

A POTENCIÁLIS RENÁLIS SAVTERHELÉS ÖSSZEFÜGGÉSEI A GYERMEK- ÉS SERDÜLŐKORI TÁPLÁLKOZÁSSAL

Forrás: Alexy U, et al. Long-term protein intake and dietary potential renal acid load are associated with bone modeling and remodeling at the proximal radius in healthy children. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:1107–1114.

Alexy U, et al. Potential renal acid load in the diet of children and adolescents: impact of food groups, age and time trends. *Publ Health Nutr.* 2007;11:300–306.

Remer T, et al. Long-term high urinary potential renal acid load and low nitrogen excretion predict reduced diaphyseal bone mass and bone size in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2861–2868.

A táplálkozással összefüggő savterhelés részben bizonyos étrendi tényezőkre vezethető vissza, mint amilyen például az aminosavak lebontásából származó kén, melynek fő forrását az állati eredetű fehérjék, a dió- és gabonafélék képezik. Emellett jelentős szerepe van a foszfornak, mely leginkább húsból és tejtermékekből származik. A lúgterhelés szempontjából elsősorban a főként növényi termékekből származó kén és magnéziumot, valamint a növényi és állati eredetű élelmiszerekben egyaránt megtalálható kalciumot kell kiemelni.

A teljes étrendi savterhelés meghatározására többféle módszert dolgoztak ki. Frassetto és munkatársai például a fehérje/kálium hányadost javasolják a sav-bázis egyensúly indikátoraként, azaz a mérleg mindkét oldaláról csak egy-egy tényezőt vesznek számításba. Másik módszer a potenciális renális savterhelés (PRAL, potential renal acid load) kiszámítása. A PRAL alapján felbecsülhető, hogy az endogén savtermelés mennyiben haladja meg az adott napi táplálékfogyasztásból eredő alkálimennyiséget. A PRAL kiszámítása élettani alapokon nyugszik, és a proteinmetabolizmus során termelődő szulfátok mennyiségén túl figyelembe veszi azt is, hogy az egyes ásványi anyagok és kén tartalmú aminosavak eltérő mértékben és ütemben szívódnak fel a gyomor-bél rendszerből. A módszert nemcsak egészséges felnőttek esetében validálták kísérletes úton, hanem a gyermek- és serdülőkor azon szakaszaiban is, melyeket viszonylag kisebb növekedési ütem jellemez. A PRAL

segítségével a táplálék összetételének ismeretében meglehetősen jó közelítéssel megadható a savterhelés, illetve a vese nettó savkiválasztásának (NAE, net acid excretion) mértéke.

Mára már széles körben elterjedt álláspont, hogy a sav-bázis egyensúly jelentős egészségi behatásokkal bír, különösen a vese és a csontrendszer állapotára.

A FEHÉRJEBEVITEL ÉS A PRAL CSONTRENDSZERI HATÁSAI

Egyre több adattal rendelkezünk arra vonatkozóan, hogy a fehérjék és a lúgosító hatású ásványi anyagok miként befolyásolják a csontozat állapotát nemcsak idős korban, hanem a gyermekek és serdülők esetében is. Korábbi vizsgálatokban pozitív korreláció igazolódott a hosszú távú étrendi fehérjebevitel, illetve a csontmodelinget tükröző perioszteális kerület, illetve a modeling és remodeling mértékének nyomon követésére egyaránt alkalmas kortikális terület, a csont ásványianyagtartalma (BMC, bone mineral content) és a csont terhelés-deformitás indexe között. Azt találták, hogy a nagyobb PRAL-értékkel jellemezhető gyermekeknel szignifikánsan kisebb kortikális terület és BMC mérhető. A hosszú távú kalciumbevitel nem befolyásolta jelentősen a csontrendszer állapotát jellemző egyetlen változót sem.

A fentiek alapján úgy tűnik, hogy két, egymással látszólag ellentétes mechanizmus működik: a perioszteális kerületre, a kortikális területre, a BMC-re és a terhelés-deformitás indexre ható anabolikus hatás (melyet valószínűleg az IGF-I mediál), valamint a katabolikus hatás, amely a diétás savterhelés révén érvényesül, és amely a PRAL-értékkel jellemezhető. A magas PRAL-érték (mely azt jelzi, hogy az alkalizáló ásványi anyagok bevitelére elegendően legalábbis részben, közömbösíti az osteotrophicus protein hatását.

A fehérjebevitel csontanabolikus hatásait elemző másik vizsgálatban 197 egészséges gyermeknél mérték a vizelettel ürülő nitrogén (uN, urinary nitrogen) mennyiségét, a nettó savürítést (uNAE, urinary net acid excretion) és a potenciális

renális savterhelést (PRAL). A PRAL-t úgy számították, hogy a nem bikarbonát anionok (klorid, foszfor, szulfát) mennyiségéből kivonták a kationos ásványi anyagok (nátrium, kálium, kalcium, magnézium) mennyiségét. Az eredmények alapján pozitív összefüggés igazolódott az uN, illetve a BMC, a kortikális terület, a perioszteális kerület és a csont terhelés-deformitás indexe között. Az uPRAL – szemben az uNAE-vel – negatív korrelációt mutatott a BMC-vel és a kortikális területtel. Utóbbi megállapítás attól függetlenül igaznak bizonyult, hogy figyelembe vették-e az androsztendiol szintjét.

AZ ÉTRENDI TÉNYEZŐK HATÁSA A PRAL-ÉRTÉKRE

Ahogy korábban már szó esett róla, a sav-bázis értékek megfelelő egyensúlyának nagy jelentősége van az egészségi állapot, ezen belül is elsősorban a vese és a csontrendszer szempontjából. Ennek ellenére csak kevés adattal rendelkezünk arra nézve, hogy egészséges személyek – és különösen gyermekek – esetében az étrendi savterhelésnek milyen kihatásai vannak. Ennek meghatározására az 1985-ben indult Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally Designed (DONALD) Study keretében 720 gyermek és serdülő (351 fiú és 369 leány) esetében legalább 18 éves korig kísérték figyelemmel a táplálkozással, növekedéssel, fejlődéssel és anyagcserével kapcsolatos adatokat 1995 és 2005 között.

Az élelmiszerek kalória- és tápanyagtartalmát a LEBTAB regisztere alapján határozták meg, mely jelenleg 6000-féle termékkel (köztük nyersanyagokkal, összetevőkkel és kereskedelmi forgalomban kapható bébiételekkel) kapcsolatban gyűjt adatokat. Az összetevők elemzése alapján az alábbi élelmiszer-kategóriákat különítették el:

- Gyümölcsök (friss és fagyasztott gyümölcsök, befőttek, 100%-os gyümölcslevek)
- Zöldségek (friss, fagyasztott és konzerv zöldségek, 100%-os zöldséglevek)
- Gabonatermékek/kenyér (rizs, főtt tészta, reggelizőpelyhek, sütemények, kekszek)

- Burgonya (főtt, tört vagy sült)
- Tejtermékek (tej, tejes pudingok, joghurtok)
- Sajtok (friss, kemény, krém- és lágy sajtok)
- Hús/hal/tojás (ezen belül kolbászfélék, hús- vagy halkonzervek)
- Egyéb élelmiszerek (zsírok, olajok, édességek, üdítőitalok, hüvelyesek)

Az átlagos napi PRAL minden életkor/nem szerinti csoportban pozitívnak adódott (6–21 mEq/nap), és 8 éves kor felett szignifikánsan magasabb volt a fiúk csoportjában, a lányokhoz viszonyítva. A gyümölcsök, zöldségek és burgonya fogyasztása csökkentette a PRAL-t, míg a sajtok és egyéb tejtermékek, a gabonafélék/kenyér és a hús/hal/tojás növelték azt. A kevert lineáris modellben a mEq/

nap és MJ⁻¹ értékben kifejezett PRAL a teljes vizsgálati periódus alatt stabil maradt, mivel a PRAL szempontjából releváns élelmiszercsoportok hatása kiegyenlíti egymást. A PRAL-bevitel szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a zsírbevitellel (az energiabevitel százalékos arányában, %E), ugyanakkor negatív összefüggés igazolódott a szénhidrátbevitellel (%E).

Összefoglalásként elmondható, hogy a németországi serdülők étkezési szokásaira a mérsékelt fokú savasság jellemző. Ennek ismeretében elsősorban az idősebb fiúkat kell arra buzdítani, hogy több burgonyát és zöldségfélét fogyasszanak, ezek ugyanis jó diétás alkáliforrásnak számítanak. Az egyes élelmiszercsoportokhoz tartozó PRAL-értékek idővel kiegyenlít-

hetik egymást, így az összegzett PRAL tekintetében nem feltétlenül mutatható ki eltérés az idővel. A PRAL elmélete nemcsak összhangban van az egészséges táplálkozás alapelveivel, hanem azt bővíti, gazdagítja is. A vizsgálati adatok a bázikus hatású zöldségekben és gyümölcsökben gazdag táplálkozás kedvező egészségi hatását erősítik meg, mely ismét csak a napi ötszöri gyümölcs- és zöldségfogyasztás fontosságára hívja fel a figyelmet. Gyermekkorban a kellő mennyiségű alkálibevitel alapja a megfelelő összetételű táplálkozás, ennek hiányában pedig az alkalizáló – például kálium-bikarbonátot vagy -citrátot tartalmazó – táplálékkiegészítők rendszeres fogyasztása.

Dr. Simonfalvi Ildikó

ANTIBIOTIKUM-HASZNÁLAT ÉS A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉG KIALAKULÁSA GYERMEKEKNÉL

Forrás: Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K, Feng R, Coffin SE. Antibiotic exposure and IBD development among children: A population-based cohort study. *Pediatrics*. 2012;130:794–803.

Bár az IBD (IBD, inflammatory bowel disease) oka általában nem ismert, a legelterjedtebb hipotézis szerint az IBD patogenezisében a bélbaktériumok megváltozott összetétele játsza a fő szerepet: vagy a patogén baktériumok elszaporodása, vagy a védő baktériumok számának csökkenése segíti elő a krónikus autoimmun gyulladás kialakulását. E feltevésről összhangban többen összefüggést mutattak ki a bélfertőzések és az IBD keletkezése közt, illetve bebizonyosodott, hogy IBD kapcsán csökken a bélflóra sokfélesége, főleg az anaerob baktériumoké. Mi több, eger IBD-modellekben megfelelő bélflóra bevitelével kiváltható vagy enyhíthető a betegség. Ugyanakkor ismert, hogy az antibiotikumok megváltoztatják a bélbaktériumok összetételét, csökkentik annak sokféleségét.

Korábbi vizsgálatokban összefüggést találtak az antibiotikum-használat és az IBD kialakulása között, azonban e tanulmányok főként felnőttekkel foglalkoztak vagy csak bizonyos típusú antibiotikumokat vizsgáltak, és különféle metodológiai problémák voltak velük. A jelen tanulmány célja annak megállapítása volt, hogy az anaerob baktériumokra ható antibiotikumok alkalmazása megnöveli-e gyermekek körében az IBD kockázatát.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

A szerzők retrospektív kohorszvizsgálatot végeztek az Egyesült Királyságban működő THIN adatbázis felhasználásával, amely 464 családorvosi praxis, több mint 9 millió személy adatait tartalmazza. A Vision adatbázis elektronikus rendszere magába foglalja a betegek demográfiai adatait, diagnózisait, az előírt gyógyszereket és a laboratóriumi eredmények egy részét.

A vizsgált populációba minden, az e praxisokban 1994 és 2009 között jelent-

kező ≤ 17 éves olyan gyermek beletartozott, akiket legalább 2 évig lehetett követni (e kritériumot azért használták, mert az IBD kezdeti tünetei és a diagnózis között felnőtteknél olykor 2 év is eltelik). Az utánkövetés akkor szűnt meg, ha a személy 19 éves lett, IBD alakult ki nála, elhagyta

a praxist vagy meghalt – a követési időszak 2009 novemberében zárult le.

A vizsgált szisztémás anti-anaerob antibiotikumok a következők voltak: penicillin, amoxicillin, ampicillin, penicillin/béta-laktamáz kombinációk, tetracyclinek, clindamycin, metronidazol, cefoxitin,

carbapenemek és orális vancomycin. Első közelítésben két csoportra osztották a személyeket: olyanokra, akik részesültek valaha ilyen antibiotikum-kezelésben és olyanokra, akik soha nem kaptak ilyen szereket. Az antibiotikum-kúrák időtartamát hetekben fejezték ki.

Mivel az IBD tünetei már az IBD diagnóza előtt jelentkeznek (s e tüneteket nemegyszer antibiotikummal kezelik), fennáll a fordított ok-okozati összefüggés megállapításának veszélye. A szerzők felmérték, mennyi idő telt el az IBD diagnóza és az ezt megelőző öt évben jelentkező első potenciális IBD-tünet (pl. hasmenés, hasi fájdalom, ok nélküli súlyvesztés) között, s ezt az időtartamot látenciaidőként definiálták. Azokat, akik a látenciaidő alatt antibiotikumot kaptak, kizárták az elemzésből, így kerülve el a fordított ok-okozati korreláció lehetőségét.

A vizsgálat végpontja az IBD diagnóza volt.

A THIN adatbázisból a szerzők felhasználták a demográfiai jellemzőket (életkor, nem, szociális-gazdasági helyzet) és azokat a társult betegségeket, amelyek IBD-vel járnak, s amelyeket antibiotikummal szoktak kezelni.

A statisztikai elemzés során a mind az IBD-t, mint az IBD megállapításakor fennálló életkort felhasználó Cox-féle arányos kockázati modellel elemezték az összefüggést az antibiotikum-használat és az IBD kialakulása között. A fő elemzés az antianaerob antibiotikumok alkalmazására vonatkozott, a másodlagos elemzések pedig a bármilyen antibiotikum, illetve az egyes antibiotikum-csoportok alkalmazására. Külön-külön is vizsgálták az antibiotikum-használat és a colitis ulcerosa, illetve a Crohn-betegség kapcsolatát.

EREDMÉNYEK

Összesen 1 072 426 gyermek szerepelt a vizsgálatban, akiket 6,6 millió személyéven át követtek. Közülük 748 gyermeknél (0,07%) alakult ki IBD; az incidencia 1,2/10 000 személyév volt. Az IBD-betegek esetében a medián látenciaidő 3,9 hónapnak adódott, 68,2%-ban 1 évnél rövidebb volt. Gyakran került sor antibiotikumok alkalmazására: a gyermekek 57,7%-át kezelték legalább egy antianaerob antibiotikummal, 64,0%-ukat bármilyen antibiotikummal. Az antibiotikum-kúra ideje medián értékben 1 hét volt; a kezelek 31,9%-a 1-2 hétig, 25,8%-a 2 hétnél tovább részesült a terápiában. Ami a kúrák számát illeti, a gyermekek 42,3%-a soha nem kapott antibiotikumot, 34,9%-uk 1-2, 22,8%-uk 2-nél több kúraban részesült.

Az egyváltozós elemzések kimutatták, hogy a női nem és az extrém szociális-gazdasági depriváció fordított kapcsolatban áll az IBD kialakulásával. A kohorszba való belépés idején fennálló életkor pozitív összefüggést mutatott az IBD kialakulásával. A családi anamnézisben előforduló IBD, krónikus granulomatózusos betegség vagy primer szklerotizáló cholangitis mind szignifikánsan növelte az IBD kockázatát, míg más immundeficienciák nem.

Mind az antianaerob antibiotikum-kezelésben részesült, mind az ilyen terápiában nem részesült csoportban 0,07% volt az IBD aránya, az incidencia azonban eltérő volt: 10 000 személyévre számítva 1,52, illetve 0,83. E relatív kockázat 84%-os növekedésnek felel meg. A korreláció függetlennek bizonyult az antianaerob antibiotikum fajtájától, dózis-válasz hatást mutatott, és az egész gyermekkor alatt szignifikáns maradt.

Mivel a kockázati görbék azt jelezték, hogy az antibiotikum-IBD összefüggés

az életkortól függően változik, a szerzők többváltozós elemzéssel kimutatták, hogy míg az 1 éves kor előtt kapott antianaerob antibiotikum 5,51-szorosára növelte az IBD kockázatát, 5 éves korra a kockázatnövekedés már csak 2,62-szoros, 15 éves korra még kevesebb, 1,57-szoros volt.

Minden antibiotikum-kúra 6%-kal, minden újabb kezelési hét 1%-kal növelte az IBD kockázatát.

A másodlagos elemzések kimutatták, hogy bármilyen antibiotikum használatától nagyobb lesz az IBD kockázata, s az egyes antibiotikumok közül a penicillinektől, a széles spektrumú penicillinektől, a cefalosporinoktól, a metronidazoltól és a fluorokinolonoktól emelkedik a rizikó, viszont a makrolidok, a szulfonamid és a tetracyclin nem kockázatnövelő hatású.

A colitis ulcerosa és a Crohn-betegség antibiotikumokkal való összefüggése között nem volt különbség.

KÖVETKEZTETÉSEK

Az eredmények szerint a gyermekkorban kapott antianaerob antibiotikumok növelik az IBD kockázatát, annál nagyobb mértékben, minél fiatalabb gyermek részesül antibiotikum adásában, s a kockázat a kapott dózissal nő. Minden 14 300, antianaerob antibiotikummal kezelt gyermek közül egynél alakul ki IBD. Az egyesült államokbeli ambuláns gyógyszerfelírások alapján évente ezek folytán 1700-zal több gyermeknél alakul ki IBD. A korábbi vizsgálatokkal egybehangzóan a lányok közel 25%-kal kisebb eséllyel betegszenek meg IBD-ben. Az, hogy a rossz szociális-anyagi helyzetben élő gyermekek körében is ritkább az IBD, jól illeszkedik a „higiéniahipotézishez”.

Dr. Weisz Júlia