>2+</sup>-érzékenységet, csökkenti a Mg<sup>2+</sup>-szintet (327), és az IC K<sup>+</sup>-szint is csökkenési tendenciát mutat, miköz-

ben fokozódik az anyagcsere és az ATP-felhasználás (328). Ezért nem meglepő, ha ACE-inhibitor terápiában nő az intracelluláris  $Mg^{2+}$ - és  $K^+$ -koncentráció és csökken a ventricularis aritmia (329, 330). Az ACE-inhibitorok nemcsak a  $K^+$  és  $Mg^{2+}$ , de többnyire a  $Na^+$ -megoszlást is kedvezően befolyásolják, amennyiben pangásos szívelégtelenségben szenvedő hyponatraemiás betegekben általában nemcsak hemodinamikai javulás következett be adásukra, de nőtt a szérum  $Na^+$ -szint is (331, 332). Ezzel szemben végstádiumú (NYHA IV.) szívelégtelenségben enalapril kezelésre nem nőtt a harántcsíktolt izom alacsony  $K^+$ - és  $Mg^{2+}$ -koncentrációja és nem csökkent a magas IC  $Na^+$ -koncentráció (333), valamint nem nőtt az alacsony ATP- és CrP-koncentráció sem ugyanott (334). Másrészt viszont ACE-inhibitor adására gyakrabban alakult ki szövődmény hyponatraemiás betegekben (331, 335, 336). A kreatinin clearance csökkenésének rátája hyponatraemiás páciensek ACE-inhibitor kezelése esetén különösen magas volt, ha egyúttal diabetes mellitus is fennállt és/vagy az enalapril mellé nagy adag kacsdiuretikumot is kaptak a páciensek (336). Esetenként maga az ACE-inhibitor provokál hyponatraemiát (337). Az ACE-inhibitorok kedvező hemodinamikai hatása nem választható el a citoplazmatikus ionokra gyakorolt hatásuktól, másrészt az ACE-inhibitorok sem mindenhatók – és adásuknak vannak korlátai. Harmadrészt: az ACE-inhibitorok és ARB-k kedvező járulékos hatásai, mint például a 2-es típusú diabetes mellitus ellen védő hatásuk minden bizonnyal összefüggenek a  $K^+$ - $Mg^{2+}$  megőrző képességükkel a citoplazmában (338). Kongesztív szívelégtelenségben növeli az IC  $K^+$ - és  $Mg^{2+}$ -koncentrációt a spironolacton is (339).

5.1.4. A nem káliumspóroló kacs-diuretikumok natriuretikumok, adásukra csökken a szervezet  $Na_c$  és vízkészlete, ugyanakkor nő a vizelettel kiürített  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$  (340, 341), és  $P_i$  (342) mennyisége is, miközben a sejtekben csökken ugyanezen ionok koncentrációja és növekszik az IC  $Na^+$ - és  $Cl^-$ -koncentrációja (343). Mindebből viszont az következik, hogy a diuretikumok korántsem ártalmatlan, mellékhatás nélküli gyógyszerek, mint azt sokan tartják (344). Toxikus hatásuk a szöveti magnézium (IC-ionok) hiányának okozásával és szöveti kalciumszint-emelkedéssel függhet össze. A kacs-diuretikumok adása hajlamosít a nephrocalcinosisra is, ezzel szemben a tiazidok a nephrocalcinosis ellen is bizonyos védelmet nyújtanak (345). (A kacs-diuretikumoknak és a tiazidoknak a kalcium-anyagcserére kifejtett hatása ellentétes!) A kacs-diuretikumok rendszeres (naponkénti) adása növeli a mellékhatásokat és lényegesen csökkenti a hatékonyságot. Közismert a nem káliummegtartó diuretikumok elektrolitzavart és aritmiát okozó hatása (346). *Dorup munkacsoportja* behatóan vizsgálta diuretikum indukálta  $K^+$ - és  $Mg^{2+}$ -hiányt (347). *Dyckner és Wester* izombiopsziás vizsgálatai szerint

a diuretikus kezelést követően nem elegendő a kálium-szupplementáció, minthogy az az intracelluláris  $K^+$ - és  $Mg^{2+}$ -szintet nem normalizálja (348). Hosszan tartó diuretikus kezeléskor a szövetekben (pl. a májban) jelentős fokú cinkhiány is kialakul (349).

5.1.5. Pusztán csak az illusztráció kedvéért néhány példa arra, hogy különböző gyógyszeres csoportba tartozó gyógyszerek, hogyan okoznak (ha úgy tetszik a diuretikumokhoz hasonló) elektrolitzavart, különböző hatásmechanizmusokkal. (Ez újabb indirekt bizonyíték a felvázolt citoplazma modell mellett.)

Kemoterápiák (pl. carmustin, semustin, streptozocin, cisplatin) gyakran okoznak tubulopathiának tulajdonított hypokalaemiát, hypomagnesaemiát, hypophosphataemiát (350). A paracetamol retteggett szövődménye az akut májelégtelenség, de számos szerv károsodását, így akut veseelégtelenséget, illetve tubulopathiát is okozhat. A hypophosphataemiát előidézheti a tubulopathia, de az akut májelégtelenség (vö. 3.2.) tünete is lehet (351). Számos más gyógyszer is okozhat elektrolit zavart (pl. hypokalaemiát, hypomagnesaemiát) és szívritmus-zavart, így az erythromycin (352) vagy a liquoritia (353).

Ezek a példák (5.1.) is mutatják: minden ami csökkenti a sejtek IC-ion koncentrációját káros, árt, betegséget okoz, és minden, ami a helyreállítás irányában hat, az hasznos, gyógyító hatású. (Valószínűleg nem véletlen egybeesésről van szó.)

## 5.2. Az anabolikus hormonok szerepe a kilábalásban

5.2.1. Az inzulin a leggyakrabban használt anabolikus hormon a klinikumban. Diabétesben történő alkalmazása mellett számos próbálkozás van az inzulin nem-diabéteses betegekben történő használatára, ugyanis kedvező hatása van az IC-ionokra, az ATP-képzésre és a metabolizmusra. Sok vitát váltott ki *Sodi-Pallarés* mexikói orvos és követőinek (354) GIK (glükóz+inzulin+kálium) módszere, amelynek során infúzióban vitték be a három anyagcsere-javító komponenst – mindennek előtt organikus szívbetegségekben. A számos klinikai vizsgálat eredménye hol alátámasztani látszik a GIK kedvező hatását, hol kevésbé (122). Jól ismert, hogy az inzulin a glükózzal együtt a  $K^+$ -sejtekbe jutását is segíti. Önmagában már ez a tény is megalapozhatja az inzulin nem-diabéteses pácienseken történő használatának létjogosultságát, de emellett az inzulin számos betegségben jól használható anabolikus hatással is bír (355, 356). Az inzulin citoplazmatikus  $K^+$ -szintet facilitáló hatása nem primer, hanem sokadlagos következmény. *Petersen* (357) bizonyította, hogy a 2-es típusú cukorbetegségben még nem beteg utódainak harántcsíktolt izmaiban egyaránt károsodott az inzulin a glükóz- és a  $P_i$ -transzportot potenciózó hatása és ennek következté-

ben az ATP-szintézis is! Önként adódik, hogy ezek a károsodások az inzulinrezisztencia biokémiai alapjál szolgálhatnak. *Straub F. Brunó* szerint *Szent-Györgyi Albert* a glükóz-6-foszfát (G-6-P) membrán-transzportjának potencírozását tartotta az inzulin egyetlen hatásának. Ennek értelmében inzulin segítségével maga a glükóz végezte volna a  $P_i$  citoplazmatikus térbe történő transzportját és nem szorulna külön magyarázatra, hogy miért károsodik inzulin hiányában vagy inzulinrezisztenciában egyidejűleg, hasonló mértékben a foszfát és a glükóztranszport is (357). Mai álláspont szerint az inzulin fiziológiásan potencírozza a glükóz membrán-transzportját és/vagy a glükóz G-6-P-tá történő foszforilálását (358) és egyidejűleg a  $Na^+$ /foszfát kotranszporton keresztül a  $P_i$ -sejtekbe jutását is (359). Az inzulinrezisztencia legfontosabb momentumai közé tartozik az izmok citoplazmatikus  $P_i$ -koncentrációjának a csökkenése és a glükóz-foszforiláció csökkenése (358, 360, 361), illetve az inzulin ezirányú javító hatásának az elmaradása. *Petersen* is feltételezi, hogy a két defektusnak közös a gyökere (362). Akárhogyan is, az inzulinmediálta foszfát és glükóztranszport magyarázhatja az inzulin pozitív metabolikus-anabolikus hatását, illetve az inzulinrezisztencia miatt kialakuló katabolizmust! Fiziológiásan az inzulin ugyanis nemcsak jól hasznosítható energiát visz glükóz formájában a sejtekbe, hanem a citoplazma  $P_i$ -koncentrációjának a növelése révén elősegíti az ATP-képzést és ezáltal potencírozza az ionpumpák működését (vö. 2.3.), így a megnövekedett citoplazmatikus  $P_i$ -koncentráció megkönnyíti a kationok (pl.  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ) sejtekbe jutását is. Megjegyzendő, hogy egy primer ionmozgás (jelen esetben  $P_i$ -transzport) a sejtmembránon keresztül szekunder ion- és anyagcsere-változások sorozatát indítja el („kaskád”), ami sok részletében még nem ismert szabályok szerint bonyolódik.

Mind a négy citoplazmatikus ion hiányát gyakran mutatják ki diabéteszben és mind a négy ion hiánya okoz(hat) inzulinrezisztenciát is. Diabéteszben és hipertóniában is csökken az intracelluláris kálium és nő az intracelluláris nátrium mennyisége (362). Állatkísérletekben igazolták a káliumhiány inzulinrezisztenciát okozó és a káliumpótlás rezisztenciát csökkentő hatását (363), de emberen is végeztek hasonló megfigyeléseket (364), 2-es típusú diabéteszben többnyire fokozott a vizelettel történő  $Mg^{2+}$ - és  $Zn^{2+}$ -ürítés, alacsonyabb a szérumban  $Zn^{2+}$  és magasabb a szérumban  $Cu^{2+}$ -érték (365). A szérumban magnéziumszint lecsökken diabétes mellitusban (366, 367), ami sokkal gyakoribb a rosszul kontrollált diabéteszben és késői szövődeményekkel rendelkező páciensek között (368). Többen az intracelluláris magnéziumhiányt (369, 370), és az attól elválaszthatatlan intracelluláris kalciumfelszaporodást (371) tartják annak a láncszemnek, ami a diabéteszt, az inzulinrezisztenciát és a hipertóniát összeköti (372). Az int-

racelluláris magnéziumhiány elsősorban oka és nem következménye az inzulinrezisztenciának (373), ugyanakkor relatív inzulinhiány miatt csökken az IC  $Mg^{2+}$ -szint (372) (Újabb circulus vitiosus!?) *Barbagallo* patogenetikai szerepet tulajdonít az IC  $Mg^{2+}$ -hiánynak a metabolikus szindróma és az inzulinrezisztencia kialakulásában (374). Nem-diabéteszes betegekben vizsgálva a magasabb magnéziumbevitel alacsonyabb szérumban inzulinszinteket eredményezett, ami az inzulinszenzitivitás növekedésére utal (375). Kontrollált klinikai vizsgálat igazolja, hogy orális magnéziumszupplementáció csökkenti az inzulinrezisztenciát 2-es típusú diabétes mellitusban (376). Az Amerikai Diabétes Társaság is javasolja a magnéziumszupplementációt diabéteszhez társuló hypomagnesaemia esetén (377). Jól ismert, hogy foszfáthiányban csökken az inzulinépzés (378), hypophosphatemiában inzulinrezisztencia is kialakulhat (379). Pozitív korrelációt találtak az éhomi anorganikus szérumban foszfátszint és a vénás glükózterhelésre adott korai inzulinválasz között (380). A cink számos ponton szerepel az inzulin képződésében és kiválasztásában (381). A hiányában bekövetkező glükózanyagcsere-zavart mégsem annak, hanem hiányára bekövetkező inzulinrezisztenciának tulajdonítják (382, 383). Epidemiológiai vizsgálatok alapján *Singh* elsősorban az alacsonyabb cinkfelvétellel hozza kapcsolatba a városi lakosság gyakoribb inzulinrezisztenciáját és a gyakoribb kardiovaszkuláris szövődeményeket (384). Májzsugoros betegekben a cinkszupplementáció csökkentette az inzulinrezisztenciát és a glükóz-intoleranciát (385). Komolyan felvetődik a diabéteszes betegek rendszeres cinkszupplementációs kezelésének szükségessége is (386). Cink-szupplementációnak bizonyos védőhatása van diabéteszes retinopathia (189) és általában a diabéteszben tapasztalt fokozott oxidatív stresszel szemben (190).

2-es típusú diabétesz patomechanizmusában fontos az alapanyagcsere csökkent volta – fokozott kalóriabevitel mellett (387), amelynek hátterében esetleg IC-acidózis, illetve az inzulinhatásra bekövetkező termogenezis elmaradása állhat (388). A termogenezis elmaradása összefügg az inzulinrezisztenciával, de független az obesitástól (389). A csökkent alapanyagcsere és a termogenezis inzulinhatásra történő elmaradása megtartott étvágy mellett magyarázatot adhat az obesitasra. Mindazonáltal az inzulinrezisztencia kialakulásának obesitas nem előfeltétele, míg a sarcopenia (390), illetve az intramiocelluláris lipidtartalom növekedése viszont obligát tényező az inzulinrezisztencia kialakulásában (357, 360), 2-es típusú diabéteszben a lipidanyagcsere módosulása és a zsírdepók kialakulása tovább fokozza az inzulinrezisztenciát, ami egy újabb circulus vitiosus. Mivel mind a négy citoplazmatikus ionkészlet csökkenési tendenciát mutat 2-es típusú diabéteszben, a *Wacker-Williams-tétel* szerint a szervezet citoplazmakészletének is csökkenési tendenciát kell(ene) mutatni!?

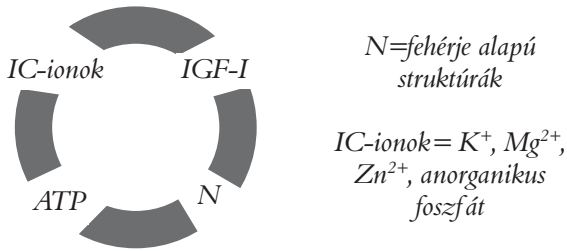
(vö. 2.2.). 1982 óta – a WHO ajánlása alapján – a „Malnutrition-Related Diabetes Mellitus”-t és ennek alcsoportját a „Protein-Deficient Diabetes Mellitus”-t a diabétesz harmadik típusának tartják, amelyre a malnutrió mellett többek között jellemző a nagyfokú magnéziumhiány és hypomagnesaemia (391). A malnutrió diabétesz nem ment át az orvosi köztudatba, annak ellenére, hogy külön BNO-számot (E12) kapott. Az inzulin-anabolikus hormon, hiányában vagy megnövekedett inzulinrezisztenciában negatív N-egyensúly alakul ki (392). Ha nem tökéletes a glykaemiás kontroll csökken az LBM (393), egyes populációkban kifejezettebben jelenik meg a katabolikus anyagcsere diabéteszben (394), annak minden következményével együtt (pl. sarcopenia, intramiocelluláris lipidtartalomnövekedés). Speciális eszközök nélkül az obesitas és a szöveti zsír megjelenése miatt nehéz felbecsülni magát a vázizom tömegét is, még nehezebb a működő citoplazma mennyiségét megítélni, minthogy diabéteszben kevés TBK (TBN, BCM) vizsgálatra került sor. Az inzulin anabolikus hatásának elmaradására utal, hogy (különösen az intenzifikált inzulinkezelés alkalmazása előtt) az 1-es típusú diabéteszben szenvedő gyermekek elmaradtak a növekedésben (395). 2-es típusú diabéteszben az izomerő csökkenése arra utal, hogy csökkent a működő vázizomzat mennyisége, romlott a minősége (396, 397). Mindebből az következik, hogy a diabetes mellitus mindhárom altípusa hajlamosít malnutrióra, 2-es típusú diabéteszben a malnutrió az obesitas gyakran elfedi (8. ábra) (vö. 3.2.3.).

2-es típusú diabéteszben a diétával kettős célt kell szem előtt tartani, úgy kell csökkenteni a BMI-t és a zsírtartásokat, hogy közben az LBM (BCM) ne csökkenjen, hanem inkább nőjön. Ezt fehérjében gazdag, szénhidrátban, kalóriában, telített zsírsavakban szegény diétával (398) esetlegesen egyéb anabolikus hormonok (IGF-I, kis adagú GH (399),  $\text{alfa}_2\text{-D}_3$ -vitamin (vö. 5.2.2.) hozzáadásával lehet elérni. Orálisan adott aminosavak 2-es típusú diabéteszben csökkentik az inzulinrezisztenciát (400). Megjegyzendő, hogy a diabetológusok már a '60-as évektől hangsúlyozzák a magas fehérjebevitel szükségességét diabétesz-diétában! (401). A jól megválasztott fehérjék (fehér húsok és/vagy növényi fehérjék) fokozott bevitel elősegíti a fogyást, javítja a vér lipidstátuszát, csökkenti a magasvérnyomás-hajlamot és az ISZB valószínűségét (402), ha diéta gyümölcs-zöldség részaránya is nagy (403). A fokozott fehérjebevitel miatt megnövekedett szervessav-képződés csontreabszorpciót okozó mellékhatását intenzív gyümölcs-zöldség fogyasztással és/vagy az alkáliák (például K-foszfát puffer) (214) és az IC-ionok bőséges bevitelével lehet ellensúlyozni (vö. 4.2.1.).

5.2.2. Az IGF-I (insulin-like growth factor-I, régi neve somatomedin C) inzulin mellett a legfontosabb anabolikus hormonunk. Igazából nem egy hormonnál van

szó: a csoport legfontosabb tagja az IGF-I, aminek a hatása elválaszthatatlan az IGFBP (1–6) kötő-proteinektől, különösképpen a legnagyobb koncentrációban előforduló IGFBP-3-tól. (Az IGF-I-nek csak egy kis része, kb. 1%-a kering szabad formában kötés nélkül, és valószínűleg csak ennek van hormonhatása, vagyis az IGFBP-3 koncentrációjának növekedése a hormonális hatás csökkenéséhez vezet.) Az IGF-I gyakran interakcióba lép az IGF-II-vel, sőt az inzulinnal is. (A receptorok a sejtmembránon nagyon közel, egymás mellett helyezkednek el). Fontos a GH/IGF-I hormonális axis (a két hormon között hasonló feedback mechanizmus áll fenn, mint a többi hipofízishormon között) (404). Az IGF-I aminosav-sorrendje 48%-ban megegyezik a proinzulinnal, és in vitro kismértékben kötődik az inzulinreceptorhoz is. Az IGF-I enyhe mitogén hatással, de erős túlélést segítő hatással bír számos sejttípus (pl. az erek símaizomsejtjei, fibroblastok, neuronok, szívizomrostok, bizonyos tumorsejtek) számára (405). Az IGF-I hatásmechanizmus nagyon bonyolult, sok részleteiben nem ismert: bizonyos, hogy valamiképpen a sejtek anabolizmusának potenciózásán keresztül hat (406). Az IGF-I vérszintje a tápláltság, illetve a malnutrió jó markere (407). Az citoplazma-építő tápanyagok bármelyikének hiánya az IGF-I-szint lényeges csökkenéséhez vezet, így például a  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ - és  $\text{Zn}^{2+}$ -hiány malnutrióhoz és IGF-I hiányhoz (408), a visszatáplálás az IGF-I-szint gyors helyreállításához vezet (409). Mivel az IC-ionok hiányában bekövetkező növekedés és fejlődéselmaradás IGF-I-hiánnyal jár együtt, ami szupplementációra megszűnik kézenfekvő, hogy az ionszupplementáció a keringő IGF-I-szint változásán keresztül hat (409, 410, 411). Másrészt viszont az IGF-I hatásmechanizmusának a része, hogy minden citoplazma-építő tápanyag felvétele fokozódik a sejtekbe, ami talán az ion-pumpa fehérjék szintézisének fokozása révén valósul meg. Így IGF-I-hatásra fokozódik a  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -pumpa aktivitása (412), a  $\text{Zn}^{2+}$ -felvétel (413), a  $\text{P}_i$ -felvétel a  $\text{Na}/\text{P}_i$ -kotranszport aktiválásán keresztül (414) és a  $\text{Mg}^{2+}$ -felvétel is (415). (Ezáltal az IC-ionok és az IGF-I között pozitív visszacsatolási körök és „fordított circulus vitiosus” valósulhat meg) (9. ábra). IGF-I-et nagyrészt a máj termeli, ezért májzsugorban a koncentrációja lényegesen csökken (416, 417). (Számos szövet termel IGF-I-et vagy azzal analóg hormont, amelyeknek hasonló a szerepük és a jelentőségük, mint az IGF-I-nek). A vázizom saját, lokális IGF-I hormonaktivitása nagymértékben csökken kardiális cachexiában az izmokban (323), hogy csak néhány példát említsék a rendkívül gazdag IGF-I irodalomból.

Az IGF-I-hormon (csoport) klinikai alkalmazási területe potenciálisan nagyon széles, ugyanakkor a rekombináns IGF-I mindennapos klinikai használatát nemcsak drágasága, de kellemetlen mellékhatás-spektruma is korlátozza (418). Így válogatott esetekben alkalmazzák,



**9. ábra. Ionszupplementáció során az IC-ionok és a fehérjetáplálás is növeli az IGF-I vérszintet, ami aztán fokozza a fehérje szintézist és a citoplazma-építő tápanyagok sejtekbe történő felvételét**

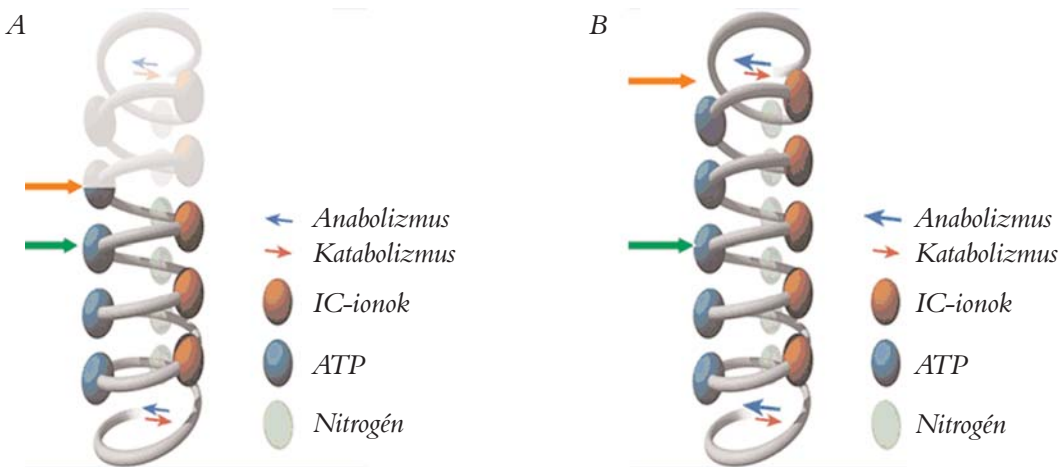
például 1-es és 2-es típusú diabéteszben (részint az inzulinrezisztencia mérséklésére, részint a szövödmények csökkentésére), osteoporosisban, Crohn-betegségben, juvenilis krónikus arthritiszben, és számos más kórképben. Nagy reményeket fűznek az IGF-I alkalmazásához a diabetikus vese, szem, neurológiai és kísér-szövödmények megelőzésében és gyógyításában (419), de az iszkémiás szívbetegség megelőzésében is (420, 421, 422). Egy prospektív tanulmányban, 15-éves utánkövétéssel kimutatták, hogy az IGF-I/IGFBP-3 hányados (ami arányos a szabad IGF-I-gyel) fordítottan aránylik az ISZB fellépésének valószínűségével, úgy tűnik a szabad IGF-I valamiképpen védi a szívet az ISZB-vel szemben, míg a csökkent IGF-I-szint, illetve emelkedett IGFBP-3, az ISZB rizikófaktora (421). Fordított korrelációt találtak a vér IGF-I szintje és a stroke fellépésének valószínűsége között is (423), illetve a relatíve magasabb IGF-I-szinttel rendelkező stroke-betegeknél kedvezőbb volt a betegség lefolyása (424). (A szerzők az IGFBP-3-koncentrációnak kisebb jelentőséget tulajdonítottak.) Előrehaladott ateroszklerotikus plakkban lévő ér-simaizomsejteknek lecsökkent az IGF-I érzékelő receptorok száma (az IGF-IR) (405). Az intenzív kutatás ellenére sok a nyitott kérdés: például van-e szerepe a GH/IGF-I-szinteknek hipertónia indukálta balkamra-hipertrófiában (425), és van-e szerepe a magas IGF-I-szintnek a mamma, prosztatata és colon karcinóma patomechanizmusában (426). Noha nagymennyiségű adat áll rendelkezésre, amelyek az IGF-I érvédő, antiaterogén hatását bizonyítják, felmerült annak a lehetősége, hogy bizonyos esetekben az erek simaizomsejtjeiben kompenzatórikusan növekvő IGF-I-szintnek esetleg proaterogén hatása is lehet? (420, 422).

5.2.3. A GH, az IGF-I és az inzulin is fokozza a vese proximális tubulusaiban a  $P_i$ -reabszorpciót és ilyen módon pozitív foszfát balance-t eredményez (427), de hasonlóan fokozza a foszfát-reabszorpciót az 1,25 dihidroxi-vitamin  $D_3$  is. Amennyiben az anabolikus hatás előfeltétele a pozitív  $P_i$ -balance, akkor a  $D_3$ -vitaminnak is lehet anabolikus hatása! És valóban vannak erre utaló jelek és adatok (428). Az aktivált  $D_3$ -vitamin (calcitriol) hormonként funkcionál, szintén a  $Na^+/P_i$ -ko-transzport stimulálásán keresztül hatna (429). A GH, IGF-I és az inzulin szinergista hatása jól ismert, de meglepő módon az inzulinhatás és  $D_3$ -vitamin, valamint a diabétesz és a D-vitaminhiány között is összefüggés mutatható ki. A D-vitaminhiány szupplementációs kezelése nemcsak az osteoporosis javulását segíti, diabéteszben csökkentette a magas vércukorértékeket, hipertóniásokon mérsékelte a vérnyomást (430). (Fontos hangsúlyozni, hogy nem farmakológiai hatásról, hanem hiánypótlásról van szó!) Suzuki a 2-es típusú diabéteszes betegek között 70%-ban talált D-hipovitaminózt, gyakrabban fordult elő kísérbetegséggel együtt és inzulinkezelésnél (431). Az első életévben adott szokásosnál kissé nagyobb adag (2000 IU/nap) D-vitamin jelentős mértékben csökkentette az 1-es típusú diabétesz kialakulását! (432).

Ismert a GH és a  $Zn^{2+}$ , valamint a tesztoszteron és a  $Zn^{2+}$  kapcsolata is, (férfiakon valószínűleg ez utóbbi miatt magasabb a szérum  $Zn^{2+}$ -szint, mint a nőknél) (411, 433).

**5.3. Gyógyítás citoplazmatikus ionokkal**

5.3.1. Steady state állapotban korreláció áll fenn a három citoplazma alkotó között, az IC-ionok, az ATP- és a N-tartalom között (vö. 2.2.). Teljesen egyenértékűek-e a komponensek? Az ATP-képződés elősegítése (vö. 5.2.1. GIK), vagy az ATP-felhasználás megspórolása (vö. 5.1.2.) értelemszerűen elősegíti a regenerációs spirál (5. ábra) felfelé forgását, az anabolizmust. Másrészt azt is láttuk, hogy az energetikailag erősen ledált, malnutricióssal, de regenerálódó képes szervezetekben az egyoldalú fehérje táplálás (N-bevitel) nem segítette elő a regenerálódást, hanem instabil állapotot teremtett (vö. 3.1.). Mi történik malnutricióssal, leromlott szervezetben, ha önmagában IC-ionokat viszünk be? Rigaud anorexia nervosás pácienseken azt tapasztalta, hogy feltáplálás során az izmok teljesítménye előbb állt helyre, illetve nagyobb mértékben növekedett, mint az izomtömeg (434). Hasonló eredményre jutott előzőleg Russell (435) és Jeejeebhoy is (436). Russel közleményének (435) külön értéke, hogy mérte az egész test káliumtartalmát és nitrogéntartalmát is: miközben a N (TBN) csak 13%-kal nőtt, addig a  $K^+$  (TBK) 32%-kal! Jeejeebhoy (436) és Hill (437) szerint a feltáplálás két – egymástól jól elkülönülő – lépésben történik. Az első lépésben csupán a citoplazmatikus elektrolitok változnak a normalizálódás irányába, illetve növekszik a makroerg foszfátok koncentrációja, és ezt csak jóval később követi a citoplazma fehérjetartalmának a növekedése (438). Ezt a tézist messzemenően alátámasztják Bourdel-Marchasson NMR-vizsgálatai is (439). Feltáplálás során az izomerő előbb állt helyre, mint az izomtömeg, az intracelluláris elektrolitstátus és energetikai státus normalizálódása időben megelőzi a fehérjestátus normalizálódását! Ez



10. ábra. Reverzibilitás esetén az IC-ionok együttes adása triggerelheti a reparálódást a krónikus beteg sejtekben. A zöld nyíl a küszöbpotenciált, a narancsszínű nyíl az aktuális nyugalmi membránpotenciált reprezentálja. Elméletileg: ha a pacemaker-sejtekben csökken a citoplazmatikus ionok koncentrációja, vele együtt csökken a sejt N-tartalma és a nyugalmi membránpotenciál is – közelebb kerül a küszöbpotenciálhoz (10. A ábra). Változatlan sebességű spontán diasztolés depolarizálódás mellett a beteg gócban megnő a „firing” frekvencia és ennek következtében az ektópia kialakulásának a valószínűsége is. Ha ionpótlással sikerül a citoplazmatikus ionokat a góc sejtjeibe juttatni, ismét nő a nyugalmi membránpotenciál, csökken a „firing” frekvencia és az ektópia kialakulásának a valószínűsége (10. B ábra)

látszólag ellentmond mind a Wacker–Williams-tételnek (vö. 2.2.), mind az energiamegmaradás törvényének: a magyarázat az, hogy itt non-steady state állapotról van szó. Az itt keletkező energia valamiképpen visszatérülése a korábbi energia- és súlyvesztés során elveszetteknek. (Mindenesetre néhány súlycsoportos sportágban jól jöhet egy ilyen kis trükk!) Ezek a tények jól beilleszthetők Dorup és Clausen (134, 240, 347, 409, 411, 440–444), munkacsoportjának kutatásaiba, amennyiben a citoplazmatikus ionok ( $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ) hiányát teszik felelőssé első fokon a fehérjeszintézis csökkenéséért – így az elektrolitok visszapótlásával megnyílik az út a fehérjeszintézis felé. Az IGF-I-szint változása a szerzők szerint szorosan korrelál a három citoplazmatikus ion változásaival, bár Dorup megjegyzi, hogy nem az IGF-I az egyetlen hormon, amely a citoplazmatikus elektrolitszintek helyreállításáért felelős. A citoplazmatikus ionok között szinergista hatás áll fenn, ugyanakkor egyetlen IC-ion is lehet gyógyító hatású – amennyiben az a limitáló faktor, vagyis a többi IC-ion elegendő mennyiségben áll rendelkezésre. A gyermekgyógyászatban gyakran találták, hogy a limitáló faktor a  $Zn^{2+}$  (445, 446), de hasonló lehet a helyzet felnőtt korban is, pl. vegetáriánus diétában vagy a szegény néprétegek között, ugyanis a legfontosabb  $Zn^{2+}$ -forrás a hús (447). (Csak míg a gyermek elsősorban a növekedésben és a fejlődésben marad el, addig a felnőtt egészség-megőrző/regenerációs potenciálja csökken le.) Nagy irodalma van mind a  $K^+$ , mind a  $Mg^{2+}$  egészségvédő (értsd citoplazma-integritást védő!), egészség helyreállító hatásának (vö. 3.3.2. és 3.3.3.). Kevésbé ismert a foszfáterápia egészségvédő, anabolikus hatása, noha

az anabolikus hatás elválaszthatatlan a pozitív foszfát egyensúlytól (448) (vö. 5.2.). A fruktóz-1,6-difoszfát a GIK-hez hasonlóan az ATP-képzés potencirozásán keresztül hat, jelentős kardioprotektív hatással is rendelkezik (449, 450). A gyermekgyógyászok (a WHO szervezésében és ajánlásával) olyan módszert dolgoztak ki a malnutrició gyermekek feltáplálására, ami lényegében a négy IC-ion+teljes értékű fehérjebevitelén alapszik (451). A feltáplálás során a tejalapú tápszerhez fiziológias mennyiségű  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$  és réz sókat tartalmazó „electrolyte-mineral solution”-t adnak. (Az oldat tartalmaz ugyan rezet is, de korábban a réz szupplementációs klinikofarmakológiai vizsgálatok ellentmondások voltak.) Nem szükséges külön  $P_i$ -t adni, mert a tej kiváló foszfát forrás! (156). A feltáplálás kezdete után egy héttel jelentkeznek az étvágy első jelei! (451). Megjegyzendő, hogy a gyermekgyógyászatban kidolgozott módszer nem terjedt el a felnőttkori malnutrició betegségekre (pl. COPD, szívelégtelenség, traumás betegek stb.) gyógyításában, azt szinte kizárólag csak a diaréban szenvedő marasmusos, kwashiorkoros gyermekeknek adják.

Kedvelt kombináció a  $K^+$ - és  $Mg^{2+}$ - (aszparaginát) adása (284), de valamilyen orvosi babona miatt a  $K^+$  és  $Mg^{2+}$  szupplementációt sokan kizárólag a szív számára tartják fenn. E sorok írója 1993-ban 22 kardiológiai eset (aktív heterotóp ingerképzési zavarok, szívelégtelenség) kapcsán számolt be a négy IC-ion együttes adásával szerzett terápiás tapasztalataikról (138), majd 1997-ben a négyes ionkombináció kedvezőnek ítélt hatásáról alkoholelvonási szindrómára (244 eset) (452), valamint ascitissel járó alkoholos májzsugorban szenvedő (25

eset) és alkoholos polyneuropathiában szenvedő (21 eset) betegek (453). (Nem kontrollált vizsgálatok.)

Logikailag több módon lehet elősegíteni az eredeti ion/citoplazma miliő helyreállítását. A citoplazmatikus ionokkal történő gyógyítás hatékonysága nem feltétlenül marad el a többi módszer mögött (ha sikerül triggerelni a sejtregenerálódást, az anabolizmus felgyorsulhat), ugyanakkor nagyságrendileg kevesebb mellékhatásra lehet számítani a fiziológiás dózisz (RDA alatti) ion-szupplementációnál, mint a szintetikus gyógyszerek vagy az anabolikus hormonok adásánál. Ezen túl: az ion-szupplementációs kezelést kombinálni is lehet mind a gyógyszeres, mind a hormonális kezeléssel, az adjuváns kezelés azért is kívánatos, mert a citoplazmatikus ionok pótlása várhatóan csökkenti a szintetikus gyógyszerek mellékhatásait is (vö. 5.1.). Az IC-ion-szupplementáció ugyanúgy nem betegség specifikus, mint az anabolikus hormonok (pl. IGF-I) adása vagy a GIK terápia (122). Több mint egy évtizedre visszanyúló klinikai tapasztalataim szerint akkor lehet kombinált IC-ion terápiától szemmel látható eredményt várni, ha az LBM erősen lecsökkent, ugyanakkor a beteg étvágytalan. A terápia hatékonyságát a nagyfokú étvágy javulás jelzi vissza, ami gyakran már 24-72 órán belül bekövetkezik (210). Az étvágy fokozódása jelezheti az anabolizmus megindulását (5. ábra). Ez nem jelenti azt, hogy túlsúlyos betegeknél kontraindikált lenne az adásuk, minthogy 2-es típusú diabéteszben is gyakori a citoplazma megfogvatkozása, ami éppen az inzulinrezisztencia egyik oka – az ételeket úgy kell összeválogatni, hogy az állati fehérjében gazdag, kalóriában szegény legyen (vö. 5.2.1.). Mindazonáltal kívánatos a négyes ionkombinációval végzett mielőbbi kontrollált, objektív klinikai vizsgálatok elvégzése.

## Konklúziók

Az IC-ionokat kémiai energiával halmozza fel a sejt a citoplazmában, ahol közvetlenül befolyásolják, sokszor irányítják az enzimek működését, így az ionok a second messenger szerepét is játszhatják. Az IC-ionok koncentrációja (steady state állapotban) arányos a citoplazma ATP- és N-koncentrációjával. (Ez a megállapítás kiegyenlített, fiziológiás hormonszintek mellett értendő, minthogy a citoplazma összetételét a hormonok jelentősen modifikálhatják.) Az IC-ionok/ATP/N aránytalansága esetén (non-steady state állapotban) az anyagcsere-folyamatok a kiegyenlítődsé irányában zajlanak: ha a „spirál lefelé pörög” akkor katabolizmusról, ha felfelé, akkor anabolizmusról beszélünk (4. és 5. ábra). A szerző egy nagyon leegyszerűsített citoplazma-modellt konstruált, amelynek segítségével értelmezhetőek voltak egyes, a klinikumban jelenleg is használt gyógyítási stratégiák, illetve új gyógyítási stratégiák dolgozhatók ki. A sejtek egész élete az ionok elektrokémiai gradiensének a membránokon keresztüli kiegyenlítődsé (454), és az ettől elválaszthatatlan citoplazma-állomány csökkenés elleni harc jegyében zajlik. Az öregedéssel (194) és a betegségek túlnyomó hányadánál a szervezet citoplazma-állománya megkevesbedik. A citoplazma megkevesbedése (amivel együtt jár az EC-ionok citoplazmatikus térnyerése is), sohasem teljesen homogén a szervezetben. Jelentős mértékben meghatározza a klinikai képet, hogy az egyes sejtek, szövetek, szervek milyen mértékben vesznek részt a patogén folyamatokban (197). A gyógyítás célja jelenleg (a génsebészet előtti érában) leginkább az életkornak megfelelő eredeti, genetikailag kódolt ionviszonyok helyreállítására való törekvés lehet.

### Rövidítések

ACE: Angiotenzin konvertáló enzim; ADH: anti-diuretikus hormon; ADP: adenoszindifoszfát; ANP/ANF: atrial natriuretic peptid/faktor; ARB: Angiotenzin Receptor Blokkoló; ATP: adenoszintrifoszfát; BCM: Body Cell Mass; BMI: Body Mass Index; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (magyarul: KALB); CrP: Kreatin foszfát; DNS: dezoxiribonukleinsav; EC: extracelluláris; EC-ionok: azon ionok, amelyeknek az elektrokémiai gradiens a citoszol irányába mutat, vagyis koncentrációjuk nagyobb extracellulárisan, mint intracellulárisan. Ezen ionok egy része (pl.  $Ca^{2+}$ ) az intracellulárisan (de extracitoplazmatikusan!) elhelyezkedő sejtorganelumokban halmozódik.; FFM: Fat-Free Mass; GH: Growth Hormone; GIK: glükóz-inzulin-kálium; G-6-P: glükóz-6-foszfát; IC: intracelluláris; IC-ionok: a szerző a „citoplazmatikus” vagy „sejtépítő” vagy „citoplazma-építő” vagy „anabolikus ionok” szinonímjaként használja a kifejezést; IGF-I: Insulin-like Growth Factor I; IGF-II: Insulin-like Growth Factor II; IGFBP: Insulin-like Growth Factor Binding Protein; LBM: Lean Body Mass; N: nitrogén;  $Na_c$ : kicserélhető nátrium (pool); NCX:  $Na^+/Ca^{2+}$ -csere mechanizmus; NMR: Nuclear Magnetic Resonance (image);  $P_i$ : anorganikus foszfát(ok); PEM: Protein-Energy Malnutrition (fehérje- és energiahányos alultápláltság); RDA: Recommended Dietary Allowance (WHO által megállapított, ajánlott napi bevétel valamilyen tápanyagból); RNS: ribonukleinsav; Se: szérum; SERCA: sarcoplasmaticum reticulum Ca-pumpa; SIADH: Syndrome of Inappropriate ADH (helytelenül és szükségtelenül) sok ADH-képződés; SR: sarcoplasmaticum reticulum; TBK: Total Body Kalium; TBN: Total Body Nitrogen; TBW: Total Body Water; vö.: vesd össze!; WHO: World Health Organisation

## Irodalom

1. Heaton FW. Role of magnesium in enzyme systems. *Metal Ions Biol Syst* 1990; 26: 119–133.
2. Maguire ME. Magnesium transporters: properties, regulation and structure. *Front Biosci* 2006; 11: 3149–63.
3. Maguire ME, Cowan JA. Magnesium chemistry and biochemistry. *Biometals* 2002; 15: 203–210.
4. Cunningham JN Jr, Carter NW, Rector FC Jr, et al. Resting transmembrane potential difference of skeletal muscle in normal subjects and severely ill patients. *J Clin Invest* 1971; 50: 49–59.
5. Romani, AMP and Maguire, ME. Hormonal regulation of  $Mg^{2+}$  transport and homeostasis in eukaryotic cells. *Biometals* 2002; 15: 271–283.
6. Lüthi D, Günzel D, McGuigan JAS.  $Mg$ -ATP binding: Its modification by spermine, the relevance to cytosolic  $Mg^{2+}$  buffering, changes in the intracellular ionized  $Mg^{2+}$  concentration and the estimation of  $Mg^{2+}$  by  $^{31}P$ -NMR. *Exp Physiol* 1999; 84: 231–252.
7. Wacker WEC, Williams RJP. Magnesium/calcium balances and steady states of biological systems. *J Theoret Biol* 1968; 20: 65–78.
8. Johnson JP, Green S, Schwartz JH. Two modes of phosphate transport by turtle urinary bladder. *Am J Physiol* 1980; 238: F31–36.
9. Mure H, Hernando N, Forster I, et al. Proximal tubular phosphate reabsorption: Molecular mechanisms. *Physiol Rev* 2000; 80: 1373–1409.
10. Gyulai L, Roth Z, Leigh JS, et al. Bioenergetic studies of mitochondrial oxidative phosphorylation using  $^{31}P$  phosphorus NMR. *J Biol Chem* 1985; 260: 3947–54.
11. Floege J, Ketteler M. Vascular calcification in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (Suppl 5): v59–v66.
12. Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone levels predict coronary heart disease: the Tromsø Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004; 11: 69–74.
13. Narang R, Ridout D, Nonis C, et al. Serum calcium, phosphorus and albumin levels in relation to the angiographic severity of coronary artery disease. *Int J Cardiol* 1997; 60: 73–9.
14. Rasouli M, Kiasari AM. Serum calcium and phosphorus associated with the occurrence and severity of angiographically documented coronary heart disease, possibly through correlation with atherogenic (apo)lipoproteins. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 43–50.
15. Rostand SG, Drüeke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 56: 383–392.
16. Crook M. Phosphate: an abnormal anion? *Br J Hosp Med* 1994; 52: 200–203.
17. Walsh CT, Sandstead AS, Prasad AS, et al. Zinc: health effects and research priorities for the 1990s. *Environ Health Perspect* 1994; 102 (Suppl 2): 5–46.
18. Rasmussen H, Barret P, Smallwood J, et al. Calcium ion as intracellular messenger and cellular toxin. *Environ Health Perspect* 1990; 81: 17–25.
19. Ingwall JS, Weiss RG. Is the failing heart energy starved? On using chemical energy to support cardiac function. *Circ Res* 2004; 95: 135–145.
20. Kass DA, Bronzwaer JGF, Paulus WJ. What mechanisms underlie diastolic dysfunction in heart failure? *Circ Res* 2004; 94: 1533–1542.
21. Bers DM, Despa S. Cardiac myocytes  $Ca^{2+}$  and  $Na^{+}$  regulation in normal and failing hearts. *J Pharmacol Sci* 2006; 100: 315–322.
22. Bombardini T. Myocardial contractility in the echo lab: molecular, cellular and pathophysiological basis. *Cardiovasc Ultrasound* 2005; 3: 27.
23. Despa S, Islam MA, Weber CR, et al. Intracellular  $Na^{+}$  concentration is elevated in heart failure but  $Na/K$  pump function is unchanged. *Circulation* 2002; 105: 2543–2548.
24. Ventura-Clapier R, Garnier A, Veksler V. Energy metabolism in heart failure. *J Physiol* 2004; 555 (Pt 1): 1–13.
25. Vassalle M, Lin CI. Calcium overload and cardiac function. *J Biomed Sci* 2004; 11: 542–65.
26. McDonough AA, Velotta JB, Swinger RHG, et al. The cardiac sodium pump: structure and function. *Basic Resw Cardiol* 2002; 97 (Suppl 1): I19–I24.
27. Buttgerit F, Brand MD. A hierarchy of ATP-consuming processes in mammalian cells. *Biochem J* 1995; 312: 163–167.
28. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525–533.
29. Ahmed A, Rich MW, Love TE, et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J* 2006; 27: 178–186.
30. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure. The Ancillary Digitalis Investigation Group Trial. *Circulation* 2006; 114: 397–403.
31. Golden MH. The nature of nutritional deficiency in relation to growth failure and poverty. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1991; 374: 95–110.
32. Hume JR, Duan D, Collier ML, et al. Anion Transport in Heart. *Physiol Rev* 2000; 80: 31–81.
33. Akar JG, Everett TH, Ho R, et al. Intracellular chloride accumulation and subcellular elemental distribution during atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 107: 1810–1815.
34. Wachman A, Berstein DS. Diet and osteoporosis. *Lancet* 1968; I: 958–959.
35. Reipschläger A, Ger A, Ouml P, et al. Metabolic depression during environmental stress: The role of extracellular versus intracellular pH in *Sipunculus nudus*. *J Experiment Biol* 1996; 199: 1801–1807.
36. Pörtner HO, Bock C, Reipschläger A. Modulation of the cost of pH<sub>i</sub> regulation during metabolic depression: A  $^{31}P$ -NMR study in invertebrate (*Sipunculus nudus*) isolated muscle. *J Experiment Biol* 2000; 203: 2417–2428.
37. Klöckner U, Isenberg G. Calcium channel current of vascular smooth muscle cells: extracellular protons modulate gating and single channel conductance. *J Gen Physiol* 1994; 103: 665–678.
38. Orchard CH, Kentish JC. Effects of changes of pH on the contractile function of cardiac muscle. *Am J Physiol – Cell Physiol* 1990; 27: C967–C981.
39. Laffey JG, Kavanagh BP. Hypocapnia. *N Engl J Med* 2002; 347: 43–53.
40. Macefield G, Burke D. Paraesthesiae and tetany induced by voluntary hyperventilation: increased excitability of human cutaneous and motor axons. *Brain* 1991; 114: 527–540.
41. Stenkamp K, Palva JM, Uusisaari M, et al. Enhanced temporal stability of cholinergic hippocampal gamma oscillation following respiratory alkalosis in vitro. *J Neurophysiol* 2001; 85: 2063–2069.
42. Tenney SM, Lamb TW. Physiological consequences of hypoventilation and hyperventilation. In: *Handbook of Physiology, American Physiological Society, Washington, D.C.: WO. Fenn and H. Rhan; 1964. Sect. 3: Respiration (vol 1), Chapter 37.*
43. Heusch G, Schulz R. Features of short term myocardial hibernation. *Mol Cell Biochem* 1998; 186: 185–193.
44. Fallavollita JA, Malm BJ, Canty JM Jr. Hibernating myocardium retains metabolic and contractile reserve despite regional reductions in flow, function, and oxygen consumption at rest. *Circ Res* 2003; 92: 48–55.
45. Laffey JG, Tanaka M, Engelberts D, et al. Therapeutic hypercapnia reduces pulmonary and systemic injury following in vivo lung reperfusion. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2287–2294.
46. Suga H, Hisano R, Goto Y, et al. Effect of positive inotropic agents on the relation between oxygen consumption and sys-

- tolic pressure volume area in canine left ventricle. *Circ Res* 1983; 53: 306–318.
47. Staubli M, Bigger K, Kammer P, et al. Mechanisms of the haematological changes induced by hyperventilation. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1988; 58: 233–238.
  48. Batlle DC. Cytosolic free calcium regulation in response to acute changes in intracellular pH in vascular smooth muscle. *Am J Physiol – Cell Physiol* 1993; 33: C932–C943.
  49. Nishio K, Suzuki Y, Takeshita K, et al. Effects of hypercapnia and hypocapnia on (Ca<sup>2+</sup>)<sub>i</sub> mobilization in human pulmonary artery endothelial cells. *J Appl Physiol* 2001; 90: 2094–2100.
  50. Valles P, Wysocki J, Salabat MR, et al. Angiotensin II increases H<sup>+</sup>-ATPase B1 subunit expression in medullary collecting duct. *Hypertension* 2005; 45 (part 2): 818–823.
  51. Geibel JP. Role of potassium in acid secretion. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5259–5265.
  52. Csaba G, Kadar M. The effect of sympaticomimetic agents on carbohydrate metabolism of planaria. *Acta Physiol Acad Sci Hung* 1979; 53: 323–326.
  53. Wakabayashi I, Mashui H, Groschner K. Intracellular alkalization augments α<sub>1</sub>-adrenoceptor-mediated vasoconstriction by promotion of Ca<sup>2+</sup> entry through the non-L-type Ca<sup>2+</sup> channels. *Eur J Pharmacol* 2001; 428: 251–259.
  54. Low JM, Gin T, Lee TW, et al. Effect of respiratory acidosis et alkalosis on plasma catecholamine concentrations in anaesthetized man. *Clin Sci (Lond)* 1993; 84: 69–72.
  55. Tenney SM. The effect of carbon dioxide on neurohumoral and endocrine mechanisms. *Anesthesiology* 1960; 21: 674–685.
  56. Kusakari Y, Hingo K, Kawai M, et al. The mechanism of increasing Ca<sup>2+</sup> responsiveness by alpha<sub>1</sub>-adrenoceptor stimulation in rat ventricular myocytes. *Jpn J Physiol* 2002; 52: 531–539.
  57. Schuhmann K, Voelker C, Hofer GF, et al. Essential role of the beta subunit in modulation of C-class L-type Ca<sup>2+</sup> channels by intracellular pH. *FEBS Lett* 1997; 408: 75–80.
  58. Gambassi G, Spurgeon HA, Lakatta EG, et al. Different effect of alpha- and beta-adrenergic stimulation on cytosolic pH and myofilament responsiveness to Ca<sup>2+</sup> in cardiac myocytes. *Circ Res* 1992; 71: 870–882.
  59. Elliott A, Lau KR, Brown PD. The effects of Na<sup>+</sup> replacement on intracellular pH and (Ca<sup>2+</sup>)<sub>i</sub> in rabbit salivary gland acinar cells. *J Physiol* 1991; 444: 419–439.
  60. Shibuya I, Utsunomiya K, Toyohira Y, et al. Regulation of catecholamine synthesis by leptin. *Ann NY Acad Sci* 2002; 971: 522–527.
  61. Mitch WE, Medina R, Griebler S, et al. Metabolic acidosis stimulates muscle protein degradation by activating the adenosine triphosphate-dependent pathway involving ubiquitin and proteasomes. *J Clin Invest* 1994; 93: 2127–33.
  62. Hagberg JM, Hickson RC, McLane JA, et al. Disappearance of noradrenaline from the circulation following strenuous exercise. *J Appl Physiol* 1979; 47: 1311–1314.
  63. Sikter A, Frecska E, Braun IM, Rihmer Z. The role of hyperventilation – hypocapnia in the pathomechanism of panic disorder. *Rev Bras Psiquiatr* 2007; (közlésre elfogadott cikk)
  64. Weinberg ED. Cellular iron metabolism in health and disease. *Drug Metab Rev* 1990; 22: 531–79.
  65. Hegde N, Rich MW, Gayomali C. The cardiomyopathy of iron deficiency. *Tex Heart Inst J* 2006; 33: 340–344.
  66. Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, et al. Physiology and pathophysiology of iron cardiomyopathy in thalassemia. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1054: 386–395.
  67. Baranano DE, Wlosker H, Bae BI, et al. A mammalian iron ATPase induced by iron. *J Biol Chem* 2000; 275: 15166–15173.
  68. Sullivan JL. Iron and the sex difference in heart disease risk. *Lancet* 1981; 1: 1293–4.
  69. Fleming DJ, Tucker KL, Jackes PF, et al. Dietary factors associated with the risk of high iron stores in the elderly Framingham Heart Study cohort. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 1375–84.
  70. Bolli R, Patel BS, Jeroudi MO, et al. Iron-mediated radical reactions upon reperfusion contribute to myocardial „stunning”. *Am J Physiol, Heart Circ Physiol* 1990; 28: H1901–H1911.
  71. Salonen JT, Nyssonen K, Korpela H, et al. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation* 1992; 86: 803–811.
  72. Wu F, Altura BT, Gao J, et al. Ferrylmyoglobin formation induced by acute magnesium deficiency in perfused rat heart causes cardiac failure. *Biochim Biophys Acta* 1994; 158–164.
  73. Sempos CT, Looker AC, Gillum RF, et al. Body iron stores and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1994; 330: 1119–1124.
  74. Reuben A. Alcohol and the liver. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 263–271.
  75. Fuentealba IC, Aburto EM. Animal models of copper-associated liver disease. *Comp Hepatol* 2003; 2: 5.
  76. Klevay LM. Iron overload can induce mild copper deficiency. *J Trace Elem Med Biol* 2001; 14: 237–240.
  77. Wang T, Guo Z. Copper in medicine: Homeostasis, chelation therapy and antitumor drug design. *Curr Med Chem* 2006; 13: 525–537.
  78. Klevay LM. Cardiovascular disease from copper deficiency – A history. *J Nutr* 2000; 130: 489S–492S.
  79. Hirase N, Sadamura S, Yufu Y, et al. Anemia and neutropenia in a case of copper deficiency: role of copper in normal hematopoiesis. *Acta Haematol* 1992; 87: 195–197.
  80. Jones AA, DiSilvestro RA, Coleman M, et al. Copper supplementation of adult men: effects on blood copper enzyme activities and indications of cardiovascular disease risk. *Metabolism* 1997; 46: 1380–1383.
  81. Cashman KD, Baker A, Ginty F, et al. No effect of copper supplementation on biochemical markers of bone metabolism in healthy young adult females despite apparently improved copper status. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55: 525–531.
  82. Araya M, Olivares M, Pizarro F, et al. Supplementing copper at the upper level of the adult dietary recommended intake induces detestable but transient changes in healthy adults. *J Nutr* 2005; 135: 2367–2371.
  83. Uauy R. Essentiality of copper in humans. *Am J Clin Nutr* 1998; 67 (Suppl): 952S–959S.
  84. Pena MMO, Lee J, Thiele DJ. A delicate balance: Homeostatic copper uptake and distribution. *J Nutr* 1999; 129: 1251–1260.
  85. Wellinghausen N, Martin M, Rink L. Zinc inhibits interleukin-1-dependent T cell stimulation. *Eur J Immunol* 1997; 27: 2529–35.
  86. Murray KF, Lam D, Kowdley KV. Current and future therapy in haemochromatosis and Wilson's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 2239–2251.
  87. Prohaska, JR, Gybina AA. Intracellular copper transport in mammals. *J Nutr* 2004; 134: 1003–1006.
  88. Powell SR, Hall D, Aiuto L, et al. Zinc improves postischemic recovery of isolated rat heart through inhibition of oxidative stress. *Am J Physiol* 1994; 266 (6 Pt 2): H2497–250.
  89. Powell SR, Gurzenda EM, Wingertzahn MA, et al. Promotion of copper excretion from the isolated rat heart attenuates post-ischemic cardiac oxidative injury. *Am J Physiol* 1999; 277 (3 Pt 2): H956–H962.
  90. Powell S, Saltman P, Uretzky G, et al. The effect of zinc on reperfusion arrhythmias in the isolated perfused rat heart. *Free Radic Biol Med* 1990; 8: 33–46.
  91. Hardman B, Michalczyk A, Greenough M, et al. Hormonal regulation of the Menkes and Wilson copper transporting ATPases in human placental Jeg–3 cells. *Biochem J* 2007; 402: 241–250.
  92. Di Carlo SE, Collins HL. *Advanc Physiol Edu* 2001; 25: 70–71.
  93. Schwartzmann HJ. Herzglycoside als Hemmstoffe in den aktiven Kalium und Natrium Transport durch die Erythrocyten membran. *Helv Physiol Pharmacol Acta* 1953; 11: 346.
  94. Flear CTG, Singh CM. Hyponatraemia and sick cells. *Brit J Anaesth* 1973; 45: 976–994.
  95. Bilbrey GL, Herbin L, Carter NW, et al. Skeletal muscle resting membrane potential in potassium deficiency. *J Clin Invest* 1973; 52: 3011–3018.
  96. Editorial: Sick cells and hyponatraemia. *Lancet* 1974; i: 342–343.
  97. Elkinton JR, editorial. Hyponatremia: clinical state or biochemical sign? *Circulation* 1956; 14: 1027–1034.
  98. Saeed BO, Beaumont D, Handley GH, et al. Severe hyponatremia: investigation and management in a district general hospital. *J Clin Pathol* 2002; 55: 893–896.
  99. Editorial: Hyponatraemia. *Lancet* 1976; i: 1334–1335.

100. Cronin RE, Ferguson ER, Shannon WA, et al. Skeletal muscle injury after magnesium depletion in the dog. *Am J Physiol* 1982; 243: F113–F120.
101. Fuller TJ, Carter NW, Barcenas C, et al. Reversible changes of the muscle cell in experimental phosphorus deficiency. *J Clin Invest* 1976; 57: 1019–1024.
102. Quamme GA. Renal magnesium handling: New insight in understanding old problems. *Kidney Int* 1997; 52: 1180–1195.
103. Heggtveit HA, Herman L, Mishra RK. Cardiac necrosis and calcification in experimental magnesium deficiency. *Am J Pathol* 1964; 45: 757–782.
104. Burguera M, Burguera JL, Alarcon OM, et al. Concentration changes of electrolytes in serum of chronic chagasic myocardopathic patients. Sodium, potassium, chloride, calcium, inorganic phosphorus and magnesium. *J Trace Elem Electrol Health Dis* 1992; 6: 91–97.
105. Schwartz WB, Bennett W, Curelop S and Bartter FC. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1957; 23: 529–542.
106. Anderson RJ, Chung H–M, Kluge R, et al. Hyponatremia: A prospective analysis of its epidemiology and the pathogenic role of vasopressin. *Ann Intern Med* 1985; 102: 164–168.
107. Thomas TH, Morgan DB, Swaminathan R, et al. Severe hyponatremia. A study of 17 patients. *Lancet* 1978; 25: 1 (8065): 621–624.
108. Graber M, Corish D. The electrolytes in hyponatremia. *Amer J Kidney Dis* 1991; 18: 527–545.
109. Galla JH. Metabolic alkalosis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 369–375.
110. Tannen RL. Effect of potassium on renal acidification and acid–base homeostasis. *Semin Nephrol* 1987; 7: 263–273.
111. Zaloga GP, Chernow B. Hypocalcemia in critical illness. *JAMA* 1986; 256: 1924–1929.
112. Ryzen E, Nelson TA, Rude RK. Low blood mononuclear cell magnesium content and hypocalcemia in normomagnesemic patients. *West J Med* 1987; 147: 549–553.
113. Rude RK, Oldham SB, Singer FR. Functional hypoparathyroidism and parathyroid hormone end–organ resistance in human magnesium deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1976; 5: 209–224.
114. Wiegmann T, Kaye M. Hypomagnesemic hypocalcemia. Early serum calcium and late parathyroid increase with magnesium therapy. *Arch Int Med* 1977; 137: 953–955.
115. Nguyen MK, Kurtz I. Role of potassium in hypokalemia-induced hyponatremia: lessons learned from the Edelman equation. *Clin Exp Nephrol* 2004; 8: 98–102.
116. Edelman IS, Leibman J, O’Meara MP, et al. Interrelations between serum sodium concentration, serum osmolality and total exchangeable sodium, total exchangeable potassium and total body water. *J Clin Invest* 1958; 37: 1236–1256.
117. Sunit S. Hyponatremia in hospitalized critically ill children. *Current concepts. Indian J Pediatr* 2004; 71: 803–807.
118. Clayton JA, Le Jeune IR, Hall IP. Severe hyponatremia in medical in–patients: aetiology, assessment and outcome. *Q J Med* 2006; 99: 505–511.
119. Edelman IS. The pathogenesis of hyponatremia, physiologic et therapeutic implications. *Metabolism* 1956; 5: 500–507.
120. Laragh JH. The effect of potassium chlorid on hyponatremia. *J Clin Invest* 1954; 33: 807–818.
121. Sodi–Pallarés D, Testelli MR, Fishleder BL, et al. Effects of an intravenous infusion of a potassium–glucose–insulin solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. A preliminary clinical report. *Amer J Cardiol* 1962; 9: 166–181.
122. Langley J, Adams G. Insulin-based regimens decrease mortality rates in critically ill patients: a systemic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23: 184–192.
123. Dyckner T, Wester PO. Effects of magnesium infusions in diuretic induced hyponatremia. *Lancet* 1981; i: 585–586.
124. Arieff AI. Management of hyponatremia. *BMJ* 1993; 307: 305–308.
125. Rabinstein AA. Vasopressin antagonism: Potential impact on neurologic disease. *Clin Neuropharmacol* 2006; 29: 87–93.
126. Moore FD, Oleson KH, McMurray JD, et al. The body cell mass and its supporting environment. Body composition in health and disease. Philadelphia, PA: Saunders; 1963.
127. Kerpel–Frónius Ö. A kálium–anyagcsere zavarai. In: Folyadék és elektrolyt–háztartás. Budapest: Medicina; 1969; p. 66–72.
128. Wang Z, St. Onge MP, Lecumberry P, et al. Body cell mass: model development and validation at the cellular level of body composition. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286: E123–8.
129. Gallagher D, Belmontr D, Deurenberg P, et al. Organ–tissue mass measurement allows modeling of REE and metabolically active tissue mass. *Am J Physiol* 1998; 275: E: 249–E258.
130. Dempsey DT, Crosby LO, Lusk E, et al. Total body water and total body potassium in anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 260–269.
131. Knochel JP, Bilbrey GL, Fuller TJ, et al. The muscle cell in chronic alcoholism. The possible role of phosphate depletion in alcoholic myopathy. *Ann N Y Acad Sci* 1975; 252: 274–286.
132. Whang R, Whang DD, Ryan MP. Refractory potassium repletion. A consequence of magnesium deficiency. *Arch Intern Med* 1992; 152: 40–45.
133. Whang R, Whang DD. Mechanism by which magnesium modulates intracellular potassium. *J Am Coll Nutrition* 1990; 9: 84–85.
134. Dorup I, Skajaa K, Clausen T, et al. Reduced concentrations of potassium, magnesium, and sodium–potassium pumps in human skeletal muscle during treatment with diuretics. *BMJ* 1988; 296: 455–458.
135. Prasad AS, Rabbani P, Abbasii A, et al. Experimental zinc deficiency in humans. *Ann Intern Med* 1978; 89: 483–490.
136. Iseri LT, Alexander LC, McCaughey RS, et al. Water and electrolyte content of cardiac and skeletal muscle in heart failure and myocardial infarction. *Am Heart J* 1952; 43: 215–222.
137. Sikter A: Eljárás gyógyszerkészítmény előállítására. (Találmányi bejelentés.) Országos Találmányi Hivatal. 1990. május 10. Ügyiratszám: 2980/90 Lajstromszám: 207800
138. Sikter A, Buza T, Rodics K. Az „intracelluláris ionok” együttes adásának hatása szívélgtelenségben és szívritmuszavarokban. MKT Tudományos Ülése, Balatonfüred, 1993. május 13–15.
139. Golden MH, Golden BE. Effect of zinc supplementation on the dietary intake, rate of weight gain, and energy cost of tissue deposition in children recovering from severe malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 900–908.
140. Golden BE, Golden MH. Effect of zinc on lean tissue synthesis during recovery from malnutrition. *Eur J Clin Nutr* 1992; 46: 697–706.
141. Weinsier RL. Fasting – a review with emphasis on electrolytes. *Am J Med* 1971; 50: 233–240.
142. Rigaud D, Hassid J, Meuleman A, et al. A paradoxical increase in resting energy expenditure in malnourished patients near death: the king penguin syndrome. *Am J Clin Nutrition* 2000; 72: 355–360.
143. Keys A, Brozek J, Henschel A, et al. The biology of human starvation. Minneapolis, MN: University of Minnesota Press, 1950.
144. Guarnieri G, Antonione R, Biolo G. Mechanisms of malnutrition in uremia. *J Ren Nutr* 2003; 13: 153–7.
145. Farber E. ATP and cell integrity. *Fed Proc* 1973; 32: 1534–1539.
146. Knochel JP. The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia. *Arch Int Med* 1977; 137: 203–220.
147. Gaasbeek A, Meinders AE. Hypophosphatemia: An update on its etiology and treatment. *Am J Med* 2005; 118: 1094–1101.
148. Hoffer LJ. Clinical nutrition: 1. Protein–energy malnutrition in the inpatient. *CMAJ* 2001; 165: 1345–1349.
149. Grinspoon S, Miller K, Coyle C, et al. Severity of osteopenia in estrogen-deficient women with anorexia nervosa and hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2049–2055.
150. Newsholme EA, Crabtree B. Substrate cycles in metabolic regulation and in heat generation. *Biochem Soc Symp* 1976; (41): 61–109.
151. Biolo G, Fleming RY, Maggi SP, et al. Transmembrane transport and intracellular kinetics of amino acids in human skeletal muscle. *Am J Physiol* 1995; 268 (1 Pt 1): E75–E84.
152. Silvis SE, Paragas PD Jr. Paresthesias, weakness, seizures and hypophosphatemia in patients receiving hyperalimentation. *Gast-*

- roneterology 1972; 62: 513–520.
153. Weinsier RL, Krumdieck CL. Death resulting from overzealous total parenteral nutrition: the refeeding syndrome revisited. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 393–399.
  154. McClave SA, Snider HL, Spain DA. Preoperative issues in clinical nutrition. *Chest* 1999; 115 (5 Suppl): 64S–70S.
  155. Baquerizo A, Anselmo D, Shackleton C, et al. Phosphorus as an early predictive factor in patients with acute liver failure. *Transplantation* 2003; 75: 207–214.
  156. Haglin A. Hypophosphataemia in anorexia nervosa. *Postgrad Med J* 2001; 77: 305–311.
  157. Henry Y, Gueguen, Rérat A. Influence of the level of dietary phosphorus on the voluntary intake of energy and metabolic utilization of nutrients in the growing rat. *Br J Nutr* 1979; 42: 127–137.
  158. Storm TL. Severe hypophosphataemia during recovery from acute respiratory acidosis. *BMJ (Clin Res Edit)* 1984; 289: 456–457.
  159. Matz R. Parallels between treated uncontrolled diabetes and the refeeding syndrome with emphasis on fluid and electrolyte abnormalities. *Diabetes Care* 1994; 17: 1209–1213.
  160. Bohannon NJ. Large phosphate shifts with treatment for hyperglycaemia. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1423–1425.
  161. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, et al. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2004; 89: 188–194.
  162. Zipf WB, Bacon GE, Spencer ML, et al. Hypocalcemia, hypomagnesemia, and transient hypoparathyroidism during therapy with potassium phosphate in diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1979; 2: 265–268.
  163. Matz R. Management of the hyperosmolar hyperglycemic syndrome. *Am Fam Physician* 1999; 60: 1468–1476.
  164. Faure P, Corticelli P, Richard MJ, et al. Lipid peroxidation and trace element status in diabetic ketotic patients: Influence of insulin therapy. *Clin Chem* 1993; 39: 789–793.
  165. Cartwright MM. The metabolic response to stress: a case of complex nutrition support management. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2004; 16: 467–87.
  166. Poldeman KH, Peerdema SM, Girbes AR. Hypophosphatemia and hypomagnesemia induced by cooling in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 2001; 94: 697–705.
  167. Poldeman KH, Girbes AR. Severe electrolyte disorders following cardiac surgery: a prospective controlled observational study. *Crit Care* 2004; 8: R459–R466.
  168. Buell JF, Berger AC, Plotkin JS, et al. The clinical implications of hypophosphatemia following major hepatic resection or cryosurgery. *Arch Surg* 1998; 133: 757–761.
  169. Lennquist S, Lindell B, Nordstrom H, et al. Hypophosphatemia in severe burns. A prospective study. *Acta Chir Scand* 1979; 145: 1–6.
  170. Loven L, Larsson L, Nordstrom H, et al. Serum phosphate and 2,3-diphosphoglycerate in severe burned patients after phosphate supplementation. *J Trauma* 1986; 26: 348–352.
  171. Zazzo JF, Troche G, Ruel P, et al. High incidence of hypophosphatemia in surgical intensive care patients: efficacy of phosphorus therapy on myocardial function. *Intensive Care Med* 1995; 21: 826–31.
  172. Muth L. Hospital experience of total parenteral nutrition with 3-litre containers (big bags). *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1985; 82: 76–80.
  173. Gould L, Reddy CV, Swammy CR, et al. Decline of serum phosphorus in acute myocardial infarction. *Angiology* 1979; 30: 219–222.
  174. Halkin A, Roth A, Lurie I, et al. Pause-dependent torsade de pointes acute myocardial infarction: a variant of the acquired long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1168–1174.
  175. Tomcsanyi J, Somloi M, Vecsey T. Pause-dependent Torsade de Pointes following acute myocardial infarction. *Orv Hetil* 2003; 144: 1489–1491.
  176. Vaidyanathan D, Venkatesan S, Ramadesikan VK. Serum phosphate in acute myocardial infarction. *Indian J Physiol Pharmacol* 2000; 4: 225–228.
  177. Sankaran RT, Mattana J, Pollack S, et al. Laboratory abnormalities in patients with bacterial pneumonia. *Chest* 1997; 111: 595–600.
  178. Beisel WR. Herman Award Lecture, 1995: infection-induced malnutrition from cholera to cytokines. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 813–819.
  179. Rasmussen A, Segel E, Hesso I, et al. Reduced function of neutrophils during routine postoperative glucose infusion. *Acta Chir Scand* 1988; 154: 429–433.
  180. Kiersztejn M, Chervu I, Smogorzewski M, et al. On the mechanisms of impaired phagocytosis in phosphate depletion. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2: 1484–9.
  181. Shor R, Halabe A, Rishver S, et al. Severe hypophosphatemia in sepsis as a mortality predictor. *Ann Clin Lab Sci* 2006; 36: 67–72.
  182. Bollaert PE, Levy B, Nace L, et al. Hemodynamic and metabolic effects of rapid correction of hypophosphatemia in patients with septic shock. *Chest* 1995; 107: 1698–1701.
  183. Brown GR, Greenwood JK. Drug- and nutrition-induced hypophosphatemia: mechanisms and relevance in the critically ill. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 626–632.
  184. Fourth International Study of Infarct Survival: protocol for a large simple study of the effects of oral mononitrate, of oral captopril, and of intravenous magnesium. ISIS-4 collaborative group. *Am J Cardiol* 1991; 68: 87D–100D.
  185. Seelig MS. Magnesium deficiency in the pathogenesis of disease. Early roots of cardiovascular, skeletal and renal abnormalities. Goldwater Memorial Hospital, New York University Medical Center, N. Y. 1980.
  186. He FJ, MacGregor GA. Fortnightly review: Beneficial effects of potassium. *BMJ* 2001; 323: 497–501.
  187. Dagny C, Sabboh H, Rémésy C, et al. Protective effects of high dietary potassium: nutritional and metabolic aspects. *J Nutr* 2004; 134: 2903–2906.
  188. Bhatnagar S, Natchu UCM. Zinc in child health and disease. *Indian J Pediatr* 2004; 71: 991–995.
  189. Faure P, Benhamou PY, Perad A, et al. Lipid peroxidation in insulin-dependent diabetic patients with early retina degenerative lesions: effects of an oral zinc supplementation. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49: 282–288.
  190. Roussel AM, Kerkeni A, Zouari N, et al. Antioxidant effect of zinc supplementation in Tunisian with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr* 2003; 22: 316–321.
  191. Sejersted OM, Sjogaard G. Dynamics and consequences of potassium shifts in skeletal muscle and heart during exercise. *Physiol Rev* 2000; 80: 1411–1481.
  192. Anker SD, Coats AJS. Cardiac cachexia. A Syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrine activation. *Chest* 1999; 115: 836–847.
  193. Suominen H. Muscle training for bone strength. *Aging Clin Exp Res* 2006; 18: 85–93.
  194. Kyle UG, Genton L, Karsegard L, et al. Age-related differences in fat-free mass, skeletal muscle, body cell mass and fat mass between 18 and 94 years. *Eur J Clin Nutrition* 2001; 55: 663–672.
  195. Newman AB, Lee JS, Visser M, et al. Weight change and the conservation of lean mass in old age: the Health, Aging and Body Composition Study. *Am J Clin Nutrition* 2005; 82: 872–878.
  196. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997; 349: 1050–1053.
  197. Selye H. The stress of life. New York, U.S.A.: McGraw-Hill Book Company, Inc.; 1956.
  198. Ricci TA, Heymsfield SB, Pierson RN, et al. Moderate energy restriction increases bone resorption in obese postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 347–352.
  199. Merialdi M, Carroli G, Villar J, et al. Nutritional interventions during pregnancy for the prevention or treatment of impaired fetal growth: an overview of randomized controlled trials. *J Nutr* 2003; 133(5 Suppl 2): 1626S–1631S.
  200. Merialdi M, Caulfield LE, Zavaleta N, et al. Randomized controlled trial of prenatal zinc supplementation and fetal bone growth. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 826–830.
  201. Loui A, Raab A, Obladen M, et al. Calcium, phosphorus and magnesium balance: FM 85 fortification of human milk does not meet mineral needs of extremely low birthweight infants. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 228–235.

202. Gale CR, Martyn CN, Kellingray S, et al. Intrauterine programming of adult body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 267–72.
203. Harding JE. The nutritional basis of the fetal origins of adult disease. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 15–23.
204. Wellinghausen N. Immunobiology of gestational zinc deficiency. *Br J Nutr* 2001; 85 Suppl 2: S81–S86.
205. Thomson AD. Alcohol and nutrition. *Clin Endocrinol Metab* 1978; 7: 405–28.
206. Sullivan DH, Bopp MM, Roberson PK. Protein-energy undernutrition and life-threatening complications among the hospitalized elderly. *J Gen Intern Med* 2002; 17: 923–932.
207. Rasmussen BB, Fujita S, Wolfe RR, et al. Insulin resistance of muscle protein metabolism in aging. *FASEB J* 2006; 20: 768–9.
208. Ferretti JL, Capozza RF, Cointry GR, et al. Gender-related differences in the relationship between densitometric values of whole-body bone mineral content and lean body mass in humans between 2 and 87 years of age. *Bone* 1998; 22: 683–690.
209. Wang J, Horlick M, Thornton JC, et al. Correlation between skeletal muscle mass and bone mass in children 6–18 years: influences of sex, ethnicity, and pubertal status. *Growth Dev Aging* 1999; 63: 99–109.
210. Akner G, Cederholm T. Treatment of protein-energy malnutrition in chronic nonmalignant disorders. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 6–24.
211. Gordon CM. Normal bone accretion and effects of nutritional disorders in childhood. *J Womens Health (Larchmt)* 2003; 12: 137–143.
212. Bonjour JP. Dietary protein: an essential nutrient for bone health. *J Am Coll Nutr* 2005; 24 (6 Suppl): 526S–36S.
213. Deyhim F, Garica E, Lopez E, et al. Citrus juice modulates bone strength in male senescent rat model of osteoporosis. *Nutrition* 2006; 22: 559–63.
214. Breslau NA, Heller HJ, Reza-Albaran AA, et al. Physiological effects of slow release potassium phosphate for absorptive hypercalciuria: a randomized double-blind trial. *J Urol* 1998; 160 (3 Pt 1): 664–668.
215. Rasmussen H, Feinblatt J, Nagata H, et al. Effect of ions upon bone cell function. *Fed Proc* 1970; 29: 1190–1197.
216. Giannini S, Nobile M, Sella S, et al. Bone disease in primary hypercalciuria. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2005; 42: 229–48.
217. Frassetto LA, Todd KM, Morris RC, et al. Estimation of net endogenous noncarbonic acid production in humans from dietary protein and potassium contents. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 576–583.
218. Tucker KL, Hannan MT, Chen H, et al. Potassium, magnesium, and fruit and vegetable intakes are associated with greater bone density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 727–736.
219. Relea P, Revilla M, Ripoll E, et al. Zinc, biochemical markers of nutrition, and type I osteoporosis. *Age Ageing* 1995; 24: 303–307.
220. Atik OS, Uslu MM, Eksioğlu F, et al. Etiology of senile osteoporosis: a hypothesis. *Clin Orthop Relat Res* 2006; 443: 25–7.
221. Hotta M, Shibasaki T, Sato K, et al. The importance of body weight history in the occurrence and recovery of osteoporosis in patients with anorexia nervosa: evaluation by dual X-ray absorptiometry and bone metabolic markers. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 276–283.
222. Wiederkehr M, Krapf R. Metabolic and endocrine effects of metabolic acidosis in humans. *Swiss Med Wkly* 2001; 131: 127–132.
223. Frisch LS, Mimouni F. Hypomagnesemia following correction of metabolic acidosis: a case of hungry bones. *J Am Coll Nutr* 1993; 12: 710–713.
224. Navarro J, Oster JR, Gkonos PJ, et al. Tetany induced on separate occasions by administration of potassium and magnesium in a patients with hungry-bone syndrome. *Miner Electrolyte Metab* 1991; 17: 340–344.
225. Araya V, Oviedo S, Amat J. Hungry bone syndrome: clinical experience in its diagnosis and treatment. *Rev Med Chil* 2000; 128: 80–85.
226. Openbrier DR, Irwin MM, Rogers RM, et al. Nutritional status and lung function in patients with emphysema and chronic bronchitis. *Chest* 1983; 83: 17–22.
227. Murciano D. Diaphragmatic function in severely malnourished patients with anorexia nervosa. *Pediatr Pulmonol* 1997; 16 (Suppl): 169.
228. American Thoracic Society/European Respiratory Society: Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. A Statement of American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: S1–S40.
229. Nishimura Y, Tsutsumi M, Nakata H, et al. Relationship between respiratory muscle strength and lean body mass in men with COPD. *Chest* 1995; 107: 1232–1236.
230. Aubier M, Murciano D, Lecocquic Y, et al. Effect of hypophosphatemia on diaphragmatic contractility in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1985; 313: 420–424.
231. Fiaccadori E, Coffrini E, Fracchia C, et al. Hypophosphatemia and phosphorus depletion in respiratory and peripheral muscles of patients with respiratory failure due to COPD. *Chest* 1994; 105: 1392–98.
232. Herrmann RA, Mead AW, Spritz N, et al. Hypopotassemia with respiratory paralysis. Case due to renal tubular acidosis. *Arch Intern Med* 1961; 108: 925–928.
233. Dhingra S, Solven F, Wilson A, et al. Hypomagnesemia and respiratory muscle power. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 497–498.
234. Bajusz E. Role of electrolytes in prevention and therapy of experimental cardiomyopathies. *Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab* 1973; 2: 815.
235. Freedman AM, Atrackchi AH, Cassidy MM, et al. Magnesium deficiency-induced cardiomyopathy: protection by vitamin E. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 170: 1102–1106.
236. Ebel H, Gunther T. Role of magnesium in cardiac disease. *J Clin Chem Clin Biochem* 1983; 21: 249–65.
237. Altura BM, Altura BT. New perspective on the role of magnesium in the pathophysiology of the cardiovascular system: I. Clinical aspects. *Magnesium* 1985; 4: 226–244.
238. Molnár Z, Larsen K, Spargo B. Cardiac changes in the potassium-depleted rat. *Arch Pathol* 1962; 74: 339–47.
239. Tepper SH, Anderson PA, Mergner WJ. Recovery of heart tissue following focal injury induced by dietary restriction of potassium. *Pathol Res Pract* 1990; 186: 265–82.
240. Dorup I, Clausen T. Effects of magnesium and zinc deficiencies on growth and protein synthesis in skeletal muscle and the heart. *Br J Nutr* 1991; 66: 493–504.
241. Ripa S, Ripa R, Giustiniani S. Are failed cardiomyopathies a zinc-deficit related disease? A study on Zn and Cu in patients with chronic failed dilated and hypertrophic cardiomyopathies. *Minerva Med* 1998; 89: 397–403.
242. O'Connor LR, Wheeler WS, Bethune JE. Effect of hypophosphatemia on myocardial performance in man. *N Engl J Med* 1977; 297: 901–3.
243. Fuller TJ, Nichols WW, Brenner BJ, et al. Reversible depression in myocardial performance in dogs with experimental phosphorus deficiency. *J Clin Invest* 1978; 62: 1194–2000.
244. Capasso JM, Aronson RS, Strobeck JE, et al. Effects of experimental phosphate deficiency on action potential characteristics and contractile performance of rat myocardium. *Cardiovasc Res* 1982; 16: 71–79.
245. Brautbar N, Altura BM. Impaired energy metabolism in rat myocardium during phosphate depletion. *Am J Physiol* 1982; 242: F699–704.
246. Vered Z, Katz M, Rath S, et al. Left ventricular function in patients with chronic hypophosphatemia. *Am Heart J* 1984; 107: 796–798.
247. Vered I, Vered Z, Perez JE, et al. Normal left ventricular performance in children with X-linked hypophosphatemic rickets: a Doppler echocardiography study. *J Bone Miner Res* 1990; 5: 469–74.
248. Vandewoude MF, Cortvrintd RG, Goovaerts MF, et al. Malnutrition and the heart: a microscopic analysis. *Infusionstherapie* 1988; 15: 217–220.
249. Cunha DF, Cunha SF, Reis MA, et al. Heart weight and heart weight/body weight coefficient in malnourished adults. *Arq Bras Cardiol* 2002; 78: 382–387.

250. Dong X. Alcohol and congestive heart failure. *Ann Intern Med* 2003; 138: 75–6; author reply 75–6.
251. Cooke RA, Chambers JB, Singh R, et al. QT interval in anorexia nervosa. *Br Heart J* 1994; 72: 69–73.
252. Swenne I, Larsson PT. Heart risk associated with weight loss in anorexia nervosa and eating disorders: risk factors for QT<sub>c</sub> interval prolongation and dispersion. *Acta Paediatr.* 1999; 88: 304–9.
253. Corovic N, Durakovic Z, Misigoj-Durakovic M. Dispersion of the corrected QT interval in the electrocardiogram of the ex-prisoners of war. *Int J Cardiol* 2003; 88: 279–83.
254. Girola A, Enrini R, garbetta F, et al. QT dispersion in uncomplicated human obesity. *Obes Res* 2001; 9: 71–7.
255. Winter TA. Cardiac consequences of malnutrition–Ancel Keys revisited! *Nutrition* 2001; 17: 422–3.
256. Ornstein RM, Golden NH, Jacobson MS, et al. Hypophosphatemia during nutritional rehabilitation in anorexia nervosa: implications for refeeding and monitoring. *J Adolesc Health* 2003; 32: 83–8.
257. Sours HE, Frattali VP, Brand CD, et al. Sudden death associated with very low calorie weight reduction regimens. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 453–461.
258. Isner JM, Sours HE, Paris AL, et al. Sudden unexpected death in avid dieters using the liquid–protein–modified–fast diet. Observations in 17 patients and the role of the prolonged QT interval. *Circulation* 1979; 60: 1401–1412.
259. Facchini M, Sala L, Malfatto G, et al. Low-K<sup>+</sup> dependent QT prolongation and risk for ventricular arrhythmia in anorexia nervosa. *Int J Cardiol* 2006; 106: 170–6.
260. Nagy D, DeMeersman R, Gallagher D, et al. QT<sub>c</sub> interval (cardiac repolarization): lengthening after meals. *Obes Res* 1997; 5: 531–7.
261. McWhirter JP, Pennington CR: Incidence and recognition of malnutrition in hospital. *BMJ* 1994; 308 (6934): 945–8.
262. Wolden–Hanson T. Mechanisms of the anorexia of aging in the Brown Norway rat. *Physiol Behav* 2006; 88: 267–276.
263. Webb JG, Kiess MC, Chan–Yan CC. Malnutrition and the heart. *CMAJ* 1986; 135: 753–758.
264. Wassermann K, Whipp BJ, Castagna J. Cardiodynamic hyperpnea: hyperpnea secondary to cardiac output increase. *J Appl Physiol* 1974; 36: 457–64.
265. Lloyd TC Jr. Control of breathing in anesthetized dogs by a left–heart baroreflex. *J Appl Physiol* 1986; 61: 2095–2101.
266. Coast JR, Rasmussen SA, Krause KM, et al. Ventilatory work and oxygen consumption during exercise and hyperventilation. *J Appl Physiol* 1993; 74: 793–8.
267. Tanabe Y, Hosaka Y, Ito M, et al. Significance of end–tidal pCO<sub>2</sub> response to exercise and its relation to functional capacity in patients with chronic heart failure. *Chest* 2001; 119: 811–7.
268. Lorenzi-Filho G, Azevedo ER, Parker JD, et al. Relationship of carbon dioxide tension in arterial blood to pulmonary wedge pressure in heart failure. *Eur Respir J* 2002; 19: 37–40.
269. Rademaker MT, Richards AM. Cardiac natriuretic peptides for cardiac health. *Clin Sci (Lond)* 2005; 108: 23–36.
270. Valsson F, Lundin S, Kirmö K, et al. Atrial natriuretic peptide attenuates pacing-induced myocardial ischemia during general anesthesia in patients with coronary artery disease. *Anesth Analg* 1999; 88: 279–85.
271. Mimura Y, Khraibi AA, Heublein DM, et al. Acute hypocapnia blunts natriuretic and diuretic effects of atrial natriuretic factor in rats. *Am J Physiol* 1994; 266 (5 Pt 2): R1503–9.
272. Krieger J, Laks L, Wilcox I, et al. Atrial natriuretic peptide release during sleep in patients with obstructive sleep apnoea before and during treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Clin Sci (Lond)* 1989; 77: 407–411.
273. Umlauf MG, Chasens ER. Sleep disordered breathing and nocturnal polyuria: nocturia and enuresis. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 403–11.
274. Carter PG, Cannon A, McConnell AA, et al. Role of atrial natriuretic peptide in nocturnal polyuria in elderly males. *Eur Urol* 1999; 36: 213–20.
275. Domino KB, Lu Y, Eisenstein BL, et al. Hypocapnia worsens arterial blood oxygenation and increases VA/Q heterogeneity in canine pulmonary edema. *Anesthesiology* 1993; 78: 91–9.
276. Fatemian M, Robbins PA. Selected contribution: chemoreflex responses to CO<sub>2</sub> before and after an 8–h exposure to hypoxia in humans. *J Appl Physiol* 2001; 90: 1607–1614.
277. Duffin J, Mohan RM, Vasilou P, et al. A model of the chemoreflex control of breathing in humans: model parameters measurement. *Respir Physiol* 2000; 120: 13–26.
278. Hackett PH, Roach RC. High-altitude illness. *N Engl J Med* 2001; 345: 107–14.
279. Seelig M. Cardiovascular consequences of magnesium deficiency and loss: pathogenesis, prevalence and manifestations–magnesium and chloride loss in refractory potassium repletion. *Am J Cardiol* 1989; 63: 4G–21G.
280. Reinhart RA. Clinical correlates of the molecular and cellular actions of magnesium on the cardiovascular system. *Am Heart J* 1991; 121: 1513–1521.
281. Ognibene A, Ciniglio R, Greifenstein A, et al. Ventricular tachycardia in acute myocardial infarction: the role of hypophosphatemia. *South Med J* 1994; 87: 65–69.
282. Orchard Ch, Cingolani HE. Acidosis and arrhythmias in cardiac muscle. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 1312–1319.
283. Javaheri S, Corbett WS. Association of low PaCO<sub>2</sub> with central sleep apnea and ventricular arrhythmias in ambulatory patients with stable heart failure. *Ann Intern Med* 1998; 128: 204–207.
284. Zehender M, Meinertz T, Faber T, et al. Antiarrhythmic effects of increasing the daily intake of magnesium and potassium in patients with frequent ventricular arrhythmias. Magnesium in Cardiac Arrhythmias (MAGICA) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1028–1034.
285. Hoffman RJ, Hoffman RS, Freyberg CL, et al. Clenbuterol ingestion causing prolonged tachycardia, hypokalemia, and hypophosphatemia with confirmation by quantitative levels. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001; 39: 339–44.
286. Loven L, Larsson L, Lindell B, et al. Effect of propranolol on post-traumatic hypophosphatemia and catecholamine secretion. *Acta Chir Scand* 1985; 151: 201–204.
287. Rho RW, Bridges CR, Kocovic D. Management of postoperative arrhythmias. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 12: 349–61.
288. Correa Leite ML, Nicolosi A, Cristina S, et al. Nutrition and cognitive deficit in the elderly: a population study. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55: 1053–1058.
289. Barrett–Connor E, Eldelstein SL, Corey–Bloom J, et al. Weight loss precedes dementia in community–dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 1147–52.
290. Laurin D, Verreault R, Lindsay J, et al. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol* 2001; 58: 498–504.
291. O’Keefe ST, Ni Chonchubhair A. Postoperative delirium in the elderly. *Br J Anaesth* 1994; 73: 673–687.
292. Miyamoto E, Tomimoto H, Nakao S, et al. Caudoputamen in damaged by hypocapnia during mechanical ventilation in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. *Stroke* 2001; 32: 2920–2925.
293. Davalos A, Ricat W, Gonzalez–Huix F, et al. Effect of malnutrition after acute stroke in clinical outcome. *Stroke* 1996; 27: 1028–1032.
294. Davis JP, Wong AA, Schluter PJ, et al. Impact of preorbital undernutrition on outcome in stroke patients. *Stroke* 2004; 35: 1930–4.
295. Plum F. Hyperpnea, hyperventilation, and brain dysfunction. *Ann Intern Med* 1972; 76: 406–411.
296. Stringer WA, Hasso AN, Thompson JR, et al. Hyperventilation-induced cerebral ischemia in patients with acute brain lesions: demonstration by xenon-enhanced CT. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993; 14: 475–84.
297. Lal D, Weiland S, Newton M, et al. Prehospital hyperventilation after brain injury: a prospective analysis of prehospital and early hospital hyperventilation of the brain-injured patient. *Prehospital Disaster Med* 2003; 18: 20–3.
298. Vannucci RC, Towfighi J, Heitjan DF, et al. Carbon dioxide protects the perinatal brain from hypoxic–ischemic damage: an experimental study in the immature rat. *Pediatrics* 1995; 95: 868–874.
299. Manary MJ, Hart CA, Whyte MP. Severe hypophosphatemia in

- children with kwashiorkor is associated with increased mortality. *J Pediatr* 1998; 133: 789–91.
300. Gabele E, Brenner DA, Rippe RA. Liver fibrosis: signals leading to the amplification of the fibrogenic hepatic stellate cell. *Front Biosci* 2003; 8: d69–77.
  301. Bacon BR, Britton RS. The pathology of hepatic overload: a free radical-mediated process? *Hepatology* 1990; 11: 127–137.
  302. Powell LW. The role of alcoholism in hepatic iron storage disease. *Ann N Y Acad Sci* 1975; 252: 124–134.
  303. Rodriguez-Moreno F, Gonzalez-Reimers E, Santolaria-Fernandez F, et al. Zinc copper, manganese, and iron in chronic alcoholic liver disease. *Alcohol* 199; 14: 39–44.
  304. Nomiya K, Nomiya H, Kameda N, et al. Mechanism of hepatorenal syndrome in rats of Long–Evans Cinnamon strain, an animal model of fulminant Wilson's disease. *Toxicology* 1999; 132: 201–214.
  305. Mendenhall CL, Anderson S, Weesner RE, et al. Protein-calorie malnutrition associated with alcoholic hepatitis. Veterans Administration Comparative Study Group on Alcoholic Hepatitis. *Am J Med* 1984; 76: 211–222.
  306. Mendenhall CL, Tosch T, Weesner RE, et al. VA cooperative study on alcoholic hepatitis. II: Prognostic significance of protein-calorie malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1986; 43: 213–218.
  307. Mendenhall CL, Roselle GA, Gartside P, et al. Relationship of protein calorie malnutrition to alcoholic liver disease: a reexamination of data from two Veterans Administration Cooperative Studies. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19: 635–41.
  308. Alberino F, Gatta A, Amodio P, et al. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 2001; 17: 445–450.
  309. Relman AS, Schwartz WB. The nephropathy of potassium depletion, a clinical and pathological entity. *N Engl J Med* 1956; 255: 195–203.
  310. Kurtz TW, Hsu CH. Impaired distal nephron acidification in chronically phosphate depleted rats. *Pflugers Arc* 1978; 377: 229–234.
  311. Kohaut EC, Klish WJ, Beachler CW, et al. Reduced renal acid excretion in malnutrition: a result of phosphate depletion. *Am J Clin Nutr* 1977; 30: 861–867.
  312. Challa A, Vrionis G, Lapatsanis PD. Cellular phosphate in the renal tubular acidosis. *Arch Dis Child* 1987; 62: 1174–1176.
  313. Bergstrom J, Alvestrand A, Furst P, et al. Muscle intracellular electrolytes in patients with chronic uremia. *Kidney Int Suppl* 1983; 16: S153–S160.
  314. Bazalloglu S, Ozkan Y, Turan M, et al. Prevalence of zinc deficiency and immune response in short-term hemodialysis. *J Trace Elem Med Biol* 2005; 18: 243–9.
  315. Jern NA, VanBeber AD, Gorman MA, et al. The effects of zinc supplementation on serum zinc concentration and protein catabolic rate in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2000; 10: 148–53.
  316. Patel MG, Kitchen S, Miligan PJ. The effect of dietary supplements on the nPCR in stable hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2000; 10: 69–75.
  317. Hiroshige K, Sonta T, Suda T, et al. Oral supplementation of branched-chain amino acid improves nutritional status in elderly patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1856–62.
  318. Czekalski S, Hozejowski R, Malnutrition Working Group: Intradialytic amino acid supplementation in hemodialysis patients with malnutrition: results of a multicenter cohort study. *J Ren Nutr* 2004; 14: 82–88.
  319. Szeto CC, Wong TY, Chow KM, et al. Oral sodium bicarbonate for the treatment of metabolic acidosis in peritoneal dialysis patients: a randomized placebo-control trial. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2119–2226.
  320. Morley JE, Thomas DR, Wilson MMG. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 735–543.
  321. Delafontaine P, Akao M. Angiotensin II as candidate of cardiac cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9: 220–224.
  322. Anwar A, Zahid AA, Scheidegger KJ, et al. Tumor necrosis factor-alpha regulates insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3 expression in vascular smooth muscle. *Circulation* 2002; 105: 1220–1225.
  323. Schulze PC, Spate U. Insulin-like growth factor-1 and muscle wasting in chronic heart failure. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37: 2023–2035.
  324. Krum H. Sympathetic activation and the role of beta-blockers in chronic heart failure. *Aust N Z J Med* 1999; 29: 418–427.
  325. Camilion de Hurtado MC, Alvarez BV, Perez NG, et al. Angiotensin II activates Na<sup>+</sup>-independent Cl<sup>-</sup>-HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> exchange in ventricular myocardium. *Circ Res* 1998; 82: 473–481.
  326. Leite-Moreira AF, Catro-Chaves P, Pimentel-Nunes P, et al. Angiotensin II acutely decreases myocardial stiffness: a novel AT1, PKC and Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger-mediated effect. *Br J Pharmacol* 2006; 147: 690–697.
  327. Touyz RM, Mercure C, Reudelhuber TL. Angiotensin II type I receptor modulates intracellular free Mg<sup>2+</sup> in renally derived cells via Na<sup>+</sup>-dependent Ca<sup>2+</sup>-independent mechanisms. *J Biol Chem* 2001; 276: 13657–13663.
  328. Brandenburger Y, Kennedy ED, Python CP, et al. Possible role for mitochondrial calcium in angiotensin II- and potassium-stimulated steroidogenesis in bovine adrenal glomerulosa cells. *Endocrinology* 1996; 137: 5544–5551.
  329. Riegger AJ. ACE inhibitors in congestive heart failure. *Cardiology* 1989; 76 (Suppl 2): 42–49.
  330. O'Keefe S, Grimes H, Finn J, et al. Effect of captopril therapy on lymphocyte potassium and magnesium concentrations in patients with congestive heart failure. *Cardiology* 1992; 80: 100–105.
  331. Packer M, Medina N, Yushak M. Relation between serum sodium concentration and the hemodynamic and clinical responses to converting enzyme inhibition with captopril in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 1035–1043.
  332. Elisaf M, Theodorou J, Pappas C, et al. Successful treatment of hyponatremia with angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with congestive heart failure. *Cardiology* 1995; 86: 477–480.
  333. Broqvist M, Dahlström U, Karlsson E, et al. Muscle water and electrolytes in severe chronic congestive heart failure before and after treatment with enalapril. *Eur Heart J* 1992; 13: 243–250.
  334. Broqvist M, Dahlström U, Karlsson E, et al. Muscle energy metabolism in severe chronic congestive heart failure—effect of treatment with enalapril. *Eur Heart J* 1992; 13: 1217–1224.
  335. Packer M, Medina N, Yuhak M. Correction of dilutional hyponatremia in severe chronic heart failure by converting-enzyme inhibition. *Ann Intern Med* 1984; 100: 782–789.
  336. Packer M. Identification of risk factors predisposing to the development of functional renal insufficiency during treatment with converting-enzyme inhibitors in chronic heart failure. *Cardiology* 1989; 76 (Suppl 2): 50–55.
  337. Shaikh ZH, Taylor HC, Maroo PV, et al. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with lisinopril. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 176–179.
  338. Sheen AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 2. Overview of physiological and biochemical mechanisms. *Diabetes Metab* 2004; 30: 498–505.
  339. Dyckner T, Wester PO, Widman L. Effects of spironolactone on serum and muscle electrolytes in patients on long-term diuretic therapy for congestive heart failure and/or arterial hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 30: 535–540.
  340. Wester PO. Urinary zinc excretion during treatment with different diuretics. *Acta Med Scand* 1980; 208: 209–212.
  341. Reyes AJ, Olhaberry JV, Leary WP, et al. Urinary zinc excretion, diuretics, zinc deficiency and some side-effects of diuretics. *S Afr Med J* 1983; 64: 936–941.
  342. Benane JE, Martinez-Maldonado M. Effect of divalent ion excretion. In: Edit: Eknayan G, Martinez-Maldonado M: The physiological basis of diuretic therapy in clinical medicine. Grune and Stratton, Inc.; 1986. Pd. 109–124.
  343. Dyckner T, Wester PO. The relation between extra- and intracellular electrolytes in patients with hypokalemia and/or diuretic treatment. *Acta Med Scand* 1978; 204: 269–82.
  344. Reyes AJ, Leary WP. Cardiovascular toxicity of diuretics related to magnesium depletion. *Hum Toxicol* 1984; 3: 351–371.
  345. Seikaly MG, Baum M. Thiazide diuretics arrest the progression of nephrocalcinosis in children with X-linked hypophosphatemia. *Pediatrics* 2001; 108: E6.
  346. Cooper HA, Dries DL, Davis CE, et al. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction.

- Circulation 1999; 100: 1311–1315.
347. Dorup I, Skajaa K, Thybo NK. Oral magnesium supplementation restores the concentrations of magnesium, potassium and sodium-potassium pumps in skeletal muscle of patients receiving diuretic treatment. *J Intern Med* 1993; 233: 117–123.
348. Dyckner T, Wester PO. Ventricular extrasystoles and intracellular electrolytes in hypokalemic patients before and after correction of the hypokalemia. *Acta Med Scand* 1978; 204: 375–379.
349. Wester PO. Zinc during diuretic treatment. *Lancet* 1975; i: 578.
350. Kintzel PE. Anticancer drug–induced kidney disorders. *Drug Saf* 2001; 24: 19–38.
351. Jones AL, Prescott LF. Unusual complications of paracetamol poisoning. *QJM* 1997; 90: 161–168.
352. Lengyel Cs, Várkonyi T, Fazekas T. Erythromycin által előidéztet „torsades de pointes” kamrai tachycardia. *Orv Hetil* 1997; 138: 1003–1006.
353. Eriksson JW, Carlberg B, Hillorn V. Life-threatening ventricular tachycardia due to liquorice–induced hypokalaemia. *J Intern Med* 1999; 245: 307–310.
354. Allison SP, Morley CJ, Burns-Cox CJ. Insulin, glucose, and potassium in the treatment of congestive heart failure. *BMJ* 1972; 3 (5828): 675–678.
355. Hinton P, Allison SP, Littlejohn S, et al. Electrolyte changes after burn injury and effect of treatment. *Lancet* 1973; 2 (7823): 218–221.
356. Sakurai Y, Aarland A, Herndon DN, et al. Stimulation of muscle protein synthesis by long-term insulin infusion in severely burned patients. *Ann Surg* 1995; 222: 283–94; 294–7.
357. Petersen KF, Dufour S, Shulman GI. Decreased insulin-stimulated ATP synthesis and phosphate transport in muscle of insulin-resistant offspring of type 2 diabetic parents. *PLoS Med* 2005; 2: e233.
358. Cline GW, Petersen KF, Krssak M, et al. Impaired glucose transport as a cause of decreased insulin-stimulated muscle glycogen synthesis in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 1999; 341: 240–246.
359. Polgreen KE, Kemp GJ, Leighton B, et al. Modulation of Pi transport in skeletal muscle by insulin and IGF-1. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1223: 279–284.
360. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 171–176.
361. Rothman DL, Magnusson I, Cline G, et al. Decreased muscle glucose transport/phosphorylation is an early defect in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *USA Proc Natl Acad Sci*; 1995. 92: p. 983–987.
362. Resnick LM, Barbagallo M, Dominguez LJ, et al. Relation of cellular potassium to other mineral ions in hypertension and diabetes. *Hypertension* 2001; 38 (part 2): 709–712.
363. Choi CS, Thompson CB, Leong PK, et al. Short-term K<sup>(+)</sup> deprivation provokes insulin resistance of cellular K<sup>(+)</sup> uptake revealed with K<sup>(+)</sup> clamp. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280: F95–F102.
364. Norbiato G, Bevilacqua M, Meroni R, et al. Effects of potassium supplementation on insulin binding and insulin action in human obesity: protein–modified fast and refeeding. *Eur J Clin Invest* 1984; 14: 414–419.
365. Walter RM Jr, Uriu-Hare JY, Olin KL, et al. Copper, zinc, manganese, and magnesium status and complications of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1991; 14: 1050–1056.
366. Tosiello L. Hypomagnesemia and diabetes mellitus. A review of clinical implications. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1143–1148.
367. Walti MK, Zimmermann MB, Spinass GA, et al. Low plasma magnesium in type 2 diabetes. *Swiss Med Wkly* 2003; 133: 289–292.
368. Resnick LM, Altura BT, Gupta RK, et al. Intracellular and extracellular magnesium depletion in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; 36: 767–770.
369. Paolisso G, Barbagallo M. Hypertension, diabetes mellitus, and insulin resistance: the role intracellular magnesium. *Am J Hypertens* 1997; 10: 346–355.
370. Resnick LM, Barbagallo M, Gupta RK, et al. Ionic basis of hypertension in diabetes mellitus. Role of hyperglycemia. *Am J Hypertens* 1993; 6 (5 Pt 1): 413–417.
371. Barbagallo M, Dominguez LJ, Licata G, et al. Effects of aging on serum ionized and cytosolic free calcium. *Hypertension* 1999; 34 (4 part 2): 902–906.
372. Barbagallo M, Dominguez LJ, Galisto A, et al. Role of magnesium in insulin action, diabetes and cardio–metabolic syndrome X. *Mol Aspects Med* 2003; 24: 39–52.
373. Barbagallo M, Dominguez LJ, Bardicéf O, et al. Altered cellular magnesium responsiveness to hyperglycemia in hypertensive subjects. *Hypertension* 2001; 38 (3 part 2): 612–615.
374. Barbagallo M, Dominguez L. Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance. *Arch Biochem Biophys* 2007; 458: 40–47.
375. Fung TT, Manson JE, Solomon CG, et al. The association between magnesium intake and fasting insulin concentration in healthy middle-aged women. *J Am Coll Nutr* 2003; 22: 533–538.
376. Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects: a randomized double-blind controlled trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 1147–1152.
377. White JR Jr, Campbell RK. Magnesium and diabetes: a review. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 775–780.
378. Zhou XJ, Fadda GZ, Perna AF, et al. Phosphate depletion impairs insulin secretion by pancreatic islets. *Kidney Int* 1991; 39: 120–128.
379. DeFronzo RA, Lang R. Hypophosphatemia and glucose intolerance: evidence for tissue insensitivity to insulin. *N Engl J Med* 1980; 303: 1259–1263.
380. Lingarde F, Trell E. Serum inorganic phosphate and serum calcium in middle-aged men. II. Relation to glucose and insulin parameters in glucose tolerance tests. *Acta Med Scand* 1978; 203: 315–320.
381. Chausmer AB. Zinc, insulin and diabetes. *J Am Coll Nutr* 1998; 17: 109–115.
382. Roth HP, Schneider U, Kirchgessner M. Effect of zinc deficiency on glucose tolerance. *Arch Tierernahr* 1975; 25: 545–559.
383. Park JH, Grandjean CJ, Hart MH, et al. Effect of pure zinc deficiency on glucose tolerance and insulin and glucagon levels. *Am J Physiol* 1986; 251 (3 Pt 1): E273–E278.
384. Singh RB, Niaz MA, Rastogi SS, et al. Current zinc intake and risk of diabetes and coronary artery disease and factors associated with insulin resistance in rural and urban populations of North India. *J Am Coll Nutr* 1998; 17: 564–570.
385. Marchesini G, Bugianesi E, Ronchi M, et al. Zinc supplementation improves glucose disposal in patients with cirrhosis. *Metabolism* 1998; 47: 792–798.
386. Salgueiro MJ, Krebs N, Zubillaga MB, et al. Zinc and diabetes mellitus: is there a need of zinc supplementation in diabetes mellitus patients? *Biol Trace Elem Res* 2001; 81: 215–228.
387. Reaven G, Abbasi F, McLaughlin T. Obesity, insulin resistance, and cardiovascular disease. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59: 207–223.
388. Wagenmakers AJM. Insulin resistance in the offspring of parents with type 2 diabetes. *PLoS Med* 2005; 2: e289.
389. Segal KR, Albu J, Chun A, et al. Independent effects of obesity and insulin resistance on postprandial thermogenesis in men. *J Clin Invest* 1992; 89: 824–33.
390. Karakelides H, Sreekumaran Nair K. Sarcopenia of aging and its metabolic impact. *Curr Top Dev Biol* 2005; 68: 123–48.
391. Khan LA, Alam AM, Ali L, et al. Serum and urinary magnesium in young diabetic subjects in Bangladesh. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 70–73.
392. Hamadeh MJ, Hoffer LJ. Effect of protein restriction on sulfur amino acid catabolism in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284: E382–389.
393. Brodsky JG, Robbins DC, Hiser E, et al. Effects of low-protein diets on protein metabolism in insulin-dependent diabetes mellitus patients with early nephropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 351–357.
394. Castaneda C, Bermudez OI, Tucker KI. Protein nutritional status and function are associated with type 2 diabetes in Hispanic elders. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 89–95.
395. Stipančić G, La Grasta Sabolic L, Jurčić Z. Growth disorders in children with type 1 diabetes mellitus. *Coll Antropol* 2006; 30: 297–304.
396. Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, et al. Decreased

- muscle strength and quality in older adults with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study. *Diabetes* 2006; 55: 1813–1818.
397. Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, et al. Accelerated Loss of Skeletal Muscle Strength in Older Adults with Type 2 Diabetes: The Health, Aging and Body Composition Study. *Diabetes Care* 2007; 30: 15.
  398. Krieger JW, Sitren HS, Daniels MJ, et al. Effects of variation in protein and carbohydrate intake on body mass and composition during energy restriction: a meta-regression. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 260–274.
  399. Nam SY, Kim KR, Cha BS, et al. Low-dose growth hormone treatment combined with diet restriction decreases insulin resistance by reducing visceral fat and increasing muscle mass in obese type 2 diabetic patients. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 1101–1107.
  400. Natajan Sulochana K, Lakshmi S, Punitham R, et al. Effect of oral supplementation of free amino acids in type 2 diabetic patients – a pilot clinical trial. *Med Sci Monit* 2002; 8: CR131–137.
  401. American Diabetes Association: Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2007; 30 (Suppl 1): S48–65.
  402. Hu FB. Protein, body weight, and cardiovascular health. *Am J Clin Nutr* 2005; 82 (1 Suppl): 242S–247S.
  403. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 1117–1124.
  404. Holt RIG, Simpson HL, Sönksen PH. The role of the growth hormone-insulin-like growth factor axis in glucose homeostasis. *Diabet Med* 2003; 20: 3–15.
  405. Patel VA, Zhang QJ, Siddle K, et al. Defect in insulin-like growth factor-1 survival mechanism in atherosclerotic plaque-derived vascular smooth muscle cells is mediated by reduced surface binding and signaling. *Circ Res* 2001; 88: 895–902.
  406. Clemmons DR, Maile LA. Integral membrane proteins that function coordinately with the Insulin-Like Growth Factor I receptor to regulate intracellular signaling. *Endocrinology* 2003; 144: 1664–1670.
  407. Axelsson J, Qureshi AR, Divido-Filho JC, et al. Are insulin-like growth factor and its binding proteins 1 and 3 clinically useful as markers of malnutrition, sarcopenia and inflammation in end-stage renal disease? *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 718–26.
  408. Estivariz CF, Ziegler TR. Nutrition and the insulin-like growth factor system. *Endocrine* 1997; 7: 65–71.
  409. Dorup I, Flyvbjerg A, Everts ME, et al. Role of insulin-like growth factor-1 and growth hormone in growth inhibition induced by magnesium and zinc deficiencies. *Br J Nutr* 1991; 66: 505–521.
  410. Ninh NX, Thissen JP, Collette L, et al. Zinc supplementation increases growth and circulating insulin-like growth factor I (IGF-I) in growth-retarded Vietnamese children. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 514–519.
  411. Clausen T, Dorup I. Micronutrients, minerals and growth control. *Bibl Nutr Dieta* 1998; (54): 84–92.
  412. Li D, Sweeney G, Wang Q, et al. Participation of PI3K and atypical PKC in Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-pump stimulation by IGF-I in VSMC. *Am J Physiol* 1999; 276 (6 Pt 2): H2109–2116.
  413. Simpson M, Xu Z. Increased abundance of labile intracellular zinc during cell proliferation was due to increased retention of extracellular zinc in 3T3 cells. *J Nutr Biochem* 2006; 17: 541–547.
  414. Murer H, Hernandez N, Forster I, et al. Proximal tubular phosphate reabsorption: molecular mechanisms. *Physiol Rev* 2000; 80: 1373–1409.
  415. Takaya J, Higashino H, Miyazaki R, et al. Effects of insulin and insulin-like growth factor-1 on intracellular magnesium of platelets. *Exp Mol Pathol* 1998; 65: 104–109.
  416. Donaghy A, Ross R, Gimson A, et al. Growth hormone, insulinlike growth factor-1, and insulinlike growth factor binding proteins 1 and 3 in chronic liver disease. *Hepatology* 1995; 21: 680–688.
  417. Mendenhall CL, Chernausk SD, Ray MB, et al. The inter- actions of insulin-like growth factor I (IGF-I) with protein-calorie malnutrition in patients with alcoholic liver disease: V.A. Cooperative Study on Alcoholic Hepatitis VI. *Alcohol Alcohol* 1989; 24: 319–329.
  418. Savage MO, Camecho-Hubner C, Dunger DB. Therapeutic applications of the insulin-like growth factors. *Growth Horm IGF Res* 2004; 14: 301–308.
  419. Janssen JAMJL, Lamberts SW. Circulating IGF-I and its protective role in the pathogenesis of diabetic angiopathy. *Clin Endocrinol* 2000; 52: 1–9.
  420. Frystyk J, Ledet T, Moller N, et al. (editorial) Cardiovascular disease and insulin-like growth factor I. *Circulation* 2000; 106: 893–895.
  421. Juul A, Scheike T, Davidsen M, et al. Low serum insulin-like growth factor I is associated with increased risk of ischemic heart disease. A population-based case-control study. *Circulation* 2002; 106: 939–944.
  422. Conti E, Carrozza C, Capoluongo E, et al. Insulin-like growth factor-1 as a vascular protective factor. *Circulation* 2004; 110: 2260–2265.
  423. Johnsen SP, Hundborg HH, Sorensen HT, et al. Insulin-like growth factor (IGF) I, -II, and IGF binding protein-3 and risk of ischemic stroke. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5937–5941.
  424. Bondanelli M, Ambrosio MR, Onofri A, et al. Predictive value of circulating insulin-like growth factor I levels in ischemic stroke outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 9: 3928–3934.
  425. Sesti G, Sciacqua A, Scozzafava A, et al. Effects of growth hormone and insulin-like growth factor-1 on cardiac hypertrophy of hypertensive patients. *J Hypertens* 2007; 25: 471–7.
  426. Kaaks R. Nutrition, insulin, IGF-1 metabolism and cancer risk: a summary of epidemiological evidence. *Novartis Found Symp* 2004; 262: 247–260.
  427. Tenenhouse HS. Regulation of phosphorus homeostasis by the type IIa Na/phosphate cotransporter. *Annu Rev Nutr* 2005; 25: 197–214.
  428. Brown TA. Vitamin D analogs as anabolic agents. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2006; 6: 341–343.
  429. Katai K, Miyamoto K, Kishida S, et al. Regulation of intestinal Na<sup>+</sup>-dependent phosphate co-transporters by a low-phosphate diet and 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Biochem J* 1999; 343: 705–712.
  430. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003; 89: 552–572.
  431. Suzuki A, Kotake M, Ono Y, et al. Hypovitaminosis D in type 2 diabetes mellitus: Association with microvascular complications and type of treatment. *Endoc J* 2006; 53: 503–510.
  432. Harris SS. Vitamin D in type 1 diabetes prevention. *J Nutr* 2005; 135: 323–325.
  433. Radovick S, Cohen LE, Wondisford FE. The molecular basis of hypopituitarism. *Horm Res* 1998; 49 Suppl 1: 30–36.
  434. Rigaud D, Moukaddem M, Cohen B, et al. Refeeding improves muscle performance without normalization of muscle mass and oxygen consumption in anorexia nervosa patients. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1845–1851.
  435. Russel DM, Prendergast PJ, Darby PL, et al. A comparison between muscle function and body composition in anorexia nervosa: the effect of refeeding. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 229–237.
  436. Jeejeebhoy KN. How should we monitor nutritional support: structure or function? *New Horiz* 1994; 2: 131–138.
  437. Hill GL, Jonathan E. Rhoads Lecture. Body composition research: implication for the practice of clinical nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1992; 16: 197–218.
  438. Gosker HR, Wousters EF, van der Vusse GJ, et al. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives. *Am J Clin Nutr* 2000; 7: 1033–1047.
  439. Bourdel-Marchasson I, Joseph PA, Dehail P, et al. Functional and metabolic early changes in calf muscle occurring during nutritional repletion in malnourished elderly patients. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 832–838.
  440. Dorup I, Clausen T. Effects of potassium deficiency on growth and protein synthesis in skeletal muscle and the heart of rats. *Br*

- J Nutr 1989; 62: 269–284.
441. Flyvbjerg A, Dorup I, Everts ME, et al. Evidence that potassium deficiency induces growth retardation through reduced circulating levels of growth hormone and insulin-like growth factor I. *Metabolism* 1991; 40: 769–775.
442. Dorup I, Flyvbjerg A, Everts ME, et al. Effects of growth hormone on growth and muscle  $\text{Na}^{(+)}\text{-K}^{+}$  pump concentration in  $\text{K}^{(+)}$ -deficient rats. *Am J Physiol* 1992; 262 (4 Pt 1): E511–517.
443. Dorup I, Flyvbjerg A. Effects of IGF-I infusion on growth and muscle  $\text{Na}^{(+)}\text{-K}^{+}$  pump concentration in  $\text{K}^{(+)}$ -deficient rats. *Am J Physiol* 1993; 264 (5 Pt 1): E810–815.
444. Dorup I. Magnesium and potassium deficiency. Its diagnosis, occurrence and treatment in diuretic therapy and its consequences for growth, protein synthesis and growth factors. *Acta Physiol Scand Suppl* 1994; 618: 1–55.
445. Brown KH, Pearson JM, Rivera J, et al. Effect of supplemental zinc on the growth and serum zinc concentrations of prepubertal children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 1062–1071.
446. Gibson RS, Manger MS, Krittaphol W, et al. Does zinc deficiency play a role in stunting among primary school children in NE Thailand? *Br J Nutr* 2007; 97: 167–175.
447. Bakan R, Birmingham CL, Aeberhardt L, et al. Dietary zinc intake of vegetarian and nonvegetarian patients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 1993; 13: 229–233.
448. Narva S, Fuccella LM, Viglianti B. Physiological effects of intravenous fructose 1,6-diphosphate on diaphragmatic function in malnourished patients with COPD. *Monaldi Arch Chest Dis* 2004; 61: 203–208.
449. Gál J, Riedel BJ, Róth E, et al. [Effect of fructose-1,6-diphosphate on myocardial purin and pyrimidin metabolism during coronary artery bypass grafting surgery] *Orv Hetil* 2000; 141 (37): 2021–2025.
450. Riedel BJ, Gal J, Ellis G, et al. Myocardial protection using fructose-1,6-diphosphate during coronary artery bypass graft surgery: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Anesth Analg* 2004; 98: 20–29.
451. Bhan MK, Bhandari N, Bahl R. Management of the severely malnourished child: perspective from developing countries. *BMJ* 2003; 326 (7381): 146–51.
452. Sikter A. Kombinált (parentrális Mg és orális Mg+K+Zn+foszfát elektrolit+meprobamat+beta-blokkoló) terápia hatása az alkoholelvonási szindrómára. Magyar Addiktológiai Társaság II. Országos Kongresszusa. Balatonfüred, 1997. október 16–18.
453. Sikter A. A VITTONR-nal stimulált feltápláló kezelés hatása a vascularisan dekompensált (alkoholos) májcirrhosisos és polyneuropathias betegeinkre. Magyar Addiktológiai Társaság II. Országos Kongresszusa. Balatonfüred, 1997. október 16–18.
454. Barbagallo M, Resnick LM, Dominguez LJ, et al. Diabetes mellitus, hypertension and ageing: the ionic hypothesis of ageing and cardiovascular-metabolic diseases. *Diabetes Metab* 1997; 23: 281–294.