

**„STRATÉGIAI K+F MŰHELYEK KIVÁLÓSÁGA”
(GINOP-2.3.2-15) CÍMŰ PÁLYÁZATI KONSTRUKCIÓ KERETÉBEN
TÁMOGATOTT**

**„A MAGYAR GAZDASÁG VERSENYKÉPESSÉGÉNEK
NÖVELÉSE A LAKOSSÁG EGÉSZSÉGI ÁLLAPOTÁT
JAVÍTÓ NÉPEGÉSZSÉGÜGYI INTERVENCIÓK
CÉLCSOPORTJAINAK ÉS TARTALMÁNAK
AZONOSÍTÁSA RÉVÉN”**

**CÍMŰ GINOP-2.3.2-15-2016-00005 AZONOSÍTÓSZÁMÚ PROJEKT
EREDMÉNYEIT BEMUTATÓ TANULMÁNY**

**A projekt szakmai koordinátora
Prof. Dr. Ádány Róza**

2016. szeptember 1. – 2021. május 29.



VEZETŐI ÖSSZEFOGLALÓ

A Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal által a 2016-2021 közötti időtartamban közel 1,5 milliárd forint összeggel támogatott **GINOP-2.3.2-15-2016-00005** számú **“A magyar gazdaság versenyképességének növelése a lakosság egészségi állapotát javító népegészségügyi intervenciók célcsoportjainak és tartalmának azonosítása révén”** projekt a Debreceni Egyetem három karának (Általános Orvostudományi, Népegészségügyi, valamint Gazdaságtudományi) együttműködésében valósult meg. Tekintettel arra az epidemiológiai tényre, hogy a magyar lakosság nemzetközi összehasonlításban rendkívül kedvezőtlen halálozási mutatóinak hátterében a daganatos betegségek mellett a szív-érrendszeri és anyagcsere betegségek játszanak meghatározó szerepet, valamint arra az etiológiai összefüggésre, hogy ezen betegségek kockázati tényezői jelentős átfedést mutatnak, **a hat munkacsoport keretében végzett kutatások ezen legnagyobb népegészségi súlyú megbetegedések hátterében álló genetikai és környezeti tényezők feltárására és azok súlyának jellemzésére irányultak. A cél nem pusztán a betegség-kockázatok és -terhek pontos jellemzése volt, de a megelőzés támadáspontjainak azonosítása is.**

A kutatás egyik fő komponensét egy 2018-ban elvégzett komplex egészségfelmérés képezi a magyar általános és roma populációk egészségi állapotának és veszélyeztetettségének jellemzésére alkalmas mintákon, mely az egészségmagatartás, az egészségi állapot és azok meghatározó tényezőinek eloszlására gyűjtött adatokat kérdőíves, fizikális és laboratóriumi (köztük genomikai) vizsgálatok keretében. Az eredmények rendezett rögzítése egy olyan, több mint félmillió adatot tartalmazó adatbázisban történt, mely lehetőséget ad a különböző, egészségi állapotot meghatározó tényezők populáción belüli eloszlásának és azok összefüggéseinek vizsgálatára is. A felmérés adatainak korábban (2004-ben, 2011-ben és 2014-ben) elvégzett vizsgálatok eredményeivel való összevetése ráirányítja a figyelmet az elmúlt másfél évtizedben lezajlott kedvezőtlen változásokra, elsősorban az elhízás, a magasvérnyomás- és a cukorbetegség kockázatának növekvő trendjére, azonosítja ennek hátterében a egészségre káros magatartás formákat, a minőségében erősen kifogásolható táplálkozást és fizikai aktivitást. A daganatos betegségek és terápiájuk során a gyógyszerrezisztencia kialakulásának kockázata a bőr melanóma esetében alap- és klinikai kutatás szintjén is vizsgálatra került, s az eredmények nemcsak a daganatos betegségek, de a szintén népbetegségnek számító bőrbetegségek prevenciójával kapcsolatban is fontos információkkal szolgálnak. **A vizsgálatok igazolták – elsősorban kardiometabolikus betegségek kapcsán - a genetikai tényezők kockáztnövelő hatását úgy a magyar általános populáció, mint a roma lakosság esetében.** Az észak-kelet magyarországi régiók két súlyponti kórházának beteganyagát, azaz több mint 1,3 millió egyén klinikai és laboratóriumi adatait, adatbányászati módszerrel feldolgozva csaknem **12.000 familiáris hiperkoleszterinémiára gyanús beteg került azonosításra, s gondozásba vételre.** A megelőzést célzó gyógyszer felhasználás térségi egyenlőtlenségeinek vizsgálatával nemcsak a társadalmi-gazdasági viszonyok és a gyógyszerhasználat közötti szoros összefüggés került feltárásra, de azonosításra kerültek az ország olyan térségei, melyek esetében **a kardiovaszkuláris betegségek és cukorbetegség megelőzésére szolgáló gyógyszerek kifogásolható alkalmazása valószínűsíthető.** Magyarországon kívül a többi V4 országra is kiterjedő felmérések tisztázták a lakosság

viszonyulását a kockázat azonosítására szolgáló genomikai vizsgálatokkal és a preventív céllal alkalmazható gyógyszerek elfogadásával kapcsolatban. Az eredmények egyértelműen rámutatnak arra, hogy az életmód tényezők súlya felülmúlja még a jelentős kockázatnövelő szereppel bíró (s veszélyeztetettség előrejelzésben hasznosítható) genetikai konstellációk súlyát is, így **a lakosság egészségműveltségének, az egészséggel és betegséggel kapcsolatos tájékoztató anyagok megértésére való képességének javítása (tekintettel arra, hogy a laikusok szövegértésének felmérése a véletlen tippeléshez hasonló összesített eredményt adott a helyes válaszok tekintetében) kitüntetett jelentőséggel bír. A magyar lakosság egészségi állapotának javítása az ország gazdasági versenyképességének javítása szempontjából is elodázhatatlan szükségszerűség, s a kutatás eredményei nemzeti népegészségügyi program kidolgozását és indítását sürgetik.**

A projekt keretében végzett kutatások eredményei több mint száz nemzetközi, s közel ötven magyar nyelvű közleményben kerültek összefoglalásra, s 34 közreműködő fiatal kutató doktori fokozatszerzésének alapjául szolgáltak.

Köszönet illeti a projektben részt vevő munkatársakat, a projekt menedzsment-jét, az eredmények kommunikációjáért felelős szakembereket, valamint a Nemzetközi Tanácsadó Testület tagjait, nevezetesen Piroska Östlin-t, a WHO Európai Irodájának regionális egészségpolitikai tanácsadóját, Prof. Dr. Martin McKee-t a London School of Hygiene and Tropical Medicine professzorát, a European Observatory on Health Systems and Policies tudományos igazgatóját, a Pan European Commission on Health and Sustainable Development Tudományos Tanácsadó Testületének elnökét, valamint Dr. Szentés Tamás korábbi országos tisztifőorvosi feladatokért felelős helyettes államtitkárt.

Debrecen, 2021. május 29.

Prof. Dr. Ádány Róza
a projekt szakmai vezetője

MUNKACSOMAGOK

WP1

NÉPBETEGSÉGEK GENOMIKAI ÉS KÖRNYEZETI KOCKÁZATI TÉNYEZŐI A MAGYAR ÁLTALÁNOS ÉS ROMA POPULÁCIÓKBAN

WP2

DAGANATOS BETEGSÉGEK KELETKEZÉSÉNEK ÉS PROGRESSZIÓJÁNAK GENOMIKAI ÉS KÖRNYEZETI ÖSSZETEVŐI

WP3

ANYAGCSERE BETEGSÉGEK MEGELŐZÉSE ÉS KONTROLLJA

WP4

A ROMA LAKOSSÁG MENTÁLIS EGÉSZSÉGE ÉS EGÉSZSÉGGEL KAPCSOLATOS ISMERETEI

WP5

A FIZIKAI AKTIVITÁS ÉS AZ EGÉSZSÉG KAPCSOLATA, MOZGÁSSZERVI BETEGSÉGEK MEGELŐZÉSE

WP6

KUTATÁSI EREDMÉNYEK TRANSZLÁCIÓJA AZ EGÉSZSÉGÜGYI SZAKPOLITIKÁBA ÉS TÁRSADALOMPOLITIKÁBA

WP1

NÉPBETEGSÉGEK GENOMIKAI ÉS KÖRNYEZETI KOCKÁZATI TÉNYEZŐI A MAGYAR ÁLTALÁNOS ÉS ROMA POPULÁCIÓKBAN (Munkacsomag vezető: Prof. Dr. Ádány Róza)

Alprojektek

- WP1.1.** A metabolikus szindróma és komponenseinek genomikai és környezeti háttere (alprojektvezető: Prof. Dr. Ádány Róza, Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Népegészség- és Járványtani Intézet, MTA-DE Népegészségügyi Kutatócsoport)
- WP1.2.** A kardiovaszkuláris betegségek genomikai meghatározottsága (alprojektvezető: Dr. Fialat Szilvia, Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Népegészség- és Járványtani Intézet)
- WP1.3.** Vizsgálatok tervezésének és értékelésének biostatistikai támogatása (alprojektvezető: Prof. Dr. Sándor János, Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Népegészség- és Járványtani Intézet)

WP1 A kutatás célja

A kardiometabolikus betegségekre (szív-érrendszeri betegségekre és cukorbetegségekre) és azok kór-előrejelző állapotára, a metabolikus szindrómára hajlamosító geno- és fenotípusok azonosítása a magyar általános és roma populációkban, prediktív értékű genetikai biomarkerek feltárása, fenotípus prevenció célcsoportjainak és célpontjainak azonosítása.

Közreműködő kutatók a projekt teljes futamideje alatt

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Népegészség- és Járványtani Intézet:

- Prof. Dr. Ádány Róza szakmai vezető, egyetemi tanár, DE-MTA Népegészségügyi Kutatócsoport vezető
- Dr. Fialat Szilvia adjunktus
- Dr. Pál László adjunktus
- Dr. Szűcs Sándor egyetemi docens
- Prof. Dr. Sándor János egyetemi tanár
- Lovas Szabolcs tudományos segédmunkatárs
- Vincze Ferenc tudományos segédmunkatárs
- Dr. Ralph Rühl tudományos főmunkatárs
- Erand Llanaj PhD hallgató

DE-MTA Népegészségügyi Kutatócsoport:

- Dr. Pikó Péter tudományos munkatárs
- Dr. Diószegi Judit tudományos munkatárs
- Werissa Nardos Abebe tudományos segédmunkatárs

A WP1 főbb eredményei

A WP1 keretében végzett vizsgálatok részben a projekt futamideje alatt végzett felmérések, részben korábban, a kutatócsoport egyes tagjainak részvételével, a munkacsomag (s egyben a projekt) vezetője vagy egyik alprojekt-vezetője által irányított vizsgálatok adatbázisainak és mintáinak felhasználásával történtek. Az adatbázisok és a mintabankok 2004-ben, 2006-ban, 2011-ben, 2014-ben, 2016-ban és a projekt keretében 2018-ban végzett felmérésekből származnak. Az adatok és minták igen gazdag, különböző időpontokban generált, tárháza egyedülálló lehetőséget biztosított nemcsak célzott és replikációs, de idősoros elemzésekre (trendanalízisekre) is.

A projekt indítása előtt fejeződött be egy 2014-ben végzett felmérésünk adatainak elemzése, mely az észak-kelet-magyarországi általános és roma populációkban a krónikus nem-fertőző betegségek iránti veszélyeztetettség legrobosztusabb indikátorának tartott, a zsír- és/vagy a szénhidrát-anyagcsere zavarát tükröző metabolikus szindróma és komponenseinek (hasi elhízás, magas vérnyomás, emelkedett éhomi vércukorszint vagy cukorbetegség, emelkedett triglicerid szint és csökkent HDL-koleszterin szint vagy kezelt zsírháztartási zavar) előfordulási gyakoriságának megállapítását és összehasonlítását célozta. Ezen vizsgálatunkban (Kósa Z et al, *Eur J Public Health*, 2015, 25, 299-304) megállapítottuk, hogy a roma népesség körében az alacsony HDL-koleszterin (HDL-C) szint (határértéke: <1,03 mmol/L férfiaknál és <1,29 mmol/L nőknél) előfordulási gyakorisága szignifikánsan magasabb, mint az általános populációban (54,02% vs. 36,06%, $p=0,029$), hasonlóan az emelkedett éhomi vércukorszint (határértéke: ≥ 5.6 mmol/L mindkét nem esetében) előfordulási gyakoriságához (27,09% vs. 15,56%, $p<0,001$), függetlenül a vizsgált korcsoporttól. Ezen jelenség alapján feltételeztük, hogy mindkét anyagcsere-zavar hátterében a környezeti tényezők mellett genetikai fogékonyság is állhat.

Genetikai tényezők eltérő súlya a lipid- és szénhidrát-anyagcsere zavarok hátterében

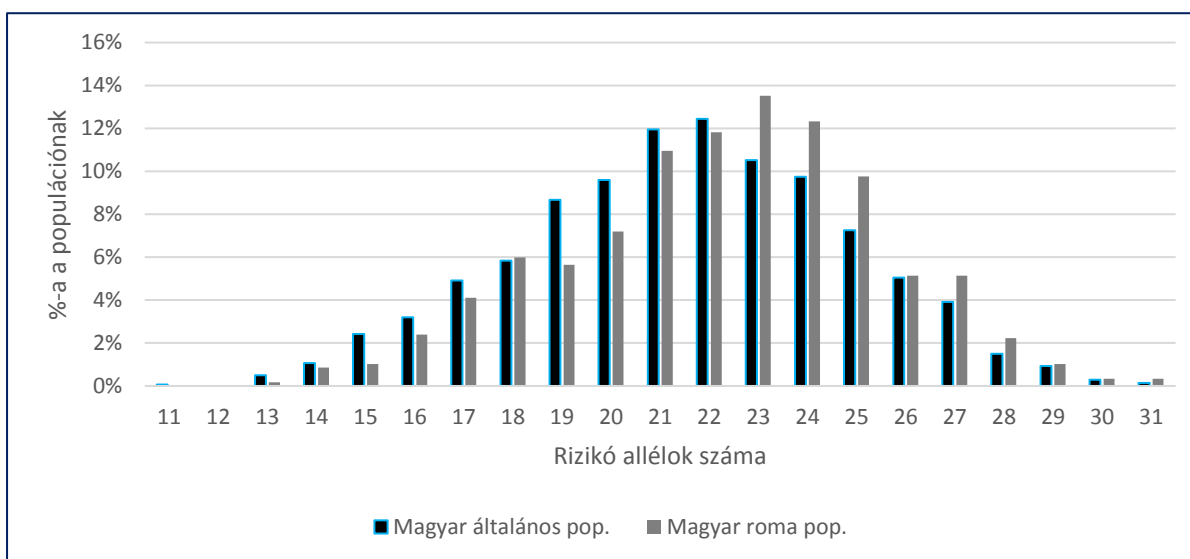
Szisztematikus irodalomkeresést követően 21 a HDL-C szintet és 23 az éhomi vércukorszintet és ezzel a 2-es típusú diabétesz (T2DM) kialakulását befolyásoló egy pontos nukleotid-polimorfizmust (single nucleotide polymorphism – SNP) sikerült azonosítani, majd genotipizálni a magyar általános (MÁ; $n=1542$) és roma populációt (R; $n=646$) reprezentáló mintákon.

A statisztikai elemzés első lépéseként allélfrekvencia összehasonlítás történt khí-négyzet próba segítségével. Regressziós elemzésekkel vizsgáltuk az SNP-k egyéni hatását a folytonos és kategorikus kimeneteli változókra és összehasonlítottuk a két populáció között. Minden regressziós elemzés során korrekció történt a releváns zavaró tényezőkre (mint pl.: kor, nem, BMI stb.). A genetikai kockázat becslésére ún. genetikai kockázati pontszámokat határoztunk meg súlyozatlan (GRS) és súlyozott (wGRS) formában, amelyek populációs szintű összehasonlítását t-próba segítségével végeztük. A HDL-C szint genetikai meghatározottságának elemzése során haplotípus analízis is történt a koleszterin-észter transzfer protein (CETP) és a lipáz-C (LIPC) génekben található SNP-k eloszlásának vizsgálatával.

A HDL-koleszterin szintet befolyásoló 21 SNP közül 15 prevalenciája tért el szignifikánsan a vizsgált populációk esetében. Az egyéni SNP-k elemzése során a magyar általános populációban 11, míg a roma populációban 4 mutatott szignifikáns összefüggést a HDL-C szint

alakulásával, hatáserősségük nem tért el szignifikánsan a vizsgált csoportok között. A *CETP* gén rs1532624, rs708272 és rs7499892 variánsai következetesen szignifikáns összefüggést mutattak a HDL-C szint alakulásával mindkét vizsgálati csoportban ($p < 0,05$), ami arra utal, hogy ebben a régióban a HDL-C szintet jelentősen befolyásoló SNP-k találhatóak mindkét vizsgálati populációban (1-3).

A roma populációban a súlyozatlan GRS esetében egyértelmű jobbrtolódás (azaz eltolódás a magasabb genetikai kockázat irányába) figyelhető meg, összehasonlítva a magyar általános populációval (lásd 1. ábra). A számított súlyozatlan (R: $22,2 \pm 3,2$ vs. MÁ: $21,5 \pm 3,3$ $p < 0,001$) és súlyozott (R: $0,57 \pm 0,1$ vs. MÁ: $0,53 \pm 0,1$; $p < 0,001$) genetikai kockázati pontszám egyaránt szignifikánsan magasabbnak bizonyult a romák körében.



1. ábra A 21 HDL-C szintet befolyásoló SNP-ken alapuló súlyozatlan genetikai kockázati pontszámok eloszlása a magyar általános és roma populációkban

A roma populációban az emelkedett (wGRS: 0,60-0,74), valamint magas (wGRS: 0,75-0,88) genetikai kockázati csoportba sorolt egyének részaránya 1,2-szer magasabb volt, mint a magyar általános populáció esetében. Mindkét alkalmazott genetikai rizikót becsülő módszerrel nyert eredmények szignifikáns összefüggést mutattak a HDL-C szint alakulásával, ezzel együtt pedig a csökkent HDL-C szint kialakulásával.

Vizsgálataink alapján a HDL-C szintre jelentős hatást gyakorló SNP-k többsége a *CETP* és a *LIPC* génekben található; így haplotípus analízist végeztünk az ezen génekben található SNP-kre alapozva (5). A *CETP* gén esetében 10, míg a *LIPC* esetében 6 haplotípusblokkot (H) sikerült azonosítanunk, amelyek előfordulási gyakorisága külön-külön elérte a legalább 1%-ot a két csoportban együttesen. A *CETP* esetében 8, a *LIPC* esetében 4 blokk prevalenciája tért el szignifikánsan a két csoport között. A blokkok hatásvizsgálata során a leggyakoribb blokkot tekintettük referencia értéknek. Legalább nominális szintű szignifikáns HDL-C csökkentő hatást sikerült azonosítanunk a *CETP* gén három haplotípusa (H3, H5 és H8) esetében, míg HDL-C szintet növelő hatása volt a *LIPC* gén 3 blokkjának (H2, H3 és H5). Továbbá sikerült azonosítanunk egy a *CETP* génben található haplotípust (H8) amely szinte kizárólag a roma

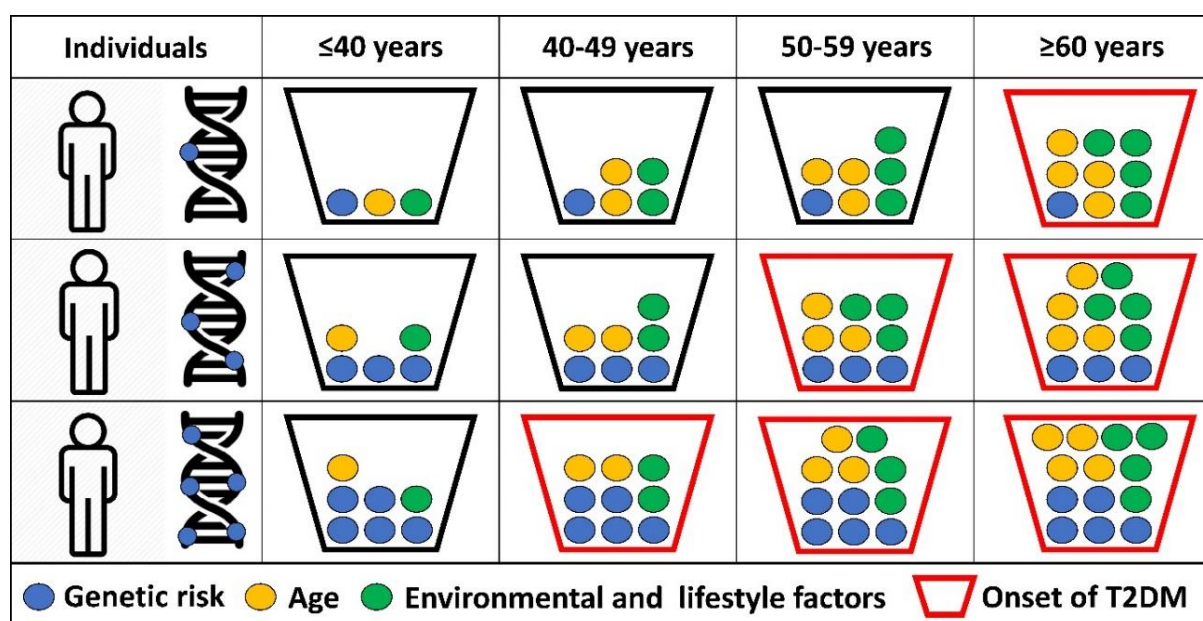
populációban fordul elő (MÁ: 0,14% vs. R: 7,28%) és megállapítottuk, hogy szignifikáns mértékben (2,6-szorosára) növeli a csökkent HDL-koleszterin szint kockázatát (OR=2,6 MT:1,43-4,72, $p=0,002$). A H8 alacsony reprezentációja a magyar általános populációban megengedi azt a feltételezést, hogy az ezt hordozó 0,14% (két személy) a roma etnikumhoz tartozik (a magyar általános populációba véletlenszerűen kiválasztott egyének közül a romák becsült száma kb. 140 fő). Vizsgálatainkkal igazoltuk, hogy a Magyarországon élő roma népesség esetében genetikai okok is közrejátszanak az alacsony HDL-C szint kialakulásában, így az ezt célzó intervenciók beavatkozásainak figyelembe kell vennie a roma etnikum egyedi genetikai sajátosságait a környezeti és életmódbeli tényezők mellett.

A romák körében az emelkedett éhomi vércukorszint és a 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) háttérében álló genetikai okok feltárására 23 egy pontos nukleotid-polimorfizmus genotipizálására, valamint ezek segítségével genetikai rizikó becslésére került sor. Nyolc, a T2DM rizikóját növelő pontmutáció előfordulási gyakorisága tért el szignifikánsan a két populáció között (5 a magyar általános populációban, míg 3 a romák körében volt gyakoribb). Mindkét vizsgálati populáció esetében súlyozatlan és súlyozott GRS került számításra. Mind a súlyozatlan (R: $14,8 \pm 2,68$ vs. MÁ: $15,38 \pm 2,70$; $p < 0,001$), mind a súlyozott (R: $1,36 \pm 0,31$ vs. $1,41 \pm 0,32$; $p < 0,001$) genetikai rizikó pontszám esetében a roma populáció szignifikánsan kevésbé volt terhelt összehasonlítva a magyar általános populációval. Mindkét genetikai rizikót becsülő módszer szignifikáns összefüggést mutatott az éhomi vércukorszint, valamint a T2DM alakulásával a releváns kovariánsokra való korrekciót követően. Ezen eredmények alapján a magyar általános populáció genetikai hajlama a 2-es típusú cukorbetegség kialakulására magasabb, mint a roma populációé. A roma lakosság esetében tapasztalható magas éhomi vércukorszint, valamint gyakoribb 2-es típusú cukorbetegség elsődlegesen életmódbeli sajátosságokkal magyarázható (feltehetően magas cukortartalmú ételek fogyasztása, mozgásszegény életmód) és nem genetikai okokra vezethető vissza. A roma populáció esetében a 2-es típusú cukorbetegség megelőzésére irányuló programoknak elsődlegesen az egészségtudatos életmód népszerűsítésére kell fókuszálniuk.

Genetikai tényezők a 2-es típusú cukorbetegség korai manifesztációjának háttérében

Általánosan elfogadott, hogy a 2-es típusú cukorbetegség korai felismerése fontos a szövődmények és társbetegségek, valamint a korai halálozás megelőzése érdekében. Vizsgálataink céljai között szerepelt a magyar lakosság körében a T2DM kialakulásával irodalmi adatok alapján szignifikáns asszociációt mutató SNP-k együttes hatásának értékelése a T2DM kialakulásának kockázatára a hagyományos rizikótényezők (mint például a nem, a testtömegindex és a TG/HDL-C arány) mellett. A vizsgálatok 881 T2DM-beteg (esetpopuláció) mintáján és a ma az általános magyar általános populációra reprezentatív mintán ($n=1415$) történtek. Az általunk vizsgált 23 SNP közül önmagában egyik sem mutatott szignifikáns összefüggést a T2DM betegség jelentkezésének idejével (azaz a beteg életkorával a diagnózis felállításakor). Ugyanakkor tizenkét SNP-t sikerült azonosítanunk a GRS számítás optimalizációja során, amelyek igazoltan befolyásolják a T2DM kialakulásának életkorfüggését. Az eset csoporton optimalizált GRS-modell alkalmazhatóságát az eset populációtól független magyar általános populáción ellenőriztük. Az optimalizált GRS szignifikáns összefüggést mutatott a betegek életkorával a T2DM kialakulásakor az esetpopulációban ($\beta=-$

0,454; $p=0,001$), valamint a replikációs vizsgálatban a MÁ populáció T2DM-betegei között ($\beta=0,999$; $p=0,003$) is. Az optimalizált GRS alapján rizikó kategóriákat alkottunk. A magasabb genetikai rizikópontszámmal rendelkező egyének esetében korábbi T2DM megjelenés volt tapasztalható. A nyolcnál több kockázati alléllal rendelkező egyének átlagosan hat és fél évvel korábban lettek cukorbeteg, mint a négy vagy annál kevesebb kockázati alléllal rendelkezők. Továbbiakban azt vizsgáltuk, hogy a különböző életkori csoportokban a genetikai rizikótényezők milyen mértékben járulnak hozzá a T2DM kialakulásához, s megállapítottuk, hogy a genetikai tényezők hatása jelentősebb (20,95% vs. 15,49%; $p<0,001$) azon személyek körében, akiknél a T2DM 60 éves koruk előtt alakul ki (2. ábra).



2. ábra: A genetikai, környezeti és életmódbeli kockázati tényezők hatása a 2-es típusú diabétesz kialakulásának kockázatára

Forrás: Pikó P. et al: Genes (Basel) 2020, 11, doi:10.3390/genes11010056 (vizuális absztrakt)

Vizsgálataink alapján kijelenthető, hogy jelentős genetikai hajlam van a T2DM korai kialakulásának hátterében (5), ezért az egyéni genetikai rizikó pontszám számítása a hagyományos kockázati tényezők mellett eszközként használható a T2DM kockázatának becslésére és a veszélyeztetett egyének/csoportok azonosítására a megelőző beavatkozások meghatározása érdekében.

Genetikai és környezeti tényezők a kardiovaszkuláris betegségek hátterében

A szív- és érrendszeri betegségek (CVD) világszerte első számú halálozási okot jelentenek, így a magas kockázattal rendelkezők korai azonosítása kulcsfontosságú a betegség megelőzése és az egészségügyi költségek csökkentése szempontjából. Széles körben elfogadott nézet szerint a kardiovaszkuláris betegségek patogenezisére az ún. multifaktoriális eredet jellemző. Eszerint több gén egyenként viszonylag csekély, de együttes előfordulás esetén már jelentős, additív

hatása alakítja ki a betegségre való genetikai fogékonyságot és ezt módosítják környezeti tényezők (ezek között pl. káros egészségmagatartási tényezők), továbbá egyéb gén-gén, gén-környezeti kölcsönhatások. A fogékonyság kialakításában résztvevő gének többsége polimorf, így a lehetséges génvariációk száma egyénenként igen változatos lehet, amely a betegség manifesztációjának időpontját és a progresszió mértékét is nagymértékben befolyásolja.

Az utóbbi néhány évben élénk érdeklődés középpontjába kerültek az ún. kardiovaszkuláris prognosztikus modellek, melyek alkalmasak a betegségek adott időtartamon belül való kialakulásának a becslésére az adott kórállapotban még nem szenvedő egyének esetében a legfontosabb rizikófaktorokat számba véve, köztük pl. a kor, nem, dohányzás, vérnyomás, lipidek és esetlegesen genetikai tényezők.

Munkacsoportunk a fentebb már részletezett ateroszklerózis mellett a magasvérnyomásra és a vénás thrombózisra való genetikai fogékonyságot, valamint a dohányzás, mint az egyik legfontosabb kardiovaszkuláris kockázati tényező genetikai hátterét is vizsgálta és hasonlította össze magyar általános és roma lakosságot reprezentáló mintapopulációkban a kockázati allélok számának és azok együttes hatásának becslésére alkalmas genetikai kockázati pontszámokat (GRS) is tartalmazó modellek segítségével. Ezen kívül áttekintést nyújtottunk a szívkoszorúér-betegségre kidolgozott prognosztikai modellekről, és azok teljesítményének összehasonlításával azonosítottuk a jelenleg elérhető optimális modelleket a betegség kockázatának előrejelzésében, illetve megvizsgáltuk, hogy a genetikai kockázati tényezők hagyományos rizikófaktorokat tartalmazó modellbe történő beépítése javítja-e ezen modellek előrejelző képességét.

Eredményeink arra utalnak, hogy a roma népesség kevésbé fogékony a magasvérnyomásra, mint az általános magyar lakosság. Az esszenciális hipertenzió (mely a kedvezőtlen kardiovaszkuláris kimenetel egyik legfontosabb rizikótényezője) iránti genetikai hajlam a magyar általános és roma populációkban való összehasonlítására tervezett tanulmány fő célja annak vizsgálata volt, hogy van-e populációs különbség a fogékonysági allélok előfordulásában, amely - legalábbis bizonyos mértékig - magyarázhatja a hipertónia prevalenciában tapasztalt etnikai különbségeket. Megállapítást nyert, hogy az átlagos genetikai kockázati pontszám (mely a genetikai terheltség becslésére alkalmas) a roma populációban szignifikánsan alacsonyabb volt az általános populációhoz képest, még a lehetséges zavaró tényezők hatására való korrekciót követően is (GRS: 18.98 ± 3.05 vs. 18.25 ± 2.97 , $p < 0.001$; wGRS: 1.4 [IQR: 0.93-1.89] vs. 1.52 [IQR: 0.99-2.00], $p < 0.01$). Ezen eredmények rámutatnak arra, hogy az esszenciális hipertenzió kockázatának csökkentésére irányuló preventív intervencióknak alapvetően a káros környezeti vagy viselkedésbeli tényezőkre kell összpontosítania a romák esetében (6).

A romák körében tapasztalt magas dohányzás prevalencia (romák nagyobb valószínűséggel voltak dohányzók: $E_{H_{ffi}} = 2,05$, 95% MT (1,47-2,86); $E_H = 1,89$, 95% MT (1,58-2,25)) nem örökletes tényezőktől függ elsősorban, hanem az alacsony társadalmi-gazdasági státuszuk és talán kulturális tradíciók eredője, ugyanis a súlyozatlan genetikai kockázati pontszám mediánértékei nem különböztek a két populációban. A dohányzók társadalmi gazdasági státusza alacsonyabb volt, mint a soha nem dohányzóké, s ez az összefüggés szorosabb volt a romák körében ($\beta_{roma} = -0,039$, $p = 0,023$; $\beta_{általános} = -0,010$, $p = 0,049$). A társadalmi-gazdasági státusz és a dohányzás prevalenciája között fordított összefüggést találtunk ($p < 0,0001$), mely sokkal jelentősebb befolyással bír a dohányzás tényére és mértékére, mint a genetikai hajlam

(roma populáció: $\beta_{\text{társ.gazd}}=-0,039$, $p=0,022$, $\beta_{\text{GRS}}=-0,003$, $p=0,148$; általános populáció: $\beta_{\text{társ.gazd}}=-0,037$, $p=0,046$, $\beta_{\text{GRS}}=0,034$, $p=0,302$). Vizsgálati eredményeink arra utalnak, hogy a dohányzás és a nikotin-függőség romák körében tapasztalt igen magas előfordulása nem a genetikai hajlam függvénye, következésképpen a társadalmi-gazdasági státusz javítását szolgáló intervenciók ezt az egészségmagatartási tényezőt is kedvezően befolyásolhatják (7).

Ezen túlmenően feltártuk, hogy a roma népességnek nagyobb a kockázata vénás tromboembólia kialakulására, elsősorban a gyakrabban előforduló fogékonyságot növelő genetikai tényezők és fokozott gén-környezeti interakciók jelenléte miatt. A súlyozatlan genetikai kockázati pontszám átlaga $41,83 \pm 5,78$ volt a roma populációban, és $41,04 \pm 6,04$ volt az általános populációban ($p=0,001$). Következésképpen a romák kardiovaszkuláris egészségének javítását és a magas kockázatú egyének alcsoportjainak azonosítását célzó beavatkozásoknak figyelembe kell venniük azt a tényt, hogy ennek az etnikumnak fokozott genetikai hajlama van a trombózisra (8). Vizsgálatunk egyben azt is igazolta, hogy egy másik populáción validált SNP panel felhasználható a vénás trombózis kockázatának becsléséhez egy jellemzően populációalapú vizsgálatban, amely elősegítheti a genomikai eredmények népegészségügyi gyakorlatba való translációját, melyre ezidáig, csak korlátozott számú példa áll rendelkezésre (9).

A romák körében az általános populációhoz viszonyítva rövidebb születéskor várható átlagos élettartam és a megnövekedett halálozás általánosan elfogadott (bár halálozási elemzésekkel nem bizonyított), ami részben a szív- és érrendszeri betegségek kockázati tényezőinek magas prevalenciájával magyarázható. A 2018-ban elvégzett komplex (egészségmagatartás és egészségi állapot) felmérésünk eredményeiből elkészült adatbázisra támaszkodva meghatároztuk a legfontosabb CVD kockázati tényezők prevalenciáját, valamint elvégeztük a halálos és nem halálos CVD-k kialakulásának 10 éves kockázatának becslését a leggyakrabban alkalmazott kockázatbecslési pontozási modellek alkalmazásával a magyar általános ($n=380$) és roma ($n=347$) népesség körében.

Becsléseinket a négy legszélesebb körben elfogadott kardiovaszkuláris rizikóbecslő modell a Framingham Risk Score, a Systematic COronary Risk Evaluation, az ACC/AHA Pooled Cohort Equations és a Revised Pooled Cohort Equations alkalmazásával végeztük. Mind a négy általunk alkalmazott rizikóbecslő modell a 10 éven belül bekövetkező kardiovaszkuláris esemény kockázatát becsüli különböző paraméterek (mint például a kor, nem, dohányzás, koleszterinszint, vérnyomás stb.) alapján. Az egyéneket pontszámuk szerint rizikó kategóriákba soroltuk, és nemi bontásban vizsgáltuk az adott kategóriák populációs szintű eloszlását. Az alkalmazott módszertől függetlenül a becsült kardiovaszkuláris kockázat átlaga magasabb volt a romák körében a magyar általános populáció kockázatával összehasonlítva mindkét nem esetében. A magyarországi roma férfiak esetében a magas kardiovaszkuláris kockázatot hordozó csoport aránya átlagosan 1,5-3-szor nagyobb volt, mint az általános populációban. A roma nők körében a magas kockázatú csoport aránya átlagosan 2-3-szor magasabb volt, mint az általános populáció nőtagjai esetében (10).

Eredményeink felhívják arra a figyelmet, hogy a Magyarországon élő romák szív- és érrendszeri betegségekkel szemben rendkívül veszélyeztetettek, ezáltal körükben a kardiovaszkuláris betegségek okozta halálozás mértéke is magasabb lehet a populációs átlagnál. A kardiovaszkuláris betegségek megelőzését célzó beavatkozások esetén a

dohányzás csökkentése mellett a romák körében a prevenciós szolgáltatások minél szélesebb körű igénybevételét is szorgalmazni kell.

A magyar általános és roma populációk táplálkozása

A projekt keretében az észak-kelet magyarországi általános és roma populációk körében 2018-ban elvégzett komplex (egészségmagatartási és egészség állapot) felmérés keretében (I) kérdőíves felmérés, (II) fizikális vizsgálat, valamint (III) laboratóriumi (köztük genomikai) vizsgálatok kerültek kivitelezésre, valamint elvégzésre került egy kétszer 24 órás (nem konzekutív hétköznapra és hétvégi napra vonatkozó) táplálkozási vizsgálat is (11).

A komplex felmérésbe 387 északkelet-magyarországi roma és 410 magyar általános populációba tartozó egyén került bevonásra. A tápanyag-beviteli adatokat a nemzetközi ajánlásokkal is összevetettük. A roma etnicitás tápanyag-beviteli jellemzőkre gyakorolt hatását, illetve a táplálkozási ajánlásokban megfogalmazott célértékek elérésének az esélyét is vizsgáltuk. A célértékek elérésének elemzéséhez figyelembe vettük az Egészségügyi Világszervezet ajánlásait, az EAT-Lancet, a DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) és a DII (Dietary Inflammatory Index) mutatókat. Eredményeink alapján a vizsgálatban résztvevők táplálkozási szokásai, tápanyag-beviteli adatai etnikai hovatartozástól függetlenül nem felelnek meg az egészséges táplálkozásra vonatkozó nemzetközi ajánlásoknak. Az összes zsírbevitel (többnyire állati eredetű forrásokból fedezve) mindkét csoportban meghaladta az ajánlott beviteli értékeket (magyar általános minta: 37,1 g/nap, roma minta: 36,1 g/nap). A só-bevitel a roma lakosok esetében szignifikánsan alacsonyabb volt (5094,4 mg/nap) a magyar populáció átlagos só-bevitelével (5644,0 mg/nap) összevetve, ugyanakkor mindkét populációban lényegesen meghaladta a nemzetközi ajánlásokban rögzített értéket (≤ 2000 mg/nap). Az eredmények etnikai hovatartozástól függetlenül nem megfelelő minőségű táplálkozási mintázatra utalnak a kiválasztott mutatók tekintetében. Különbséget a két mintacsoport között csupán a DII mutató esetében azonosítottunk, mely esetében a roma etnicitás alacsonyabb pontszámmal (az étrend alacsonyabb gyulladáskeltő potenciáljával) társult. A roma lakosságot magasabb testzsír-százalék és magasabb testtömeg-index jellemezte. Emellett, összességében kisebb eséllyel érték el a táplálkozási ajánlásokban megfogalmazott célértékeket (12, 13).

Az ásványi anyagok és nyomelemek vonatkozásában az ajánlott napi beviteltől mindkét csoport esetében lényegesen elmaradt úgy a magnézium, mint a kalcium és a kálium bevitel mértéke. Vitamin-hiányállapot volt azonosítható etnikai hovatartozástól függetlenül az A, a B₁ és a D vitamin ellátottság tekintetében (1. táblázat).

1. táblázat Ásványi anyagok és vitaminok fogyasztása a magyar általános és roma populációk körében a nemzetközi ajánlások célértékeihez viszonyítva 2018-ban

Mikrotápanyagok	Ajánlás	Általános magyar populáció	Roma populáció
Ásványi és nyomelemek		(n=359)	(n=344)
Magnézium (mg/1000 kcal)	≥238 mg/1000 kcal	188,7	180,0
Kalcium (mg/1000 kcal)	≥590 mg/1000 kcal	246,9	245,9
Nátrium (mg)	≤2000 mg	5644,0	5094,4
Kálium (mg/1000 kcal)	≥2238 mg/1000 kcal	1371,8	1426,8
Vitaminok			
Vitamin A (µg RE)	500 µg RE	294,9	393,1
Vitamin B ₁ (µg)	≥1100 µg	1023,1	960,5
Vitamin B ₂ (µg/1000 kcal)	-	567,7	539,1
Vitamin B ₆ (µg)	≥1300 µg	1761,7	1591,8
Vitamin B ₁₂ (µg)	≥2,4 µg	3,7	3,0
Vitamin B ₃ (mg NE/1000 kcal)	≥6,6 mg NE/1000 kcal	9,7	8,4
Vitamin C (mg)	≥45 mg	78,8	79,4
Vitamin D (µg)	≥10 µg	1,7	1,7

Az ízérzékelés és íz-preferenciák genetikai háttere

A táplálkozási jellemzőket a társadalmi-gazdasági, kulturális és pszichológiai tényezők mellett az ízérzékelés, íz- és ételpreferenciák egyéni különbözőségei is befolyásolhatják, melyek hátterében irodalmi adatok alapján genetikai meghatározottság is állhat.

Strukturált irodalomkutatást végeztünk az íz-preferenciák és genetikai polimorfizmusok kapcsolatára vonatkozóan a PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) módszertani ajánlás szerint. Az alap-ízeken (keserű, édes, sós, savanyú, umami) kívül a zsíros ételek preferenciájáért felelős genetikai alterációk is elemzésre kerültek. Az eredmények arra utalnak, hogy genetikai alapú meghatározottságra a keserű, illetve édes íz preferenciája és a TAS2R38 gén variánsai (rs713598, rs1726866, rs10246939) közötti összefüggés jól azonosítható. Továbbá, a CD36 gén rs1761667 polimorfizmusa és a zsíros íz előnyben részesítése között is összefüggés feltételezhető. A sós, umami, és savanyú ízek preferenciájának genetikai háttere, illetve egyéb génalterációk hatása további kutatásokat igényel (14).

Komplex összehasonlító egészségfelmérés során az északkelet-magyarországi 20-64 éves magyar általános populációba tartozó (n=410) és telepszerű körülmények között élő roma lakosok (n=387) körében a táplálkozási szokások jellemzése céljából kérdőíves adatfelvétel történt a zöldség- és gyümölcsfogyasztás gyakoriságát illetően. Továbbá, rögzítésre került az ételek kóstolás nélkül sózásának gyakorisága, az ételekhez és italokhoz hozzáadott cukor mennyisége, az édes vagy sós rágcsálnivaló választása, illetve az édes, sós, keserű és zsíros íz-modalitásokat reprezentáló ételek preferenciája. Megállapítottuk, hogy a roma lakosok ritkábban fogyasztottak zöldséget és gyümölcsöt, több cukrot adtak hozzá ételeikhez és italaikhoz, inkább édes rágcsálnivalók választottak a sósakkal szemben, és az édes ízű ételek iránti erősebb preferencia jellemezte őket a magyar általános populációval összehasonlítva.

Emellett gyakrabban sózták ételeiket anélkül, hogy megkóstolták volna, illetve kevésbé szerették a keserű ízzel bíró ételeket/italokat. Eredményeink szerint az északkelet-magyarországi roma lakosság táplálkozási szokásait olyan íz-preferenciák is befolyásolhatják, melyek nem megfelelő táplálkozási magatartásformák kialakulásához vezethetnek. Ugyanakkor hangsúlyt érdemel, hogy a magyar általános lakosság étrendi jellemzői sem különböznek szignifikáns mértékben a roma lakosság táplálkozási szokásaitól, mely hozzájárulhat ahhoz, hogy a magyar lakosság Európa egyik leginkább elhízott és nem megfelelő tápláltsági állapottal rendelkező nemzetének minősül (15).

Az elhízás mértékével szoros összefüggést mutató zsírmolekulák azonosítása a vérben

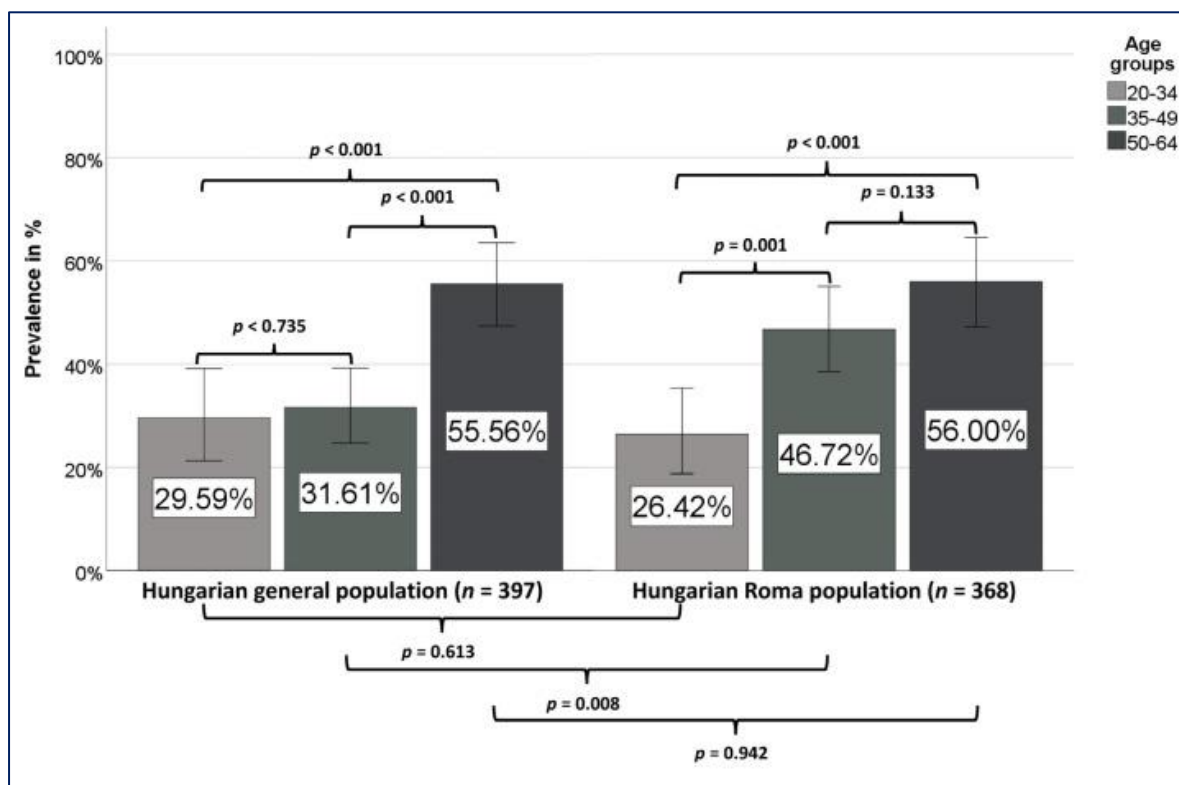
Jól ismert, hogy az elhízás nem csupán a zsírok emberi szervezetben történő felhalmozódásával, hanem azok anyagcseréjének a megváltozásával is jár. Ennek következtében megváltozik a vérben a különböző zsírok koncentrációja. Az elhízással összefüggésbe hozható krónikus betegségek előrehaladásának követésére és a kezelésük hatásosságának ellenőrzésére hagyományosan alkalmazott módszer a vérben lévő zsírok szintjének rendszeres meghatározása. Általánosan elfogadott, hogy a zsíryanycsere-zavaroknak a korábbiaknál részletesebb vizsgálatára van szükség a hatékonyabb gyógy módok kidolgozása érdekében. Ezzel összhangban kutatásunk célja a vérben lévő több ezerféle zsírmolekula közül azoknak az azonosítása és koncentrációjának meghatározása volt, melyek összefüggést mutatnak az elhízás különböző stádiumaival. Vizsgálataink során normál testtömegű (n=57), túlsúlyos (n=31) és elhízott (n=48) egyének vérmintáinak elemzésével azonosítottuk azokat a zsírmolekulákat, amelyek a legszorosabb kapcsolatban állnak az elhízás progressziójával. Munkánk során 1100 vérben lévő zsírmolekula koncentrációjának egyidejű meghatározására alkalmas legmodernebb eszközt, a „Lipidizer” néven ismert laboratóriumi műszert használtuk. Ennek segítségével hét olyan zsírmolekulát azonosítottunk, melyek szoros összefüggésben voltak az elhízás stádiumaival, közülük négy pozitív (PE P-16:0/20:3, TG 20:4_33:1, TG 22:6_36:4, TG 18:3_33:0), míg három (Hex-Cer 18:1;O2/22:0, LPC 18:2, PC 18:1_18:1) negatív kapcsolatot mutatott. A pozitív és a negatív összefüggést mutató zsírmolekulák koncentrációjának a hányadosát egyénenként meghatároztuk, s megállapítottuk, hogy az egyedi zsírmolekulákhoz képest ez a hányados érték nagyságrendekkel szorosabb kapcsolatban volt az elhízás stádiumaival. Ez a hányados a hagyományos laboratóriumi vizsgálatok során kapott adatoknál lényegesen alkalmasabb lehet az elhízással összefüggésben álló zsíryanycsere-változások követésére és az elhízással kapcsolatos krónikus betegségek kezelése eredményességének ellenőrzésére (16).

A metabolikus szindróma (MetS) és komponenseinek gyakorisága és annak időbeli változása a magyar általános és a roma populációkban

A 2018-ban elvégzett komplex egészségfelmérés (11) kapcsán a fizikális és laboratóriumi vizsgálatokkal generált adatok nem csak arra adtak lehetőséget, hogy az aktuális állapotot leírjuk, de arra is, hogy az adatokat egy 2006-ban általunk elvégzett vizsgálat adataival összevetve a változások trendjét és mértékét is jellemezzük.

Megállapítottuk, hogy a MetS előfordulási gyakorisága szignifikánsan nőtt (34,9%-ról 42,2%-ra, p=0.035) a vizsgált időtartam során. A prevalencia növekedés hátterében a hipertónia

(45,6%-ról 57,0%-ra, $p=0.002$) és az éhomi vércukor szint (13,2%-ról 24,8%-ra, $p<0.001$) prevalenciájának erőteljes növekedése áll. Ez a prevalencia növekedés elsősorban a 20-34 éves korcsoportot érintette, akik körében a MetS gyakorisága a vizsgált időtartam alatt 12,1%-ról az általános populációban 29,6%-ra, míg a romák körében 26,4%-ra nőtt. A MetS kialakulása a roma lakosság körében lényegesen fiatalabb életkorban azonosítható (3. ábra).



3. ábra A metabolikus szindróma gyakoriságának alakulása a különböző korcsoportokban a magyar általános és a roma populáció körében Észak-kelet Magyarországon 2018-ban

Forrás: Ádány R et al. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(13):4833. doi: 10.3390/ijerph17134833.

A megelőzési gyakorlat hiányosságaira az a tény is felhívja a figyelmet, hogy miközben a MetS komponensek gyakoriság-változása ilyen mértéket ért el, a preventív medikáció gyakorisága nem változott az antihipertenzívumok és antidiabetikumok alkalmazását tekintve, sőt a lipid háztartási rendellenességek kezelésére szolgáló sztatínok alkalmazása csökkent (17).

A preventív medikáció területén észlelt hiányosságok, s azok összefüggése a társadalmi-gazdasági státusszal

A kardiometabolikus betegségek megelőzésében az idejében történő preventív gyógyszerhasználat alkalmazása kitüntetett szerepet játszik. Korábbi vizsgálataink során igazoltuk, hogy míg a szív-érrendszeri betegségek okozta morbiditás és mortalitás alakulása a deprivációs index-el jellemzett társadalmi gazdasági státusszal egyértelmű pozitív összefüggést mutat (miszerint minél súlyosabb a depriváció a halálozás mértéke annál

magasabb), a sztatin terápia alkalmazása tekintetében ezzel ellentétes irányú összefüggés azonosítható.

A depriváció és az antihipertenzív kezelések között ugyan pozitív összefüggés figyelhető meg, de míg a szív-érrendszeri betegségek okozta halálozás mértéke a legdepriváltabb területek lakossága esetében mintegy 30%-al meghaladta az országos átlagot, az antihipertenzívumok alkalmazása csak 4%-al volt magasabb annál. További anomália, hogy az alkalmazott antihipertenzívumok típusát tekintve a depriváció és a gyógyszer kiírás/kiváltás közötti lineáris kapcsolat a legmodernebb angiotenzinogen receptor blokkolók esetében nem érvényesül, ami az egészségügyi ellátás hozzáférhetőségének egyenlőtlenségére utal (18).

A trombotikus megbetegedések megelőzését célzó gyógyszerek alkalmazása esetében bár a depriváció és a preventív medikáció összefüggése igazolható volt, olyan halálozási klaszterek voltak azonosíthatók, melyek esetében a viszonylagos társadalmi-gazdasági jóllét ellenére a megelőzési célú gyógyszerhasználat szignifikánsan az országos átlag alatt maradt (19). Hasonló, az általános összefüggéstől eltérően, T2DM mortalitási klaszterek voltak detektálhatók, ahol a metformin medikáció alkalmazása lényegesen alacsonyabb volt az országos átlagnál (20). Az általunk kidolgozott térinformatikai elemzési módszertan alkalmas arra, hogy azonosítsuk azokat az országon belüli régiókat és szub-régiókat, ahol valószínűsíthető a preventív célú gyógyszerhasználat elégtelensége.

Az alapellátás szintjén nyújtott prevenciók szolgáltatások hatékonyságának javítása

Reprezentatív egészségfelmérések önbevalláson alapuló adatai alapján a hipertónia és a cukorbetegség szűrése az ajánlásokhoz képest lényegesen kisebb gyakorisággal valósul meg, az influenza elleni átoltottság pedig kritikusan rossz Magyarországon. Mivel a védőoltást nem kapók többsége egyébként jár háziorvosnál, az opportunisztikus ellátás javítása meghatározó fontosságú az influenza védőoltások esetében. Hipertónia szűrések gyakoriságának az emeléséhez viszont elsősorban a szervezett, azaz behíváson alapuló szűrések adnak lehetőséget. Cukorbetegség szűrése egyenlő mértékben lenne javítható az ajánlások következetesebb végrehajtásával és szervezett szűrőprogramokkal. Tekintettel arra, hogy az alapellátásban jelenleg rendelkezésre állónál lényegesen szélesebb szakértelemre lenne szükség a szervezett egészségi állapot felméréseken alapuló preventív szolgáltatásokhoz, rövidtávon az opportunisztikus ellátás fejlesztése tűnik reális célkitűzésnek. A behíváson alapuló, szervezett prevenció lehetőségeit csak akkor lehet kihasználni, ha ennek a feltételeit, alapvetően új típusú szakemberek bevonását, sikerül megvalósítani az alapellátásban (21).

A felnőtteket ellátó háziorvosi praxisok teljesítményét monitorozó indikátorok értékét befolyásoló faktorok azonosítása érdekében végzett, a teljes országot lefedő keresztmetszeti vizsgálatunk igazolta, hogy a háziorvos és munkatársainak személyes teljesítményén kívül vannak olyan tényezők (az ellátottak életkora, neme és képzettsége által jellemezhető társadalmi-gazdasági státusz, a praxis település típusa és annak társadalmi-intézményi környezete), amik időben viszonylag állandó módon befolyásolják a praxisok teljesítményét monitorozó indikátorok értékét. Eredményeink alapján a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő számára elérhető adatok segítségével számíthatók a praxisok jellemzőjével korrigált teljesítménymutatók, amik a nem korrigált indikátoroknál megbízhatóbban fejezik ki

a házi orvos és munkatársai személyes teljesítményét, ezért a minőség fejlesztése szempontjából a házi orvos munkáját finanszírozó intézmény számára informatívabbak (22).

Az Alapellátás-fejlesztési Modellprogram intervenciók területét lefedő adatbázis elemzése révén demonstrálni tudtuk, hogy lehetséges a szegregált roma telepeken élő felnőttek egészségügyi ellátás igénybevételére és egészségi állapotára vonatkozó rutinszerűen is előállítható indikátorok képzése anélkül, hogy adatvédelmi szabályokat sértenénk. Eredményeink alapján, bár van olyan egészségügyi szolgáltatás, amit a telepen élő romák intenzívebben használnak, mint a nem telepen élő lakosság, és néhány szolgáltatás esetén nem látunk eltérést a telepen és a komplementer település részen élők közt, a szolgáltatások többségét a telepen élő romák kevéssé intenzíven használják, mint a nem romák. A telepen élő romák specifikus egészségügyi szolgáltatás-igénybevételi mintázattal jellemezhetőek, ami kevéssé hatékonyak is tűnik a telepeken élők (vizsgálatunk eredményei alapján leírt) magas relatív korai halálzási kockázata (s $RR = 1,711$; 95%MT: 1,085–2,696) alapján (23).

A 2011-es népszámlálási adatok segítségével kimutattuk, hogy a krónikus betegségek kockázata kor-nem-képzettség és lakókörülményekre korrigált esélyhányadosok alapján magasabb az önmagukat romának vallók körében (EH = 1,17; 95%MT: 1,16–1,18), ami alapján a krónikus betegségek 0,39%-a (95%MT: 0,37–0,41) tulajdonítható a roma etnicitásnak. A mindennapi tevékenységek (EH = 1,20; 95%MT: 1,17–1,23), a tanulás (EH = 1,24; 95%MT: 1,21–1,27), a családi élet (EH = 1,22; 95%MT: 1,16–1,28) és a közlekedés (EH = 1,03; 95%MT: 1,01–1,06) terén okoznak a krónikus betegségek nagyobb funkcionális veszteséget a romák körében, mint az átlagnépességben (24).

Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő 2012. január 1-től 2015. szeptember 30-ig terjedő időszakot és az ország összes, felnőtteket ellátó házi orvosi praxisát lefedő adatbázisának elemzése révén megállapítható volt, hogy a házi orvos által felírt receptek több mint harmadát nem váltják ki Magyarországon. Ez az alacsony adherencia házi orvosi praxisonként jelentős variabilitást mutat, ami részben a praxisok strukturális jellemzőivel, és a betegek szocio-ökonómiai státuszával magyarázható. A magasabb képzettség, a városi praxisközpont és a házi orvosi praxis betöltetlensége mutatkoztak a legerősebb negatív befolyásoló tényezőknél (25).

Az Alapellátás-fejlesztési Modellprogram intervenciók területét lefedő elemzésünk demonstrálta, hogy a preventív szolgáltatások integrálása az alapellátási rutinba, a szükséges kapacitások és eljárásrendek kialakítása révén kedvezően hat a betegek együttműködési készségére, amit a házi orvos által felírt receptek kiváltási gyakoriságának emelkedése jelez. Összességében 6%-kal, elsősorban a kardiovaszkuláris rendszerre illetve a tápcsatornára és anyagcserére ható gyógyszerek esetében emelkedett a kiváltott receptek részaránya. A megfigyelt 6%-os javulás megfelel a nemzetközi tapasztalatok szerint hasonló intervenciók programok hatékonyságának. Ésszerűnek tűnik, hogy a gyógyszerkiváltási részarány indikátorokat az alapellátás általános monitoringjába is beépítsük, ami a benchmarkingot egy nehezen monitorozható területen, az orvos-beteg együttműködés hatékonysága terén tudná támogatni (26).

Kor és nem szerint standardizált gyógyszerkiváltási részarány szignifikánsan magasabb volt az Alapellátás-fejlesztési Modellprogram roma telepein, mint a települések egyéb településrészein lakók esetében, ami a kardiovaszkuláris (+11,5%), mozgásszervi (+3,7%) és emésztőszervi (+3,5%) gyógyszerek szignifikánsan gyakoribb kiváltásából következett.

Adataink azt demonstrálják, hogy a romák rossz egészségi állapotának az okai közé nem tartozik a rossz gyógyszerkiváltási hajlandóságuk (27). Ugyanakkor a háttér feltárását igényli a romák körében a gyermekeknek felírt antibiotikumok ritkább kiváltása (-22,9%).

A felnőtt népeiséget demográfiai szempontból reprezentáló T2DM kohorsz vizsgálata alapján a folyamatindikátorok alakulása arra utal, hogy a hazai gondozási ellátás jobbnak tűnik, mint a fejlett országokban általában. A glikémiás kontroll és a betegek lipid státusza is a referencia országok átlagának felel meg. Ugyanakkor a vérnyomás célérték alatt tartása szempontjából erősen kifogásolható a hazai gondozás hatékonysága. Bár számos folyamatindikátor esetén erős iskolázottság szerinti eltéréseket, azaz szocio-ökonómiai státusz szerinti egyenlőtlenségeket, figyeltünk meg, ez az egyenlőtlenség nem mutatkozott meg a kulcs indikátorok szintjén (HbA1c, LDL, vérnyomás célértékek elérésében). Úgy tűnik, hogy a kevésbé képzett betegek ellátáshoz való hozzáférése némileg korlátozottabb, ami nem konvertálódik egészség-veszteséggé az intermedier kimeneti indikátorok szintjén, de ami befolyásolja a T2DM hosszú távú prognózisát, elsősorban a mikrovaszkuláris komplikációk és az inzulin-alkalmazás szükségességén keresztül (28).

Az Alapellátás-fejlesztési Modellprogram praxisközösségeiben végzett egészségállapot felméréseken részt vett felnőttek felmérési adatainak és a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő ellátás-finanszírozási adatainak kapcsolása révén leírtuk, hogy a hipertóniás és/vagy diabéteszes betegek körében magas a kezeletlen depresszió gyakorisága Magyarországon, ami önmagában emeli a járóbeteg-ellátás igénybevételét és annak költségeit. A hipertóniás és/vagy diabéteszes betegeket a gondozásba épített és viszonylag kis kapacitást igénylő szervezett szűréssel azonosítani lehetne az alapellátásban, ahol kezdeményezni lehetne a szakellátásukat is. Eredményeink megerősítik azt, hogy a kardio-metabolikus betegeket gondozó háziorvosoknak a depressziót hasonlóan kellene kezelni, mint a dohányzást, az elhízást, a mozgásszegénységet és a diszlipidémiát (29).

Idézett közlemények

(a WP1 munkacsoport kutatói közreműködésével megjelent közlemények)

1. Piko P, Fiatal S, Kosa Z, Sandor J, Adany R.: Genetic factors exist behind the high prevalence of reduced high-density lipoprotein cholesterol levels in the Roma population. *Atherosclerosis* 2017;263: 119-126.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021915017302319?via%3Dihub>
2. Piko P, Fiatal S, Kosa Z, Sandor J, Adany R.: Data to genetic risk assessment on high-density cholesterol level associated polymorphisms in Hungarian general and Roma populations. *Data Brief* 2017;14: 354-359.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5545818/pdf/main.pdf>
3. Piko P, Fiatal S, Kosa Z, Sandor J, Adany R.: Generalizability and applicability of results obtained from populations of European descent regarding the effect direction and size of HDL-C level-associated genetic variants to the Hungarian general and Roma populations. *Gene* 2019;686: 187-193.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378111918312101?via%3Dihub>

4. Werissa NA, Piko P, Fiatal S, Kosa Z, Sandor J, Adany R.: SNP-Based Genetic Risk Score Modeling Suggests No Increased Genetic Susceptibility of the Roma Population to Type 2 Diabetes Mellitus. *Genes (Basel)* 2019;10:942.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6896051/pdf/genes-10-00942.pdf>
 5. Piko P, Fiatal S, Werissa NA, Bekele BB, Racz G, Kosa Z, Sandor J, Adany R.: The Effect of Haplotypes in the CETP and LIPC Genes on the Triglycerides to HDL-C Ratio and Its Components in the Roma and Hungarian General Populations. *Genes (Basel)* 2020;11.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7016864/pdf/genes-11-00056.pdf>
 6. Soltesz B., Piko P, Sandor J, Kósa Zs, Ádány R, Fiatal Sz.: The genetic risk for hypertension is lower among the Hungarian Roma population compared to the general population. *PLoS One*, 2020;15(6); e0234547.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7299387/pdf/pone.0234547.pdf>
 7. Merzah M, Kósa Zs, Sándor J, Natae S, Pikó P, Ádány R, Fiatal Sz.: Roma Socioeconomic Status Has a Higher Impact on Smoking Behaviour than Genetic Susceptibility *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2021;18: 320.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8003628/pdf/ijerph-18-03206.pdf>
 8. Fiatal S, Piko P, Kosa Z, et al.: Genetic profiling revealed an increased risk of venous thrombosis in the Hungarian Roma population. *Thrombosis Research*, 2019;179: 37–44.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049384819302269?via%3Dihub>
 9. Fiatal S, Adany R.: Application of single-nucleotide polymorphism-related risk estimates in identification of increased genetic susceptibility to cardiovascular diseases: A literature review. *Frontiers in Public Health*, 2017;5: 358.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5797796/pdf/fpubh-05-00358.pdf>
 10. Piko P, Kosa Z, Sandor J, Adany R. Comparative risk assessment for the development of cardiovascular diseases in the Hungarian general and Roma population. *Sci Rep* 2021;11: 3085.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7862257/pdf/41598_2021_Article_82689.pdf
 11. Ádány R, Pikó P, Fiatal S, Kósa Z, Sándor J, Bíró É, Kósa K, Paragh G, Bácsné Bába É, Veres-Balajti I, Bíró K, Varga O, Balázs M. Prevalence of Insulin Resistance in the Hungarian General and Roma Populations as Defined by Using Data Generated in a Complex Health (Interview and Examination) Survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(13): 4833.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7370128/pdf/ijerph-17-04833.pdf>
 12. Llanaj E, Vincze F, Kósa Z, Sándor J, Diószegi J, Ádány R. Dietary Profile and Nutritional Status of the Roma Population Living in Segregated Colonies in Northeast Hungary. *Nutrients*. 2020;12(9): 2836.
<https://www.mdpi.com/2072-6643/12/9/2836>
 13. Llanaj E, Vincze F, Kósa Z, Bárdos H, Diószegi J, Sándor J, Ádány R. Deteriorated Dietary Patterns with Regards to Health and Environmental Sustainability among Hungarian Roma Are Not Differentiated from Those of the General Population. *Nutrients*. 2021;13(3): 721.
<https://www.mdpi.com/2072-6643/13/3/721>
 14. Diószegi J, Llanaj E, Ádány R. Genetic Background of Taste Perception, Taste Preferences, and Its Nutritional Implications: A Systematic Review. *Front Genet*. 2019;10:1272.
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2019.01272/full>
-

15. Diószegi J, Mohammad Kurshed AA, Pikó P, Kósa Z, Sándor J, Ádány R. Association of single nucleotide polymorphisms with taste and food preferences of the Hungarian general and Roma populations. *Appetite*. 2021;164: 105270.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S019566632100177X?via%3Dihub>
16. Pikó P, Pál L, Szűcs S, Kósa Z, Sándor J, Ádány R. Obesity-Related Changes in Human Plasma Lipidome Determined by the Lipidizer Platform. *Biomolecules*. 2021;11(2): 326.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7924880/pdf/biomolecules-11-00326.pdf>
17. Piko P, Dioszegi J, Sandor J, Adany R. Changes in the Prevalence of Metabolic Syndrome and Its Components as Well as in Relevant Preventive Medication between 2006 and 2018 in the Northeast Hungarian Population. *J Pers Med*. 2021;11(1): 52.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7829989/pdf/jpm-11-00052.pdf>
18. Boruzs K, Juhász A, Nagy C, Szabó Z, Jakovljevic M, Bíró K, Ádány R. High Inequalities Associated With Socioeconomic Deprivation in Cardiovascular Disease Burden and Antihypertensive Medication in Hungary. *Front Pharmacol*. 2018;9: 839.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6085562/pdf/fphar-09-00839.pdf>
19. Juhász A, Nagy C, Varga O, Boruzs K, Csernoch M, Szabó Z, Ádány R. Antithrombotic Preventive Medication Prescription Redemption and Socioeconomic Status in Hungary in 2016: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(18): 6855.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7559548/pdf/ijerph-17-06855.pdf>
20. Nagy C, Juhász A, Pikó P, Diószegi J, Paragh G, Szabó Z, Varga O, Ádány R. Preventive Metformin Monotherapy Medication Prescription, Redemption and Socioeconomic Status in Hungary in 2018-2019: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(5): 2206.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7956358/pdf/ijerph-18-02206.pdf>
21. Sándor, J., Tokaji, I., Harsha, N., Papp, M., Ádány, R., Czifra, Á.: Organised and opportunistic prevention in primary health care: estimation of missed opportunities by population based health interview surveys in Hungary. *BMC Fam. Pract*. 2020;21(1): 1-12.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7315493/pdf/12875_2020_Article_1200.pdf
22. Kovács N, Pálinkás A, Sipos V, Nagy A, Harsha N, Kőrösi L, Papp M, Ádány R, Varga O, Sándor J.: Factors associated with practice-level performance indicators in primary health care in Hungary: a nationwide cross-sectional study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019;16 (17): 1-15.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6747708/pdf/ijerph-16-03153.pdf>
23. Sándor J, Pálinkás A, Vincze F, Kovács N, Sipos V, Kőrösi L, Falusi Z, Pál L, Fürjes G, Papp M, Ádány R.: Healthcare utilization and all-cause premature mortality in Hungarian segregated roma settlements: evaluation of specific indicators in a cross-sectional study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2018;15 (9): 1-13.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6163424/pdf/ijerph-15-01835.pdf>
24. Vincze F, Földvári A, Pálinkás A, Sipos V, Janka E, Ádány R, Sándor J.: Prevalence of Chronic Diseases and Activity-Limiting Disability among Roma and Non-Roma People: A Cross-Sectional, Census-Based Investigation. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019;16: 1-15.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6801756/pdf/ijerph-16-03620.pdf>
25. Harsha N, Kőrösi L, Pálinkás A, Bíró K, Boruzs K, Ádány R, Sándor J, Czifra Á.: Determinants of Primary Nonadherence to Medications Prescribed by General Practitioners Among Adults in Hungary: cross-Sectional Evaluation of Health Insurance Data. *Front. Pharmacol*. 2019;10: 1-9,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6836763/pdf/fphar-10-01280.pdf>

26. Harsha, N., Papp, M., Kőrösi, L., Czifra, Á., Ádány, R., Sándor, J.: Enhancing Primary Adherence to Prescribed Medications through an Organized Health Status Assessment-Based Extension of Primary Healthcare Services. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019;16(20): 1-13.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6843248/pdf/ijerph-16-03797.pdf>
27. Begashaw B, Harsha N, Kőrösi L, Vincze F, Czifra Á, Ádány R, Sándor J.: Is Prescription Nonredemption a Source of Poor Health Among the Roma? Cross-Sectional Analysis of Drug Consumption Data From the National Health Insurance Fund of Hungary. *Front. Pharmacol*. 2021;12: 1-9,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7985259/pdf/fphar-12-616092.pdf>
28. Nagy A, Kovács N, Pálincás A, Sipos V, Vincze F, Szöllősi G, Csenteri O, Ádány R, Sándor J.: Exploring quality of care and social inequalities related to type 2 diabetes in Hungary: nationwide representative survey. *Prim. Care Diabetes*. 2018;12(1): 1-13,
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1751991817302048?via%3Dihub>
29. Pálincás A, Sándor J, Papp M, Kőrösi L, Falusi Z, Pál L, Bélteczki Z, Rihmer Z, Döme P.: Associations between untreated depression and secondary health care utilization in patients with hypertension and/or diabetes. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol*. 2019;54(2): 255-276.
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00127-018-1545-7.pdf>

Az eredmények hasznosítási lehetőségei népegészségügyi/szakpolitikai/társadalompolitikai szinten

A munkacsomag keretében végzett vizsgálataink - melyek nemcsak a projekt futamideje alatt, de az elmúlt másfél évtizedben különböző céllal végzett népegészségügyi felmérések adatbázisaira támaszkodtak – eredményei egyértelműen jelzik a szív-érrendszeri és metabolikus betegségekre hajlamosító egészségi állapot mutatók egyre romló előfordulási gyakoriságát. Aggasztó mértékű a túlsúly/elhízás, a magas vérnyomás és az emelkedett éhomi vércukor szint prevalenciájának intenzív növekedése, mely a krónikus nem-fertőző betegségekkel szembeni veszélyeztetettség legmarkánsabb indikátorának, a metabolikus szindrómának, növekvő prevalenciájában is tükröződik. A magyar lakosság táplálkozása makro- és mikronutriensek vonatkozásában sincs összhangban a nemzetközi szakmai ajánlásokkal, attól különösen a túlzott só-bevitel és az elégtelen ásványi anyag és vitamin bevitel szintjén tér el. Genomikai vizsgálataink olyan allél együttállásokra mutattak rá, amelyek (különösen környezeti kockázati tényezőkkel társulva) a szív-érrendszeri betegségek (köztük a magas vérnyomás és a trombotikus kórállapotok), valamint a cukorbetegség korai manifesztációjára hajlamosítanak.

Eredményeink egyértelműen sürgetik a népegészségügyi szolgáltatások (köztük az egészségi állapot felmérések és szűrések, valamint az egészséges életmódot támogató programok) és a teljesítmény orientált alapellátás összekapcsolásával a betegségek iránti fogékonyság és a veszélyeztetettség korai kimutatását, s célzott intézkedések (köztük az adekvát preventív medikáció) foganatosítását. A társadalmi-gazdasági szempontból hátrányos helyzetű lakossági csoportok (köztük a cigány lakosság) felzárkózásának támogatása az egészségi állapot egyenlőtlenségek mérséklése szempontjából is kitüntetett jelentőségű. Össztársadalmi elfogadottságú és támogatású, interszektoriális megközelítésben megvalósuló, népegészségügyi program kidolgozása és indítása alapvető szükségszerűség a gazdasági

versenyképességet is veszélyeztető további egészségi állapot-romlás megakadályozása érdekében.

A WP1 keretében nemzetközi szakfolyóiratokban megjelent közlemények (IF: a közlő folyóiratok impakt faktora)

1. Judit Diószegi, Ali Abbas Mohammad Kurshed, Péter Pikó, Zsigmond Kósa, János Sándor, Róza Ádány: Association of single nucleotide polymorphisms with taste and food preferences of the Hungarian general and Roma populations *Appetite* 2021; 164:105270.
<https://doi.org/10.1016/j.appet.2021.105270>
IF: 3,608
2. Bereczky Z, Gindele R, Fiatal S, Speker M, Miklós T, Balogh L, Mezei Z, Szabó Z, Ádány R.: Age and Origin of the Founder Antithrombin Budapest 3 (p.Leu131Phe) Mutation; Its High Prevalence in the Roma Population and Its Association With Cardiovascular Diseases. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;7: 1-15.
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2020.617711/full>
IF: 3,915
3. Pikó, P Diószegi J, Sándor J, Ádány R.: Changes in the Prevalence of Metabolic Syndrome and Its Components as Well as in Relevant Preventive Medication between 2006 and 2018 in the Northeast Hungarian Population. *J. Pers. Med.* 2021;11: 1-13.
<https://www.mdpi.com/2075-4426/11/1/52>
IF: 4.433
4. Pikó P, Kósa Z, Sándor J, Ádány R.: Comparative risk assessment for the development of cardiovascular diseases in the Hungarian general and Roma population. *Sci. Rep.* 2021;11:3085-3097. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7862257/pdf/41598_2021_Article_82689.pdf
IF: 3.998
5. Llanaj E, Vincze F, Kósa Z, Bárdos H, Diószegi J, Sándor J, Ádány R.: Deteriorated Dietary Patterns with Regards to Health and Environmental Sustainability among Hungarian Roma Are Not Differentiated from Those of the General Population. *Nutrients.* 2021; 13 (721), 1-15.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7996132/pdf/nutrients-13-00721.pdf>
IF: 4.546
6. Begashaw B, Harsha N, Kőrösi L, Vincze F, Czifra Á, Ádány R, Sándor J.: Is Prescription Nonredemption a Source of Poor Health Among the Roma? Cross-Sectional Analysis of Drug Consumption Data From the National Health Insurance Fund of Hungary. *Front. Pharmacol.* 2021;12 1-9.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7985259/pdf/fphar-12-616092.pdf>
IF: 4.225
7. Pikó P, Pál LS, Szűcs S, Kósa Z, Sándor J, Ádány R.: Obesity-Related Changes in Human Plasma Lipidome Determined by the Lipidizer Platform. *Biomolecules.* 2021;11: 1-20.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7924880/pdf/biomolecules-11-00326.pdf>
IF: 4.082
8. Nagy C, Juhász A, Pikó P, Diószegi J, Paragh G, Szabó Z, Varga O, Ádány R.: Preventive Metformin Monotherapy Medication Prescription, Redemption and Socioeconomic Status in Hungary in 2018-2019: A Cross-Sectional Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021;18: 1-10.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7956358/pdf/ijerph-18-02206.pdf>

IF: 2.849

9. Merzah M, Kósa Z, Sándor J, Natae S, Pikó P, Ádány R, Fialat S.: Roma Socioeconomic Status Has a Higher Impact on Smoking Behaviour than Genetic Susceptibility. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021;18(3206): 1-12.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8003628/pdf/ijerph-18-03206.pdf>

IF: 2.849

10. Llanaj E, Pikó P, Nagy K, Rácz G, Sándor J, Kósa Z, Fialat S, Ádány R.: Applicability of Obesity-Related SNPs and their Effect Size Measures Defined on Populations with European Ancestry for Genetic Risk Estimation among Roma. *Genes*. 2020;11: 1-13.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7720118/pdf/genes-11-00516.pdf>

IF: 3.759

11. Llanaj E, Vincze F, Kósa Z, Sándor J, Diószegi J, Ádány R.: Dietary Profile and Nutritional Status of the Roma Population Living in Segregated Colonies in Northeast Hungary. *Nutrients*. 2020;12(9), 1-21.

<https://www.mdpi.com/2072-6643/12/9/2836>

IF: 4.546

12. Pál L, Muhollari T, Bujdosó O, Fehérné Baranyai E, Nagy A, Árnyas E, Ádány R, Sándor J, McKee M, Szűcs S.: Heavy metal contamination in recorded and unrecorded spirits. Should we worry? *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2020;116 1-10.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0273230020301495?via%3Dihub>

IF: 2.652

13. Pikó P, Werissa N, Fialat S, Sándor J, Ádány R.: Impact of Genetic Factors on the Age of Onset for Type 2 Diabetes Mellitus in Addition to the Conventional Risk Factors. *JPM*. 2020;11 (1): 6.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7822179/pdf/jpm-11-00006.pdf>

IF: 4.433

14. Sándor J, Tokaji I, Harsha N, Papp M, Ádány R, Czifra, Á.: Organised and opportunistic prevention in primary health care: estimation of missed opportunities by population based health interview surveys in Hungary. *BMC Fam. Pract.* 2020;21 (1): 1-12.

<https://bmcfampract.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12875-020-01200-2.pdf>

IF: 2.022

15. Ádány R, Pikó P, Fialat S, Kósa Z, Sándor J, Bíró É, Kósa K, Paragh G, Bácsné Bába É, Veres-Balajti I, Bíró K, Varga O, Balázs M.: Prevalence of Insulin Resistance in the Hungarian General and Roma Populations as Defined by Using Data Generated in a Complex Health (Interview and Examination) Survey. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020;7 (4833): 1-22.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7370128/pdf/ijerph-17-04833.pdf>

IF: 2.849

16. Kasabji F, Alrajo A, Vincze F, Kőrösi L, Ádány R, Sándor J.: Self-Declared Roma Ethnicity and Health Insurance Expenditures: a Nationwide Cross-Sectional Investigation at the General Medical Practice Level in Hungary. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020;17: 1-17.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7730532/pdf/ijerph-17-08998.pdf>

IF: 2.849

17. Diószegi J, Pikó P, Kósa Z, Sándor J, Llanaj E, Ádány R.: Taste and Food Preferences of the Hungarian Roma Population. *Front. Public Health*. 2020;8: 1-11.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7417305/pdf/fpubh-08-00359.pdf>
IF: 2.483
 18. Pikó, P, Fialat, S, Werissa, N, Begashaw, B, Rácz, G, Kósa, Z, Sándor, J, Ádány, R.: The Effect of Haplotypes in the CETP and LIPC Genes on the Triglycerides to HDL-C Ratio and Its Components in the Roma and Hungarian General Populations. *Genes*. 2020;11 (56): 1-13.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7016864/pdf/qenes-11-00056.pdf>
IF: 3.759
 19. Soltész B, Pikó, P Sándor J, Kósa Z, Ádány R, Fialat S.: The genetic risk for hypertension is lower among the Hungarian Roma population compared to the general population. *PLoS One*. 2020;15 (6): 1-17.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7299387/pdf/pone.0234547.pdf>
IF: 2.740
 20. Ádám B, Lovas S, Ádány R.: Use of Genomic Information in Health Impact Assessment is Yet to Come: a Systematic Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020;17(24):9417.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7765467/pdf/ijerph-17-09417.pdf>
IF: 2.849
 21. Juhász A, Nagy C, Varga O, Boruzs K, Csernoch M, Szabó Z, Ádány R. Antithrombotic Preventive Medication Prescription Redemption and Socioeconomic Status in Hungary in 2016: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(18):6855.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7559548/pdf/ijerph-17-06855.pdf>
IF: 2.849
 22. Werissa N A, Piko P, Fialat S, Kosa Z, Sandor J, Adany R: SNP-Based Genetic Risk Score Modeling Suggests No Increased Genetic Susceptibility of the Roma Population to Type 2 Diabetes Mellitus. *Genes (Basel)*. 20219;10: 942.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6896051/pdf/qenes-10-00942.pdf>
IF: 3,759
 23. Sarvary A, Kosa Z, Javorne R E, Gyulai A, Takacs P, Sandor J, Sarvary A, Nemeth A, Halmi R, Adany R: Socioeconomic status, health related behaviour, and self-rated health of children living in Roma settlements in Hungary. *Cent Eur J Public Health*. 2019;27:24-31.
<https://cejph.szu.cz/pdfs/cjp/2019/01/04.pdf>
IF: 0,653
 24. Piko P, Fialat S, Kosa Z, Sandor J, Adany R: Generalizability and applicability of results obtained from populations of European descent regarding the effect direction and size of HDL-C level-associated genetic variants to the Hungarian general and Roma populations. *Gene*. 2019;686: 187-193. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378111918312101?via%3Dihub>
IF: 2,984
 25. Papp M, Korosi L, Sandor J, Nagy C, Juhasz A, Adany R: Workforce crisis in primary healthcare worldwide: Hungarian example in a longitudinal follow-up study. *BMJ Open*.2019; 9: e024957.
<https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/9/7/e024957.full.pdf>
IF: 2,496
-

-
26. Palinkas A, Sandor J, Papp M, Korosi L, Falusi Z, Pal L, Belteczki Z, Rihmer Z, Dome P: Associations between untreated depression and secondary health care utilization in patients with hypertension and/or diabetes. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2019;54: 255-276.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00127-018-1545-7>
IF: 3,335
27. Dioszegi J, Llanaj E, Adany R: Genetic Background of Taste Perception, Taste Preferences, and Its Nutritional Implications: A Systematic Review. *Front Genet.* 2019;10: 1272.
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2019.01272/full>
IF: 3,258
28. Bujdosó O, Pal L, Nagy A, Arnyas E, Adany R, Sandor J, McKee M, Szucs S: Is there any difference between the health risk from consumption of recorded and unrecorded spirits containing alcohols other than ethanol? A population-based comparative risk assessment *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2019;106: 334-345.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0273230019301485?via%3Dihub>
IF: 2,652
29. Llanaj E, Adany R, Lachat C, D'Haese M: Examining food intake and eating out of home patterns among university students. *PLoS One.* 2018;13: e0197874.
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0197874>
IF: 2,776
30. Sándor J, Pálincás A, Vincze F, Sipos V, Kovács N, Jenei T, Falusi Z, Pál L, Kőrösi L, Papp M, Ádány R.: Association between the General Practitioner Workforce Crisis and Premature Mortality in Hungary: cross-Sectional Evaluation of Health Insurance Data from 2006 to 2014. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2018;15:1388.
<https://www.mdpi.com/1660-4601/15/7/1388>
IF: 2,468
31. Nagy A, Kovács N, Pálincás A, Sipos V, Vincze F, Szöllősi G, Csenteri O, Ádány R, Sándor J.: Exploring quality of care and social inequalities related to type 2 diabetes in Hungary: nationwide representative survey. *Prim. Care Diabetes.* 2018;12:1-13.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1751991817302048?via%3Dihub>
IF: 2,008
32. Sándor J, Pálincás A, Vincze F, Kovács N, Sipos V, Kőrösi L, Falusi Z, Pál L, Fürjes G, Papp M, Ádány R.: Healthcare utilization and all-cause premature mortality in Hungarian segregated roma settlements: evaluation of specific indicators in a cross-sectional study. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2018;15:1-13. <https://www.mdpi.com/1660-4601/15/9/1835>
IF: 2,468
33. Janka E, Vincze F, Ádány R, Sándor J.: Is the Definition of Roma an Important Matter? The Parallel Application of Self and External Classification of Ethnicity in a Population-Based Health Interview Survey. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2018;15:353-374.
<https://www.mdpi.com/1660-4601/15/9/1835>
IF: 2,468
34. Sipos V, Pálincás A, Kovács N, Csenteri O, Vincze F, Szöllősi G, Jenei T, Papp M, Ádány R, Sándor J.: Smoking cessation support for regular smokers in Hungarian primary care: a nationwide representative cross-sectional study. 2018; *BMJ Open.* 8: 1-8.
-

<https://bmjopen.bmj.com/lookup/pmidlookup?view=long&pmid=29431134>

IF: 2,376

35. Boruzs K, Juhász A, Nagy C, Szabó Z, Jakovljevic M, Bíró K, Ádány R.: High inequalities associated with socioeconomic deprivation in cardiovascular diseases burden and antihypertensive medication in Hungary. *Front Pharmacol.* 2018;9:839.

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2018.00839/full>

IF: 3,845

36. Sándor J, Nagy A, Jenei T, Földvári A, Szabó E, Ccenteri O, Vincze F, Sipos V, Kovács N, Pálincás A, Papp M, Fürjes G, Ádány R.: Influence of patient characteristics on preventive service delivery and general practitioner's preventive performance indicators: A study in patients with hypertension or diabetes mellitus from Hungary. *Eur J Gen Pract.* 2018;1:183-191.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30070151/>

IF: 1,617

37. Fiatal S, Ádány R.: Application of single-nucleotide polymorphism-related risk estimates in identification of increased genetic susceptibility to cardiovascular diseases: a literature review. *Front Public Health* 2018;5:358.

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2017.00358/full>

IF: 2,031

38. Nagy K, Fiatal S, Sandor J, Adany R: Distinct Penetrance of Obesity-Associated Susceptibility Alleles in the Hungarian General and Roma Populations. *Obes Facts.* 2017;10: 444-457.

<https://www.karger.com/Article/FullText/478094>

IF: 3,108

39. Piko P, Fiatal S, Kosa Z, Sandor J, Adany R: Genetic factors exist behind the high prevalence of reduced high-density lipoprotein cholesterol levels in the Roma population. *Atherosclerosis.* 2017;263: 119-126.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021915017302319?via%3Dihub>

IF: 4,467

40. Piko P, Fiatal S, Kosa Z, Sandor J, Adany R: Data to genetic risk assessment on high-density cholesterol level associated polymorphisms in Hungarian general and Roma populations. *Data Brief.* 2017;14: 354-359. IF: -

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28795114/>

41. Sándor J, Kósa Z, Boruzs K, Boros J, Tokaji I, McKee M, Ádány R.: The decade of Roma Inclusion: did it make a difference to health and use of health care services? *Int J Public Health.* 2017;62(7):817.

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00038-017-0954-9>

IF: 2,617

A WP1 keretében magyar nyelvű szakfolyóiratokban megjelent közlemények

1. Pálincás A, Kovács N, Sipos V, Vincze F, Papp M, Czifra Á, Ádány R, Sándor J.: Az indikátoralapú teljesítményértékelésre épülő forráselosztás hatékonysága Magyarországon a felnőtteket ellátó háziorvosi praxisokban. *Orvosi Hetilap.* 2019;160(39): 1542-1553.

2. Boruzs K, Juhász A, Nagy C, Ádány R, Bíró K.: A sztatin használat és a társadalmi-gazdasági státusz kapcsolata Magyarországon = Relationship between statin utilization and socioeconomic deprivation in Hungary. *Népegészségügy*. 2018;96 (1): 59-68.
3. Ádány R, Juhász A, Nagy C.: A rosszindulatú daganatos betegségek morbiditási és mortalitási kockázatának eloszlása hazánkban a deprivációval összefüggésben. *Magyar Belorvosi Archívum* 2018;41: 244-256.

A WP1 keretében tudományos fokozatot szereztek:

1. Dr. Diószegi Judit: Káros mértékű alkoholfogyasztásra hajlamosító genetikai meghatározottság a magyar általános és a roma lakosság körében.
Témavezető: Ádány Róza
2. Nouh Adel Yousef Harsha: Determinants of Primary Nonadherence to Prescribed Medications among Adults in Hungary.
Témavezető: Sándor János
3. Dr. Pikó Péter: Genetic factors associated with the high prevalence of reduced high-density lipoprotein cholesterol level in the Hungarian general and Roma populations: a comparative analysis.
Témavezető: Ádány Róza

WP1 kutatói által elért eredmények összefoglalása

NEMZETKÖZI FOLYÓIRATBAN MEGJELENT KÖZLEMÉNYEK	41
FOLYÓIRATOK ÖSSZESÍTETT IMPAKT FAKTORA	133,455
HAZAI FOLYÓIRATOKBAN MEGJELENT KÖZLEMÉNYEK	3
PhD FOKOZATOTT SZERZETT HALLGATÓK	3

WP 2

DAGANATOS BETEGSÉGEK KELETKEZÉSÉNEK ÉS PROGRESSZIÓJÁNAK GENOMIKAI ÉS KÖRNYEZETI ÖSSZETEVŐI (Munkacsomag vezető: Prof. Dr. Balázs Margit)

Alprojektek

- WP2.1** A daganatos betegségek keletkezésének és progressziójának gátlása genomikai célpontokon keresztül (alprojektvezető: Prof. Dr. Balázs Margit egyetemi tanár, Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Népegészség- és Járványtani Intézet)
- WP2.2.** A bőr daganatos betegségeinek környezeti kockázati tényezői és hatásuk gátlása (Prof. Dr. Remenyik Éva Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Klinika)

WP2 A kutatás célja

Az UVB sugárzás károsító hatásának populációs szintű csökkentése, a bőrdaganatok kialakulását és progresszióját, valamint terápiákkal szembeni rezisztenciáját meghatározó molekuláris mechanizmusok feltárása.

Közreműködő kutatók a projekt teljes futamideje alatt

WP2.1

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Népegészség- és Járványtani Intézet

- Prof. Dr. Balázs Margit
- Jámbor Krisztina tudományos segédmunkatárs
- Kiss Tímea tudományos segédmunkatárs

DE-MTA Népegészségügyi Kutatócsoport

- Dr. Koroknai Viktória tudományos munkatárs
- Szász István tudományos segédmunkatárs

WP2.2.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Klinika

- Prof. Dr. Remenyik Éva
- Dr. Emri Gabriella egyetemi docens
- Prof. Dr. Juhász István egyetemi tanár
- Dr. Gellén Emese tanársegéd
- Dr. Janka Eszter Anna tudományos munkatárs
- Fidrus Eszter tudományos segédmunkatárs
- Hegedűs Csaba tudományos segédmunkatárs

A WP2 főbb eredményei

A WP2 kutatócsoportjai vizsgálatainak középpontjában a bőr daganatok különböző formái álltak. A WP2.1 kutatói a bőrdaganatok legagresszívabb formája a melanoma kialakulásával, progressziójával és gyógyszerekkel szembeni rezisztenciájával összefüggő molekuláris eltérések meghatározására fókuszáltak. A WP2.2 vizsgálatai a bőr daganatos betegségeinek környezeti kockázati tényezőinek feltárására és hatásuk gátlására irányultak.

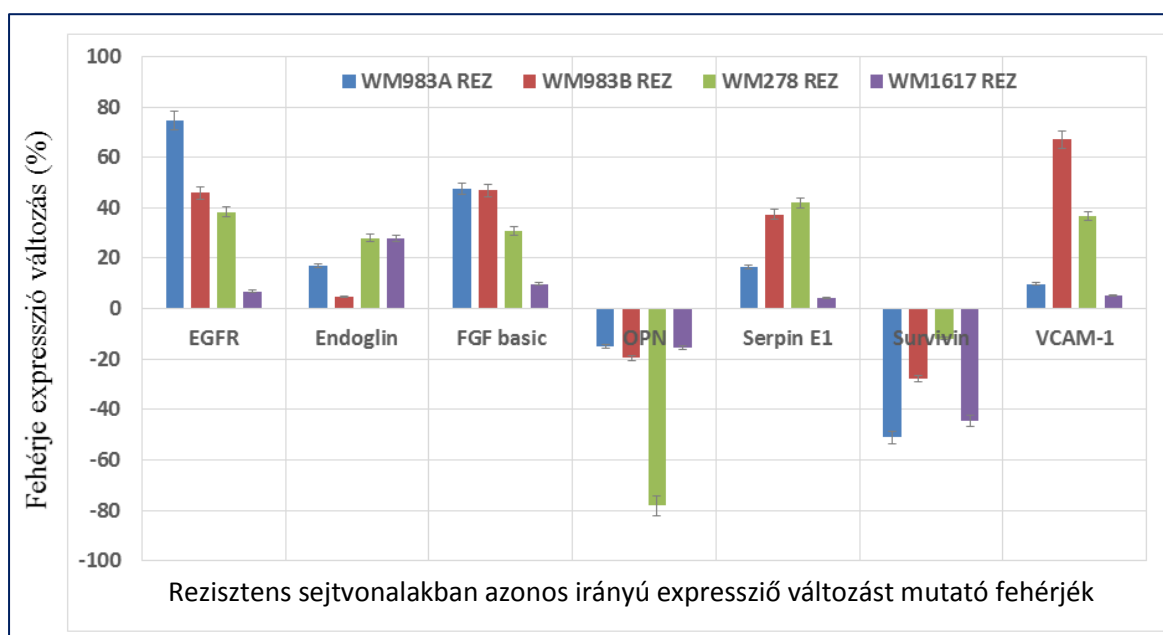
WP2.1 A daganatos betegségek keletkezésének és progressziójának gátlása genomikai célpontokon keresztül

Közel negyven éven át nem történt lényeges előrejutás az áttétes melanoma kezelésében, ezért különösen nagy szenzációt jelentett a melanomák több mint 50%-ban megjelenő BRAF mutáns fehérje működését gátló inhibitor kezelés bevezetése, mely a betegek túlélését jelentősen meghosszabbító célzott terápiás beavatkozás. Az első sikeres terápiát a metasztatikus melanomák target specifikus, célzott kezelésére 2011-ben fogadta el a Food and Drug Administration, mely célzottan a BRAFV600E mutáns fehérje működésének specifikus gátlására irányult. A kezeléseket azonban jelentősen beárnyékolja az inhibitorokkal szemben rövid idő alatt kialakuló rezisztencia. A szerzett rezisztenciával összefüggő molekuláris mechanizmusok megismerése a kezelés hatékonyságának növelése szempontjából alapvető jelentőséggel bír.

Vizsgálataink célja a mutáns BRAF-fehérje működését gátló inhibitor (vemurafenib analóg: PLX4720) kezelést követően kialakuló rezisztencia (szerzett rezisztencia) hátterében álló molekuláris eltérések felderítése volt BRAF^{V600E} mutáns melanoma sejtvonal rendszereken (1). A vizsgálatokhoz BRAF inhibitor (BRAFi) rezisztens melanoma sejtmódelrendszereket hoztunk létre a kezelésre érzékeny sejtvonalakból. A sejteket ~ 10 hétig folyamatosan a gyógyszerrel (PLX4720) kezeltük, a kezelést túlélő sejtekből stabil BRAF inhibitor rezisztens sejtvonalakat sikerült létrehozni. Nagyáterestű képességű microarray (array comparative genom hibridizáció, génexpresszió array analízisek, proteome profiler array) analíziseket alkalmazva összehasonlítottuk a BRAF inhibitor érzékeny és rezisztens sejtek genetikai, génexpressziós és fehérje expressziós mintázatát. ArrayCGH vizsgálataink során új, BRAFi rezisztenciához kapcsolható gén kópiaszám változásokat találtunk, melyek minden rezisztens sejtvonalban az *EXT1*, *SAMD12* és *REXO1L2P* géneket érintették. A génkópiaszám növekedése valamennyi gén expressziójának emelkedésével társult. Génexpressziós vizsgálataink során gyógyszer-rezisztencia kialakulásához rendelhető jól ismert markerek (*PDGFRβ*, *EGFR* és *WNT5A*) génexpressziós eltéréseit azonosítottunk (1). Protokollt dolgoztunk ki génkópiaszám változások egyedi sejtek szintjén történő kimutatásához fluoreszcencia in situ hibridizációs módszer alkalmazásával (2).

A BRAF inhibitor érzékeny és rezisztens sejtvonalak fehérje expressziója közötti eltérések vizsgálatára Proteome Profiler Human XL Oncology Array alkalmaztunk. A proteome profiler 84 daganatképződéssel és progresszióval összefüggő fehérje expressziójának meghatározására alkalmas. A rezisztens sejtvonalakban számos fehérje expresszióját megfigyeltük. Eredményeink szerint valamennyi rezisztens sejtvonalban hat fehérje (*ANGPT4*, *EGFR*, *Endoglin*, *FGF2*, *Serpin E1* és *VCAM-1*) expressziója megemelkedett (*EBFR*, *Endoglin*, *FGF basic*,

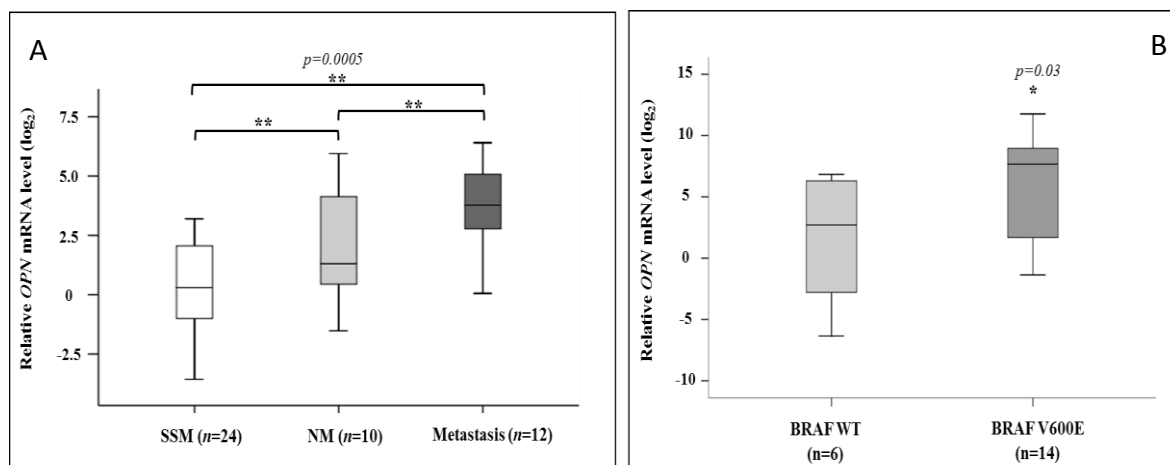
Serpin E1 és VCAM-1) és két fehérje (OPN és Survivin) expressziója lecsökkent az eredetileg BRAF inhibitor érzékeny sejtvonalakhoz képest (1. ábra).



1. ábra Valamennyi rezisztens melanoma sejtvonalban eltérést mutató fehérjék expressziójának változása a BRAF inhibitor érzékeny sejtvonalakhoz viszonyítva.

Vizsgálatunk egyik érdekes eredménye, hogy mind a négy rezisztens sejtvonalban csökkent az osteopontin (OPN) fehérje expressziója a BRAF inhibitor érzékeny sejtvonalakhoz képest. Az OPN –ről már korábban bebizonyosodott, hogy potenciális biomarkernek tekinthető számos daganattípus esetén, megemelkedett expressziója a daganatprogresszióval áll összefüggésben. Gyógyszer-rezisztenciával kapcsolatos szerepe még kevésbé tanulmányozott. Eredményeink hozzájárulhatnak olyan gyógyszerkombinációk kifejlesztéséhez, melyeknek meghatározó szerepe lehet a gyógyszer-rezisztencia kialakulásának elkerülésében.

Az osteopontin melanoma progresszióban betöltött szerepét különböző altípusú melanoma szövetekben, primer tumorból és melanoma metasztázisokból származó sejtvonalakon tanulmányoztuk (3). Eredményeink szerint az OPN relatív expressziója szignifikánsan magasabb a rossz prognózisú daganatokban (noduláris altípus $p=0,001$ és melanoma metasztázisok, $p=0,0005$). Megfigyeltük, hogy az OPN expresszió a $BRAF^{V600E}$ mutáns melanoma sejtvonalakban a vad típusú BRAF onkogént tartalmazó sejtvonalakhoz viszonyítva szignifikánsan emelkedett ($p=0,03$) (2. ábra). Annak kiderítése, hogy az OPN-nek mi a szerepe a BRAF inhibitor rezisztencia kialakulásának folyamatában további vizsgálatokat igényel (3).



2. ábra Relatív osteopintin mRNS expresszió melanomákban. A. OPN expresszió különböző melanoma altípusokban és metasztatikus melanomákban. B. BRAF mutáns (BRAF V600E) és BRAF vad típusú (BRAF WT) melanoma sejtvonalakban. (SSM: superficial spreading melanoma; felszínen terjedő melanoma; NM: nodularis melanoma)

Forrás: Kiss T et al. Frontiers Pathol. Oncol. Res. 2021. 05 March

A legtöbb vizsgálat során a sejtvonalak gyógyszerekkel történő kezelésére, a rezisztencia kialakulásának modellezésére két dimenziós sejtkulturákat alkalmaznak. Ugyanakkor a 3D sejttenyésztési körülmények között növekvő sejtek (szferoidok) kezelése jobban modellezi azokat a változásokat, melyek az *in vivo* körülményekre jellemzőek. Vizsgálataink ezen szakaszában célunk volt a 2D és 3D körülmények között tenyésztett, *BRAF*^{V600E} mutációt hordozó, azonos betegből származó primer és metasztázis eredetű melanoma sejtvonalak génexpressziós mintázatának összehasonlítása BRAF inhibitor kezelést követően. Sikeres melanoma szferoidok (3D) BRAF inhibitor kezelését követően rezisztens sejtvonalakat is generálni 3D körülmények között. Megfigyeltük, hogy a 2D és 3D körülmények között tenyésztett sejtek génexpressziós mintázata eltérő és ez a különbség megmarad a rezisztencia kialakulását követően is. A BRAF inhibitor rezisztens és érzékeny sejtvonalak között számos gén (*BNIP3*, *RING1* és *ABHD4*) inverz expresszióját figyeltük meg. Ezeknek a géneknek a jelentősége, hogy résztvesznek az „anoikos” rezisztencia (apoptotikus és autofágia folyamatok) és sejt ciklus szabályozásában. Ezek az eredmények hozzájárulhatnak a három dimenziós tumorszövetben kialakuló gyógyszer-rezisztencia hátterének megértéséhez (4).

A BRAF inhibitor mellett 2016-ban egy új anti-melanoma gyógyszerjelölt molekulát (HA15) karakterizáltak, melynek hatásmechanizmusa eltér a BRAF inhibitoroktól. A HA15 legfontosabb jellemzői között szerepelt, hogy az endoplazmatikus retikulumon (ER) keresztül anti-melanoma hatása mellett nincs hatással a normál sejtek viabilitására, valamint a drog hatása független a melanoma sejtek által hordozott mutációktól és a BRAF inhibitorokkal szemben kialakult rezisztenciától. Az előzőekben leírt BRAF inhibitorra érzékeny és rezisztens melanoma sejtmódel rendszerünkön vizsgáltuk a HA15 hatását normál sejttenyésztési körülmények között. Meglepetésel tapasztaltuk, hogy a leírt hatásokat nem tudtuk reprodukálni még alacsony drog koncentráció esetén sem. Ennek hátterében mint kiderítettük a közölt kísérleti körülmények voltak, azaz a sejteket tápanyag megvonása (starving condition) mellett tenyésztették. A gyógyszerjelölt molekula *in vitro* karakterizálása során,

megállapítottuk, hogy a drog hatása inkább mérsékelt, mint szignifikáns a melanoma sejtekre. Megállapítottuk, hogy az alkalmazott koncentrációnál (2000) hatása nem szelektív a melanoma sejtekre, normál melanociták életképességét is szignifikánsan csökkenti. HA15 endoplazmatikus retikulomon keresztül hatva stresszt és autofágiát indukál a közölt adatok szerint. Vizsgálataink szerint a gyógyszerjelölt molekula által kiváltott „anti-melanoma” hatás a kísérleti körülményeknek és nem kizárólagosan a HA15 hatásával áll összefüggésben. Mindezt stressz és autofágia markerek génexpressziós analizésével bizonyítottuk, az ER stresszt és az autofágiát a HA15 nem önmagában váltotta ki, hanem ebben szerepe van a sejtek kezelés előtt alkalmazott „éheztetésének” is.

Megcáfoltuk azt az állítást is, mely szerint a melanoma sejtek a HA15 kezelés során nem váltak drog-rezisztenssé. Két különböző koncentrációnál stabil HA15 rezisztens sejtvonalakat hoztunk létre. A gyógyszerjelölt megvonása után a sejtek csökkent proliferációval reagáltak, valószínűleg azért, mert nemcsak a HA15-tel szembeni rezisztencia, hanem a gyógyszer függőség is kialakult a sejtekben. A túlélési stratégia amit a melanoma sejtek ebben a folyamatban „használnak” egy ún. „selejtfehérje” válasz (unfolded protein response, UPR) aktiválása (HA15 target fehérjéje), mely szabályozza az endoplazmatikus retikulumban stressz hatására bekövetkező apoptotikus folyamatokat (4). Megfigyeltük a HA15 célfehérje (BiP) fokozott expresszióját dóziszfüggő mértékben a rezisztens sejtvonalakban, ami arra utal, hogy a BiP gén túlzott expressziója szerepet játszhat a HA15 rezisztencia kialakulásában. További vizsgálatokra van szükség a HA15 daganat ellenes hatásának tisztázása érdekében (5).

A tumorsejtek inváziója a metasztázis képzés első lépése, melynek során a sejtek képesek a környező szövetek infiltrációjára. A daganatsejtek invazivitásának mértékéhez különböző molekuláris eltérések járhatnak hozzá. Kísérleteink során invazív melanoma sejtklónokból stabil sejtvonalakat hoztunk létre és meghatároztuk az invazív sejt klónok genetikai és epigenetikai eltéréseit melanoma sejtvonalmodell rendszerekben. Az invazív sejtek genetikai eltéréseinek elemzéséhez array komparatív genom hibridizációt, az epigenetikai eltérések, a sejtek metilációs mintázatának elemzéséhez Illumina Infinium array-t alkalmaztunk, míg a génexpressziós változásokat Affymetrix Human Gene 1.0 ST array-vel határoztuk meg. Eredményeink szerint az invazív sejtvonalakban szignifikánsan magasabb volt a *GDNF* (5p13.1), *GPAA1*, *PLEC* és *SHARPIN* (8q24.3) gének kópiaszáma a nem invazív sejtvonalakhoz hasonlítva. Ezeknek a géneknek az eltérései a metasztázis eredetű sejtvonalakban is jelen voltak, ami a metasztázis képzésben betöltött lehetséges szerepükre utal. Továbbá megfigyeltük, hogy az invazív sejteket elsősorban hipermetilált mintázat jellemzi. A DNS metiláció eredményeit és a génexpressziós profilt integrálva kimutattuk, hogy a hipermetilált gének egy csoportját csökkent génexpresszió jellemzi. Számos olyan metilációs eltérést is azonosítottunk, melyek szerepet játszhatnak a melanoma progressziójában, beleértve az *ARHGAP22* és *NAV2* gének promóter hipermetilációját. Ezek a gének eltérést mutattak az invazív tulajdonsággal jellemzett primer melanoma és a metasztázis tumor mintákban is. Eredményeink alapján az *ARHGAP22* és *NAV2* gének metilációs eltérései a génexpressziós változásokkal társulva befolyással lehetnek a primer melanoma tumorok invazív képességére és metasztázis képzésére. Eredményeink részletes elemzést adnak az invazív melanoma sejtek genetikai és epigenetikai eltéréseiről, eredményeink hozzájárulhatnak a melanoma sejtek agresszív viselkedésének molekuláris szintű megértéséhez (6).

Vizsgálataink egyik szakaszában arra kerestünk választ, hogy milyen génexpressziós mintázat jellemzi az egyes primer melanomákat regionális (bőr és nyirokcsomó) és távoli (agy és tüdő) metasztázis képzés során. Eredményeink alapján specifikus integrin receptor expressziós mintázatot írtunk le a regionális és távoli metasztázis képzéssel összefüggésben, melyek hozzájárulhatnak a metasztatikus melanomák szervspecifikus terjedéséhez. Kimutattuk, hogy a távoli metasztázisokat különböző immunológiai útvonalak up-regulációja jellemzi, míg a regionális metasztázisokban Rap1 jelátviteli lútvonalhoz tartozó gének expressziója nő meg. A szervspecifikus áttétképzésben szerepet játszó genomikai eltérések felderítéséhez saját és az interneten elérhető adatbázis (TCGA) génexpressziós adatait integráltuk. Megállapítottuk, hogy a metasztázis-képzésben észlelt expressziós változások főleg a sejt-sejt, sejt-mátrix kölcsönhatásban, sejt migrációban és invázióban szerepet játszó géneket, továbbá integrineket kódoló géneket (*ITGA* és *ITGB*) érintik. Az integrin receptorok vizsgálatára kétféle sejtvonal modellrendszert alkalmaztunk. Eredményeink szerint a tüdőbe metasztatizáló melanomák modellrendszerében a primer tumorhoz képest az invazív klónokban az *ITGA4*, -*A6*, -*A9* gének expressziója jelentősen megnő, ugyanakkor a metasztatikus sejtekben a gének expressziója ismét lecsökken. A nyirokcsomóba metasztatizáló rendszerben az invazív tulajdonság az *ITGA4* és az *ITGB5* gének expresszió csökkenésével társul. Az *ITGB5* fokozott expressziója a mezenchimális invázióban, az *ITGA4* a tumor-asszociált érképződésben játszik fontos szerepet (7). Ezek az eredmények arra utalnak, hogy az integrinek expressziós mintázata a melanomák távoli metasztázis képzésében jelentős szereppel bírhat.

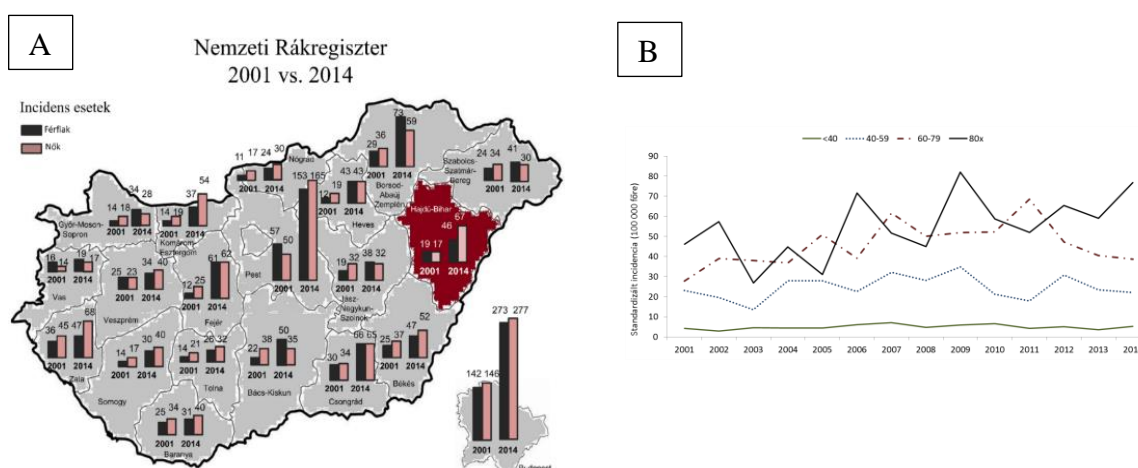
WP2.2 A bőr daganatos betegségeinek környezeti kockázati tényezői és hatásuk gátlása

A bőrből kiinduló daganatok a leggyakoribb humán malignus daganatok. Ezek közül is incidenciájában kiemelkedik a basalioma (BCC), melyet az irodalom a spinocellularis carcinómával (SCC) együtt non-melanoma bőrrákoknak (nonmelanoma skin cancer) (NMSC)) nevez és epidemiológiai vizsgálatokban sok esetben együtt tárgyal, bár biológiai viselkedésük eltérő, mivel a BCC lokálisan agresszív, addig a SCC áttéteket is gyakrabban képez. A SCC-nek rákmegelőző, precancerosus állapota az actinicus keratosis (AK). A mortalitást tekintve a bőrdaganatok közül a melanocitákból kiinduló malignus melanoma emelkedik ki. Mindezen daganatok patogenezisében genetikai tényezőkön kívül igen jelentősek a környezeti hatások, melyek közül a legfontosabb a napfény UV tartománya (8).

A szervtranszplantált, immunszupprimált betegek bőr-karcinogenitás szempontjából speciális betegcsoportot képeznek. Saját és irodalmi adatok szerint is a NMSC és a melanoma malignum incidenciája is többszöröse, akár több tízszerese a normál populációban észleltnek. Vesetranszplantált betegeken (n=221) - közülük 13,1%-nak volt bőrdaganata - kérdőíves keresztmetszeti felmérést végeztünk, eredményünk szerint a betegek 58,4%-a számolt be a transzplantáció előtt magas napfénybesugárzásról, 65,2%-uk jelezte, hogy részesült az UV sugárzás ártalmas hatásáról a transzplantáció elvégzését követően, de ez a felvilágosítás nem volt elégséges a transzplantáció utáni jelentősebb fényvédelemi szokások betartásához. A kérdőíves felméréshez kapcsolt, a betegek körében megvalósult speciális képzésünk elősegítette a transzplantáció utáni fokozott napfény expozíciót és hozzájárult az aktív fényvédelem alkalmazásához. Rávilágítottunk arra is, hogy a transzplantáció előtt fokozott napfényterhelésnek kitett egyének sokkal intenzívebb követést igényelnek. A közlemény az edukáció fontosságára, betegspecifikusságára hívja fel a figyelmet (9). Az edukációt a jövőben

is aktívan folytatjuk. Követjük a betegeket, a bőrdaganatok előfordulási adatait rögzítjük és folyamatos ráerősítő képzésben részesítjük a betegeket. Reméljük, hogy az edukáció pozitív hatására a daganat-incidencia növekedés lassulása jelentős mértékű lesz ebben a vulnerábilis populációban (9).

A legnagyobb mortalitással rendelkező bőrdaganat, a melanoma populáció szintű költséghatékony szűrése kérdéses a nagyszámú, ezzel a témával foglalkozó nemzetközi irodalom alapján. 2000- 2014 között felmértük régióinkban, Észak- Kelet Magyarországon a melanoma incidenciát, és a betegek valamint a tumorok egyéb jellemzőit. 1464 beteg 1509 primer tumorát elemeztük. Az észlelt incidencia növekedés 3,04 (0.07;6,11; $p=0.045$) volt. A standardizált incidencia a 60 éves korosztályban volt a legmagasabb (3. ábra). Vizsgálatunkkal rámutattunk, hogy a 60 év fölötti populációban populáció szintű melanoma szűrést végezni indokolt lenne (10). Továbbképző szakmai közleményekben foglalkoztunk a melanoma malignum modern terápiás lehetőségeivel (M2, M3).



3. ábra. A melanoma malignum incidenciája Magyarországon és Hajdú-Bihar megyében emelkedik (a), A növekedés a 60 év fölöttiek körében kifejezettebb (b).

Forrás: Janka E et. al. Eur J Cancer Prev. 2019;28(6):544-550.

A napfény számos kedvező biológiai hatása mellett (energiatermelés, melegítés, fotoszintézis, látás, D vitamin szintézis, antibakteriális hatás) káros hatásai közül kiemeljük a bőrön daganatokat indukáló hatását és az egyszeri jelentősebb dózis hatására létrejövő különböző súlyosságú napégést. Továbbá a krónikus napfény besugárzás felelős leginkább a bőr „extrinsic” öregedéséért is (M1). A bőr karcinogenezis és egyéb negatív hatások döntően a napfény UV spektrumához kötöttek. A bőrben elnyelt fény hozza létre a hullámhosszfüggő biológiai hatásokat, melyek energia függő mértékben különböző biológiai változásokat eredményeznek. Az UVC (100-280 nm), mely a legnagyobb energiát képviseli, kevésbé veszélyes mivel a sztratoszféra ózonrétege kiszűri. Az UVB (280-320 nm) a hámban és az irha legfelsőbb rétegében nyelődik el, a hámsejtek DNS-ében direkt károsodást hoz létre, 6-4 fototermékek és ciklobután pirimidin dimert (CPD)-et eredményezve, mely a DNS torzióját okozva leállítja a transzkripciót és bekapcsolódik az eltávolítására specializálódott nucleotid

exciziós repair NER) enzimkomplex. A károsodás felismerésében jelentősége van a poli-ADP-ribóz polimeráz enzimnek is. A CPD DNS léziók kialakulása után a PARP-1 enzim azonnal aktiválódik és NER is beindul, de maga a javítás lassan történik. Amennyiben a hibák nem javítódnak ki és a proliferáló utódsejtekbe átadódnak, mutációk jönnek létre. UV hatásra onkogéneken és tumorszuppresszor géneken UV sugárzásra jellemző mutációknak jelentős szerepe van a foto-karcinogenezisben és érthető, hogy az egész napnak kitett bőrterület (mező/field) a fokozott öregedés jelét mutatja (photoaging) (M1) és precancerosus állapotnak tekinthető. A fénykárosodott bőrön klinikailag számos AK majd SCC keletkezhet. Természetesen sokkal komplexebb a folyamat, amely néhány pontján végzett *in vitro* és *in vivo* vizsgálatokat kutatócsoportunk, hozzájárulva a részletesebb megismeréshez és ezzel a prevenció precízebb lehetőségét adva.

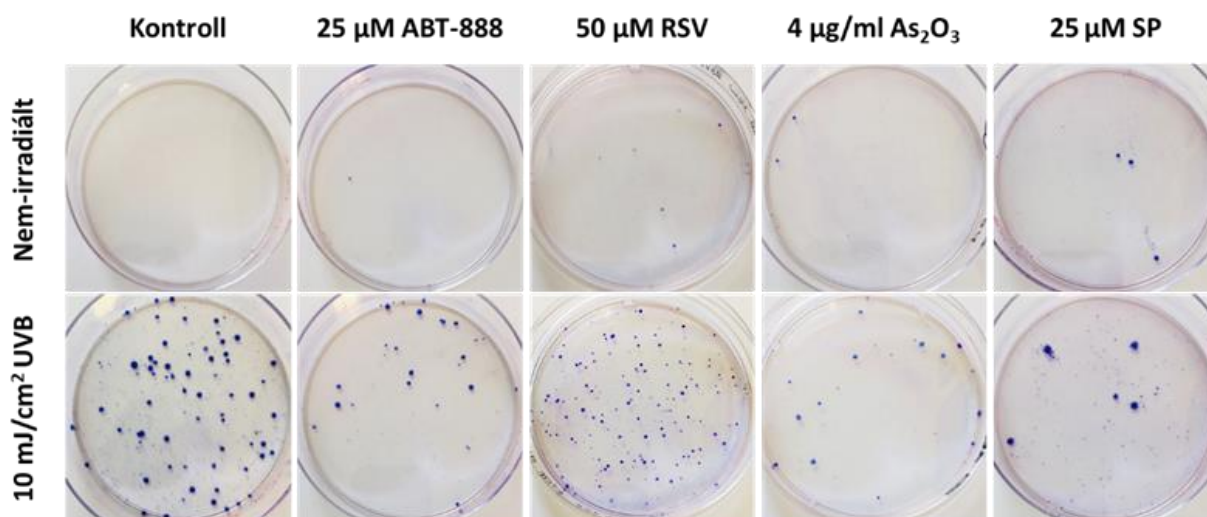
A poli(ADP-ribóz) polimeráz 1 enzim a DNS károsodásra egyik legkorábban aktiválódó enzim. A fehérje CPD-k jelenlétében percekben belül aktiválódik, és szubsztátjaihoz NAD⁺-ból poli(ADP-ribóz) polimert szintetizál. Humán HaCaT keratinocitákon végzett vizsgálatok során kimutattuk, hogy a PARP1 inhibitor, veliparib (ABT-888) jelenlétében UVB besugárzás után, fokozottabban akumulálódnak a CPD-k, nő a sejtelhalás, és megnyúlik a sejtciklus G₂/M fázisban. A mitokondriumokban az UVB besugárzás után megfigyelt morfológiai és funkcionális változások is fokozódnak. Az inhibitor emeli a glikolízis, a citrát ciklus és az oxidatív foszforiláció aktivitását. Ezenkívül az ABT-888 autofágia indukáló hatását is leírtuk. Ezekkel az eredményekkel rámutattunk az UVB mitokondriumok működését befolyásoló hatására, mely eddig alig tanulmányozott (11). Ezek az adatok felvetették, hogy vajon direkt a CPD indukció következménye-e az UVB után tapasztalt mitokondriális változások létrejöttének vagy valamilyen más mechanizmus vesz részt az UV fény indukált sejt szintű metabolikus változások szabályozásában.

A kérdés megválaszolására a korábban kutatócsoportunk által kifejlesztett CPD fotoliáz transzfekciós modell rendszerünket használtuk. A placentával rendelkező emlősökön kívül minden élőlényben jelen van egy fotoliáz nevű enzim, amely az UVB hatására kialakuló DNS léziókat specifikusan igen rövid idő alatt képes kijavítani a látható fény energiáját felhasználva. Ez a folyamat a fotoreaktiváció. Egy korábbi pályázatnak köszönhetően Karikó Katalin professzor asszony rendelkezésünkre bocsátotta a vele közösen megtervezett *in vitro* szintetizált pszeudouridint tartalmazó CPD fotoliáz enzimet kódoló mRNS-t. Az RNS szintézis ugyanazon a technológián alapul, melyet világszerte a COVID mRNS alapú vakcinák esetén alkalmaznak. Így az mRNS stabil, nem immunogén és transzlációs hatékonysága is kiváló. Normál humán és HaCaT keratinocitákba transzfektálva a fotoliáz mRNS-t lehetőségünk volt UVB besugárzás után azonnal eltávolítani a CPD-eket, és így bizonyítani mely sejt folyamatok függenek a CPD-k jelenlététől. A UVB után a fotoreaktiváció 90%-ban növelte a sejtek életképességét. Ezzel a modellel bizonyítani tudtuk, hogy UVB besugárzás után a mitokondriális változások (mitokondriális fúzió, Szent-Györgyi-Krebs ciklus, terminális oxidáció, zsírsav oxidáció) CPD-függő módon szabályozódnak. Igazoltuk, az ATM, az AMPK, az mTORC1, mTORC2, a p53, és az ATM CPD-függő aktivációját és ezen fehérjék metabolizmust moduláló szerepét. Végül azonosítottuk a CPD-k szekunder mitokondriális ROS termelést indukáló hatását, melyben a ROS indukció a mitokondriumok kompenzatórikus metabolikus alkalmazkodásának része. Autofágia indukció mellett, lipidcsepp biogenezis és keratinocita differenciáció (keratin 1 expresszió) is a CPD-k következményei UVB után humán keratinocitákban. Ezekkel a vizsgálatainkkal elsőként bizonyítottuk az UVB indukált DNS léziók

mitokondriális változásokat előidéző hatását (11). A CPD-fotoliáz mRNS potenciálisan alkalmas lehet a napégés napozás utáni terápiájára is.

Természetesen klinikai szempontból az UV sugárzás káros hatásainak a megakadályozásában a megelőzésnek van a legnagyobb jelentősége akár egyéni, akár populációs szinten. A bőrdaganatok incidencia növekedését jelenleg leginkább a fényvédelemmel tudjuk csökkenteni. A fényvédelemre számos fizikai, viselkedési lehetőség van. Emellett széles körben alkalmazottak különböző fényvédő krémek, melyek jelentős része fizikai és kémiai anyagokat egyaránt tartalmaznak. Napjainkban jelentősen megnőtt a bizalom a természetes anyagok iránt, így érthető hogy a fényvédők területén is felvetődik növényi kivonatok alkalmazása. A Debreceni Egyetem Gyógyszer-technológiai Tanszék munkatársai kifejlesztettek egy szilimarin elnevezésű növényi kivonatot, melynek vizsgálták a bőrbe történő penetrációs hatékonyságát. Vizsgálataink során célunk volt a szilimarin tartalmú formulátum hatásának vizsgálata *in vitro* keratinocita (HaCaT sejtvonal) sejttenyészetén. Megfigyeltük, hogy amennyiben UVB besugárzást alkalmaztunk a keratinociták életképessége változatlan maradt. UVA sugárzás mellett az összetételtől függően különböző mértékű antioxidáns hatást mutattunk ki, de ugyanakkor azt is megfigyeltük, hogy a sejtek életképessége lecsökkent, ami fototoxikus hatással magyarázható. Továbbá kimutattuk, hogy az UVA által indukált CPDk eltávolítását is gátolta a kivonat. Ezek alapján a szilimarin lokális klinikai alkalmazása előtt ajánlott a hatóanyag tesztelése és az összetevők elemzése (12).

Egy másik UV karcinogenitással összefüggő ellentmondásos adatot is feltártunk (13). A NER gátlása következtében jelentős CPD akkumuláció történik, ami következtében nő a mutagenitás (xeroderma pigmentosum).



4. ábra Hypoxatin-guanin foszforiboziltranszferáz (HPRT) génmutációs assay HaCaT sejtek UVB besugárzását követően. A HPRT génmutációs assay-t az inhibitor kezelést és 10 mJ/cm² UVB besugárzást követően 7 nappal végeztük. A látható telepek száma megegyezik az 1×10^5 sejtől funkcióvesztéses HPRT mutációt hordozó sejtek számával. (ABT-888=veliparib, RSV= resveratrol RSV, As_2O_3 = arzéntrioxid, SP=spironolacton)

Forrás: Fidrus et al. *Int J Mol Sci.* 2021; 6;22(4):1638.

Négy, a gyógyászatban is használt molekuláról (resveratol, spironolakton, azén trioxid és veliparib) bizonyítottuk, hogy az irodalmi adatoknak megfelelően a mi kísérleti rendszerünkben is gátolják a NER-t: keratinocita sejt kultúrában jelenlétükben felhalmozódtak a CPD-k UVB besugárzást követően. A várakozásokkal ellentétben a HPRT mutációs assayben a veliparib, spironolacton és arzén trioxid nem növelte, sőt inkább csökkentette a mutációs rátát (4. ábra).

Vizsgálatainkban igazoltuk, hogy a sejtciklus késleltetésre, apoptózisra, illetve autofágiára gyakorolt hatásuk révén nagy valószínűség szerint képesek befolyásolni az UVB expozíciót követő sejttúlélést és proliferációt, ennek köszönhetően képesek kompenzálni a potenciális mutagén hatást (14).

A foto-karcinogenitást klinikai körülmények között is vizsgáltuk. A krónikus fénykárosodott bőr egész felülete hordoz a karcinogenitás kiindulási pontjául szolgáló mutációkat. Ez klinikailag multiplex AK-k jelenlétében nyilvánul meg, melyek nem különülnek el egymástól élesen és a potenciális karcinómák biológiai markerének tekinthetők. Ezért kezelésükben hatékony az a terápia, ami az egész károsodott bőrfelületet (mezőt/field) kezeli. Ilyen mező terápia a fotodinámiás terápia, amely lényege, hogy a minden sejt számára szükséges hem bioszintézis előanyagának (5 amino levulin sav) kívülről történő bejuttatásával a magasabb proliferációs potenciállal rendelkező sejtekben nagyobb mértékben halmozódik fel a protoporfirin IX. Ez kék vagy vörös fény besugárzása által excitált állapotba kerül, majd az alapállapotba jutása során ROS termelődik, mely elpusztítja a sejtet (fotodinámiás hatás). A fotodinámiás terápia (PDT) során a bőrfelületen szelektíven eliminálhatóak a daganatos, vagy magasabb daganatpotenciállal rendelkező sejtek. A PDT nem indukál még a melanocitákban sem CPD képződést, így nem genotoxikus (15). Saját betegeinken is igazoltuk az irodalomban már mások által is leírt megfigyelést, miszerint ablatív frakcionált lézer (Er:YAG) előkezeléssel a PDT hatékonysága növelhető (16). Ebben a közleményben karakterizáltuk a PDT utáni immun infiltrátum összetételét is, valamint egy másik publikációban irodalmi áttekintést adtunk a gyulladás szerepéről a PDT hatékonyságáról (17).

A már kialakult tumorok szisztémás kezelése a való életben nehezen elviselhető mellékhatásokkal jár, emiatt a kezelések optimalizálásának fontos célja a mellékhatás profiljuk kedvezőbbé tétele. A citosztatikummal funkcionizált szilika-zselatin mikrorészecskék tumor ellenes hatását különböző kollagenáz aktivitású daganatos (SCC VII, HL-60 leukémia sejt vonal) és nem daganatos (HaCaT) sejttenyészeteken MTT teszttel figyeltük meg (18). A részecskék mindhárom sejttípus növekedését gátolták 24 óra elteltével, az SCC sejtekben a kontrollhoz képest való eltérés a gyors proliferációra vezethető vissza. Az SCC sejtek életképessége 48 óra után jelentősen csökkent, ez a HL-60 sejtekben volt legnagyobb. A 72 órás kezelés végén a HL-60 sejtek viabilitása minden mikrorészecske koncentrációnál több mint 80% alá csökkent. Az eredmények alapján a MTX felszabadulás a konjugátumból kollagenáz aktivitás függő. Ennek az aerogél alapú hordozó rendszernek az alkalmazásával csökkenthetjük a hagyományos MTX terápia szisztémás mellékhatásait. Munkánk során egér eredetű „squamo-cellularis” karcinóma sejteket egerek hasüregébe oltva vizsgáltuk a daganatos sejteknek a mediastinalis nyirokcsomókba és tímuszba történő áttét képzését (19). A tímusz kapszulán belül található paratimikális nyirokcsomók tartalmazták az áttétes daganat sejteket, a hematoxylin-eozinnal festett szövettani metszeteken a morfológiailag jól elkülöníthető tumoros sejtek, valamint a nekrotizált tumor sejtek is láthatók. Az immunhisztokémiai festés alapján szintén kijelenthető, hogy a sejtek a hasüregből a sentinel nyirokcsomóként funkcionáló paratimikális

nyirokcsomókba jutottak. A leírt egér modell a továbbiakban alkalmas lehet nyirok utakat célzó, különböző potenciális daganatellenes szerek és gyógyszerhordozó anyagok vizsgálatára. A poliolokat kiterjedten alkalmazzák a bőr zsírosítására, azonban a lipidköpeny felépítése mellett az élő hámsejtekre kifejtett hatásukat illetően alig rendelkezünk adatokkal, jóllehet ennek a bőr immunrendszerét, anti-tumor effektivitását is befolyásoló szerepe valószínűsíthető. Kísérleteinkkel beazonosítottuk a glicerol és a xylitol MAPK szignál-transzdukciós útvonal aktiválódásában játszott szerepét (20) és karakterizáltuk azok különbözőségét is. A citosztatikus kezelések hatására indukálódó apoptosisos folyamat jobb megismerése érdekében a kromatin kondenzációjának és a maganyag micronucleus képződésének összefüggését vizsgáltuk (21) és megállapítottuk, hogy az a sejtkárosodás mértékével arányos és a sejtet ért citosztatikum hatás az illető sejtre jellemző micronucleus mintázatot eredményez.

A lakosság életminőségét jelentősen befolyásoló nehezen gyógyuló akut és hosszas kezelést igénylő krónikus sebek ellátásában az utóbbi években megjelent és a terápia fontos elemévé váló korszerű módszereket (M3), valamint a hatékony sebkezelés érdekében alkalmazandó újabb diagnosztikai lehetőségeket (M4) vizsgáltuk munkánk során. A bőrgyógyászati tumorok között leggyakrabban előforduló hám eredetű daganatok első vonalbeli sebészi kezelésének legfontosabb klinikai szempontjait foglaltuk össze a gyakorló bőrgyógyászok számára egy három magyarországi vezető bőrgyógyászati intézményt érintő együttműködés eredményeként (M5).

A pályázat segítségével 3 nagy műszert szereztünk be. Kettőt *in vivo* a bőrön UV sugárzás hatására létrejött változások objektív mérésére használtunk (M1). 3D kamerának nevezett fényképezőgép speciális LED technikákkal 6x6 cm-es bőrfelületről polarizált fényt alkalmazva készít képet. A szoftvere segítségével hét különböző paramétert vizsgálhatunk, így a melanin a hemoglobin tartalmat, a bőr egyenetlenségeit (ránccokat, kiemelkedés, texturát) valamint a pórusokat és ezek képi megjelenítésén kívül objektív mérési adatokat nyerhetünk, melyek alkalmasak a különböző mező kezelésekre, így a PDT hatékonyságának objektív elemzésére. A másik készülék az optikai koherencia tomográf (OCT), amely egy fejlesztés alatt álló technológia. A bőrbe szövettani metszetként képes betekinteni 6 mm átmérőjű területen, vertikálisan és horizontálisan is kb. 500-800 um mélységig. Továbbá dinamikus funkcióban az irha kisereiről ad információt. Részletesebb elemzést biztosító szoftvere beszerzés alatt áll. A basalioma és solaris keratosiok *in vivo* biopsia nélküli diagnosztikájában és a mezőterápia hatékonyságának objektív lemérésére használjuk. A harmadik készülék a Vitál injektor, amely az irányba képes adott mélységbe jól kontrollált mennyiségű anyagok bejuttatására. A jövőben vizsgálni fogjuk, hogy vajon a dermis rejuvenálása csökkenti-e az epidermisz prekancerózus állapotát, az AK-k progresszióját.

Idézett közlemények

(a WP2 munkacsoport kutatóinak közreműködésével megjelent közlemények)

1. Szász I, Koroknai V, Kiss T, Vízkeleti L, Ádány R, Balázs M.: Molecular alterations associated with acquired resistance to BRAFV600E targeted therapy in melanoma cells. *Melanoma Res.* 2019;29(4):390-400.

[file:///C:/Users/MARG~1/AppData/Local/Temp/Molecular alterations associated with acquired.6-2.pdf](file:///C:/Users/MARG~1/AppData/Local/Temp/Molecular%20alterations%20associated%20with%20acquired.6-2.pdf)

2. Balázs M, Koroknai V, Szász I, Ecsedi S.: Detection of CCND1 Locus Amplification by Fluorescence In Situ Hybridization. *Methods Mol Biol.* 2018;1726:85-100.
3. Kiss T, Jambor K, Koroknai V, Szász I, Bárdos H, Mokánszki A, Ádány R, Balázs M Silencing Osteopontin Expression Inhibits Proliferation, Invasion and Induce Altered Protein Expression in Melanoma Cells *Frontiers Pathol. Oncol. Res.* 2021. 05 March.
<file:///C:/Users/MARG~1/AppData/Local/Temp/pore-27-581395.pdf>
4. Koroknai V, Patel V, Szász I, Ádány R, Balázs M. Gene Expression Signature of BRAF Inhibitor Resistant Melanoma Spheroids. *Pathol Oncol Res.* 2020 Jul 1.
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s12253-020-00837-9.pdf>
5. Szász I, Koroknai V, Patel V, Hajdú T, Kiss T, Ádány R, Balázs M.: Cell Proliferation Is Strongly Associated with the Treatment Conditions of an ER Stress Inducer New Anti-Melanoma Drug in Melanoma Cell Lines. *Biomedicines.* 2021;20;9(2):96.
[file:///C:/Users/MARG~1/AppData/Local/Temp/Molecular alterations associated with acquired.6-2.pdf](file:///C:/Users/MARG~1/AppData/Local/Temp/Molecular%20alterations%20associated%20with%20acquired.6-2.pdf)
6. Koroknai V, Szász I, Hernandez-Vargas H, Fernandez-Jimenez N, Cuenin C, Herceg Z, Vízkeleti L, Ádány R, Ecsedi S, Balázs M.: DNA hypermethylation is associated with invasive phenotype of malignant melanoma. *Exp Dermatol.* 2020;29(1):39-50.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/exd.14047>
7. Vízkeleti L, Kiss T, Koroknai V, Ecsedi S, Papp O, Szász I, Ádány R, Balázs M.: Altered integrin expression patterns shown by microarray in human cutaneous melanoma. *Melanoma Res.* 2017;27(3):180-188.
[file:///C:/Users/MARG~1/AppData/Local/Temp/Altered integrin expression patterns shown by.2-1.pdf](file:///C:/Users/MARG~1/AppData/Local/Temp/Altered%20integrin%20expression%20patterns%20shown%20by.2-1.pdf)
8. Emri G, Paragh G, Tószaki Á, Janka E, Kollár S, Hegedűs C, Gellén E, Horkay I, Koncz G, Remenyik E.: Ultraviolet radiation-mediated development of cutaneous melanoma: An update, *J. Photochem. Photobiol. B.* 2018;185:169-175.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1011134418303415?via%3Dihub>
9. Gellén E, Papp B G, Janka E, Gáll T, Paragh G, Emri G, Nemes B, Remenyik E.: Comparison of pre- and post-transplant sun-safe behavior of kidney transplant recipients: What is needed to improve?, *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2018;34:5:322-329.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/phpp.12387>
10. Janka E, Kékedi J, Várvoölgyi T, Gellén E, Kiss B, Remenyik E, Emri G.: Increasing melanoma incidence in the elderly in North-East Hungary: is this a more serious problem than we thought?, *European J. of Cancer Prevention, Eur J Cancer Prev.* 2019;28(6):544-550.
https://journals.lww.com/eurcancerprev/Fulltext/2019/11000/Increasing_melanoma_incidencein_the_elderly_in.11.aspx
11. Hegedűs Cs, Boros G, Fidrus E, Kis GN, Antal M, Juhász T, Janka EA, Jankó L, Paragh Gy, Emri G, Bai P, Remenyik É. PARP1 Inhibition Augments UVB-Mediated Mitochondrial Changes—Implications for UV-Induced DNA Repair and Photocarcinogenesis. *Cancers (Basel).* 2020; 12(1): 5.
<https://www.mdpi.com/2072-6694/12/1/5>
12. Fidrus E, Ujhelyi Z, Fehér P, Hegedűs Cs, Janka EA, Paragh Gy, Vasas G, Bácskay I, Remenyik É. Silymarin: Friend or Foe of UV Exposed Keratinocytes? *Molecules.* 2019; 24(9): 1652.
<https://www.mdpi.com/1420-3049/24/9/1652>
13. Fidrus E, Hegedűs Cs, Janka EA, Paragh Gy, Emri G, Remenyik É.: Inhibitors of Nucleotide Excision Repair Decrease UVB-Induced Mutagenesis—An In Vitro Study. *Int J Mol Sci.* 2021; 6;22(4):1638.
<https://www.mdpi.com/1422-0067/22/4/1638>

14. Hegedűs Cs, Juhász T, Fidrus E, Janka EA, Juhász G, Boros G, Paragh Gy, Uray K, Emri G, Remenyik É, Bai P. Cyclobutane pyrimidine dimers from UVB exposure induce a hypermetabolic state in keratinocytes via mitochondrial oxidative stress. *Redox Biol.* 2021 Jan;38:101808. doi: 10.1016/j.redox.2020.101808.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213231720310132?via%3Dihub>
15. Mudambi S, Pera P, Washington D, Remenyik E, Fidrus E, Shafirstein G, Bellnier D, Paragh G.: Photodynamic therapy does not induce cyclobutane pyrimidine dimers in the presence of melanin. *Photodiagn Photodyn Ther.* 2018;22:241-244.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1572100017305409?via%3Dihub>
16. Gellén E, Fidrus E, Janka E, Kollár S, Paragh Gy, Emri G, Remenyik É. 5-Aminolevulinic acid photodynamic therapy with and without Er:YAG laser for actinic keratosis: Changes in immune infiltration. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2019;26:270-276.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1572100019300845?via%3Dihub>
17. Gellén E, Fidrus E, Péter M, Szegedi A, Emri G, Remenyik E.: Immunological effects of photodynamic therapy in the treatment of actinic keratosis and squamous cell carcinoma, *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2018;24:342-348.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1572100018301935?via%3Dihub>
18. Nagy G, Király G, Veres P, Lázár I, Fábán I, Bánfalvi G, Juhász I, Kalmár J.: Controlled release of methotrexate from functionalized silica-gelatin aerogel microparticles applied against tumor cell growth. *Int J Pharm.* 2019;10;558:396-403.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517319300596?via%3Dihub>
19. Kiraly G, Hargitai Z, Kovacs I, Szeman-Nagy G, Juhasz I, Banfalvi G.: Metastatic spread from abdominal tumor cells to parathyroid lymph nodes *Pathol Oncol Res.* 2019;25(2):625-633.
<https://link.springer.com/article/10.1007/s12253-018-0492-7>
20. Páyer, E, Szabó-Papp J, Ambrus L, Szöllősi A, András M, Dikstein Sh, Kemény L, Juhász I, Szegedi A, Bíró T, Oláh A.: Beyond the Physico-Chemical Barrier: Glycerol and Xylitol Markedly yet Differentially Alter Gene Expression Profiles and Modify Signaling Pathways in Human Epidermal Keratinocytes. *Experimental Dermatology*, 2018;27(3):280-284.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/exd.13493>
21. Kiraly G, Simonyi AS, Turani M, Juhasz I, Nagy G, Banfalvi G.: Micronucleus formation during chromatin condensation and under apoptotic conditions. *Apoptosis.* 2017;22(2):207-219.
<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10495-016-1316-4>

Magyar nyelvű hivatkozások

- M1. Paragh Lilla, Csehely Csilla, Varga Ráhel, Remenyik Éva: A bőr öregedése. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* 2020; 96 (3) 115-126.
- M2. Kis E, Kádár Zs, Juhász I: A sebészi kezelés az elsődleges gyóymód a rosszindulatú hámdaganatok kezelésében. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* 2018 94 (5) 238- 247.
- M3. Emri G.: Melanoma célzott gyógyszeres kezelése (Targeted therapy in melanoma), *Klinikai Onkológia* 2017; 4 (3): 189-195.
- M4. Juhász I., Várvolgyi T.: Diagnosztikai lehetőségek és jelentőségük a sebkezelésben. *Sebgyógyulás, sebkezelés* 2018; 21 (1) 5-11.

- M5. Kis E, Kádár Zs, Juhász I: A sebészi kezelés az elsődleges gyógymód a rosszindulatú hámdaganatok kezelésében. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* 2018 94 (5) 238-247.
- M6. Emri G.: Melanoma célzott gyógyszeres kezelése (Targeted therapy in melanoma), *Klinikai Onkológia* 2017; 4 (3): 189-195.

Az eredmények hasznosítási lehetőségei népegészségügyi/szakpolitikai/társadalompolitikai szinten

A kutatásaink eredményei hozzájárulnak a személyre szabott célzott terápiával szemben kialakult rezisztencia molekuláris hátterének megismeréséhez, mindez lehetőséget szolgáltat olyan új gyógyszer-kombinációk kifejlesztéséhez, melyek gátolják a rezisztencia kialakulását és így jelentősen megnövelhetik a kezelések hatékonyságát, a betegek túlélését.

A klinikai és epidemiológiai vizsgálataink eredményei alapján javasolt a 60 év feletti lakosság melanoma szűrése, valamint kiemelt jelentőségű a szervtranszplantált betegek fényvédelemmel kapcsolatos oktatása az ezeknél a betegeknél gyakori bőrdaganatok megelőzésében. Eredményeink alapján kifejleszthetők olyan fényvédők, melyek képesek korrigálni az UV sugárzás károsító hatásait, ezzel a sejtekben/szövetekben bekövetkezett UV fény indukálta károsodások visszafordíthatók.

A WP2 keretében nemzetközi szakfolyóiratokban megjelent közlemények (IF: a közlő folyóiratok impakt faktora)

1. Szász I, Koroknai V, Kiss T, Vízkeleti L, Ádány R, Balázs M.: Molecular alterations associated with acquired resistance to BRAFV600E targeted therapy in melanoma cells. *Melanoma Res.* 2019;29(4):390-400.
[file:///C:/Users/MARG~1/AppData/Local/Temp/Molecular alterations associated with acquired.6-2.pdf](file:///C:/Users/MARG~1/AppData/Local/Temp/Molecular%20alterations%20associated%20with%20acquired.6-2.pdf)
IF: 2,750
2. Szász I, Koroknai V, Patel V, Hajdú T, Kiss T, Ádány R, Balázs M.: Cell Proliferation Is Strongly Associated with the Treatment Conditions of an ER Stress Inducer New Anti-Melanoma Drug in Melanoma Cell Lines. *Biomedicines.* 2021;20;9(2):96.
[file:///C:/Users/MARG~1/AppData/Local/Temp/Molecular alterations associated with acquired.6-2.pdf](file:///C:/Users/MARG~1/AppData/Local/Temp/Molecular%20alterations%20associated%20with%20acquired.6-2.pdf)
IF: 4,717
3. Kiss T, Jambor K, Koroknai V, Szász I, Bárdos H, Mokánszki A, Ádány R, Balázs M Silencing Osteopontin Expression Inhibits Proliferation, Invasion and Induce Altered Protein Expression in Melanoma Cells *Frontiers Pathol. Oncol. Res.* 2021. 05 March.
<file:///C:/Users/MARG~1/AppData/Local/Temp/pore-27-581395.pdf>
IF: 2,826
4. Koroknai V, Patel V, Szász I, Ádány R, Balázs M. Gene Expression Signature of BRAF Inhibitor Resistant Melanoma Spheroids. *Pathol Oncol Res.* 2020 Jul 1. doi: 10.1007/s12253-020-00837-9.
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s12253-020-00837-9.pdf>
IF: 2,826

5. Koroknai V, Szász I, Hernandez-Vargas H, Fernandez-Jimenez N, Cuenin C, Herceg Z, Vízkeleti L, Ádány R, Ecsedi S, Balázs M.: DNA hypermethylation is associated with invasive phenotype of malignant melanoma. *Exp Dermatol*. 2020;29(1):39-50.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/exd.14047>
IF: 3,368
 6. Balázs M, Koroknai V, Szász I, Ecsedi S.: Detection of CCND1 Locus Amplification by Fluorescence In Situ Hybridization. *Methods Mol Biol*. 2018;1726:85-100.
 7. Vízkeleti L, Kiss T, Koroknai V, Ecsedi S, Papp O, Szasz I, Adany R, Balazs M.: Altered integrin expression patterns shown by microarray in human cutaneous melanoma. *Melanoma Res*. 2017;27(3):180-188.
file:///C:/Users/MARG~1/AppData/Local/Temp/Altered_integrin_expression_patterns_shown_by.2-1.pdf
IF: 3,135
 8. Fidrus E, Hegedűs Cs, Janka EA, Paragh Gy, Emri G, Remenyik É.: Inhibitors of Nucleotide Excision Repair Decrease UVB-Induced Mutagenesis-An In Vitro Study. *Int J Mol Sci*. 2021; 6;22(4):1638.
<https://www.mdpi.com/1422-0067/22/4/1638>
IF: 4,556
 9. Hegedűs Cs, Juhász T, Fidrus E, Janka EA, Juhász G, Boros G, Paragh Gy, Uray K, Emri G, Remenyik É, Bai P. Cyclobutane pyrimidine dimers from UVB exposure induce a hypermetabolic state in keratinocytes via mitochondrial oxidative stress. *Redox Biol*. 2021 Jan;38:101808. doi: 10.1016/j.redox.2020.101808.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213231720310132?via%3Dihub>
IF: 9,986
 10. Hegedűs Cs, Boros G, Fidrus E, Kis GN, Antal M, Juhász T, Janka EA, Jankó L, Paragh Gy, Emri G, Bai P, Remenyik É. PARP1 Inhibition Augments UVB-Mediated Mitochondrial Changes—Implications for UV-Induced DNA Repair and Photocarcinogenesis. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(1): 5.
<https://www.mdpi.com/2072-6694/12/1/5>
IF: 6,126
 11. Janka E, Kékedi J, Várvoölgyi T, Gellén E, Kiss B, Remenyik E, Emri G.: Increasing melanoma incidence in the elderly in North-East Hungary: is this a more serious problem than we thought?, *European J. of Cancer Prevention, Eur J Cancer Prev*. 2019;28(6):544-550.
file:///C:/Users/MARG~1/AppData/Local/Temp/Increasing_melanoma_incidence_in_the_elderly_in.11.pdf
IF:2,413
 12. Gellén E, Fidrus E, Janka E, Kollár S, Paragh Gy, Emri G, Remenyik É. 5-Aminolevulinic acid photodynamic therapy with and without Er:YAG laser for actinic keratosis: Changes in immune infiltration. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2019;26:270-276.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1572100019300845?via%3Dihub>
IF:2,894
 13. Fidrus E, Ujhelyi Z, Fehér P, Hegedűs Cs, Janka EA, Paragh Gy, Vasas G, Bácskay I, Remenyik É. Silymarin: Friend or Foe of UV Exposed Keratinocytes? *Molecules*. 2019;24(9): 1652.
<https://www.mdpi.com/1420-3049/24/9/1652>
IF:3,267
-

14. Nagy G, Király G, Veres P, Lázár I, Fábíán I, Bánfalvi G, Juhász I, Kalmár J.: Controlled release of methotrexate from functionalized silica-gelatin aerogel microparticles applied against tumor cell growth. *Int J Pharm.* 2019;10;558:396-403.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517319300596?via%3Dihub>
IF: 4,213
15. Kiraly G, Hargitai Z, Kovacs I, Szeman-Nagy G, Juhasz I, Banfalvi G.: Metastatic spread from abdominal tumor cells to parathyroid lymph nodes *Pathol Oncol Res.* 2019;25(2):625-633.
<https://link.springer.com/article/10.1007/s12253-018-0492-7>
IF:2,826
16. Páyer, E, Szabó-Papp J, Ambrus L, Szöllősi A, Andrási M, Dikstein Sh, Kemény L, Juhász I, Szegedi A, Bíró T, Oláh A.: Beyond the Physico-Chemical Barrier: Glycerol and Xylitol Markedly yet Differentially Alter Gene Expression Profiles and Modify Signaling Pathways in Human Epidermal Keratinocytes. *Experimental Dermatology*, 2018;27(3):280-284.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/exd.13493>
IF:2,868
17. Emri G, Paragh G, Tósaki Á, Janka E, Kollár S, Hegedűs C, Gellén E, Horkay I, Koncz G, Remenyik E.: Ultraviolet radiation-mediated development of cutaneous melanoma: An update, *J. Photochem. Photobiol. B.* 2018;185:169-175.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1011134418303415?via%3Dihub>
IF:4,067
18. Gellén E, Fidrus E, Péter M, Szegedi A, Emri G, Remenyik E.: Immunological effects of photodynamic therapy in the treatment of actinic keratosis and squamous cell carcinoma, *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2018;24:342-348.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1572100018301935?via%3Dihub>
IF:2,589
19. Gellén E, Papp B G, Janka E, Gáll T, Paragh G, Emri G, Nemes B, Remenyik E.: Comparison of pre- and post-transplant sun-safe behavior of kidney transplant recipients: What is needed to improve?, *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2018;34:5:322-329.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/phpp.12387>
IF:2,328
20. Krizkova S, Kepinska M, Emri G, Eckschlager T, Stiborova M, Pokorna P, Heger Z, Adam V.: An Insight into the Complex Roles of Metallothioneins in Malignant Diseases with Emphasis on (Sub)Isoforms/Isoforms and Epigenetics Phenomena, *Pharmacol Ther.*, 2018;183:90-117.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163725817302413?via%3Dihub>
IF:6,336
21. Mudambi S, Pera P, Washington D, Remenyik E, Fidrus E, Shafirstein G, Bellnier D, Paragh G.: Photodynamic therapy does not induce cyclobutane pyrimidine dimers in the presence of melanin. *Photodiagn Photodyn Ther.* 2018;22:241-244.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1572100017305409?via%3Dihub>
IF:2,589
22. Bhatta AK, Keyal U, Liu Y, Gellen E.: Vertical transmission of herpes simplex virus: an update. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16(6):685-692.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ddg.13529>

IF:3,924

23. Kiraly G, Simonyi AS, Turani M, Juhasz I, Nagy G, Banfalvi G.: Micronucleus formation during chromatin condensation and under apoptotic conditions. *Apoptosis*. 2017;22(2):207-219.

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10495-016-1316-4>

IF:4,021

A WP2 kutatói által magyar nyelvű szakfolyóiratokban megjelent közlemények

1. Paragh Lilla, Csehely Csilla, Varga Ráhel, Remenyik Éva: A bőr öregedése. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* 2020; 96 (3) 115-126.
2. Törőcsik Dániel, Sawhney Irina, Szegedi Andrea, Remenyik Éva: Genetikai vizsgálatok eredményeinek gyakorlati hasznosíthatósága a psoriasis diagnózisában és terápiás megoldásában. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* 2018; 94 (4) 172-174.
3. Juhász I.: Korszerű eszközök, új terápiás lehetőségek a sebkezelésben, sebkezelési hibák. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* 2018; 94 (2) 110-114.
4. Juhász I., Várvolgyi T.: Diagnosztikai lehetőségek és jelentőségük a sebkezelésben. *Sebgyógyulás, sebkezelés* 2018; 21 (1) 5-11.
5. Kis E, Kádár Zs, Juhász I: A sebészi kezelés az elsődleges gyógymód a rosszindulatú hámdaganatok kezelésében. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* 2018 94 (5) 238-247.
6. Emri G.: Melanoma célzott gyógyszeres kezelése (Targeted therapy in melanoma), *Klinikai Onkológia* 2017; 4 (3): 189-195.
7. Janka Eszter Anna, Kékedi Kriszta, Kósa Péter, Kiss Borbála, Varga Ráhel, Veres Imre, Emri Gabriella: Melanoma incidencia Hajdú-Bihar megyében a 2000-2014 közötti időszakban (Incidence of melanoma in Hajdú-Bihar County during the 2000-2014 periods)., *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* 2017; 93/3. 88-93.
8. Szabó IL, Ócsai H, Kiss B, Kékedi K, Kósa P, Várvolgyi T, Kun E, Kenyeres A, Szöllősi AG, Remenyik E, Emri G.: BRAF-mutáció pozitív áttétes melanom a célzott gyógyszeres kezelése (Targeted therapy for BRAF-mutation positive metastatic melanoma)., *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* 2017; 93/4. 160-167.

A WP2 keretében tudományos fokozatot szereztek

1. Király Gábor: Funkcionalizált hibrid aerogél mikrorészecskék tumorelles hatásának vizsgálata nyirokutakon terjedő tumor sejteken. Témavezető: Prof. Dr. Juhász István és Dr. Szemán-Nagy Gábor.
2. Gellén Emese: Fényvédelem és fotodinámiás terápia, mint prevenció stratégiák értékelése magas bőrdaganat rizikójú populációkban. Témavezető: Dr. Emri Gabriella,
3. Janka Eszter: Regionális melanoma prevenció stratégiát fejlesztését célzó epidemiológiai vizsgálatok. Témavezető: Dr. Remenyik Éva
4. Koroknai Viktória: Genetic and epigenetic alterations of invasive melanoma cells (Invasív fenotípussal összefüggő genomikai változások malignus melanomában). Témavezető: Dr. Balázs Margit

5. Szász István: Molecular alterations associated with a BRAF inhibitor and an ER stress inducer Present and possible future therapies of cutaneous melanoma (BRAF inhibitor és ER stresszt indukáló gyógyszerjelölt molekula által előidézett molekuláris eltérések Jelenlegi és lehetséges terápiák bőr melanomákban) Témavezető: Dr. Balázs Margit
6. Hegedűs Csaba: Az UVB-indukált akut DNS károsodás szerepe a mitokondriumok működésének szabályozásában eljárásra bocsátva: Témavezető: Dr. Remenyik Éva

A WP2 kutatói által elért eredmények összefoglalása

NEMZETKÖZI FOLYÓIRATBAN MEGJELENT KÖZLEMÉNYEK	23
FOLYÓIRATOK ÖSSZESÍTETT IMPAKT FAKTORA	84,625
HAZAI FOLYÓIRATOKBAN MEGJELENT KÖZLEMÉNYEK	8
PhD FOKOZATOTT SZERZETT HALLGATÓK	6

WP3

ANYAGCSERE BETEGSÉGEK MEGELŐZÉSE ÉS KONTROLLJA

(Munkacsomag vezető: Paragh György)

Alprojektek

- WP3.1.** A zsíryanycsere rendellenességei, mint a népbetegségek kockázati tényezői (alprojektvezető: Prof. Dr. Paragh György Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Belgyógyászati Intézet)
- WP3.2.** Az endokrin metabolizmus zavarainak szerepe a népbetegségek keletkezésében (alprojektvezető: Prof. Dr. Nagy Endre Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Belgyógyászati Intézet)
- WP3.3.** A gyulladás és a lipidanyagcsere kapcsolatának genomikai aspektusai (alprojektvezető: Dr. Törőcsik Dániel egyetemi docens, Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Bőrgyógyászati Klinika)

WP3 A kutatás célja

A szív-érrendszeri betegségek egyik fő rizikótényezőjének a zsíryanycsere és szénhidrát rendellenességeknek és a pajzsmirigyfunkció vizsgálata és korai felismerése, ennek alapján a megfelelő kezelés elkezdése, a kardiovaszkuláris betegségek megelőzése céljából. A hypoxia szerepének vizsgálata a vascularis kalcifikációban, valamint az érlemezsedéses plakk neovaszkularizációjára. Az acne vulgaris, atopias dermatitis és psoriasis kialakulásában milyen szerepet játszik a bőr zsírosszététele, valamint milyen kapcsolat van a psoriasis és az alkoholfogyasztás között molekuláris és genetikai szinten.

Közreműködő kutatók a projekt teljes futamideje alatt

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet:

- Prof. Dr. Paragh György egyetemi tanár
- Prof. Dr. Nagy Endre egyetemi tanár
- Prof. Dr. Szabó Zoltán egyetemi tanár
- Dr. Harangi Mariann egyetemi docens
- Dr. Bodor Miklós egyetemi docens
- Dr. Fülöp Péter egyetemi docens
- Dr. Seres Ildikó tudományos főmunkatárs
- Dr. Jeney Viktória egyetemi docens
- Dr. Katkó Mónika biológus
- Dr. Lőrincz Hajnalka tudományos segédmunkatárs,

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék:

- Dr. Törőcsik Dániel egyetemi docens
- Dr. Kovács Dóra tudományos munkatárs
- Dr. Dull Katalin tudományos munkatárs
- Dr. Lovászi Marianna tudományos segédmunkatárs
- Dr. Hegedűsné Gregus Andrea tudományos segédmunkatárs
- Duró Edina tudományos segédmunkatárs

WP3 főbb eredményei

A familiáris hypercholesterinaemia (FH) az egyik leggyakoribb öröklődő anyagcsere betegség. Hazánkban korábban nem voltak adatok a betegség előfordulási gyakoriságáról. Az Észak-alföldi régióban adatbányászati módszerrel 1 342 124 egyén adatából 225 egyénnél diagnosztizáltunk FH-t és 11 937 egyénnél lehetséges a FH megléte. A korai diagnózis lehetővé teszi az időben történő kezelést és ezzel az atherosclerosis kialakulásának és progressziójának csökkentését.

Az elhízás hozzájárul a kardiovaszkuláris (CV) betegségek kialakulásához. A zsírsejtek által termelt adipokinek feltételezett szabályozói a kóros anyagcsere állapotok kialakulásának. Nem diabeteses elhízott betegekben megállapítottuk, hogy a szérum obestatin és az afamin szintje szorosan korrelál a lipoprotein szubfrakciókkal. Elhízásban a prokoaguláns milió kialakításában szerepet játszó plazminogén-aktivátor inhibitor-1 szintje emelkedik, és összefügg a lipid szubfrakciókkal, ami hozzájárulhat az atherosclerosis kockázatához.

Acne vulgarisban, atopias dermatitisben és psoriasisban megfigyelhető a szénhidrát és zsíryanagcsere zavara, és a krónikus gyulladás jelenléte. Vizsgáltuk, hogy a bőr zsírösszetétele milyen hatással van e betegségek progressziójára, a gyulladásos folyamatokra. Igazoltuk, hogy a pikkelysömör és az alkoholfogyasztás között milyen molekuláris és genetikai kapcsolat áll fenn.

Diabetes neuropátiában az alfa-liponsav kezelés kedvezően befolyásolja az endotél funkció biomarkereit, ezzel csökkentheti a CV szövődményeket.

In vitro kísérletekben a szöveti hypoxia elősegítette a vascularis kalcifikációt, melynek oka a simaizomsejt oszteokondrogén irányú transzdifferentiációja. A hypoxia az érlemezéses plakkk neovaszakularizációját indítja el, így elősegíti a plakkk ruptúrát, mely akut CV eseményeket indukálhat.

A Klinikai Központ Sürgősségi Klinikáján a betegek EKG regisztrátumának elemzését végeztük, különös tekintettel a pitvari és kamrai arrhythmia markerekre és a klinikai tünetek összefüggésére. Ezen eredmények alapján a hirtelen szívhalál kialakulásához vezető okokat és az ellátás minőségét befolyásoló tényezőket elemeztük.

A 2-es típusú diabeteses betegekben a pajzsmirigy funkciózavar és a thyreoida peroxidáz elleni antitest pozitivitás nagyobb arányban fordult elő, mint az egészséges kontrollban. A magasabb TSH értékek összefüggést mutattak a mikrovaszkuláris szövődményekkel. Ezek az adatok arra utalnak, hogy 2-es típusú diabetesben indokolt a pajzsmirigy működészavar és autoimmunitás irányába történő szűrővizsgálat.

Szűrés, diagnózis, kezelési lehetőségek és a szelektív LDL aferezis kezelés nem-lipid hatásai familiáris hypercholesterinemiában

A familiáris hiperkoleszterinémia az egyik leggyakoribb monogénes öröklődésű betegség. Hazánkban nem álltak rendelkezésre pontos adatok a betegség gyakoriságáról. Az adatbányászati módszert alkalmaztunk Magyarország Észak-alföldi régiójának két nagy kórházában, abból a célból, hogy megtaláljuk a lehetséges FH diagnózisú betegeket. Vizsgálatunkban 1 342 124 beteg orvosi nyilvántartását dolgoztuk fel. Az adatbányászati

adatokból kiszámoltuk a Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) score rendszere alapján minden beteg pontszámát, és a kritériumok alapján csoportosítottuk az FH diagnózisának valószínűségét. 225 beteget azonosítottunk valószínű és 11 706 beteget lehetséges FH diagnózissal, a becsült prevalencia 1:340 volt. (1. táblázat) Arra a következtetésre jutottunk, hogy a regionális és országos adatok elemzése, valamint az összkoleszterin és LDL-koleszterin szint gyakoribb mérése növelné a feltárt FH esetek számát. Az adatbányászat módszere ideálisnak tűnik az FH szűrésére Magyarországon (1).

1. táblázat

A. A betegek lipid paraméterei a Dutch Lipid Clinic Network (DLNC) kritériumai szerint kategorizálva

	DLCN pontszám	Betegek száma	Arány (%)	Teljes koleszterin (mmol/l)	LDL-C (mmol/l)	HDL-C (mmol/l)
Definitív FH	>8	6	0.00.	10.3±0.7	8.1±0.6	2.42±0.4
Valószínű FH	6-8	225	0.017	9.38±3.0	7.61±2.4	1.54±0.6
Lehetséges FH	3-5	11.706	0.87	7.34±1.2	5.26±0.8	1.58±0.4
Összes	>3	11.937	0.89			

225 beteg a Dutch kritérium alapján a 6-8-as pontszámot érte el (az átlag koleszterin 9.38 mmol/L, átlag LDL-C: 7.61 mmol/L volt). **11 706 beteg** 3-5 pontszámot ért el (átlag koleszterin 7.34 mmol/L, átlag LDL-C: 5.26 mmol/L). A becsült FH prevalencia 1:340, mely más Európai országok prevalenciájához hasonló.

B. A kardiovaszkuláris kockázati tényezők prevalenciája a Dutch Lipid Clinic Network (DLNC) kritériumai szerint kategorizált betegeknél

	DLCN pontszám	Betegek száma	Arány (%)	Jelenleg dohányzók (%)	Magasvérnyomás (%)	Diabetes mellitus (%)	Krónikus vesebetegség	Elhízás	Alacsony HDL-C	Hypothyreosis (%)
Definitív FH	>8	6	0.001	16.9	65.5	23.2	21.4	8.9	25.7	8.9
Valószínű FH	6-8	225	0-017	18.5	71.3	21.8	30.6	5.6	19.0	10.5
Lehetséges FH	3-5	11 706	0.87	16.2	70.6	21.9	17.7	7.1	16.3	9.4

Szintén vizsgáltuk a kardiovaszkuláris rizikófaktorok előfordulási gyakoriságát ebben a populációban (dohányzás, hypertonia, diabetes mellitus, krónikus veseelégtelenség, obesitas, alacsony HDL-C szint, hypothyreosis). Ezek az adatok a teljes populáció vonatkozásában nem álltak rendelkezésre. Az egyéb rizikófaktorok társulása növelte a kórházi ellátás gyakoriságát idősekben.

Ismert, hogy az LDL felvételében és katabolizmusában szerepet játszó fehérjéket kódoló gének mutációi, köztük az LDL-receptor (LDLR) és az apolipoprotein-B (APOB) mutációk FH-t okoznak. Bemutattunk egy súlyosan érintett FH beteg esetét, akinél két különböző mutáció volt kimutatható az LDLR ill. az APOB génjében, ill. vizsgáltuk a beteg családfáját. A proband heterozigóta volt mind az LDLR c.420G>C mutációra, amelyről ismert, hogy patogén, mind egy ritka, bizonyítatlan patogenitású APOB c.10708C>T mutációra. Kaszkád szekvenálást végeztünk 15 elsőfokú családtagnál. Eredményeink bizonyítják, hogy a ritka APOB c.10708C>T mutáció önmagában nem patogén, de szinergikus hatása van az LDLR mutációra. A megállapítás fontos a genotípus-fenotípus korreláció megértéséhez és kiemeli annak

szükségességét, hogy azon családokban, ahol az FH előfordul és a családtagoknak különböző a fenotípusa, további mutációkat kell keresnünk (2).

Bemutattuk egy súlyos heterozigóta FH-ban szenvedő nőbeteg esetét. A maximális dózisu orális rosuvastatin + ezetimib kezelés ellenére a lipid paramétereik markánsan emelkedtek voltak. Ezért havonta szelektív LDL aferezis kezelést indítottunk direkt lipid abszorpciós módszerrel (DALI). Több mint 2 év elteltével a beteg LDL-C szintje még mindig a terápiás célérték felett volt. Végül kiegészítettük a terápiát kéthetenkénti evolocumab adásával. További LDL-C csökkenést sikerült elérni, így a lipid paraméterek elérték a célértékeket. Azonban az evolocumab kezelés önmagában, LDL aferezis nélkül nem csökkentette az LDL-C szintet 2.5 mmol/L alá. Megállapítottuk, hogy mind az LDL-aferezis, mind a proprotein-konvertáz szubtilizin/kexin9 inhibitor (PCSK9) kezelések hatékonyak és jól tolerálhatóak voltak. Önállóan egyik terápia sem lett volna képes a lipid célértékek elérésére ezeknél a betegeknél, de ezen hatékony kezelések kombinációja normalizálhatja a lipidszintet és megakadályozhatja a kardiovaszkuláris szövődmények kialakulását (3).

Nagyon nagy, vagy nagy kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező FH-ban szenvedő betegeknél, amennyiben a maximálisan tolerálható statin és ezetimib kombináció mellett nem érhető el a célérték szelektív LDL aferezist alkalmazhatunk. A chemerin egy adipokin, amely feltételezett szerepet játszik a lipidanycsere szabályozásában. Egy "pilot" vizsgálat során a szérumban chemerin szintjét mértük hat súlyos heterozigóta FH betegnél az első DALI technikával végzett LDL-aferezis kezelés előtt és után. Az első kezelések átlagosan 27,26%-kal csökkentették a szérumban chemerin szintjét. Egy beteget követve a 12 hónapig tartó rendszeres LDL aferezis a szérumban chemerin szintjének tartós csökkenését eredményezte. A lipoprotein szubfrakciók változásai korreláltak a chemerin szint csökkenésével. Ezen kívül eluáltuk, majd megmértük a DALI oszlophoz kötött chemerin mennyiségét. Megállapítottuk, hogy az LDL-aferezis csökkenti a keringő chemerin szintjét azáltal, hogy a fehérjét az oszlophoz köti, és ezzel javítja a lipoprotein szubfrakciók mintázatát is (4).

Az afamin a plazmában az E-vitamint kötő glikoprotein, amely részben az ApoA1-tartalmú HDL szubfrakciókhoz kötött. Az afamin és az oxidált LDL szérumban szintjét ELISA módszerrel mértük hat súlyos heterozigóta FH betegnél az első LDL aferezis kezelés előtt és után, valamint hét egészséges kontrollban. Az LDL aferezis mérsékelten csökkenti a keringő afamin szintjét, párhuzamosan a HDL és ApoA1 szint csökkenésével. A tokoferol szintje jelentősen csökken az afamin szinthez képest, azonban kedvező változást mutattunk ki az E vitamin/koleszterin arányban, az oxidált LDL szintekben és a HDL szubfrakció-eloszlásban. Az LDL-aferezis ezen hatásai további kardiovaszkuláris rizikó csökkenést eredményezhetnek (5).

Súlyos hypertriglyceridemia plazmaferézis kezelése késői terhességben

Terhesség alatt, a fiziológias hormonális változások a triglicerid szint jelentős emelkedését váltják ki. A triglicerid-anyagcsere genetikai rendellenességei és másodlagos tényezők megsokszorozhatják a súlyos lipid-rendellenességek kockázatát. Bár a súlyos terhességi hypertriglyceridemia életveszélyes állapot lehet mind az anya, mind a magzat számára, optimális kezelésével kapcsolatban nem egységes az álláspont. Egy 33 éves nő esetét mutattuk be második terhességének 37. hetében. A triglicerid szintje 57.8 mmol/L volt. Zsírszegény étrendet tartott, azonban triglicerid szintje 41 mmol/L maradt. Ezért úgy döntöttünk, hogy

plazmaferezist alkalmazunk. A kezelés során szövődmények nem fordultak elő. A plazmaferezis a triglicerid szintjét 54.1%-kal csökkentette, és a beteg a terhesség 40. hetében egészséges lány újszülöttet hozott a világra. Megállapítottuk, hogy jelentősen megnövekedett értékek esetén a plazmaferezis gyors, hatékony és biztonságos módszer a triglicerid szint csökkentésére, még a harmadik trimeszterben is (6).

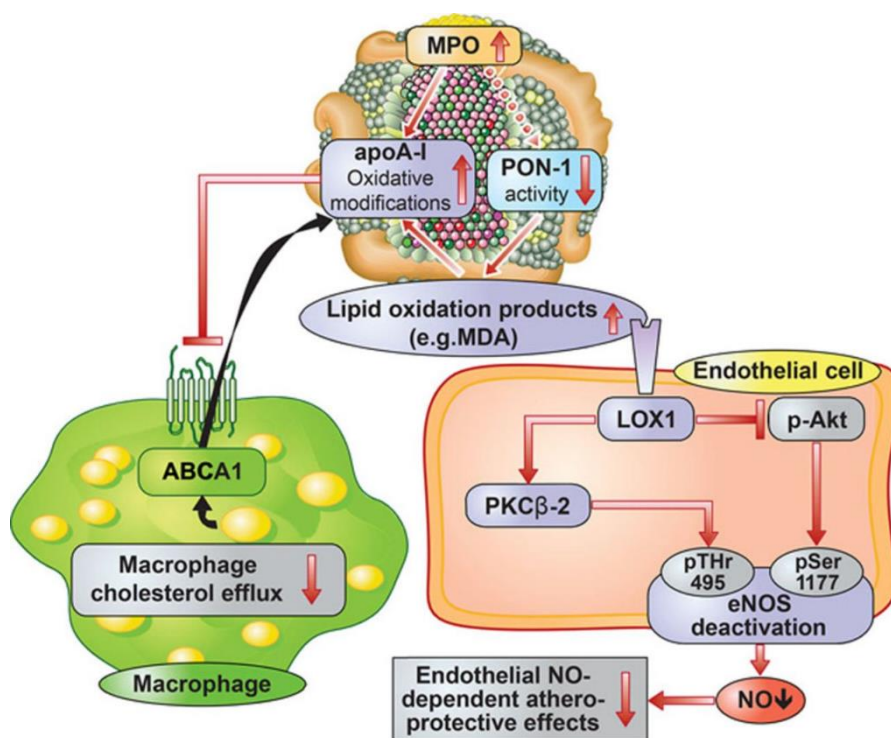
Kardiovaszkuláris szövődmények és lehetséges patomechanizmusuk túlsúlyos és elhízott betegekben

Az elhízás fontos szerepet játszik az érlemezésben és a koszorúér-betegségben. A szív szerkezeti és funkcionális változásaihoz vezet, ami szívelégtelenséget okoz. A megváltozott szívizom szerkezet növeli a pitvarfibrilláció és a hirtelen szívhalál kockázatát. Egy összefoglaló közleményben áttekintettük az elhízás és a szív- és érrendszeri betegségek kapcsolatát, és felvázoltuk a mögöttes mechanizmusokat. Az új kardiovaszkuláris diagnosztikai eljárások lehetővé teszik a szubklinikus kórképek korai felismerését és kezelését, és ezáltal a kardiovaszkuláris események megelőzését (7).

Az elhízáshoz társult hiperlipidémiás állapotban a myeloperoxidáz (MPO) szintjének emelkedéséről és a paraoxonáz-1 (PON1) aktivitás csökkenéséről számoltak be; kapcsolatukat más, érlemezéses biomarkerekkel azonban nem sikerült teljesen tisztázni. Ezért a lipid- és gyulladásos paraméterek szérumban koncentrációit, az MPO szinteket és a PON1 aktivitásokat 167 kezletlen túlsúlyos hiperlipidémiás (vaszkuláris szövődménnyel rendelkező, ill. anélküli) valamint 32 egészséges kontroll egyénnél vizsgáltuk. Ezen kívül meghatároztuk a CD40 ligand (sCD40L), az aszimmetrikus dimetil-arginin (ADMA), a szolubilis intercelluláris adhézión molekula-1 (sICAM-1), a szolubilis vaszkuláris sejt adhézión molekula-1 (sVCAM) és az oxidált LDL szintjét. Emelkedett C-reactív protein (CRP), ADMA, sCD40L, sICAM-1 koncentrációt, és magasabb MPO szintet találtunk vaszkuláris szövődményekben szenvedő betegekben, összehasonlítva azokkal, akiknek nem volt szövődményük. A PON1 arilészteráz aktivitása negatívan korrelált a sCD40L, ADMA, és sICAM-1 szinttel. Ezzel szemben az MPO koncentrációk pozitív korrelációt mutattak a sCD40L, ADMA, és sICAM-1 szintekkel. Megállapítható tehát, hogy a PON1 aktivitás és az MPO szint szorosan korrelál az érrendszeri biomarkerekkel, kiemelve a HDL-hez kapcsolódó pro- és antioxidáns enzimek jelentőségét az endoteliális diszfunkció és az atherogenezis kialakulásában túlsúlyos és elhízott betegeknél (8). Korábban megjelent eredmények arra utalnak, hogy az MPO, a PON1 és a HDL egymáshoz kötődve egy hármas komplexet képez, melyben a paraoxonáz részlegesen gátolja az MPO aktivitást és az MPO inaktíválja a PON1-et. Vizsgálataink alátámasztják az MPO, PON1 és ApoA1 hármas komplexként való működését, azok szoros funkcionális kapcsolatát (1. ábra).

Néhány döntő összefüggés az elhízással kapcsolatos megváltozott adipokin szintek és az érlemezés, ill. atheroszklerotikus folyamatok fő tényezői között nem ismert. Elemeztük a klasszikus adipokinek, nevezetesen a leptin, a rezisztin, az adiponectin, a tumor nekrosis faktor- α , Z interleukin-6 (IL-6) és a thrombocyták aktiváció markereinek, beleértve az átlagos thrombocyták térfogatot (MPV), az oldható P-szelektin (sP-selectin), a vérlemezkéből származó mikrorészecskék (PMP-k), a koagulációs rendellenességek paramétereit és a carotis intima media vastagságot (IMT) 154 elhízott, atheroszklerotikus komorbiditással rendelkező vagy anélküli betegnél. Az adatokat életkorban, nemben megegyező kontroll csoport (n=62)

adataival hasonlítottuk össze. Azt találtuk, hogy az adipokinek szorosan összefüggnek a thrombocyta-hiperaktivitás, a hiperkoagulabilitás, a hipofibrinolízis és az IMT markereivel. Eredményeink arra utalnak, hogy elhízott egyéneknél a megváltozott adipokin szint kulcsfontosságú szerepet játszhat a carotis érlemeződés kialakulásában mind közvetlenül, mind hemosztatisz paramétereken keresztül (9).



1. ábra Az MPO, PON1 és ApoA1 hármasként való működése

Forrás: Besler C. et al.: *EMBO Mol Med* (2012)4:251-268. <https://doi.org/10.1002/emmm.201200224>

Az obestatin egy ghrelinhez asszociált peptid, amely a preproghrelinből származik. Habár számos hatása nem egyértelmű, egyre több bizonyíték erősíti meg pozitív hatását mind az anyagcserére, mind a kardiovaszkuláris funkcióra. Vizsgáltuk az obestatin szintjét és annak összefüggéseit a lipid szubfrakciókkal 50 nem-diabetikus elhízott (NDO) betegnél és 32 egészséges kontrollban. Megállapítottuk, hogy az obestatin szérumszintje szignifikánsan alacsonyabb volt az NDO betegeknél a kontrollokhoz képest. Jelentős negatív összefüggéseket találtunk az obestatin, a szérum glukóz, a HbA1c és az inzulin szintje között. Szignifikáns pozitív korrelációt találtunk az obestatin szint és az ApoA1 szintje, a nagy HDL szubfrakciós arány és szint, az IDL és az átlagos LDL méret között. A szérum VLDL aránya és szintje negatívan korrelált az obestatinnal. Többszörös regressziós analízis eredménye alapján az obestatin egyetlen független prediktora a VLDL szint volt. Adataink alapján az obestatin-szint mérése az elhízásban hozzájárulhat a gasztrointesztinális hormon szekréció és az elhízás metabolikus változásai közötti kölcsönhatás megértéséhez (10).

A metabolikus szindrómában szenvedő egyéneknél és a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél a plazminogén aktivátor inhibitor-1 (PAI-1) emelkedett szintje jól ismert,

azonban a plazma PAI-1 és a lipid anyagcsere összefüggése még nem tisztázott. Célul tűztük ki a plazma PAI-1 szintje és a lipoprotein szubfrakciók megoszlása közötti kapcsolat tisztázását 50 elhízott és 32 normál súlyú, nem diabeteszes egyénben. A TNF- α , IL-6, oxLDL, és MPO szintek szignifikánsan magasabbnak bizonyultak, míg a PON1 paraoxonáz és arilészteráz aktivitása nem-szignifikánsan alacsonyabb volt az elhízott betegekben. Erős, szignifikáns negatív korrelációt találtunk a plazma PAI-1 koncentrációja és az átlagos LDL méret között, valamint a PAI-1 koncentrációk és a nagy és közepes HDL szubfrakciók szintje között. Többszörös regressziós elemzés igazolta, hogy a PAI-1 szintet a haskőrfogat és a közepes HDL szubfrakció határozza meg. Eredményeink alapján a PAI-1 szint és a lipoprotein szubfrakciók közötti szignifikáns összefüggés jelzi a kapcsolatot a PAI-1 és a lipid metabolizmus között az elhízásban (11).

A hem és a ferrylHb veszély asszociált molekuláris mintázatok, melyek NLRP3 inflammaszóma aktivációt indukálnak makrofágokban

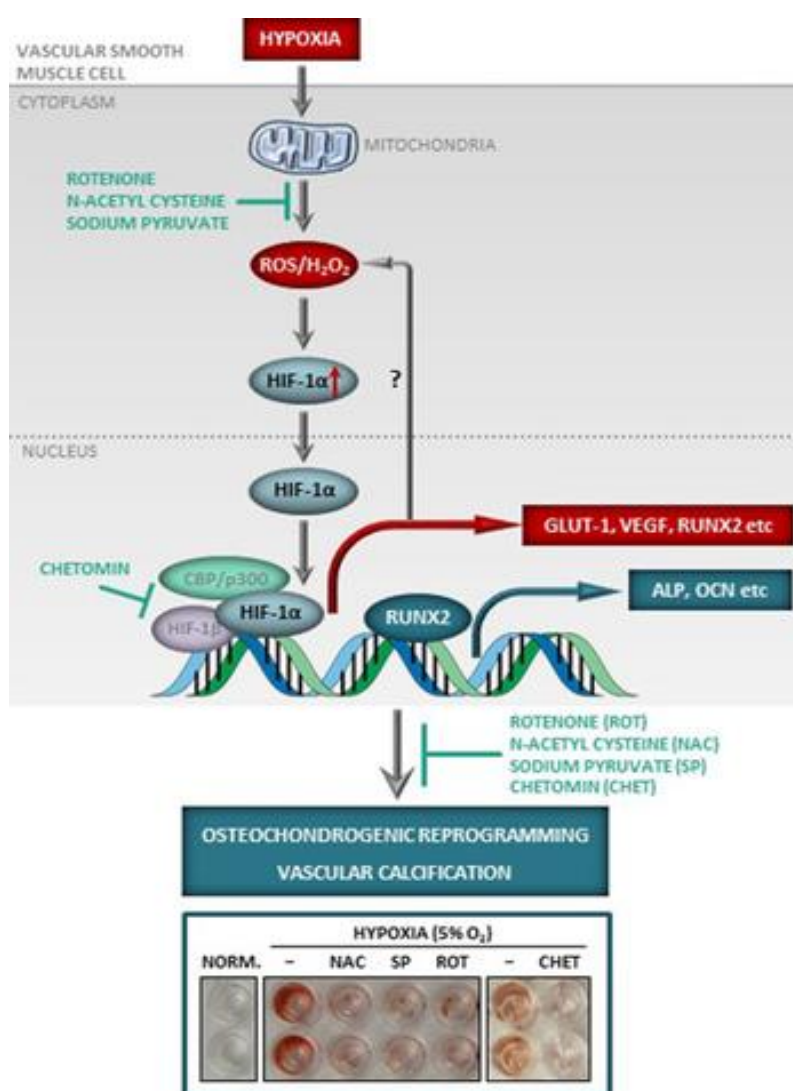
A hemről korábbi munkáinkban kimutattuk, hogy makrofágokban NLRP3 inflammaszóma aktivációt indukál. Fenilhidrazinnal (PHZ) indukált steril hemolízis egérmodellben vizsgáltuk az oxidált hemoglobint (Hb) formák szerepét a hemolízissel összefüggő gyulladás kialakulásában. A korábbi megfigyelésekkel összhangban megfigyeltük, hogy a PHZ erőteljes lépésmegnagyobbodást és hematokrit szint csökkenést vált ki C57BL/6 egerekben. A PHZ kezelés hatására a plazma hem tartalma emelkedik. A plazma hem nagy része hemikróm formában, kisebb része Hb illetve metHb formában, majd későbbi időpontokban szabad hem formában van jelen. A PHZ-nal kezelt állatok plazmájában e mellett kovalens módon keresztkötött Hb formákat is kimutattunk. A PHZ kezelés hatására a plazma IL-1 β szintje megemelkedett. LPS-sel előkezelt makrofágokban a hem és a ferrylHb IL-1 β szekréciót idézett elő. A hasüregbe injektált hem illetve ferrylHb neutrofil granulocita és monocita infiltrációt, valamint kaspáz-1 aktivációt és IL-1 β termelést indukált C57BL/6 egerekben. Ezzel szemben NLRP3 deficiens egerekben a kaspáz-1 aktiváció és IL-1 β termelés hem illetve ferrylHb-által fokozódása nem következett be. Az NLRP3 deficiens egerek nagyobb arányban élték túl a PHZ-indukált erőteljes hemolízist mint a vad típusú egerek (12).

A hem NLRP3 inflammaszóma aktivációt idéz elő human umbilikális véna endotélsejtekben. Az endotélsejtek kitüntetett szerepet játszanak a gyulladásos folyamatokban, így munkánk célja a hem és az oxidált Hb formák hatásának vizsgálata volt endotélsejtek aktivációjára. Kimutattuk, hogy a hem LPS-sel előkezelt HUVEC-ben IL-1 β szekréciót indukál. In vivo körülmények között a hem kaspáz-1 aktivációt és aktív IL-1 β képződést indukált NLRP3-függő módon. Bizonyítottuk, hogy a hem által keltett proinflammatorikus válaszban fontos szerepe van a reaktív oxigénradikáloknak, ugyanis a gyökfogók gátolták a hem által indukált IL-1 β képződést (13).

A hipoxia szerepe a vaszkuláris kalcifikációban

A vaszkuláris kalcifikáció 2 fő formája a media és intima kalcifikáció. Mindkét formában megfigyelték a hipoxia jelenlétét, de a hipoxia hatása nem volt ismert a kalcifikáció hátterében álló folyamatra, a vaszkuláris simaizomsejtek oszteokondrogén irányú differenciálódására.

Humán aorta simaizomsejtek kalcifikációját vizsgáltuk normoxiás (21% O₂) és hipoxiás (1% O₂) körülmények között. Kimutattuk, hogy a hipoxia hatására stabilizálódik a hypoxia indukálta factor 1 alfa (HIF-1 α) fehérje. A HIF-1 α a HIF-1 transzkripciós factor reguláló alegysége, melynek hipoxia általi stabilizációját követi nukleáris transzlokációja és heterodimerizációja a konstitutív módon expresszálandó HIF-1 β alegységgel. A HIF-1 transzkripciós faktor több száz gén expresszióját szabályozza, melyek szerepet játszanak a sejtek hipoxiás körülmények közötti túlélésében. Kimutattuk, hogy a hipoxia hatására fokozódott a simaizomsejtek glükóz transzporter-1 illetve a vaszkuláris endotheliális növekedési faktor-A (VEGFA) expressziója. Emellett hipoxiában fokozódott az oszteokondrogén differenciálódást szabályozó transzkripciós faktorok, a RUNX2 és SOX9 mRNS és fehérje expressziója is, valamint további oszteogén differenciációs markerek (oszteokalcin, alkalikus foszfatáz) szintje is megemelkedett. Hipoxiában megfigyeltük az extracelluláris matrix kalcifikációját is. A hipoxia fokozta a simaizomsejtek reaktív oxigéngyök (ROS) termelését.



2. ábra A hipoxia által indukált oszteogén differenciálódás és kalcifikáció gátlása ROS inhibitorokkal

Forrás: Balogh E et al: Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2019;39:1088–1099.

A hipoxia önmagában kiváltja a humán aorta simaizomsejtek oszteokondrogén differenciációját és az extracelluláris matrix kalcifikációját. A folyamatban a HIF-1 (hypoxia-inducible factor-1) aktiválódik, hatására megnő a mitokondriumokban a reaktív oxigén gyökök (ROS) termelődése a simaizom sejtekben. A folyamat fő mediátora a HIF-1. Kimutattuk, hogy általános ROS scavengerekkel, illetve mitokondriumba targetált ROS inhibitorokkal gátolható a hipoxia által indukált oszteogén differenciálódás és a kalcifikáció (14) (2. ábra).

Az orbitalis fibroblasztok (OFs) által történő hyaluronan (HA) túltermelés az egyik meghatározó tényező a Graves orbitopátia (GO) patogenezisében. In vitro kísérletekben igazoltuk, hogy a hyaluronan szintézis gyógyszeres gátlása 4-metilumbelliferonnal a kötőszöveti matrix mennyiségének és vízkötő-képességének csökkentésével fejt ki kedvező hatását (15).

A 2-es típusú diabetes (T2DM) pajzsmirigy funkciózavar és pajzsmirigy irányú autoimmunitás közötti kapcsolat

A pajzsmirigy működészavar gyakoriságát vizsgáltuk egy másik nagyon gyakori betegség, 2-es típusú diabetes (T2DM) fennállása esetén, mivel a szűrésre vonatkozó ajánlások nem egységesek. 498 T2DM beteg vizsgálatával megállapítottuk, hogy a T2DM betegek körében bevonáskor az ismert pajzsmirigy funkciózavar és/vagy pajzsmirigy irányú autoimmunitás nagyobb gyakorisággal fordult elő, mint a kontrollokban (13% vs 7%; $p < 0,05$), míg az újonnan felismert PM funkciózavar gyakorisága nem különbözött a T2DM és a 155 fős kontroll csoportban. A pajzsmirigy peroxidáz-elleni autoantitest pozitivitás nagyobb arányban fordult elő T2DM-ben (53% vs 22%; $p < 0,001$). A normál tartományon belüli magasabb TSH összefüggést mutatott (OR = 1,7; CI 1,1-2,6; $p = 0,02$) legalább egy microvascularis szövődmény (retinopathia, neuropathia, microalbuminuria) meglétével a szuboptimálisan kontrollált (HbA1c > 7%) T2DM betegek körében. T2DM-ben szűrés indokolt PM működészavar és autoimmunitás irányában.

Korai diagnózis, kardiovaszkuláris szövődmények és egy új, lehetséges terápia szer azonosítása Graves orbitopátiában

A Graves orbitopátia (GO) a Graves kór (GD) szövődménye, amelynek kialakulása a betegség diagnosztizálásakor nem prognosztizálható. Célunk volt, hogy megvizsgáljuk azt, hogy az orbita ^{99m}Tc -jelölt diethylenetriamin-pentaecetsav egyfoton emissziós számítógépes tomográfia (DTPA SPECT) vizsgálata képes-e megjósolni a Graves orbitopathia kifejlődését a betegség folyamán. Ezen kívül megvizsgáltuk azt, hogy az orbita immunaktivitását lehet-e detektálni olyan Graves betegségben szenvedő egyénnél, akiben nem fejlődik ki orbitopátia a követés 2 éve alatt. 27 újonnan diagnosztizált beteg 54 orbitáját vizsgáltuk. Az orbita DTPA felvételét a SPECT képeken a vizsgálatba való belépéskor és a követési periódus végén néztük, vagy amikor az orbitopátia klinikai tünetei kialakultak, attól függően, hogy melyik következett be először. A követés során 6 betegnél (22%) diagnosztizáltunk orbitopátiát. Nem volt szignifikáns különbség a kezdeti DTPA felvételek között az orbitopátiás betegeknél, ill. azoknál akiknél később alakult ki orbitopátia. Azonban orbitopátiával rendelkező vagy azzal nem rendelkező betegeknél is a DTPA felvétele magasabb volt a kontroll csoporthoz képest a

Graves betegcsoportban. Kimutattuk, hogy a Graves betegségben mérsékelt orbita immunaktivitás van, függetlenül attól, hogy van-e orbitopátia vagy, hogy az orbitopátia később fejlődik-e ki. Eredményeink azt mutatják, hogy az orbita kötőszöveti érintettség a betegek 100%-ában megtalálható, függetlenül attól, hogy az adott betegben a következő két évben kialakul-e endokrin orbitopátia (22 %) vagy nem (78 %) (16). A vizsgálatok során az általunk korábban kidolgozott nukleáris diagnosztikai eljárást alkalmaztuk.

A pajzsmirigybetegségek és a hipertónia összefüggéseit összefoglaló közleményben tekintettük át (17). Két népbetegségről van szó, és bár a mechanizmus nem teljesen tisztázott, a pajzsmirigy funkciózavarok egyértelműen kedvezőtlen kardiovaszkuláris hatásúak.

A kardiovaszkuláris rizikótényezők eltérően befolyásolják a kézi vagy mechanikus újraélesztést

A mellkasi kompresszió a kardio-pulmonális újraélesztés (CPR) meghatározó eleme. Mechanikus CPR eszköz alkalmazásával a kompresszió félbeszakításai minimalizálhatók. Retrospektív, randomizált, 3 éves vizsgálatban tanulmányoztuk a kézi és az eszközzel segített újraélesztés hatékonyságát, valamint a kardiovaszkuláris kockázati tényezők hatásait az újraélesztés eredményére. 287 nem traumatikus, kórházon kívüli, hirtelen szívhalált (SCD) szenvedő felnőtt beteg adatait elemeztük. Összehasonlítottuk a kézi és az eszköz által segített újraélesztésen átesett betegek adatait. Az elsődleges végpont a spontán keringés helyszíni helyreállítása (ROSC) volt. Az esetek 37 %-ában ROSC történt. A ROSC vonatkozásában lényegesen kedvezőbb tendenciát mutattunk ki az eszköz által segített újraélesztés esetén. Az eszköz-csoportban még hosszán tartó újraélesztés esetén is nagyobb siker rátát mutattunk ki. Az eszköz csoportban kedvezőbb kimenetelt találtunk abban az esetben is, ha az SCD után a CPR hosszabb idő után kezdődött el. Pozitív összefüggést mutattunk ki a sikertelen újraélesztés és az életkor között. Kedvezőtlen korrelációt találtunk az újraélesztés kimenetele és a hipertónia között. Eredményeink szerint a bal kamra hypertrófia 5.1-szeres kockázatot jelent a sikertelen CPR szempontjából. Az előrehaladott életkor és a strukturális szívbetegségek szerepet játszhatnak az SCD kialakulásában (17).

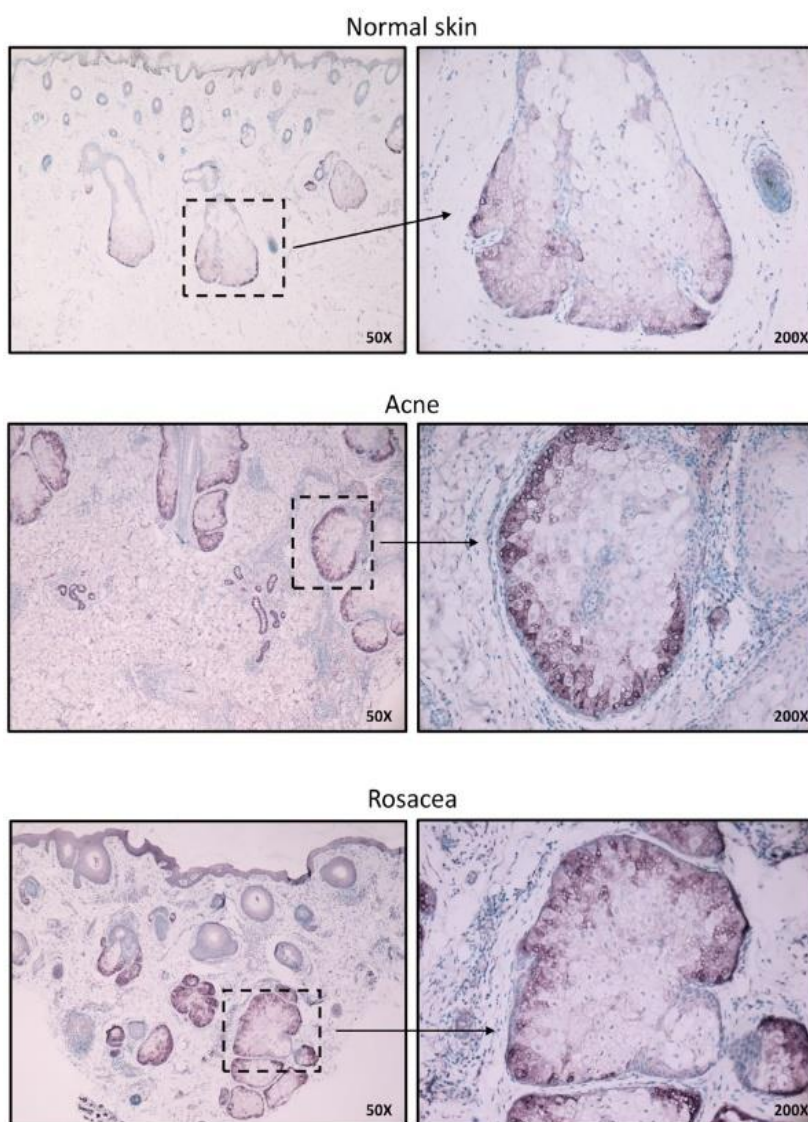
A zsírok szerepe a bőr fiziológiás és kóros működésében

A vizsgálataink középpontjában a serdülők közel 90%-át érintő pattanásos bőr, a lakosság közel 10%-át érintő atópiás dermatitis (AD), illetve az 1-4%-os gyakorisággal előforduló psoriasis állt. Ezen betegségek, a változó mértékű bőrgyulladás mellett, jelentős pszichés teherrel, nem ritkán számos társbetegséggel, illetve a pattanások esetén akár életre szóló hegekkel is járhatnak.

Kutatásainkkal közelebb kerültünk a pattanásos bőr kialakulásának hátterében álló okok megismeréséhez, az abban kulcsszerepet betöltő sejtek az ún. faggyúsejtek vizsgálatával. Bemutattuk, hogy a *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) törzsek jelenléte önmagában nem magyarázza a pattanásos bőr jelenlétét, sokkal inkább a faggyúsejtek megváltozott zsírtermelése és gyulladása az, ami együttesen járulhat hozzá a pattanások kialakulásához és súlyosságához (18). Felismerésünknek fontos szerepe lehet a faggyúbiológia területén jelenleg elfogadott gyulladási elméletek újraértelmezésében, mely a *C. acnes* által aktiválódó ún. „TLR 2” útvonalnak tulajdonít kulcsszerepet a faggyúmirigy gyulladásában. Vizsgálataink

alapján a faggyúsejt hasonlóan válaszol a génextpresszió szintjén, mind a TLR 2 mind pedig a TLR 4 útvonalak bekapcsolására, mely utóbbira számos további baktérium is képes.

A génextpressziós vizsgálatok eredményeként került azonosításra, majd fehérje szinten megerősítésre, a „serum amyloid A” (SAA) használhatósága a gyulladt faggyúsejtek detektálásában. A SAA-t markerként használva bemutattuk, hogy a faggyúmirigyek gyulladása elsősorban a pattanásos bőrben, illetve egy másik, szintén a faggyúmirigyben gazdag területet érintő bőrbetegségben a rosaceában jellemző – AD-ben és pikkelysömörben nem (19). (3. ábra)



3. ábra A Serum amyloid A (SAA) fehérje immunhisztokémiai kimutatása normál humán bőr faggyúmirigyében, valamint aknéval és rosaceával érintett bőr faggyúmirigyében

Forrás: Törőcsik D. et al: PLoS One. 2018; 13(6): e0198323.

Megvizsgáltuk továbbá a mindkét (TLR 2 és 4) stimulus hatására fokozottan kifejeződő microRNS-ek-et (olyan RNS, mely egy adott gén kifejeződését képes befolyásolni

poszttranszkripció szinten) és azonosítottuk a miR-146a-t, melynek megemelkedése a legnagyobb mértékű volt. Szerepének további vizsgálatát a faggyúsejtekben elvégeztük, és megállapítottuk, hogy a miR-146a összekapcsolhatja a gyulladást a faggyúsejtek osztódásával.

További munkánk során arra kerestük a választ, hogy milyen terápiás lehetőségek lehetnek a pattanásos bőr kezelésében. Az isotretinoin (13cRA) közel 30 éve használt szer, és bár jelen ismereteink szerint a leghatásosabb, mégis számos mellékhatása miatt mind a betegek, mind pedig orvosok részéről aggályokba ütközik alkalmazása. További korlát, hogy tényleges hatásmechanizmusa nem teljesen tisztázott, ami miatt kísérleteket végeztünk, hogy azonosítsuk a 13cRA hatását a faggyúsejteken. Eredményeink alapján a 13cRA képes volt befolyásolni számos gyulladási mediátor termelődését és felszabadulását a faggyúsejtekben, azonban ezen változások még mindig nem adnak kellő magyarázatot az ismert, sikeres terápiás alkalmazására/hatására. Vizsgálataink alapján feltételezhető, hogy valójában nem is a 13cRA, hanem az eddig nem vizsgált különböző metabolitjai azok, amik biológiai és így esetleges terápiás hatásukat tekintve is jelentősek lehetnek a faggyúsejtek működésének befolyásolásában (20, 21).

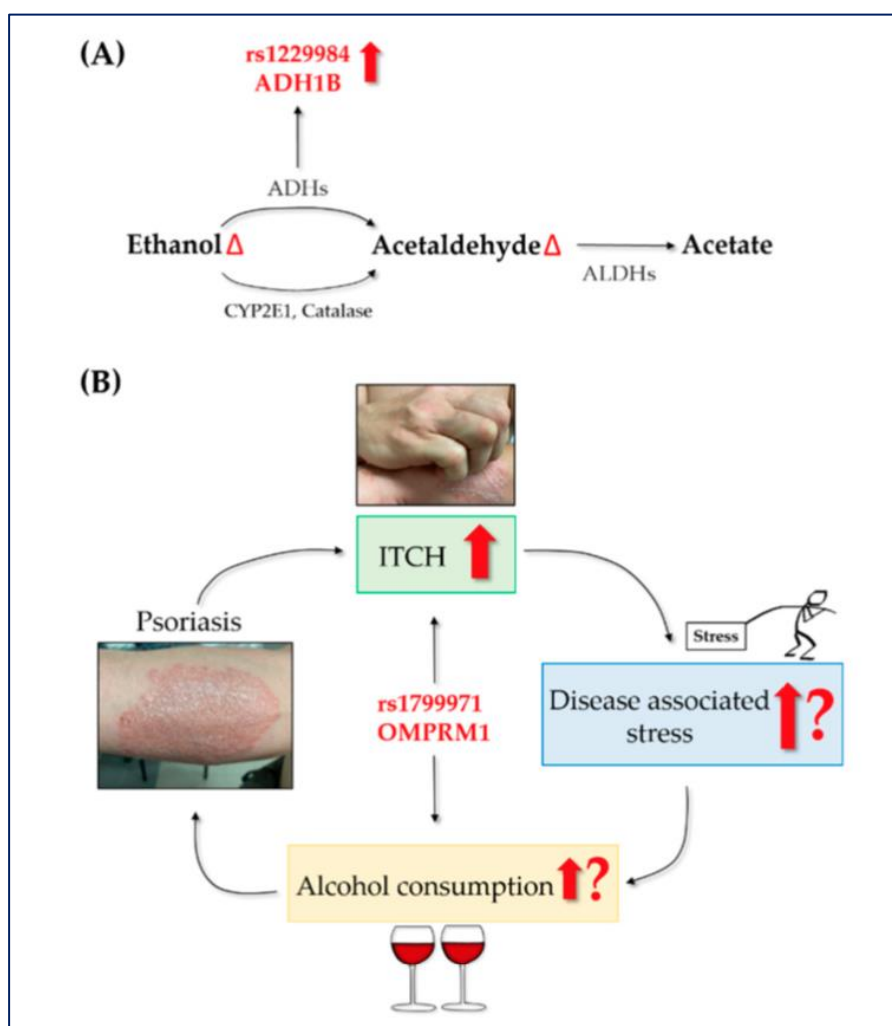
További, a retinsav metabolizmusától független, terápiás célpontok azonosítása során került figyelmünk középpontjába a Peroxiszóma Proliferátor Aktivált Receptor gamma (PPAR γ), mely jól ismert szereplő a zsírszövet differenciációjában és a faggyúsejtek zsírtermelésében egyaránt. A legmodernebb génmódosítási technikával (CRISPR/Cas9) előállított PPAR γ hiányos faggyúsejtekben végzett kísérleteinkkel azonosítottuk azokat a döntően zsírtermelésben érintett útvonalakat, melyek terápiás modulálása a PPAR γ -n keresztül alapját adhatja új pattanásos bőr kezelésére alkalmas molekulák kifejlesztésének.

A faggyúzsírok bőrgyulladást befolyásoló szerepének részletes megismerése, az abban rejlő terápiás lehetőségek ugyanakkor túlmutatnak a pattanásos bőr kezelésén, felvetve annak lehetőségét, hogy a faggyúsejtek zsírtermelésének befolyásolása, illetve a faggyúzsírok célzott alkalmazása például kenőcsök formájában, az AD-ben illetve a pikkelysömör esetén is kedvező hatású lehet, kiváltva vagy legalábbis részlegesen helyettesítve, a jelentős mellékhatással rendelkező szteroid tartalmú kenőcsöket (22, 23).

Hogy közelebb kerüljünk a bőrben levő zsírok lehetséges szerepének tisztázásához az AD patomechanizmusában, transzkriptomikai vizsgálatokat végeztünk teljes szöveti mintákon. Az mRNS szinten azonosított, különböző gyulladási zsírok termelésében szerepet játszó útvonalakban szereplő fehérjéket szöveti mintákon is megerősítettük, továbbá meghatároztuk az AD-s bőrben jelenlevő különböző gyulladási zsírok (eikozanoidok, docozanoidok) szintjét (24, 25).

Kutatásaink másik kiemelkedő fontosságú pillére a pikkelysömörös betegek ismert nagyobb valószínűséggel előforduló obezitása, illetve alkoholfogyasztása mögött álló genetikai okok vizsgálata volt, mely utóbbi probléma a legtöbb esetben figyelmen kívül marad annak ellenére, hogy mind a társbetegségek kialakulásában mind pedig a terápiás lehetőségek kiválasztásában fontos. Míg a fiatal psoriasisos betegek túlsúlya hátterében azonosítottuk a leptin receptor genetikai érintettségének gyakoribb előfordulását, addig megállapítottuk, hogy a magyar psoriasisos betegek alkohol metabolizmusa eltérhet az egészségesekéhez képest. Az alkohol-dehidrogenáz enzim-et kódoló gén mellett egy, az opioid jelátviteli útvonalban szereplő receptort kódoló gént (OPRM1) is érintettnek találtunk, mely azért is érdekes, mert

kapcsolatot jelenthet a psoriasis – viszketés – alkoholfogyasztás - psoriasis „ördögi kör” kialakulásában (26, 27) (4. ábra).



4. ábra Az ADH1B és az OPRM1 gének lehetséges szerepe a psoriasis-ban

Forrás: Szentkereszty-Kovács Z. et al: Int. J. Mol. Sci. 2021, 22(9), 498.

A magyar psoriasisos betegek eltérő alkohol metabolizmusa és ezáltal eltérő alkohol fogyasztási szokásai mögött az alkohol-dehidrogenáz enzimet (ADH1B) illetve egy, az opioid jelátviteli útvonalban szereplő receptort kódoló (OPRM1) génekben levő egy nukleotid szintű eltérés (Rs1229984, illetve Rs1799971) állhat. Az OPRM1 génben levő eltérések gyakoribb előfordulása a pikkelysömörös betegek egy részében alapja lehet a psoriasis – viszketés – alkoholfogyasztás - psoriasis „ördögi kör” kialakulásának is.

Eredményeinkkel nem csak tovább növeltük a magyar bőrgyógyászat ismertségét a nemzetközi mezőnyben (28, 29), de olyan kérdésekre is választ adtunk, mely nagyban segítheti az érintett betegek jelenlegi és jövőbeni kezelési stratégiáit.

Idézett közlemények**(a WP3 munkacsoport kutatói közreműködésével megjelent közlemények)**

1. Paragh G, Harangi M, Karányi Z, Daróczy B, Németh Á, Fülöp P. Identifying patients with familial hypercholesterolemia using data mining methods in the Northern Great Plain region of Hungary. *Atherosclerosis*. 2018;277:262-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.039.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002191501830282X?via%3Dihub>
2. Juhász L, Balogh I, Madar L, Kovács B, Harangi M. A Rare Double Heterozygous Mutation in Low-Density Lipoprotein Receptor and Apolipoprotein B-100 Genes in a Severely Affected Familial Hypercholesterolaemia Patient. *Cureus*. 2020;12(12):e12184. doi: 10.7759/cureus.12184.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7814514/pdf/cureus-0012-00000012184.pdf>
3. Harangi M, Juhász L, Nádró B, Balla J, Paragh G. LDL apheresis or PCSK9 inhibition? Sometimes we have to combine them. *Vessel Plus* 2017; p. p. 91-5.
4. Varga VE, Lőrincz H, Zsíros N, Fülöp P, Seres I, Paragh G, et al. Impact of selective LDL apheresis on serum chemerin levels in patients with hypercholesterolemia. *Lipids Health Dis*. 2016;15(1):182. doi: 10.1186/s12944-016-0353-x.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5069981/pdf/12944_2016_Article_353.pdf
5. Varga VE, Lőrincz H, Szentpéteri A, Juhász L, Seres I, Paragh G, et al. Changes in serum afamin and vitamin E levels after selective LDL apheresis. *J Clin Apher*. 2018;33(5):569-75. doi: 10.1002/jca.21636.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jca.21636>
6. Zsíros N, Kovács B, Paragh G, Balla J, Harangi M. Successful plasmapheresis treatment of severe hypertriglyceridemia during late pregnancy. *Vessel Plus* 2019.
7. Csige I, Ujvárosy D, Szabó Z, Lőrincz I, Paragh G, Harangi M, et al. The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. *J Diabetes Res*. 2018;2018:3407306. doi: 10.1155/2018/3407306.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6247580/pdf/JDR2018-3407306.pdf>
8. Szentpéteri A, Zsíros N, Varga VE, Lőrincz H, Katkó M, Seres I, et al. Paraoxonase-1 and myeloperoxidase correlate with vascular biomarkers in overweight patients with newly diagnosed untreated hyperlipidaemia. *Vasa*. 2017;46(5):370-6. doi: 10.1024/0301-1526/a000643.
<https://econtent.hogrefe.com/doi/pdf/10.1024/0301-1526/a000643>
9. Csongrádi É, Káplár M, Nagy B, Koch CA, Juhász A, Bajnok L, et al. Adipokines as atherothrombotic risk factors in obese subjects: Associations with haemostatic markers and common carotid wall thickness. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(6):571-80. doi: 10.1016/j.numecd.2017.02.007.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S093947531730042X?via%3Dihub>
10. Szentpéteri A, Lőrincz H, Somodi S, Varga VE, Paragh G, Seres I, et al. Serum obestatin level strongly correlates with lipoprotein subfractions in non-diabetic obese patients. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1):39. doi: 10.1186/s12944-018-0691-y.
<https://lipidworld.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12944-018-0691-y.pdf>
11. Somodi S, Seres I, Lőrincz H, Harangi M, Fülöp P, Paragh G. Plasminogen Activator Inhibitor-1 Level Correlates with Lipoprotein Subfractions in Obese Nondiabetic Subjects. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:9596054. doi: 10.1155/2018/9596054.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5998167/pdf/IJE2018-9596054.pdf>

12. Nyakundi BB, Tóth A, Balogh E, Nagy B, Erdei J, Ryffel B, et al. Oxidized hemoglobin forms contribute to NLRP3 inflammasome-driven IL-1 β production upon intravascular hemolysis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019;1865(2):464-75. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.10.030.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443918304332?via%3Dihub>
13. Erdei J, Tóth A, Balogh E, Nyakundi BB, Bányai E, Ryffel B, et al. Induction of NLRP3 Inflammasome Activation by Heme in Human Endothelial Cells. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:4310816. doi: 10.1155/2018/4310816.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5883980/pdf/OMCL2018-4310816.pdf>
14. Balogh E, Tóth A, Méhes G, Trencsényi G, Paragh G, Jeney V. Hypoxia Triggers Osteochondrogenic Differentiation of Vascular Smooth Muscle Cells in an HIF-1 (Hypoxia-Inducible Factor 1)-Dependent and Reactive Oxygen Species-Dependent Manner. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(6):1088-99. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312509.
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.119.312509>
15. Galgoczi E, Jeney F, Katko M, Erdei A, Gazdag A, Sira L, et al. Characteristics of Hyaluronan Synthesis Inhibition by 4-Methylumbelliferone in Orbital Fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(2):27. doi: 10.1167/iovs.61.2.27.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7326567/pdf/iovs-61-2-27.pdf>
16. Berta E, Bodor M, Galuska L, Paragh G, Erdei A, Gazdag A, et al. Early Stage Graves' Disease is Uniformly Accompanied by Orbital Immune Activity even in Patients who Fail to Develop Orbitopathy during Follow-up. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2018;126(10):628-31. doi: 10.1055/s-0043-125065.
<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0043-125065>
17. Berta E, Lengyel I, Halmi S, Zrínyi M, Erdei A, Harangi M, et al. Hypertension in Thyroid Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:482. doi: 10.3389/fendo.2019.00482.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6652798/>
18. Törőcsik D FF, Póliska S, Gregus A, Janka EA, Dull K, Szegedi A, Zouboulis CC, Kovács D. Epidermal growth factor modulates palmitic acid induced inflammatory and lipid signaling pathways in SZ95 sebocytes. *Frontiers in Immunology* 2021. p. 1-16.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8134683/>
19. Törőcsik D, Kovács D, Póliska S, Szentkereszty-Kovács Z, Lovászi M, Hegyi K, et al. Genome wide analysis of TLR1/2- and TLR4-activated SZ95 sebocytes reveals a complex immune-competence and identifies serum amyloid A as a marker for activated sebaceous glands. *PLoS One.* 2018;13(6):e0198323. doi: 10.1371/journal.pone.0198323.
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0198323>
20. Aydemir G, Domínguez M, de Lera AR, Mihaly J, Törőcsik D, Rühl R. Apo-14'-Carotenoid Acid Is a Novel Endogenous and Bioactive Apo-Carotenoid. *Nutrients.* 2019;11(9). doi: 10.3390/nu11092084.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6770688/>
21. Kovács D, Hegyi K, Szegedi A, Deák D, Póliska S, Rühl R, et al. Isotretinoin is indirectly effective in sebocytes. *Br J Dermatol.* 2020;182(4):1052-4. doi: 10.1111/bjd.18562.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bjd.18562>
22. Lovászi M, Szegedi A, Zouboulis CC, Törőcsik D. Sebaceous-immunobiology is orchestrated by sebum lipids. *Dermatoendocrinol.* 2017;9(1):e1375636. doi: 10.1080/19381980.2017.1375636.
<https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/19381980.2017.1375636?needAccess=true>

23. Kovács D, Fazekas F, Oláh A, Törőcsik D. Adipokines in the Skin and in Dermatological Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(23). doi: 10.3390/ijms21239048.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7730960/pdf/ijms-21-09048.pdf>
24. Lucas R, Mihály J, Lowe GM, Graham DL, Szklenar M, Szegedi A, et al. Reduced Carotenoid and Retinoid Concentrations and Altered Lycopene Isomer Ratio in Plasma of Atopic Dermatitis Patients. *Nutrients.* 2018;10(10). doi: 10.3390/nu10101390.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6213761/pdf/nutrients-10-01390.pdf>
25. Törőcsik D, Weise C, Gericke J, Szegedi A, Lucas R, Mihály J, et al. Transcriptomic and lipidomic profiling of eicosanoid/docosanoid signalling in affected and non-affected skin of human atopic dermatitis patients. *Exp Dermatol.* 2019;28(2):177-89. doi: 10.1111/exd.13867.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/exd.13867>
26. Szentkereszty-Kovács Z, Fiala S, Szegedi A, Kovács D, Janka E, Herszényi K, et al. The prevalence of ADH1B and OPRM1 alleles predisposing for alcohol consumption are increased in the Hungarian psoriasis population. *Arch Dermatol Res.* 2019;311(6):435-42. doi: 10.1007/s00403-019-01915-y.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6594982/pdf/403_2019_Article_1915.pdf
27. Szentkereszty-Kovács Z GK, Szegedi A, Kemény L, Kovács D, Törőcsik D. Alcohol in Psoriasis-From Bench to Bedside. *Int J Mol Sci* 2021. p. 1-14.
28. Paragh L, Törőcsik D. Factor XIII Subunit A in the Skin: Applications in Diagnosis and Treatment. *Biomed Res Int.* 2017;2017:3571861. doi: 10.1155/2017/3571861.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5574300/pdf/BMRI2017-3571861.pdf>
29. Dull K, Fazekas F, Törőcsik D. Factor XIII-A in Diseases: Role Beyond Blood Coagulation. *Int J Mol Sci.* 2021;22(3). doi: 10.3390/ijms22031459.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7867190/pdf/ijms-22-01459.pdf>

Az eredmények hasznosítási lehetőségei népegészségügyi/szakpolitikai/társadalompolitikai szinten

A gyakori anyagcsere betegségek korai metabolikus eltéréseinek felismerése lehetővé teszi a betegségek progressziójának csökkentését, illetve a kezelés hatékonyságának növelését.

Eredményeinktől azt várjuk, hogy nem csak a hazai, valamint nemzetközi bőrgyógyászati kutatásban erősíti tovább pozíciónkat, de a társadalmi haszna is jelentős és közérthető lesz.

Célunk áttörést elérni a lakosság közel 90%-át valamilyen korban érintő pattanásos bőr súlyosságának értelmezésében, valamint annak kezelésében, megnyitva az utat azon további vizsgálatok előtt melyek a bőrgyulladásra kedvezően ható faggyúzsírok terápiás alkalmazására épülnek.

A WP3 keretében nemzetközi szakfolyóiratokban megjelent közlemények (IF: a közlő folyóiratok impakt faktora)

1. Varga VE, Lőrincz H, Zsíros N, Fülöp P, Seres I, Paragh G, Balla J, Harangi M: Impact of selective LDL apheresis on serum chemerin levels in patients with hypercholesterolemia *Lipids Health Dis.* 2016;15(1):182.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5069981/pdf/12944_2016_Article_353.pdf

IF: 2,073

2. Paragh L, Törőcsik D: Factor XIII Subunit A in the Skin: Applications in Diagnosis and Treatment. *Biomed Res Int.* 2017;3571861.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5574300/pdf/BMRI2017-3571861.pdf>
IF: 2,583
3. Jeney V: Clinical Impact and Cellular Mechanisms of Iron Overload-Associated Bone Loss. *Frontiers in Pharmacology* February 2017; Volume 8: Article 77.
IF: 3,831
4. Csongrádi É, Káplár M, Nagy B Jr, Koch CA, Juhász A, Bajnok L, Varga Z, Seres I, Karányi Z, Magyar MT, Oláh L, Facskó A, Kappelmayer J, Paragh G. Adipokines as atherothrombotic risk factors in obese subjects: Associations with haemostatic markers and common carotid wall thickness. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(6):571-580.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S093947531730042X?via%3Dihub>
IF: 3,318
5. Szentpéteri A, Zsíros N, Varga VE, Lőrincz H, Katkó M, Seres I, Fülöp P, Paragh G, Harangi M. Paraoxonase-1 and myeloperoxidase correlate with vascular biomarkers in overweight patients with newly diagnosed untreated hyperlipidaemia. *Vasa.* 2017;46(5):370-376
<https://lipidworld.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12944-018-0691-y.pdf>
IF: 1,21
6. Harangi M, Juhász L, Nádró B, Balla J, Paragh G: LDL apheresis or PCSK9 inhibition? Sometimes we have to combine them *Vessel Plus* 2017;1:91-5
[DOI: 10.20517/2574-1209.2017.08](https://doi.org/10.20517/2574-1209.2017.08).
7. Lovászi M, Szegedi A, Zouboulis CC, Törőcsik D. Sebaceous-immunobiology is orchestrated by sebum lipids. *Dermatoendocrinol.* 2017;17;9(1):e1375636.
<https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/19381980.2017.1375636?needAccess=true>
IF: 2,630
8. Erdei J, Tóth A, Balogh E, Nyakundi BB, Bányai E, Ryffel B, Paragh G, Cordero MD, Jeney V. Induction of NLRP3 Inflammasome Activation by Heme in Human Endothelial Cells. *Oxid Med Cell Longev.* 2018:4310816.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5883980/pdf/OMCL2018-4310816.pdf>
IF: 4,868
9. Szentpéteri A, Lőrincz H, Somodi S, Varga VE, Paragh G Jr, Seres I, Paragh G, Harangi M. Serum obestatin level strongly correlates with lipoprotein subfractions in non-diabetic obese patients. *Lipids Health Dis.* 2018 Mar 5;17(1):39.
<https://lipidworld.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12944-018-0691-y.pdf>
IF: 2,651
10. Somodi S, Seres I, Lőrincz H, Harangi M, Fülöp P, Paragh G. Plasminogen Activator Inhibitor-1 Level Correlates with Lipoprotein Subfractions in Obese Nondiabetic Subjects. *Int J Endocrinol.* 2018 May 30;2018:9596054.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5998167/pdf/IJE2018-9596054.pdf>
IF: 2,287
11. Törőcsik D, Kovács D, Póliska S, Szentkereszty-Kovács Z, Lovászi M, Hegyi K, Szegedi A, Zouboulis CC, Stähle M. Genome wide analysis of TLR1/2- and TLR4-activated SZ95 sebocytes reveals a complex immune-competence and identifies serum amyloid A as a marker for activated sebaceous glands. *PLoS One.* 2018 Jun 21;13(6):e0198323. doi: 10.1371/journal.pone.0198323.
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0198323>
IF: 2,776

-
12. Balogh E, Paragh G, Jeney V. Influence of Iron on Bone Homeostasis. *Pharmaceuticals* (Basel). 2018 Oct 18;11(4):107.
<file:///C:/Users/MARG~1/AppData/Local/Temp/pharmaceuticals-11-00107.pdf>
IF: 4,025
 13. Paragh G, Harangi M, Karányi Z, Daróczy B, Németh Á, Fülöp P. Identifying patients with familial hypercholesterolemia using data mining methods in the Northern Great Plain region of Hungary. *Atherosclerosis*. 2018 Oct;277:262-266. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.039.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002191501830282X?via%3Dihub>
IF: 4,255
 14. Varga VE, Lőrincz H, Szentpéteri A, Juhász L, Seres I, Paragh G Jr, Balla J, Paragh G, Harangi M. Changes in serum afamin and vitamin E levels after selective LDL apheresis. *J Clin Apher*. 2018;33(5):569-575.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jca.21636>
IF: 3,088
 15. Csige I, Ujvárosy D, Szabó Z, Lőrincz I, Paragh G, Harangi M, Somodi S. The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. *J Diabetes Res*. 2018;2018:3407306.
IF: 3,040
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jca.21636>
 16. Berta E, Bodor M, Galuska L, Paragh G, Erdei A, Gazdag A, Ujhelyi B, Berényi E, Katkó M, Gazsó A, Nagy EV. Early Stage Graves' Disease is Uniformly Accompanied by Orbital Immune Activity even in Patients who Fail to Develop Orbithopathy during Follow-up. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2018;126(10):628-631.
<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0043-125065>
IF: 1,927
 17. Ujvárosy D, Sebestyén V, Pataki T, Ötvös T, Lőrincz I, Paragh G, Szabó Z. Cardiovascular risk factors differently affect the survival of patients undergoing manual or mechanical resuscitation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):227.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6286513/pdf/12872_2018_Article_962.pdf
IF: 1,947
 18. Lucas R, Mihály J, Lowe GM, Graham DL, Szklenar M, Szegedi A, Törőcsik D, Rühl R: Reduced carotenoid and retinoid concentrations and altered lycopene isomer ratio in plasma of atopic dermatitis patients. *Nutrients* 2018;10(10):1390.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6213761/pdf/nutrients-10-01390.pdf>
IF: 4,171
 19. Balogh E, Tóth A, Méhes G, Trencsényi G, Paragh G, Jeney V. Hypoxia Triggers Osteochondrogenic Differentiation of Vascular Smooth Muscle Cells in an HIF-1 (Hypoxia-Inducible Factor 1)-Dependent and Reactive Oxygen Species-Dependent Manner. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(6):1088-1099.
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.119.312509>
IF: 6,604
 20. Berta E, Lengyel I, Halmi S, Zrínyi M, Erdei A, Harangi M, Páll D, Nagy EV, Bodor M. Hypertension in Thyroid Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:482.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6652798/>
IF: 3,644
 21. Zsíros, N., Kovács, B., Paragh, G., Balla, J., Harangi, M.: Successful plasmapheresis treatment of severe hypertriglyceridemia during late pregnancy. *Vessel Plus*. 3 6, 2019.
-

-
22. Nyakundi BB, Tóth A, Balogh E, Nagy B, Erdei J, Ryffel B, Paragh G, Cordero MD, Jeney V. Oxidized hemoglobin forms contribute to NLRP3 inflammasome-driven IL-1 β production upon intravascular hemolysis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019;1865(2):464-475. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443918304332?via%3Dihub>
IF: 4,352
23. Aydemir G, Domínguez M, de Lera AR, Mihaly J, Törőcsik D, Rühl R.: Apo-14-carotenoic acid is a novel endogenous and bioactive apo-carotenoid. *Nutrients* 2019;11(9):2084. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6770688/pdf/nutrients-11-02084.pdf>
IF: 4.546
24. Szentkereszty-Kovács Z, Fialat S, Szegedi A, Kovács D, Janka E, Herszényi K, Holló P, Nikamo P, Stähle M, Remenyik É, Törőcsik D. The prevalence of ADH1B and OPRM1 alleles predisposing for alcohol consumption are increased in the Hungarian psoriasis population. *Arch Dermatol Res.* 2019;311(6):435-442. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6594982/pdf/403_2019_Article_1915.pdf
IF: 2.339
25. Törőcsik D, Weise C, Gericke J, Szegedi A, Lucas R, Mihaly J, Worm M, Rühl R. Transcriptomic and lipidomic profiling of eicosanoid/docosanoid signalling in affected and non-affected skin of human atopic dermatitis patients. *Exp Dermatol.* 2019;28(2):177-189. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/exd.13867>
IF: 3.368
26. Kovács D, Hegyi K, Szegedi A, Deák D, Póliska S, Rühl R, Zouboulis CC, Törőcsik D. Isotretinoin is indirectly effective in sebocytes. *Br J Dermatol.* 2020;182(4):1052-1054.. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bjd.18562>
IF: 7,000
27. Galgóczi, E., Jeney, F., Katkó, M., Erdei, A., Gazdag, A., Sira, L., Bodor, M., Berta, E., Ujhelyi, B., Steiber, Z., Győry, F., Nagy, E.: Characteristics of Hyaluronan Synthesis Inhibition by 4-Methylumbelliferone in Orbital Fibroblasts. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 61 (2), 27-, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7326567/pdf/iavs-61-2-27.pdf>
IF: 3,470
28. Erdei J, Tóth A, Nagy A, Nyakundi BB, Fejes Z, Nagy B Jr, Novák L, Bognár L, Balogh E, Paragh G, Kappelmayer J, Bácsi A, Jeney V. The Role of Hemoglobin Oxidation Products in Triggering Inflammatory Response Upon Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants. *Front Immunol.* 2020 Mar 6;11:228. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.00228/full>
29. Nyakundi BB, Erdei J, Tóth A, Balogh E, Nagy A, Nagy B Jr, Novák L, Bognár L, Paragh G, Kappelmayer J, Jeney V. Formation and Detection of Highly Oxidized Hemoglobin Forms in Biological Fluids during Hemolytic Conditions. *Oxid Med Cell Longev.* 2020 Apr 25;2020:8929020. <https://downloads.hindawi.com/journals/omcl/2020/8929020.pdf>
IF: 5.076
30. Kovács D, Fazekas F, Oláh A, Törőcsik D. Adipokines in the Skin and in Dermatological Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(23):9048. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7730960/pdf/ijms-21-09048.pdf>
IF: 4,556
31. Dull K, Fazekas F, Törőcsik D. Factor XIII-A in Diseases: Role Beyond Blood Coagulation. *Int J Mol Sci.* 2021;22(3):1459. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7867190/pdf/ijms-22-01459.pdf>
IF: 4,556
-

A WP3 keretében hazai szakfolyóiratokban megjelent közlemények

1. Harangi M., Zsíros N., Juhász L., Nádró B., Paragh Gy.: A lipoprotein(a) jelentősége az ateroszklerózis progressziójában. *Metabolizmus* XIX. évf. (2): 60-66, 2021
2. Paragh Gy., Bácsné Bába É., Molnár Á., Sztanek F.: Fizikai aktivitás során képződő myokinek szerepe az anyagcsere-folyamatokban. *Metabolizmus* XIX. évf. (2): 79-84, 2021
3. Paragh György, Karádi István: A lipidajánlást befolyásoló legújabb tanulmányok. *Metabolizmus* XIX. évf. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia 27–33. 2021
4. Paragh György, Harangi Mariann: A lipidcsökkentés új lehetőségei. *Metabolizmus* XIX. évf. 1. szám 6–14. 2021
5. Paragh György, Ujfalusi Szilvia, Sira Livia, Balogh Zoltán: Lipidcsökkentő kezelés lehetőségei diabéteszben a 2019. évi ESC/EAS ajánlás tükrében. *Metabolizmus* 18 (2), 93-100, 2020
6. Paragh György, Molnár Ágnes, Sztanek Ferenc, Balogh Zoltán: Koenzim-Q10 – Lipidanyagcsere – a A Q-SYMBIO és KISEL-10 vizsgálat eredményei. *Metabolizmus* 18 (2), 114-120, 2020
7. Harangi, M., Nádró, B., Paragh, G.: A lipidanyagcsere veleszületett zavarai. *Metabolizmus*. 18 (1), 3-9, 2020
8. Paragh György, Ujfalusi Szilvia, Harangi Mariann: A statinterápia során észlelhető gyakori mellékhatások. *Metabolizmus*. 18 (3), 187-192, 2020
9. Paragh, G., Páll, D.: A statinkezelés jelentősége magasvérnyomás-betegségben. *Hyperton. nephrol.* 23 (1), 8-12, 2019
10. Paragh, G., Márk, L., Fülöp, P.: Lipidcsökkentő kezelés időskorban. *Metabolizmus*. 17 (5), 272-278, 2019
11. Paragh, G., Puskás, I., Fülöp, P.: Lipidcsökkentő kezelés szerepe a stroke prevenciójában. *Metabolizmus*. 17 (5), 266-271, 2019
12. Nádró B, Juhász L, Szentpéteri A, Páll D, Paragh G, Harangi M. Az apolipoprotein M és a szfingozin-1-foszfát tengely jelentősége az érlemezés kialakulásának gátlásában (The role of apolipoprotein M and sphingosine 1-phosphate axis in the prevention of atherosclerosis). *Orv Hetil.* 2018;159(5):168-175. Hungarian. doi: 10.1556/650.2018.30980. PMID: 29376427.
13. Paragh, G., Harangi, M.: A magyar lipid ajánlást befolyásoló legújabb klinikai tanulmányok. *Metabolizmus*. 16 (1), 6-11, 2018
14. Paragh, G., Balogh, Z.: Az abnormális HDL-koleszterin jelentősége a klinikumban. *Orvostovábbk. Szle.* 25 (1), 51-55, 2018
15. Paragh, G., Juhász, I., Fülöp, P.: Az adipokinek szerepe a testsúly regulációjában. *Metabolizmus*. 16 (2), 115-121, 2018
16. Fülöp, P.: Helyes stratégia statin-intolerancia esetén. *Háziorv. Továbbk. Szle.* 23 127-130, 2018.
17. Paragh, G., Balogh, Z.: Komplex kardiovaszkuláris rizikócsökkentés diabéteszben a 2018. évi ADA, valamint a 2017. évi Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia ajánlásainak tükrében. *Metabolizmus*. 16 (3), 183-189, 2018
18. Harangi, M., Juhász, L., Nádró, B., Paragh, G.: Az LDL aferezis helye a lipidcsökkentésben a PCSK9 gátlók bevezetését követően. *Metabolizmus*. 15 (2), 79-84, 2017
19. Paragh György, Juhász Imre, Harangi Mariann: Lipidcsökkentő kezelés az evidenciák és ajánlások tükrében *Metabolizmus* XV/3, 143-149, 2017

A WP3 keretében tudományos fokozatot szereztek

1. Katkó Mónika: A nikkel hatásának vizsgálata a homocisztein metabolizmusra hemodializált vesebetegekben és in vitro perifériás mononukleáris sejtekben.
Témavezetők: Prof. Dr. Paragh György, Dr. Varga Zsuzsa†
2. Dr. Zsiros Noémi: A HDL minőségét befolyásoló endogén és exogén tényezők vizsgálata.
Témavezető: Dr. Harangi Mariann.
3. Dr. Csongrádi Éva: A thrombocytá aktivációs markerek és adipokinek atherosclerosisra való összefüggéseinek vizsgálata elhízásban.
Témavezető: Prof. Dr. Paragh György.
4. Dr. Gaál Krisztina: Diszfunkcionális HDL és egyéb kardiovaszkuláris rizikótényezők vizsgálata szisztémás lupus erithematosusban.
Témavezető: Prof. Dr. Paragh György.
5. Lovászi Marianna: The role of sebaceous lipids and proteins in the differentiation, polarization and function of dermal macrophages and T cells. 2
Témavezető: Dr. Törőcsik Dániel.
6. Dr. Erdei Annamária: Új szempontok az endocrin orbitopathia differenciáldiagnosztikájában és kezelésében.
Témavezető: Prof. Dr. Nagy Endre.
7. Dr. Gazdag Annamária: A tartós subclinicus hyperthyreosis és a rövid ideig fennálló manifest hypothyreosis kedvezőtlen hatásai a differenciált pajzsmirigycarcinoma miatt gondozott betegekben.
Témavezető: Prof. Dr. Nagy Endre.
8. Balogh Enikő: Humán mesenchymális őssejtek és szemlencse epithél sejtek oszteogénikus differenciálódásának vizsgálata.
Témavezető: Dr. Jeney Viktória.
9. Dr. Bányai Emese: Humán podocyták hem-stresszre adott válaszreakciói.
Témavezető: Dr. Jeney Viktória.
10. Szentpéteri Anita: A túlsúly és az elhízás hatása az érrelmeszesedés kialakulását befolyásoló lipid komponensek, oxidatív és vaszkuláris markerek szintjére.
Témavezető: Dr. Harangi Mariann.
11. Dr. Berta Eszter: Vizsgálatok funkcionális pajzsmirigy betegségeken: Az endocrin orbitopathia képzővizsgálattal detektálható autoimmun aktivitása, illetve a pajzsmirigy-funkció szerepe a kóros zsírsavcsere kezelésében
Témavezető: Dr. Bodor Miklós.
12. Varga Viktória Evelin: A szelektív LDL aferezis non-lipid hatásai súlyos heterozigóta familiáris hiperkoleszterinémia betegek esetén.
Témavezető: Dr. Harangi Mariann.

13. Benard Bogonko Nyakundi: The impact of hemoglobin oxidation in Nlrp3 inflammasome activation upon intravascular hemolysis.
Témavezető: Dr. Jeney Viktória.
14. Galgóczi Erika: Az orbita fibroblastok szerepe az endocrin orbitopathia pathogenezisében.
Témavezető: Prof. Dr. Nagy Endre.

A WP3 kutatói által elért eredmények összefoglalása

NEMZETKÖZI FOLYÓIRATBAN MEGJELENT KÖZLEMÉNYEK	41
FOLYÓIRATOK ÖSSZESÍTETT IMPAKT FAKTORA	105,276
HAZAI FOLYÓIRATOKBAN MEGJELENT KÖZLEMÉNYEK	17
PhD FOKOZATOTT SZERZETT HALLGATÓK	14

WP4

A ROMA LAKOSSÁG MENTÁLIS EGÉSZSÉGE ÉS EGÉSZSÉGGEL KAPCSOLATOS ISMERETEI

(Munkacsomagvezető: Prof. Dr. Kósa Karolina)

Alprojektek

- WP4.1** A roma lakosság mentális egészségének jellemzése és fejlesztése
(alprojektvezető: Prof. Dr. Kósa Karolina egyetemi tanár, Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Magatartástudományi Intézet)
- WP4.2** A roma lakosság egészségműveltségének jellemzése és fejlesztése
(alprojektvezető: Dr. Bíró Éva egyetemi adjunktus, Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Népegészség- és Járványtani Intézet)

WP4 A kutatás célja

A hátrányos helyzetű roma lakosság mentális egészségének és egészségműveltségének jellemzése hatékony egészségfejlesztési intervenciók kimunkálása érdekében.

Közreműködő kutatók a projekt teljes futamideje alatt:

WP4.1

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Magatartástudományi Intézet

- Prof. Dr. Kósa Karolina egyetemi tanár
- Fekete Zita tanársegéd
- Kaszás Adrienn tudományos segédmunkatárs
- Katona Cintia PhD hallgató
- Kenyhercz Flóra tudományos segédmunkatárs
- Dr. Kőműves Sándor egyetemi adjunktus
- Kovács-Tóth Beáta tanársegéd
- Dr. Szabó Pálma Tímea PhD hallgató

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Népegészség- és Járványtani Intézet

- Kovács Nóra PhD hallgató
- Dr. Varga Orsolya egyetemi adjunktus

Debreceni Egyetem, Kancellária

- Kovács Ákos informatikus
- Dr. Vincze Szilvia központvezető

Emberi Erőforrások Minisztériuma

- Dr. Vitrai József népegészségügyi szakértő

WP4.2

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Népegészség- és Járványtani Intézet

- Dr. Bíró Éva egyetemi adjunktus
- Kölesné dr. Dezső Dóra rezidens
 - Nagy-Pénzes Gabriella PhD hallgató
 - Dr. Varga Szabolcs tudományos segédmunkatárs

WP4 kutatói által a projekt futamideje alatt elért eredmények összefoglalása

Az elmúlt évtizedekben folyamatosan nőtt az érdeklődés a mentális egészség iránt nemzetközileg és hazánkban is. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) 2001-ben megjelent globális egészségriportja teljes egészében e témakört tárgyalta, a későbbiekben pedig kiadványok sorát jelentette meg, felhíva a figyelmet a mentális egészség fejlesztésére való beruházás szükségességére. Az Egészségügyi Világszervezet és az Egészségügyi Minisztérium közti megállapodás alapján Lelki Egészség Országos Program került kidolgozásra és társadalmi vitára 2009-ben, amely a depresszió és öngyilkosság prevencióját, a fiatalok és idősek lelki egészségének fejlesztését, a munkahelyi környezetben megvalósuló célzott beavatkozásokat, valamint a stigma és diszkrimináció elleni küzdelmet jelölte meg prioritásként. A Program azonban számos oknál fogva tervezet formában maradt, egyebek közt a helyzetelemzés hiányosságai miatt. A lakosság mentális egészségnek vizsgálata és nyomon követése tehát sokéves szükséglet a hazai népességben, különös tekintettel azokra az elemzésekre, amelyek a mentális állapotnak a demográfiai, társadalmi és gazdasági tényezőkkel, köztük a kisebbségi helyzettel való összefüggéseit tárják fel.

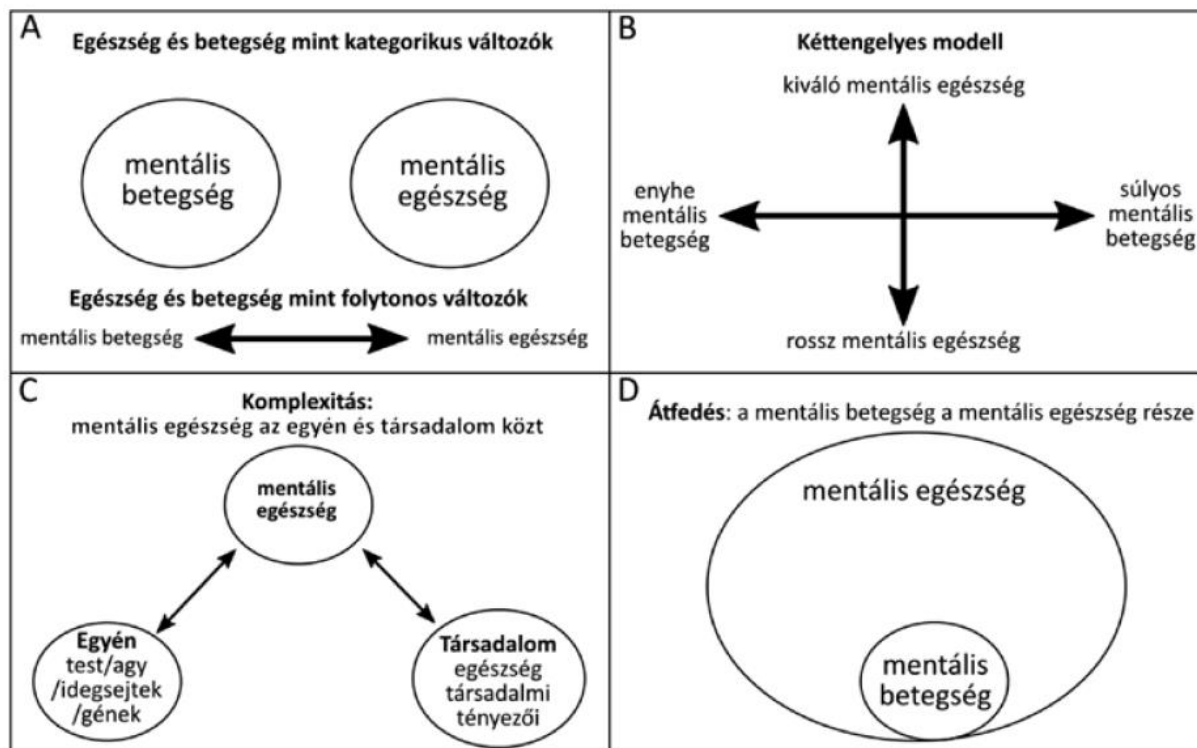
A WP4 munkacsoport célja ennek a hiánynak legalább részleges pótlása volt. A munkacsoport a hátrányos helyzetű, köztük roma lakosság mentális egészségének és egészségműveltségének jellemzésére vállalkozott, amelyekre alapozva hatékony intervenciók tervezhetők. Az elvégzett munka főbb eredményeit az alábbiakban ismertetjük.

Módszertani alapozás és fejlesztések

Alapfogalmak tisztázása, egyértelműsítése

Felhívtuk a figyelmet arra, hogy a mentális állapot populációs vizsgálatához pontosan definiált szakkifejezéseken és elméleti modelleken alapuló kutatási terv és valid eszközök szükségesek. A szakirodalomban is előfordul, hogy a „mentális egészség” és „mentális betegség” kifejezések szinonimaként használatosak, annak ellenére, hogy ezek különböző fogalmi kategóriákat takarnak, valamint, hogy a mentális kórállapotok megnevezésére az érvényes nozológiai rendszerek a „zavar” szót használják „betegség” helyett. A pontos fogalomhasználat a közbeszédben is fontos, kutatási kérdések megfogalmazásához azonban alapvető annak meghatározása, hogy *mentális zavarok*, vagy a *mentális állapot* vizsgálata a cél. Ezen túlmenően a mentális egészség és mentális zavarok vizsgálatának alapjául különféle, eltérő szemléletet tükröző elméleti modellek használhatók, amelyek mindegyike alkalmazható, de explicitté kell tenni, melyik modell képezi a kutatás alapját. Az 1. ábra négy panelje (A-D) négy különböző modellt mutat be, illusztrálva a modellek közti jelentős különbséget.

A mentális állapot vizsgálatához valid és megbízható eszközökre van szükség. Összegyűjtöttük és jellemeztük a mentális zavarok felnőtt populációban mért gyakoriságának vizsgálatára alkalmas eszközöket; az általános mentális állapot vizsgálatának eszközeit; valamint a mentális egészség és szubjektív jóllét populációs vizsgálatára alkalmas eszközöket. Felhívtuk a figyelmet arra, hogy a mentális egészség vizsgálatához kulcsfontosságú az elméletileg megalapozott vizsgálattervezés és a megfelelő módszertan kiválasztása (I).



1. ábra A mentális állapot négy különböző koncepuális modellje

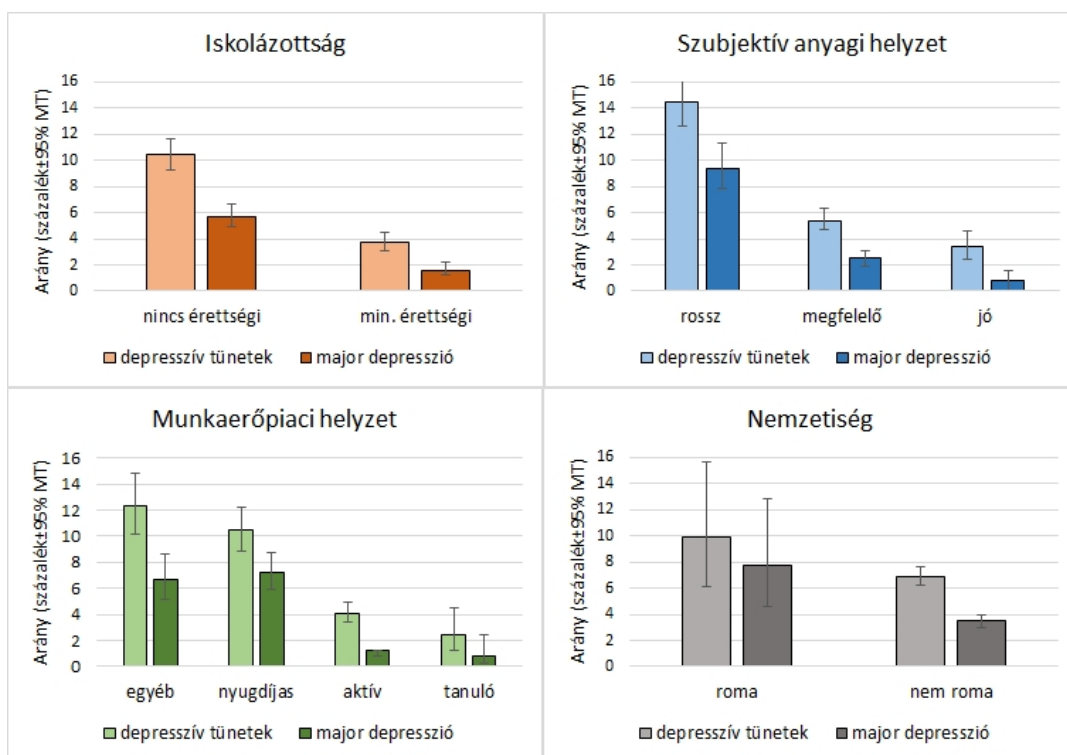
A módszertani alapozó munka során szembe kellett néznünk az etnocentricitás fogalmával, amelynek kiemelt jelentősége van a kutatócsoport témája szempontjából. Az etnocentricitás azt a jelenséget írja le, amellyel a kutatók adott jelenséget vagy témát vizsgálva az eredményeiket saját kultúrájuk szempontjából értelmezik, központinak vagy felsőbbrendűnek véelve saját nézőpontjukat másokéhoz képest. A hátrányos helyzetű és/vagy etnikai kisebbséghez tartozók vizsgálata során ezt a nézőpontot a kutatónak tudatosítania kell, arra törekedve, hogy a kutatásba a vizsgáltakat vagy azok képviselőit is bevonja, ezáltal is csökkentve az etnocentrikus nézőpont okozta torzításokat. A hátrányos helyzetű vagy sebezhető célcsoportokra irányuló etikus, destigmatizáló és befogadó kutatások elősegítése érdekében szakirodalom-keresést végeztünk, és 15 angol nyelvű közleményben 287 releváns, a témához kapcsolódó szakkifejezést azonosítottunk. A szakkifejezések definíciói és megjelenésük specifikációi felhasználásával létrehoztunk egy, a sérülékenység és egészség (*vulnerability and health*) szakkifejezéseit és alapfogalmait tartalmazó, bárki számára elérhető és kereshető angol nyelvű adatbázist a Debreceni Egyetem portálján az etikus és inkluzív kutatások segítésére. Az adatbázis-kereső portál elérhető itt: <http://whocc.unideb.hu/glossary>

Új elemzési módszertan kidolgozása

Új elemzési módszertant dolgoztunk ki arra, hogy populációs vizsgálatokban a mentálisan reziliens, illetve mentálisan sérülékeny személyek aránya meghatározható legyen. Hazai egyetemisták felmérése során használtunk olyan skálákat, amelyek a hiány/károsodás (kóros mértékű stressz, illetve depresszió) perspektívájából vizsgálták a mentális állapotot. Alkalmaztunk olyan eszközt is, amely a lelki egészség egyik pozitív aspektusát, a dinamikus önbizalomként leírható koherencia-érzést vizsgálta. Az újonnan kidolgozott elemzési módszertan lényege az volt, hogy a két különböző mérőeszközhöz adott válaszok összevetését is elvégeztük. A különböző csoportok elkülönítését jelző mutatók alapján a pszichésen sérülékenyek csoportjába soroltuk azokat, akiket magas mértékű stressz és alacsony mértékű koherencia-érzés jellemzett; a pszichésen reziliensek (stressztűrők) közé soroltuk azokat, akikre alacsony mértékű stressz és magas koherencia-érzés volt jellemző. Hazai egyetemisták mintájának vizsgálata során alkalmazva a módszertant megállapítottuk, hogy az egyetemisták egynegyede mentálisan sérülékeny, míg 28%-a reziliensnek tekinthető (1).

A hazai népesség mentális állapotának és az azt meghatározó tényezőknek epidemiológiai vizsgálata

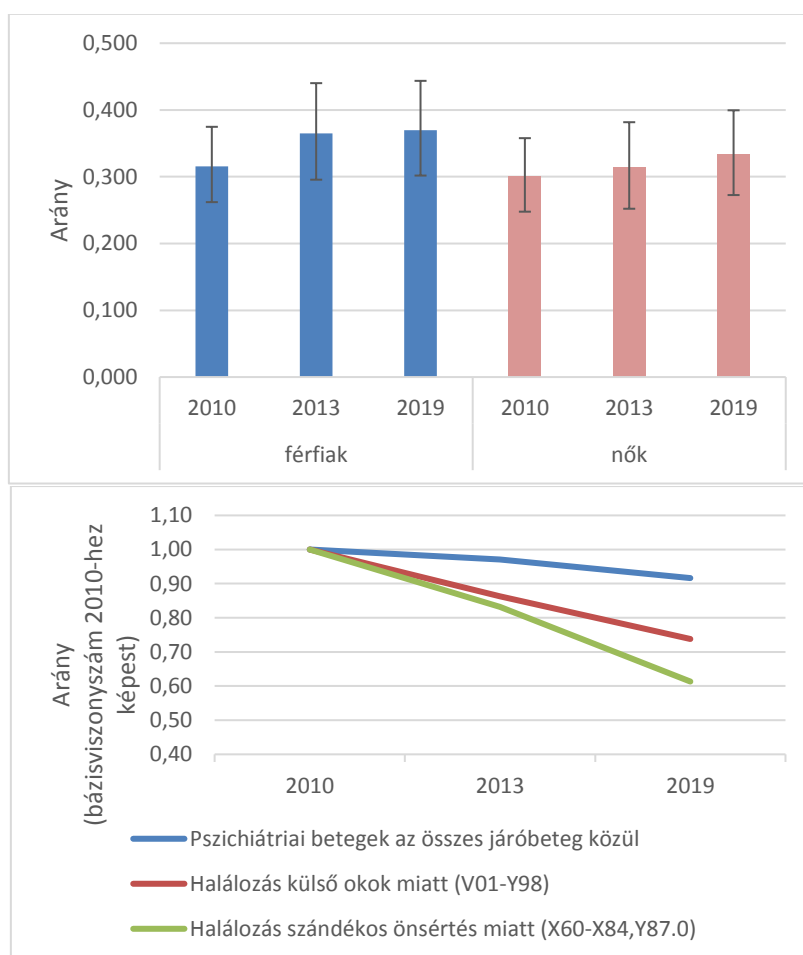
Az Európai Lakossági Egészségfelmérés 2014. évi adatai alapján megállapítottuk, hogy abban az évben a hazai felnőtt lakosság 11%-a volt depresszió szempontjából veszélyeztetettnak tekinthető objektív módszertannal (PHQ-8 kérdőív alkalmazásával) vizsgálva, de önbevallás szerint csak 5% volt depressziós.



2. ábra Depresszív tünetek és major depresszió gyakorisága az objektív kockázatot mérő eszköz (PHQ-8) használatával megállapítva a hátrányos helyzet és a nemzetiség mutatói szerint (százalék, 95%-os megbízhatósági tartomány)

A depresszió kockázatát növelő tényező a női nem, a magasabb életkor, a párkapcsolati veszteség (elvált vagy özvegy családi állapot), kisebb létszámú háztartás, alacsonyabb iskolázottság, rossz anyagi helyzet, valamint „egyéb” munkaerőpiaci státusz (2. ábra). A roma nemzetiség, az urbanizáció alacsonyabb mértéke (vidéki állandó lakóhely), és a gyenge társas támasz növeli a depresszió objektíven mérhető kockázatát (II).

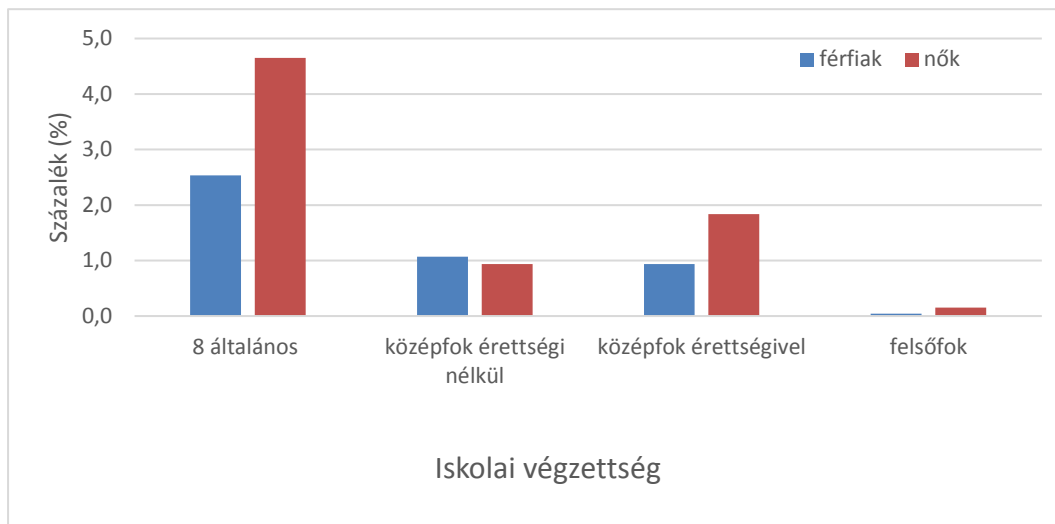
Jellemeztük a hazai felnőtt lakosság, köztük a roma lakosság mentális állapotát az Európai Lakossági Egészségfelmérés 2014. évi, a Népegészségügyi Iskola/Kar 2010., 2013., 2015. évi, valamint a projekt keretében végrehajtott 2019. évi reprezentatív egészségfelmérés eredményei alapján. 2010-2019 között készített reprezentatív felmérések elemzésével megállapítottuk, hogy a hazai felnőtt népesség körében a kóros mértékben stresszeltek aránya a vizsgált időszakban statisztikailag jelentős mértékben csökkent; a dinamikus önbizalmat jellemző mutató átlaga statisztikailag jelentős mértékben nőtt (3. ábra). A hazai népesség mentális állapotának 2010 és 2019 közt javuló trendjét más forrásokból származó adatok is alátámasztják.



3. ábra Felső panel: Mentálisan reziliens férfiak és nők arányának alakulása a hazai népességben. Alsó panel: Mentális állapottal összefüggő mutatók trendje a betegellátásban.

Az Alapellátás-fejlesztési Modellprogramban részt vett egyik praxisközösség (Borsodnádásd) 5238 ellátottja körében 2013-2016 közt történt egészségi állapotfelmérés elemzése alapján

megállapítottuk, hogy a depresszió kockázata 6%-uknál volt magasnak tekinthető. A nők depresszió-kockázata jelentősen magasabb a férfiakéhoz képest (8% vs 5%). A depresszió kockázata csökkent a magasabb iskolázottságúak körében (4. ábra), és ugyancsak csökkenést mutatott a szubjektív anyagi helyzet javulásával.



4. ábra Magas depresszió-kockázatúak megoszlása a Borsodnádasi praxisközösségben iskolázottság és nem szerint

Megállapítottuk, hogy a kóros mértékű pszichés stressz kétszer gyakoribb volt nők körében férfiakhoz képest (8,8% vs 4,3%), és mindkét nemben erős fordított összefüggést mutatott a szubjektív jövedelmi státusszal, vagyis magasabb jövedelműek körében alacsonyabb volt (2).

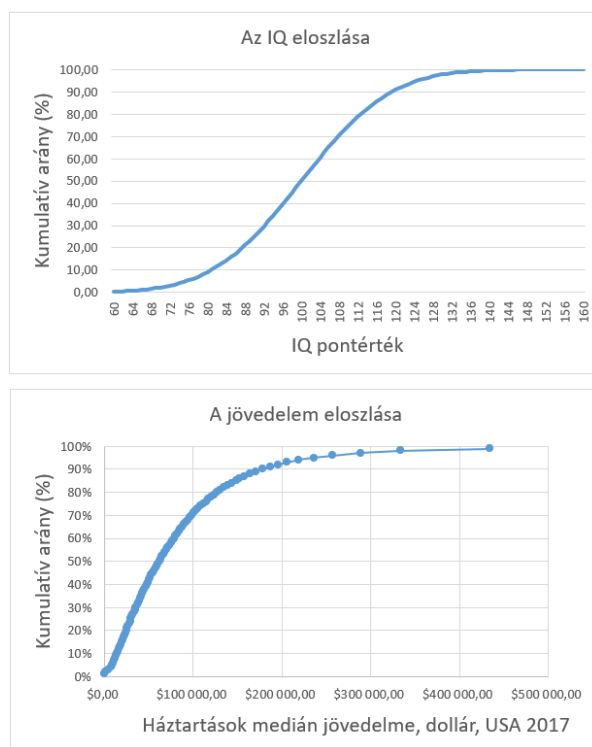
Általunk kidolgozott módszertan segítségével értékeltük a 2013-2017 között zajlott Alapellátás-fejlesztési Modellprogramban alkalmazott roma segédegészségőrök munkavégzését és mentális állapotuk változását. Eredményeink alapján a segédegészségőröknek (egészség-mediátoroknak) nagy szerepük volt abban, hogy a Modellprogram kiemelt célcsoportjai, a hátrányos helyzetű, köztük roma lakosok a Modellprogramban kínált új, preventív célú szolgáltatásokat igénybe vették, különös tekintettel az egészségi állapotfelmérésre, amelyen a behívottak 80%-a megjelent (3, VI, IX). Az ellátottakkal végzett munka során a segédegészségőrök saját egészségi állapota javult, szakmai identitásuk erősödött, és munkavégzésük, valamint munkatársi csapatuk iránti elkötelezettségük is nőtt (4, 5). Az egészség-mediátorok mentális egészségének 2013 és 2017 közt történt nyomon követése során megfigyelt legjelentősebb változás az volt, hogy a Program során ápolási asszisztens szakképzettséget szereztek dinamikus önbizalma (koherencia-érzése) statisztikailag jelentős mértékben nőtt a Program öt éve alatt, ellentétben a képzettséget nem szerzettekkel, akik körében ez nem változott. Ez az eredmény bizonyíték arra, hogy a foglalkoztatás során szerzett szakképzettség nemcsak a szakmai tudást, hanem a képzettséget szerzők saját mentális egészségét is javítja.

Az egészségi egyenlőtlenségeket meghatározó tényezők

Az egészségi állapot egyik fontos meghatározója a társas közegtől kapott támogatás, amely csaknem minden egészség-modellben megjelenik. Az Egészségügyi Világszervezet szakértői

által készített, az egészséget meghatározó társadalmi tényezők (CSDH) modellben ez a determináns társadalmi tőkeként van definiálva. A társas támogatás, illetve társadalmi tőke azonban nem pusztán nevükben különböznek, hanem jelentős fogalmi, elméleti különbségen alapulnak. A szakirodalom és a hazai egészségfelmérésekben használt eszközök áttekintésével rámutattunk arra, hogy az azokban használt különféle eszközök milyen megközelítéseken alapulnak, így például egyéni vagy kollektív értelmezésűek, és társas/hálózati kapcsolatokat vagy a produktivitás forrásait képezik le. A társas támogatás, társas háló, társadalmi tőke fogalmainak és mérőeszközeinek megkülönböztetése és követéses vizsgálatokban történő következetes alkalmazása segítené e fontos egészségdetermináns alakulásának időbeli nyomon követését, amelyet az eddigi hazai mérések nem mindig tartottak szem előtt (III).

Az egészségi állapotban fennálló egyenlőtlenségek az elmúlt négy évtizedben egyre növekvő nemzetközi és hazai jelentőségre tettek szert. Ezt tükrözi a WP4 munkacsoport fő témája is, amely a mentális állapotban fennálló hazai egyenlőtlenségek vizsgálatára irányult. Az egészségi (és egyéb) egyenlőtlenségek tudományos szakirodalmában jelen vannak olyan vélemények, amelyek ezen egyenlőtlenségek kizárólagos társadalmi eredetét sugallják. Közleményben foglaltuk össze azokat az újabb tudományos kutatási eredményeket, amelyek arra szolgáltatnak adalékot, hogy a populációkon belül és azok közt fennálló egészségi és egyéb egyenlőtlenségek folyamatos növekedése mögött nemcsak társadalmi, hanem természeti jelenségek is léteznek, például az ún. hatványtörvény, amely a társadalom és gazdaság számos területén megfigyelhető robusztus önerősítő egyenlőtlenségek fennállását részben magyarázza. Ez a jelenség áll a Merton által megfigyelt Máté-effektus, a Pareto-elv, a Zipf-törvény, és újabban a Barabási-Albert által közölt, „kedvező kapcsolódás” néven ismert hálózati effektus mögött is.



5. ábra Random változók eltérő eloszlása. Felső panel: Az IQ eloszlása a populációban; alsó panel: Háztartások medián jövedelmének eloszlása az USA-ban 2017-ben.

A hatványtörvényt illusztrálja az 5. ábra, amely azt mutatja, hogy míg az IQ eloszlása a populációban standard normális eloszlást követ, addig a háztartások medián jövedelme exponenciális (hatvány-) eloszlást mutat. Ezt az USA mellett számos más országban is leírták.

Az egészségben fennálló egyenlőtlenségek mögött feltételezhető természeti törvények tovább nyomatékosítják az egyenlőtlenségek csökkentésére irányuló erőfeszítések fontosságát, nemcsak azért, mert a társadalmi egyenlőtlenségek méltánytalanok, hanem azért is, mert az egyenlőtlenségek bizonyos határon túli növekedése olyan mértékű populációs elégedetlenséget indukálhat, amely a társadalom szétszakításához és a javak radikális újraosztásához vezet, ami forradalmak, pandémiák, és háborúk kapcsán szokott megtörténni (IV).

Gyermekek egészségi állapota és traumás élményei

Debreceni iskolákba járó 5., 7., 9., és 11. osztályos tanulók körében vizsgáltuk a mentális jóllét, az egészségi állapot, és az egészségmagatartás jellemzőit családjaik társadalmi-gazdasági helyzete szerint, a hasonló korú iskolások országos jellemzőivel összehasonlításban. A debreceni iskolások családjai magasabb státuszúak az országos átlaghoz képest; és ezzel összefüggésben a debreceni diákokra kedvezőbb táplálkozási és testmozgási szokások jellemzőek. A tanulók mentális állapotát két paraméterrel jellemeztük. Az étellel való elégedettség magasabb mértékű volt a fiúk körében a lányokhoz képest, és szignifikáns negatív meghatározó tényezője volt a család kedvezőtlen anyagi helyzete. A tanulók közel 22%-ánál emelkedett depresszió-kockázat volt mérhető (lányok körében magasabb arányban, mint fiúknál), és ezen indikátornak is szignifikáns meghatározó tényezője volt a család kedvezőtlen anyagi helyzete. Felmérésünk is megerősítette, hogy a hazai tizenéves korosztályt jelentős társadalmi-gazdasági egyenlőtlenségek jellemzik, ezért indokolt e korosztály települési szintű vizsgálata a nagy hagyományokkal rendelkező „iskoláskorú gyermekek egészségmagatartása” elnevezésű, ismétlődő nemzetközi és országos felmérés módszereinek alkalmazásával. A tizenévesek közt fennálló egyenlőtlenségek pontosabb ismerete alapján lehet meghatározni azokat a településspecifikus egészségproblémákat, amelyek csökkentését elsőként kell megcélozni (6, 7).

A hazai felnőtt lakosság reprezentatív mintájában országosan elsőként vizsgáltuk a különféle gyermekkori traumák gyakoriságának előfordulását. Öt gyermekkori traumás élmény (testi, érzelmi, szexuális bántalmazás, fizikai vagy érzelmi elhanyagolás) és öt családi diszfunkció (szülők válása, erőszak előfordulása, pszichoaktív szerhasználat a közvetlen családban, mentális zavarban szenvedő, valamint börtönviselt személy a közvetlen családban) gyermekkori előfordulását vizsgálva azt találtuk, hogy a megkérdezett 1200 felnőtt válaszadó 25%-a szenvedett el legalább egy, és 5%-a négy vagy több gyermekkori traumát. Az utóbbi csoportba soroltak 59%-a a 18-39 éves korosztályba tartozott, háromnegyedük a fővároson kívül élt, 42%-uk a legalacsonyabb jövedelmi kategóriába tartozott, csaknem felük házas volt, és 43%-nak nem volt gyermeke. A leggyakoribb bántalmazási forma az érzelmi és a testi bántalmazás volt (5-5%), a legritkább a szexuális abúzus (1%) (8).

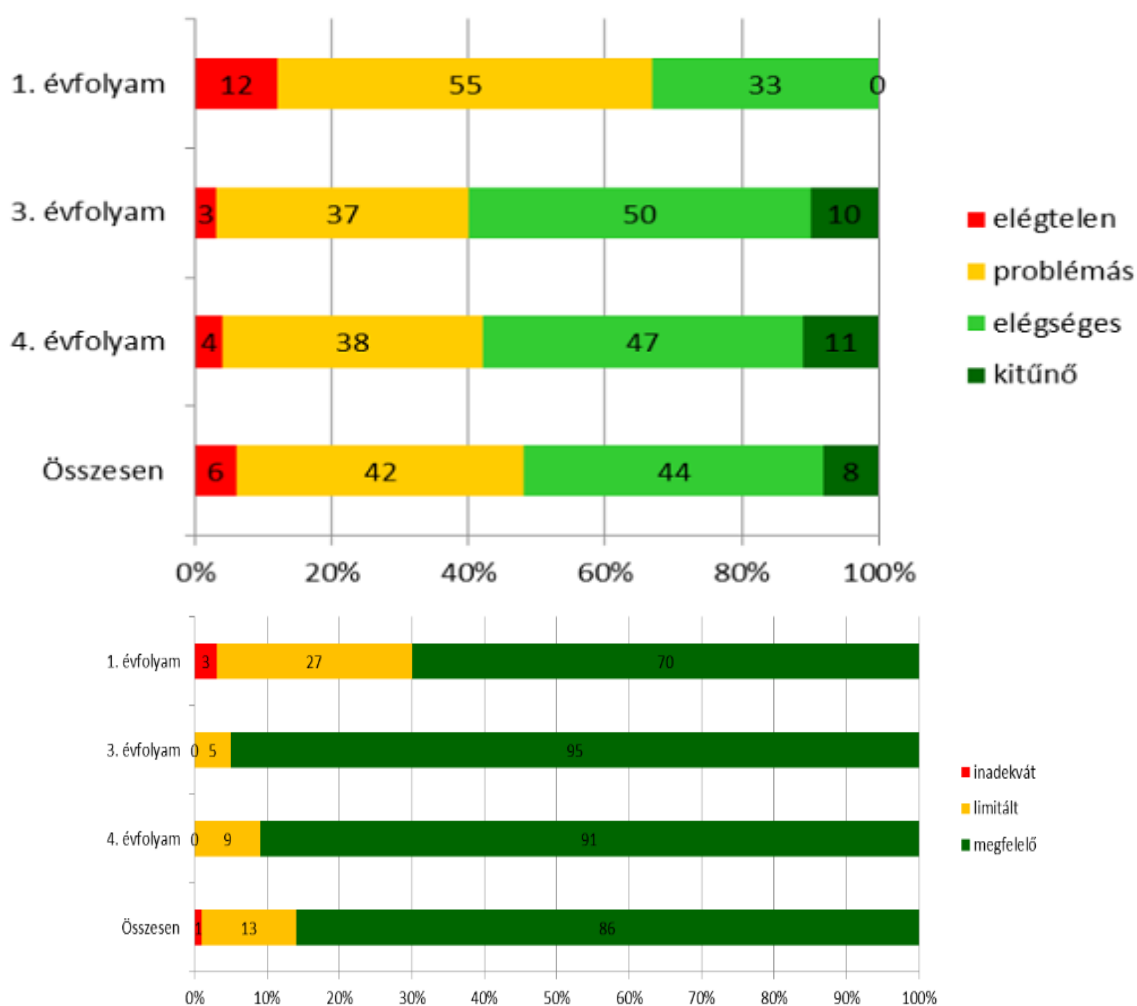
Megvizsgáltuk a gyermekkori traumák gyakoriságát hazai, családban élő tizenévesek (12-17 évesek) 516 fős mintájában is, akik 48%-a számolt be egy vagy több típusú bántalmazás elszenvedéséről. A lányok lényegesen gyakrabban szenvedtek el bántalmazást a fiúkhoz képest. A leggyakoribb gyermekkori trauma az érzelmi elhanyagolás (15,5%) és az érzelmi bántalmazás (14,5%) volt; a gyermekkorban megélt leggyakoribb diszfunkcionális családi jellemző a válás (24%). A válaszadó tanulók egynegyede kettő vagy több traumáról, 7,4%-a négy vagy több traumáról számolt be. A tanulók több mint felének voltak pszichoszomatikus panaszai (fejfájás, gyomorfájás, hátfájás, ingerlékenység, idegesség, alvászavar, szédülés). Ezek mindegyike statisztikailag jelentősen nagyobb arányban fordult elő lányok körében a fiúkhoz képest. A kettő vagy több traumát elszenvedettek körében jelentősen magasabb arányban fordultak elő érzelmi problémák, viselkedészavarok, hiperaktivitás és figyelemzavar, valamint a pszichoszomatikus panaszok előfordulása is gyakoribb volt (9).

114, 2500 grammnál kisebb súllyal született csecsemő fejlődését követtük, családjuk demográfiai, valamint saját perinatális és fejlődési jellemzőik vizsgálatával. Eredményeink szerint az alacsony születési súly (különösen az 1000 grammnál kisebb születési súly), az újszülött korban észlelt éretlen tüdő (bronchopulmonáris diszplázia), az alulfejlettséggel kapcsolatos retinakárosodás, valamint az agykamrai vérzés jelentősen növelik annak kockázatát, hogy a gyermek 4 éves korban mért intelligenciája a saját korosztályának átlaga alatt marad. A családi jellemzők közül az anya alacsony iskolai végzettsége, roma etnikai hovatartozása, valamint a család alacsony társadalmi-gazdasági helyzete fokozza a kognitív fejlődés elmaradásának kockázatát (10).

Egészségműveltség a hazai lakosság körében

Két, nemzetközi felmérésekben elterjedten alkalmazott, önmagukban is használható rövid teszt magyar változatát validáltuk, melyek segítségével vizsgálható az általános populáció egészségműveltsége. Az objektív vagy funkcionális teszt (Newest Vital Sign) és szubjektív vagy attitűd-teszt (Brief Health Literacy Screening Tool) alkalmazásával felmértük a magyar felnőtt lakosság egészségműveltségét, és bekapcsolódtunk egy nemzetközi egészségműveltség-felmérésbe is. Az alacsony egészségműveltséggel rendelkezők arányát alapvetően meghatározza, hogy milyen módszerrel történik a mérés, de összességében megállapítható, hogy a hazai populáció közel felének az egészségműveltsége alacsony (V).

118 egyetemi hallgató körében vizsgáltuk az egészségműveltséget az Európai Egészségműveltség Felmérésben használt szubjektív teszt, valamint az objektív mérésre alkalmas teszt (Newest Vital Sign) alkalmazásával. Meglepő eredményként azt találtuk, hogy a szubjektív és objektív teszt eredményei jelentős eltérést mutattak az utóbbi javára, vagyis a hallgatók alulbecsülték a saját egészségműveltségüket annak ténylegesen mérhető szintjéhez képest (6. ábra) (VI).



6. ábra Felső panel: Az egészségműveltség kategóriái egyetemi hallgatók körében a szubjektív (attitúd) teszt szerint. Alsó panel: Az egészségműveltség kategóriái az objektív (funkcionális) teszt szerint

Betegtájékoztató anyagok alapján saját, az egészségműveltséget mérő eszközt állítottunk össze, mellyel megállapítottuk, hogy ezen dokumentumok megértése nagyon jelentősen változik iskolai végzettség szerint. Laikusok szövegértése a véletlen tippeléshez hasonló összesített eredményt adott a helyes válaszok tekintetében (48%), míg orvostanhallgatók a szöveg 83%-át megértették.

Az eredmények hasznosítási lehetőségei népegészségügyi/szakpolitikai/társadalompolitikai szinten

Bár az elmúlt évtizedben a hazai populáció mentális egészsége bizonyíthatóan javult, felméréseink eredményei szerint a magyar lakosság mentális állapota javító beavatkozásokat igényel.

Felnőttek körében prioritás a depresszió kockázatának csökkentése bizonyítottan hatékony intervenciókkal; valamint az iskolai végzettség szintjének emelése. Eredményeink alapján a

szakképzettség munkavégzés során történő megszerzése bizonyíthatóan javítja az erre vállalkozók egészségi állapotát azokhoz képest, akik nem tanulnak. Javítandó az egészségműveltség elsősorban az idősebb és alacsonyabb iskolai végzettségű rétegekben.

A most gyermekkorukat élők és a jövőben születendő gyermekek életminőségének és egészségi állapotának javítása érdekében kiemelten fontos a szülői készségek oktatása aktuális és jövőendő szülők számára, ideértve a gyermekkori traumatizáció formáinak és hosszútávú káros hatásainak tudatosítását, és alternatív gyermeknevelési készségek elsajátíttatását.

Prioritásként kell megjelölni a kis születési súly csökkentését a várandós anyák táplálkozásának és mentális állapotának javítása révén. Minden intervenció esetében kiemelten fontos a hátrányos helyzetű, alacsony iskolázottságú, alacsony jövedelmű, kistelepüléseken élő, etnikai kisebbséghez tartozó lakosság elérése és bevonása a fejlesztést célzó programokba.

A WP4 keretében nemzetközi szakfolyóiratokban megjelent közlemények (IF: a közlő folyóiratok impakt faktora)

1. Bíró É, Ádány R, Kósa K. A simple method for assessing the mental status of students in higher education. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16 : 23 p. 4733.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6926560/>
IF: 2, 849
2. Kósa K, Hegedüs-Erdős A., Ádány R, Papp M., Sándor J. Mental health assessment in one cluster of the Primary Care Development Model Programme in Hungary. *Centr Eur J Occup Environ Medicine* 2018;24(3-4):174-189.
3. C. Katona, É. Gutási, M. Papp, O. Varga, K. Kósa: Facilitating equal access to primary care for all: work experiences of health mediators in a primary health care model programme in Hungary. *BMC Family Practice* 2020,21, 212.
<https://bmcfampract.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12875-020-01281-z>
IF: 2,022
4. Kósa K, Katona C, Papp M, Fürjes G, Sándor J, Bíró K., Ádány R. Health mediators as members of multidisciplinary group practice *BMC Family Practice* 2020;21. Article no:19.
<https://bmcfampract.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12875-020-1092-7>
IF: 2,022
5. C. Katona, É. Bíró, K. Kósa: Nonprofessional health workers on primary health care teams in vulnerable communities. *Annals of Family Medicine*, 2021, 19(3):277. DOI:
<https://doi.org/10.1370/afm.2671>
<https://www.annfammed.org/content/19/3/277>
IF: 4,686
6. É. Bíró, D. Dezső, J. Sándor, R. Ádány: Inequalities in Hungarian adolescents' health, health behaviour and well-being, based upon the results of a cross-sectional survey at settlement level, using the Health Behaviour in School-aged Children questionnaire. *Children and Youth Services Review*, 2018;90:15-20.
<https://ideas.repec.org/a/eee/cysrev/v90y2018icp15-20.html>
IF: 1,684

7. G. Nagy-Pénzes, F. Vincze, É. Bíró: Contributing factors in adolescents' mental well-being – the role of socioeconomic status, social support, and health behavior. *Sustainability* 2020, 12, 9597; doi:10.3390/su12229597
<https://www.mdpi.com/2071-1050/12/22/9597>
IF: 2,576
8. Ujhelyi Nagy A, Kuritárné Szabó I, Hann E, Kósa K. Measuring the Prevalence of Adverse Childhood Experiences by Survey Research Methods. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2019, 16(6),1048 doi:10.3390/ijerph16061048.
<https://www.mdpi.com/1660-4601/16/6/1048>
IF: 2,849
9. Kovács-Tóth, B., Oláh, B., Papp, G., Kuritárné Szabó, I. Assessing adverse childhood experiences, social, emotional, and behavioral symptoms, and subjective health complaints among Hungarian adolescents. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*, 2021:15,12.
<https://capmh.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13034-021-00365-7>
IF: 2,061
10. Kenyhercz F., Nagy E. B. Cognitive development among low birthweight (LBW) children at 4-year-old in relation to socio-demographic variables and chronic morbidities. *Early Child Development and Care*, 2021. DOI: 10.1080/03004430.2021.1909007
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03004430.2021.1909007>
IF: 0,968

A WP4 keretében hazai szakfolyóiratokban megjelent közlemények

- I. Kósa K, Bíró É. A mentális állapot populációs szintű vizsgálatának koncepciói és eszközei. *Mentálhigiéné&Pszichoszomatika* 2018;19(2):103-139.
<http://real.mtak.hu/81389/>
- II. Bíró É, Kósa K. A hátrányos helyzetű magyar lakosság mentális egészségének jellemzése. In: Tokaji, Károlyné (szerk.) Európai lakossági egészségfelmérés 2014: Műhelytanulmányok 2. Központi Statisztikai Hivatal, 2018.
http://www.ksh.hu/apps/shop/kiadvany?p_kiadvany_id=1038534&p_lang=HU
- III. Kőműves S. Társadalmi tőke az egyéni jóllét kontextusában. *Egészségfejlesztés*, 2018;59(6):3-13.
<http://folyoirat.nefi.hu/index.php?journal=Egeszsegfejlesztes&page=article&op=view&path%5B%5D=376&path%5B%5D=pdf>
- IV. Kósa K, Kőműves S. Egészségegyenlőtlenségek az egyenlőtlenségek globális kontextusában. *Magyar Tudomány* 2019:11. https://mersz.hu/dokumentum/matud_675
- V. Végh Balázs, Bíró Éva: Egyetemi hallgatók egészségműveltségének vizsgálata. *Egészségfejlesztés* 2018;59(6):3-13.
<http://folyoirat.nefi.hu/index.php?journal=Egeszsegfejlesztes&page=article&op=view&path%5B%5D=35Z>
- VI. Kósa K, Katona C, Papp M, Sándor J, Fürjes G, Bíró K, Ádány R. Segéd-egészségőrök működése az Alapellátás-fejlesztési Modellprogramban. *Orvosok Lapja* 2021. 43(2):20-23.

Közlésre elfogadott magyar nyelvű közlemények:

- VII. Kósa K, Vincze Sz, Veres-Balajti I, Bácsné Bába É. A vezetői beosztás mint egészségprotektív tényező szellemi munkát végzők körében. Orvosi Hetilap
- VIII. Mátyás G, Vincze F, Bíró É: Egészségműveltséget mérő kérdőívek validálása hazai felnőtt mintán. Orvosi Hetilap
- IX. Kósa K, Katona C, Papp M, Sándor J, Fürjes G, Bíró K, Ádány R. Segéd-egészségőrök működése az Alapellátás-fejlesztési Modellprogram praxisközösségeiben. Egészségtudomány 2021. 2. szám

A WP4 keretében tudományos fokozatot szereztek:

- 1. Katona Cintia: Roma egészség-mediátorok az alapellátásban: segéd-egészségőrök munkavégzésének és egészségi állapotának vizsgálata az Alapellátás-fejlesztési Modellprogramban. Témavezető: Prof. Dr. Kósa Karolina.
- 2. Kenyhercz Flóra: Koraszülött és alacsony születésű súlyú (LBW) újszülöttek kora gyermekkori kognitív fejlődésének és pszichés jellemzőinek longitudinális vizsgálata. Témavezető: Prof. Dr. Nagy Beáta Erika

A WP4 kutatói által elért eredmények összefoglalása

NEMZETKÖZI FOLYÓIRATBAN MEGJELENT KÖZLEMÉNYEK	10
FOLYÓIRATOK ÖSSZESÍTETT IMPAKT FAKTORA	18,868
HAZAI FOLYÓIRATOKBAN MEGJELENT KÖZLEMÉNYEK	6
PhD FOKOZATOT SZERZETT HALLGATÓK	2

WP5

A FIZIKAI AKTIVITÁS ÉS AZ EGÉSZSÉG KAPCSOLATA, MOZGÁSSZERVI BETEGSÉGEK MEGELŐZÉSE

(Munkacsomagvezető: Prof. Dr. Bácsné Bába Éva)

Alprojektek

- WP5.1.** A fizikai aktivitás jellegzetességei és javításának lehetőségei a magyar lakosság körében, az inaktív réteget célzó intervenciók társadalmi, gazdasági és menedzsment aspektusai (Prof. Dr. Bácsné Bába Éva, Debreceni Egyetem, Gazdálkodástudományi Kar, Sportgazdasági és -menedzsment Tanszék)
- WP5.2.** A mozgásszervi betegségek megelőzése és a fizikai aktivitás kapcsolata (Dr. Veres-Balajti Ilona, Debreceni Egyetem, Népegészségügyi Kar, Fizioerápiás Tanszék)

WP5 A kutatás célja

- WP5.1** A fizikai aktivitás és inaktivitás sajátosságainak felmérése a magyar populáció különböző korcsoportjaira reprezentatív mintákon
- A mozgásos életmódot élő társadalmi csoportok jó gyakorlatainak feltárása, ez alapján az inaktív csoportok számára cselekvési elemek és végrehajtási eszközök ajánlása.
- WP5.2** Adatok gyűjtése az ülő munkát végzők gerincének funkcionális állapotáról, mozgásszervi panaszai miatt életminőségéről és mozgásszokásairól.
- Mozgásformák azonosítása, melyek a legegyszerűbben beépíthetők a dolgozók mindennapi tevékenységei közé, hatékonyan javítva mozgásszervi állapotukat és azok fenntartott csoportokban való tesztelése.

Közreműködő kutatók a projekt teljes futamideje alatt:

WP5.1 Debreceni Egyetem, Gazdaságtudományi Kar, Sportgazdasági és -menedzsment Intézet

- Prof. Dr. Bácsné dr. Bába Éva egyetemi tanár
- Dr. Müller Anetta egyetemi docens
- Dr. Ráthonyi-Ódor Kinga adjunktus
- Dr. Bartha Éva tudományos segédmunkatárs

WP5.2. Debreceni Egyetem, Népegészségügyi Kar, Fizioerápiás Tanszék

- Dr. Veres-Balajti Ilona egyetemi docens
- Dr. Némethné Dr. Gyurcsik Zsuzsanna egyetemi adjunktus
- Csuha Éva Anett tanársegéd
- Várad Zsuzsanna tudományos segédmunkatárs

WP5 kutatói által a projekt futamideje alatt elért eredmények összefoglalása

WP5.1 A magyar lakosság fizikai aktivitásának vizsgálata

Számos tanulmány igazolja, hogy a fizikai aktivitás fordítottan arányos a halálozással, és számos prevenció előnye van, különösen a szív- és érrendszeri, a rosszindulatú, az anyagcsere, a mozgásszervi, és a mentális megbetegedések esetében.

Magyarországon az elhízottak aránya igen magas, az OECD 2016-os statisztikái szerint Európában a legmagasabb, mely az egészségtelen étrenddel és a fizikai inaktivitással hozható elsősorban összefüggésbe. Ezért a magyar lakosság fizikai aktivitásának vizsgálata hozzájárulhat a célzott megelőző beavatkozások tervezéséhez.

A magyar lakosságot korábbi felmérések jellemzően inaktívként írják le. Az Eurobarométer adatai szerint 2009-ben a magyarok 77%-a, 2014-ben 62%-a, 2017-ben 67%-a volt inaktívnak minősíthető, mivel azt nyilatkozta, hogy soha, vagy maximum havonta egyszer sportol. A fizikai aktivitás és a sportolás azonban nem esik egybe, a sport csak egy lehetséges formája a fizikai aktivitásnak. Célunk az volt, hogy a magyar lakosság fizikai aktivitásának felmérését minél teljesebben, lehetőleg minden mozgásos tevékenység figyelembe vételével végezzük el.

Kutatásunkban egy keresztmetszeti vizsgálat keretében a magyar felnőtt (18 évesnél idősebb) lakosság fizikai aktivitását, nemre, életkorra, település típusra reprezentatív mintán (N = 1295) mértük fel a nemzetközi fizikai aktivitás kérdőív hosszú formájának (International Physical Activity Questionnaires (IPAQ) Long form) segítségével. Ez a kérdőív alkalmas arra, hogy felmérje a válaszadó heti aktivitását a munkavégzés, a közlekedés, a háztartási, kerti és a szabadidős tevékenységek idejének és intenzitásának feltérképezésével. A mozgásos tevékenységek idejét és intenzitását figyelembe véve, a metabolikus ekvivalens (MET-a test által percenként elfogyasztott energiamennyiség) alkalmazásával a válaszadók fizikai aktivitása meghatározható, és három - alacsony, mérsékelt, és magas - fizikai aktivitású kategóriába besorolható. Ezután kétlépcsős klaszterelemzést végeztünk, hogy beazonosítsuk a magyar populáció fizikai aktivitás szempontjából jellegzetes csoportjait. Kategorikus változóként a nem, az életkor, a település típus, és a BMI kategóriák szerepeltek. Folytonos változóként az fizikai aktivitást jellemző metabolikus ekvivalens (MET) értékeket használtuk.

Pearson féle Chi2 teszttel vizsgáltuk a klaszterek közötti kapcsolatot a fizikai aktivitás, valamint a szocio-demográfiai jellemzők dimenziójában.

Az általunk felmért magyar mintában azt tapasztaltuk, hogy a magyar felnőtt lakosság 63,39%-a magas, 24,78%-a mérsékelt aktivitást mutat, és csupán a minta 11,73%-a került az inaktív kategóriába.

Elemeztük azt is, hogy a magyar felnőttek milyen tevékenységgel érik el a mérsékelt, illetve magas fizikai aktivitási szintet (1. táblázat). Az eredmények szignifikáns eltéréseket mutattak a MET megoszlások és a fizikai aktivitás vonatkozásában ($p < 0.001$). A magas aktivitásúak közül, ezt az aktivitási szintet a válaszadók 48%-a (390 fő) munkavégzéssel, 25%-a (208 fő) házimunka végzésével és csupán 23%-a (189 fő) szabadidős sporttevékenységgel teljesíti. A mérsékelt aktivitású válaszadók leginkább házimunkával (40%-129 fő) és munkával (25%-79 fő) érik el ezt az aktivitási szintet. Ezek alapján megállapítható, hogy a fizikai aktivitást leginkább a munkavégzés és a házimunka eredményezi a magyar lakosság körében.

1. táblázat: A magyar lakosság mozgásos tevékenységei és fizikai aktivitás kategóriába való besorolásuk MET értékek alapján

Mozgásfajta	Fizikai aktivitás kategóriái							
	Alacsony (n=152)		Mérsékelt (n=322)		Magas (n=821)		Összesen (n=1295)	
Munka	42	27.6%	80	24.8%	390	47.5%	512	39.5%
Közlekedés	14	9.2%	44	13.7%	34	4.1%	92	7.1%
Háztartási, kerti mozgásos tevékenység	62	40.8%	129	40.1%	208	25.3%	399	30.8%
Szabadidős mozgásos tevékenység	34	22.4%	69	21.4%	189	23.0%	292	22.5%
Összesen	152	100%	322	100%	821	100%	1295	100%

A nemek esetében a férfiak között szignifikánsan nagyobb arányban vannak (67.3%) azok, akiknek az aktivitási szintje magas, mint a nőknél (60%).

Életkori csoportok szerint a fizikai aktivitás szintjei között szignifikáns különbség nem volt igazolható, bár a 40 év fölöttiek között magasabb azok aránya, akik a magas aktivitásúakhoz tartoznak.

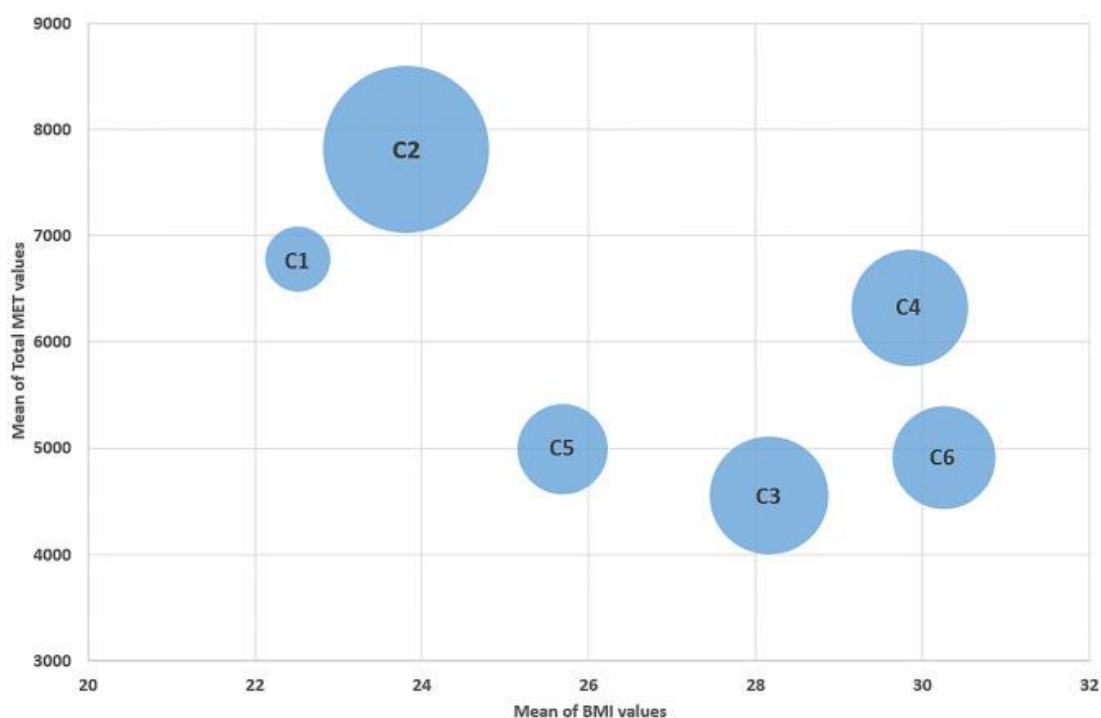
Vizsgálatunkban az iskola végzettség tekintetében igen erős szignifikáns különbséget találtunk: a diplomások között kisebb arányban (56%) vannak azok, akik a magas intenzitású tartományban vannak, míg az ennél alacsonyabb végzettséggel rendelkezők (középszolai végzettségűek 68.6%-a, általános iskolai végzettségűek 69.2%-a) esetében sokkal többen mutatnak magas aktivitást. Az eredményt magyarázza, hogy a magasabb iskolai végzettségűek körében a szellemi munka nagyobb arányban van jelen, amely ülő munkavégzést, így alacsonyabb munkahelyi aktivitást eredményez, az alacsonyabban iskolázottak körében tapasztalható több fizikai munkával szemben.

A lakóhely esetében is szignifikáns különbség adódott. Megállapítható, hogy a falun élők közül többen vannak azok (70%) akik magas aktivitásúak, mint azok között, akik a fővárosban (54.9%), vagy megyeszékhelyen (59.6%) laknak.

A fizikai aktivitás szintjei között regionálisan is szignifikáns eltérést találtunk ($p < 0.01$). Budapest és a Közép-Dunavidéki régióban (59.4%), valamint a Nyugat-Dunántúlon lakók körében (61.6%) kevesebben voltak azok, akik magas aktivitásúak, míg a keleti régióban élők között (67.1%) a magas aktivitás dominált.

Megvizsgáltuk a minta szabadidősportban (leisure and recreational activities category) teljesített aktivitását a szocio-demográfiai adatok tükrében. Megállapítottuk, hogy csupán a nemek tekintetében mutatható ki szignifikáns különbség a férfiak javára (23%), a nőkkal szemben (17,5%).

Klaszteranalízissel csoportokra bontottuk a mintát nem, életkor, lakóhely, régió, BMI Index, családi állapot, aktivitási szint, domináns mozgásos tevékenység, és szabadidős aktivitás alapján. A következő klasztereket azonosítottuk (1. ábra):



1. ábra A BMI és MET értékek alapján azonosítható klaszterek a magyar populációban

1. Leginkább 18-29 év közötti kizárólag városban élő férfiak, akik optimális testtömeggel rendelkeznek, és leginkább szinglik. Ebbe a klaszterbe tartozók domináns része igen aktív, és ezt az aktivitást leginkább a munkájukkal, és a szabadidőben végzett tevékenységgel biztosítják. A csoportba tartozók jelentősen magasabb szabadidős sportaktivitást mutatnak (49% sportol), mint az Eurobarométer 2017-es Eu-s vagy akár magyar átlaga mutat. A házimunka viszont nem jellemző a csoportra. A C1 klaszternek a „mama hotelesek” elnevezést adtuk.
2. Férfiak, akik 50 illetve 60 év fölöttiek, városiak, kövér vagy elhízott kategóriába tartozók, leginkább nők vagy párkapcsolatban élők, magas és közepes intenzitású fizikai aktivitásúak, melyet munkával, házimunkával érnek el. 67%-uk soha nem űz szabadidős sportot (C4). A klaszter a „dolgos városiak” elnevezést kapta.
3. Megyeszékhelyen élő, leginkább olyan 60 év fölötti férfiak, akik kövér vagy elhízott kategóriába tartoznak, többségük nős vagy párkapcsolatban él. Nagyobb részük magas intenzitású fizikai aktivitást mutat, melyet elsősorban a munkájukkal érnek el, illetve 40%-uk sportol is (C3). A klaszter az „aktív idősödők” elnevezést kapta.
4. Leginkább 30-39 éves, vagy ennél fiatalabb nők, akik dominánsan kisvárosi vagy falusi lakosok, döntő többségük optimális testtömeg index-szel rendelkezik, férjezetek vagy párkapcsolatban élők, akik magas fizikai aktivitással jellemezhetők, melyet leginkább a munkával és házimunkával teljesítenek. 64%-uknak nincs ideje sportolni (C2). A klaszter a „dolgozó anyák” elnevezést kapta.
5. 50-vagy 60 év feletti nők, akik városi, fővárosi lakosok, nagyrésztük optimális testtömeggel rendelkezik, leginkább házasok vagy párkapcsolatban élnek. Dominánsan magas aktivitást

mutatnak, melyet házimunkával, munkával teljesítenek, a közlekedéssel kapcsolatos aktivitásuk alacsony (C5). A klaszter a „trendi asszonyok” elnevezést kapta.

6. Leginkább 60 év feletti nők, de mindegyikük 40 évnél idősebb, akik dominánsan városiak, szinte mindegyikük (99%) elhízott vagy kövér. Többségük házas vagy párkapcsolatban él, nagyrészüket magas fizikai aktivitást mutat, melyet elsősorban a házimunkával, teljesítenek (C6). A klaszter a „konyha tündérek” elnevezést kapta.

A klaszterek a felnőtt magyar lakosság fizikai aktivitás szempontjából hat jellegzetes életmódú csoportját jelenítik meg. Eredményeink szerint mind a hat csoportban munkával és házimunkával érnek el mérsékelt, vagy magas aktivitást. A közlekedéshez kapcsolódó aktivitás minimális, a szabadidős sport tevékenység alacsony szintű. Az idősebb, városiak, házas személyek esetében túlsúly problémák jelentkeznek.

Eredményeink rámutatnak arra, hogy az aktivitáson belül a munkavégzés (C1, C2, C3, C4 klaszterben) és a házimunka (C5, C6 klaszterben) igen magas arányú. Munkavégzés terén mind a férfiak, mind a nők magas aktivitást mutatnak (minden klaszterben 40% fölött), de a háztartási munkákban a nők elsőbbségét az utolsó két klaszter igazolja.

Eredményeink bizonyítják, hogy a magyarok fizikailag aktív életet élnek, de fizikai aktivitásuk meghatározó formái a munkához és a házimunkához kapcsolódnak. Az idősödő népesség és a városiak fizikailag aktív életmódjával ellentétben megfigyelhető túlsúly/elhízás problémák felhívják a figyelmet arra, hogy a fizikai inaktivitás mellett más kockázati tényezőket is meg kell vizsgálni. Eredményeink arra utalnak, hogy az elhízás ellen védő tényezők meghatározásakor a fizikai tevékenység típusát szigorúbban kell figyelembe venni. Eredményeink alapján a szabadidős, rekreációs sport tevékenység egészség védő hatása igazolódott (1).

Fiatalabb korcsoportokban (óvodásoknál, középiskolásoknál, egyetemistáknál) is elemeztük a fizikai aktivitást, a sportolási szokásokat, bár nem reprezentatív mintákon. 252 óvodás korú magyar gyermek (134 fiú és 118 lány) és szüleik vizsgálatkor összefüggést találtunk a sportolási szokások és a testtömeg-index kor szerinti százalékos értékei között. Az alacsony és a normál testsúlyú gyermekek esetében szignifikánsan gyakoribb volt, hogy szüleikkel rendszeresen együtt sportolnak, mint túlsúlyos társaiknál ($\chi^2 = 9,8$, $p = 0,028$). Ezen túl az alacsonyabb és a normál testsúlyú gyermekeknél szignifikánsabb magasabb volt a sportoló szülők aránya, mint a túlsúlyos gyermekeknél ($\chi^2 = 7,68$, $p < 0,05$). Az elhízás nagyobb valószínűséggel fordult elő alacsonyabb jövedelmű családokban. A kutatás megerősítette, hogy az aktív, sportos szülői háttér pozitívan korrelál a gyerekek aktivitásával, mely csökkenti a vizsgált populációban az elhízást. Az egészséges táplálkozás elősegítése és a gyakoribb testmozgás ösztönzése érdekében oktatási programok kidolgozására van szükség a gyermekek, családjaik, óvodapedagógusok, házi orvosok és gyermekorvosok számára (2).

Nemcsak egészségesek esetében vizsgáltuk a mozgásos tevékenység növelésének hatását. 678 idős (átlagéletkor: 61,3 év, $SD=8,9$ év) asztmás és/vagy COPD-s, és/vagy rhinitis allergiás beteg, akik három héten keresztül gyógytornászok által vezetett, a kúrateraszokon végzett napi két légzőtorna, és napi egy rehabilitációs gyógytorna foglalkozáson vettek részt, gyógyszerigényének, fizikai terhelhetőségének, légzésfunkciós értékeinek változását mértük fel a Mátrai Gyógyintézetben. A betegek légzésfunkciós értékei javultak, fizikai terhelhetőségük nőtt, nem szteroid gyógyszerigényük csökkent. Ezek az eredmények arra

engednek következtetni, hogy a klimatikus hatások és a mozgásos tevékenységek együttesen hasznosak az asztmában és COPD-ban szenvedő betegek kezelésében (3).

A fenntarthatóság, a sport és a fizikai aktivitás összefüggéseivel kapcsolatos nemzetközi szakirodalom szintetizáló elemzésére is vállalkoztunk. A fenntarthatóság különböző aspektusai közül ugyanis több is erősen kapcsolódik az egészség, az egészségmegőrzés témaköréhez, a sporttevékenységek egészségre gyakorolt jótékony hatása pedig közismert. Elemzéseink kiterjedtek a lakókörnyezet és a fizikai aktivitás közötti összefüggésekre, a fenntarthatóság iránti személyes elköteleződés növelése, a szabadtéri környezet sportcélú hasznosítása, illetve a fizikai aktivitás társadalmi és környezeti fejlesztési aspektusainak területére is. Az elvégzett vizsgálat alapján egy igen komplex összefüggésrendszer tárunk fel a fizikai környezet, a fizikai aktivitás és a fenntarthatóság között. Kutatásunkban szakirodalmi háttér feltárásával igazoltuk a sport és a fenntarthatóság kapcsolatát. Megállapítható, hogy a fizikai aktivitás beindításában és fenntartásában rendkívüli szerepe van az épített lakókörnyezetnek. A sportolási lehetőséget biztosító létesítmények mellett, a többfunkciós közösségi terek, valamint a közlekedési-szállítási célú infrastruktúra is hozzájárulhat a lakosság fizikai aktivitásához. A természeti környezet mozgásos tevékenységet motiváló hatása is igazolódott. Szociális téren úgy közösségi, mint háztartási szinten a magasabb státusz magasabb fizikai aktivitást jelez előre. Az Európa keleti és déli részén élők, nemek tekintetében a nők, és iskolázottság viszonylatában az alacsonyabb végzettségűek esetében különösen fontosak a fizikai aktivitást fokozó programok. Beigazolódott, hogy a fizikai aktivitás, a sportolás szintjének növelése közvetlenül és közvetett módon növeli a lakosság környezettel és fenntarthatósággal kapcsolatos tudatosságát (4).

WP5.2. Ülőmunkát végző, derékfájásban érintett munkavállalók testtartás és gerinc mobilitásának funkcionális vizsgálata

Az elmúlt évtizedekben a derékfájás (Low Back Pain – LBP) fontosságát számos népegészségügyi szakember hangsúlyozta és a betegség incidenciájának és prevalenciájának csökkentése érdekében kutatásokat végeztek. A Global Burden of Disease Study (GBDS) eredményei alapján a derékfájás incidenciája 1990-ben és 2015-ben is az első helyen állt a 301, nem-fertőző megbetegedést és sérülést felölelő rangsorban. A kockázati populáció életkora 25-64 év. A legutóbbi GBDS szerint a derékfájással összefüggő, fogyatékossgal élt életevek (years lived with disability-YLD) meghaladták a korábbi évek adatai alapján várt értéket. A WHO elemzése alapján a „hátfájás” a leggyakoribb foglalkozás-egészségügyi probléma, az összes foglalkozással összefüggő megbetegedés 37%-át teszi ki. Az Európai Munkahelyi Biztonsági és Egészségvédelmi Ügynökség - European Agency for Safety and Health at Work (EU-OSHA) - 2000. évi jelentése szerint az LBP élethossz-prevalenciája 59% és 90% között mozgott, pont-prevalenciája 15% és 42% között volt, a célpopuláció összetételétől és a derékfájás definíciójától függően annak éves előfordulási gyakorisága megközelítette az 5% -ot.

Kutatásunk célja az ülő munkát végző munkavállaló körében a gerinc funkcionális jellemzőinek, mobilitásának és a testtartásnak a felmérése, valamint ezek változásának meghatározása volt ülő helyzetben - az álló helyzethez viszonyítva. Továbbá vizsgálatunk

másodlagos célja volt a SpinalMouse non-invazív, sugárzásmentes, bőrfelszíni mérőműszer alkalmazhatóságának tanulmányozása munkahelyi környezetben.

Vizsgálatunkat 2015. októberében végeztük a National Instruments Corporation debreceni leányvállalatánál (NI Hungary Kft.). Az 1182 fős kollektívából azon munkavállalókat, akik az elmúlt 12 hónapban deréktáji panaszokat tapasztaltak, munkaidőben, sugárzás nélküli bőrfelület-méréssel végzett gerincvizsgálatra invitáltuk. Motivációs leveleket küldtünk a társaság elektronikus hírlevelein keresztül, melyekben informáltuk a jelentkezőket a vizsgálatok részleteiről. A beválogatási kritériumok között szerepelt: a jelenleg vagy az elmúlt tizenkét hónapban fennálló nem-specifikus derékfájás (melynek jellemzői szerepeltek a felhívásban); nincs más ismert, diagnosztizált gerinc-, belső szervi vagy egyéb mozgásszervi rendellenessége; életkora 20 és 60 év közötti.

2. táblázat: Ülő és álló testhelyzetben a gerinc statikájának, a testtartásnak és mobilitásának változása

Pozíció	Szegment	Ülő			Álló			p-érték
		Q1	Medián	Q3	Q1	Medián	Q3	
U	Inclinatio	4	7	9	-1	1	2	<0,001***
	Lumbalis	-19	-10	-2	-33	-27	-20	<0,001***
	Sacrum	1	8	14	9	16	21	<0,001***
	Thoracalis	27	33	43	35	42	50	<0,001***
F	Inclinatio	71	85	90	92	101	115	<0,001***
	Lumbalis	18	23	30	20	25	30	0,258
	Sacrum	36	45	56	53	65	79	<0,001***
	Thoracalis	58	64	72	53	60	67	0,005**
E	Inclinatio	-24	-19	-14	-29	-24	-19	<0,001***
	Lumbalis	-40	-32	-27	-47	-38	-29	0,033*
	Sacrum	-1	6	10	2	6	12	0,413
	Thoracalis	17	27	37	22	31	40	0,029*
U-F	Inclinatio	65	79	85	91	101	113	<0,001***
	Lumbalis	26	35	43	50	55	61	<0,001***
	Sacrum	31	38	46	41	48	64	<0,001***
	Thoracalis	23	29	36	10	17	24	<0,001***
U-E	Inclinatio	-30	-26	-21	-28	-24	-18	0,049*
	Lumbalis	-34	-24	-17	-17	-13	-7	<0,001***
	Sacrum	-8	-1	6	-15	-10	-6	<0,001***
	Thoracalis	-14	-6	-2	-19	-11	-7	<0,001***
E-F	Inclinatio	87	102	113	113	124	141	<0,001***
	Lumbalis	50	60	67	60	67	74	<0,001***
	Sacrum	31	40	52	48	59	73	<0,001***
	Thoracalis	29	37	44	20	28	36	<0,001*

Ülő és álló testhelyzetben a gerinc teljes inclinatioja, thoracalis-, lumbalis- és sacrum/csípő inklinációjának neutrális (U), flexiós (F) és extenziós (E) pozíciójához, valamint neutrális-flexió (U-F), neutrális-extenzió (U-E) és extenzió-flexió (E-F) mobilitásához tartozó medián értékei és interkvartilis terjedelmek (Q1-Q3) fokokban

kifejezve, továbbá a két (ülő és álló) testhelyzetben elvégzett vizsgálatok adatai közötti eltérések statisztikai elemzésének eredményei (n=91) *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

A kizárási kritériumok a következők voltak: fizikai munkát végző munkavállaló; az alanyok korábban nem volt derékfájdalma; a derékfájást az orvos képkötő módszerrel diagnosztizálta specifikus gerincbetegségként (például gerinccsatorna-szűkület, discus protrusio és herniatio, intervertebralis ízületek degenerációja stb.); egyéb diagnosztizált belső szervi vagy mozgásszervi rendellenessége van; 20 év alatti és 60 év feletti életkor.

Vizsgáltuk, hogy az ülő és álló testhelyzet, hogyan befolyásolja, változtatja meg a gerinc statikáját, a testtartást és mobilitást. Az adatok feldolgozása során az értékek eloszlásának normalitását Shapiro – Wilk teszttel vizsgáltuk. A változók nem normális eloszlása miatt meghatároztuk a mediánokat és az interkvartilis terjedelmet (IQR), és a mediánok közötti különbségek értékelésére Wilcoxon előjeles rangpróbát és Spearman korreláció tesztet alkalmaztunk (2. Táblázat).

Statisztikai tesztek segítségével 91 fő (életkor: 34,22 ± 7,97 év) fizikális vizsgálatának adatait elemeztük. Az eredmények szignifikáns különbségeket mutattak (p<0,05) a gerinc egyes régióinak testtartásában és mobilitásában az ülő és az álló helyzetben végzett vizsgálatok során, kivéve a lumbalis flexiós és a sacrum/csípő extenziós pozícióját (2. táblázat). Jelentős pozitív korrelációt figyeltünk meg az álló és ülő helyzetben mért értékek között az összes vizsgált régióban és minden vizsgált szempontból (p <0,05), kivéve a lumbalis extenzió helyzetét (p=0,07), valamint a sacrum/csípő mobilitást (p=0,818).

Vizsgáltuk a gerinc teljes inclinációjának eltérését függőleges, álló és ülő helyzetben és összehasonlítottuk a fiziológiás neutrális pozícióval (0°), hogy meghatározzuk az ülő helyzet lehetséges negatív biomechanikai hatásait. Az átlagos eltérés a neutrális pozíciótól álló helyzetben 0,77±2,53°, ülő helyzetben pedig 6,47±3,55° volt. A két átlag közötti különbség (5,70°) szignifikáns volt (p<0,001*).

Saját eredményeink és a gerinc testtartásával és mobilitásával kapcsolatos korábbi tanulmányok alapján megállapítható, hogy az ülő helyzet negatívan befolyásolja a gerinc biomechanikáját és mechanikai terhelését a derékfájásban érintett ülő munkát végző munkavállalók esetében. Az alkalmazott műszer megbízhatóságát és validitását korábbi vizsgálatokban is tanulmányozták, melyekkel egyetértésben mi is megállapítottuk, hogy a vizsgálat végrehajtása gyors, egyszerű és hatékony, ezért javasoljuk a bőrfelületi mérések alkalmazását munkahelyi egészségfejlesztési programokban a gerinc testtartásának és mobilitásának meghatározására a jövőbeni keresztmetszeti vizsgálatokban és különböző fizikális és ergonómiai intervenciók hatáselemzésében.

A tanulmány eredményei alapján javasoljuk egy speciális és célzott, preventív fizikai- és ergonómiai tréningprogram megvalósítását ülő munkavállalók körében, munkahelyi környezetben a deréktáji fájdalom és mozgásszervi betegségek kialakulásának kockázatának csökkentése érdekében (5).

Idézett közlemények

(a WP5 munkacsoport kutatói közreműködésével megjelent közlemények)

1. Bácsné Bába, É., Ráthonyi, G., Müller, A., Ráthonyi-Odor, K., Balogh, P., Ádány, R., Bács, Z. (2020): Physical Activity of the Population of the Most Obese Country in Europe, Hungary.

- FRONTIERS IN PUBLIC HEALTH 2020;8 pp. 1-8.
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2020.00203/full>
2. Müller A., Bendíková E., Herpainé Lakó J., Bácsné Bába É., Łubkowska W., Mroczek B. (2019): Survey of regular physical activity and socioeconomic status in Hungarian preschool children. FAMILY MEDICINE AND PRIMARY CARE REVIEW 2019;21:3 pp. 237-242.
<file:///C:/Users/user/AppData/Local/Temp/06%20FM&PCR%203%2019%20-%2006%20-%20Muller,%20Lubkowska%20-%20Survey.pdf>
 3. Müller A., Ráthonyi G., Bíró M., Ráthonyi-Ódor K., Bács Z., Ács P., Hegyi G., Bácsné Bába É. (2018): The effect of complex climate therapy on rehabilitation results of elderly asthmatic and chronic obstructive airways disease (COPD) patients. EUROPEAN JOURNAL OF INTEGRATIVE MEDICINE 2018;106-114.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876382018301719?via%3DIhub>
 4. Bácsné-Bába, É., Ráthonyi, G., Pfau, Ch., Müller, A., Szabados, Gy. N., Harangi-Rákos, M. (2021): Sustainability-Sport-Physical Activity. INTERNATIONAL JOURNAL OF ENVIRONMENTAL RESEARCH AND PUBLIC HEALTH 2021;18 : 4 p. 1455.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7913963/>
 5. Csuhaí É., Nagy A., Váradi Zs., Balajti I.: Functional Analysis of the Spine with the Idiag SpinalMouse System among Sedentary Workers Affected by Non-Specific Low Back Pain. Int. J. Environ. Res. Public Health 2020;17(24), 9259.
<https://www.mdpi.com/1660-4601/17/24/9259>

Az eredmények hasznosítási lehetőségei népegészségügyi/szakpolitikai/ társadalomolitikai szinten

WP5.1: Eredményeink a prevenciók stratégiákban a szabadidős sportolási és a közlekedéshez kapcsolódó mozgási lehetőségek fejlesztésére mutatnak rá.

Az idősödő korosztályok, illetve a városi lakosok aktív életmódja mellett jelentkező túlsúly problémák a fizikai aktivitás mellett a többi rizikó faktor vizsgálatára irányítják a figyelmet.

WP5.2: A kidolgozott vizsgáló módszerek lehetőséget adnak gyors, munkahelyi körülmények között is végezhető állapotfelmérések elvégzésére. Az eredmények alapján könnyen detektálhatóvá válik, milyen mozgásszervi elváltozások jellemzik a felmért dolgozókat és ennek megfelelően, célzott progresszív tréninget lehet szervezni akár munkahelyi körülmények között vagy megtanítani otthon végezhető gyakorlatokat.

A WP5 keretében nemzetközi szakfolyóiratokban megjelent közlemények (IF: a közlő folyóiratok impakt faktora)

1. Bácsné Bába, É., Ráthonyi, G., Müller, A., Ráthonyi-Odor, K., Balogh, P., Ádány, R., Bács, Z. (2020): Physical Activity of the Population of the Most Obese Country in Europe, Hungary. FRONTIERS IN PUBLIC HEALTH 8 pp. 1-8. , 8 p. (2020)
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2020.00203/full>
IF:2,125
2. Bácsné-Bába, É., Ráthonyi, G., Pfau, Ch., Müller, A., Szabados, Gy. N., Harangi-Rákos, M. (2021): Sustainability -Sport-Physical Activity. INTERNATIONAL JOURNAL OF ENVIRONMENTAL RESEARCH AND PUBLIC HEALTH 18 : 4 p. 1455 (2021)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7913963/>

IF:2,849

3. Lengyel, A., Kovács, S., Müller, A., Lóránt, D., Szőke, Sz., Bácsné Bába, É. (2019): Sustainability and Subjective Well-Being: How Students Weigh Dimensions. SUSTAINABILITY 11 : 23 Paper: 6627 (2019)

IF:2,576

4. Müller A., Ráthonyi G., Bíró M., Ráthonyi-Ódor K., Bács Z., Ács P., Hegyi G., Bácsné Bába É. (2018): The effect of complex climate therapy on rehabilitation results of elderly asthmatic and chronic obstructive airways disease (COPD) patients. EUROPEAN JOURNAL OF INTEGRATIVE MEDICINE 20 pp. 106-114. , 9 p. (2018)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876382018301719?via%3Dihub>

IF:0,974

5. Müller A., Bendíková E., Herpainé Lakó J., Bácsné Bába É., Łubkowska W., Mroczek B. (2019): Survey of regular physical activity and socioeconomic status in Hungarian preschool children. FAMILY MEDICINE AND PRIMARY CARE REVIEW 21:3 pp. 237-242., 6 p. (2019) **IF:0,34**

<file:///C:/Users/user/AppData/Local/Temp/06%20FM&PCR%203%2019%20-%2006%20-%20Muller,%20Lubkowska%20-%20Survey.pdf>

6. Takács V. L.; Bubnó K.; Ráthonyi G.; Bácsné Bába É.; Szilágyi R (2020).: "Data Warehouse Hybrid Modeling Methodology" DATA SCIENCE JOURNAL 19;38 pp. 1-23.

<https://datascience.codata.org/articles/10.5334/dsj-2020-038/>

IF:0,85

7. Devita, S.; Müller, A. (2020): Association of Physical Activity (Sport) and Quality of Life: A Literature Review. GEOSPORT FOR SOCIETY 12: 1 pp. 44-52. , 9 p. (2020).

8. Csuhaí É., Nagy A., Váradi Zs., Balajti I.: Functional Analysis of the Spine with the Idiag SpinalMouse System among Sedentary Workers Affected by Non-Specific Low Back Pain. Int. J. Environ. Res. Public Health 2020, 17(24), 9259

<https://www.mdpi.com/1660-4601/17/24/9259>

IF: 2.849

A WP5 keretében hazai szakfolyóiratokban megjelent közlemények

- Müller, A.; Balatoni, I., Csernoch, L., Bács, Z.; Bíró, M., Bendíková, E., Pesti, A.; Bácsné Bába, É. (2018): Asztmás betegek életminőségének változása komplex rehabilitációs kezelés után = Quality of life of asthmatic patients after complex rehabilitation treatment. ORVOSI HETILAP 159: 27 pp. 1103-1112. , 10 p. (2018) (**IF: 0,417**)
- Kinczel A., Bácsné Bába É., Molnár A., Laoues-Czibalmos N., Müller A. (2021): A magyar fiatal felnőttek sportolási szokásai és a sport motivációjuk alakulása. Acta Carolus Robertus. 2021. 11. évf. 1. szám
- Pfau Ch., Kanyó K. (2020): A mentális egészség és a szabadidősport kapcsolata. KÜLÖNLEGES BÁNÁSMÓD 6 : 4 pp. 29-40. , 12 p. (2020)
- Bartha É. J., Bácsné Bába É. (2019): Sportlétesítmény-választást befolyásoló legfőbb szempontok vizsgálata a fitnessz szolgáltatást igénybe vevő férfiak és nők körében. TAYLOR GAZDÁLKODÁS-ÉS SZERVEZÉSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT 2019/1. szám (No. 35)5, pp. 5-14.

5. Bartha, É., Müller, A., Bácsné Bába, É. (2018): A fitness fogyasztók sportlétesítmény-választását befolyásoló legfőbb szempontok alakulása életkor szerint. SELYE E-STUDIES. 9 (1), 4-12, 2018.
6. Bartha Éva J., Bácsné Bába É. (2018): Fogyasztói motivációs vizsgálatok fitness szolgáltatást igénybe vevők körében. INTERNATIONAL JOURNAL OF ENGINEERING AND MANAGEMENT SCIENCES (IJEMS) Vol. 3. (2018). No. 4 pp. 442-453.
7. Bácsné Bába É., Szabados Gy. N., Madarász T. (2017): Munkavállalók fizikai állapot felmérésének tapasztalatai a kkv szektorban. TAYLOR: GAZDÁLKODÁS ÉS SZERVEZÉSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT: A VIRTUÁLIS INTÉZET KÖZÉP-EURÓPA KUTATÁSÁRA KÖZLEMÉNYEI IX.2 (28)) pp. 179-187. (2017)
8. Ráthonyi-Odor K., Földesi B., Ráthonyi G., Urbánné Katona M. (2016): A sport és a vállalatok társadalmi felelősségvállalásának (CSR) kapcsolata, értékelése hallgatói vélemények alapján. MAGYAR SPORTTUDOMÁNYI SZEMLE 684) pp. 29-34. (2016)
9. Veres-Balajti I, Molics B (2017): A praxisközösségi működés tapasztalatai gyógytornász szemszögéből. NÉPEGÉSZSÉGÜGY 951) pp. 41-46. (2017)
10. Veres-Balajti I., Váradi Zs., Berki K., Molics B. (2020): A gyógytorna-fizioterápia helye és helyzete az alapellátásban, első tapasztalatok a praxisközösségi munka lehetőségeiről. Fizioterápia, 2020, 4. pp. 3-7.
11. Csuha É. A., Nagy A. Cs., Váradi Zs., Veres-Balajti I. (2020): Ülőmunkát végző munkavállalók testtartás és gerinc mobilitásának vizsgálata bőrfelszíni – mérőműszerrel. Fizioterápia, 2020, 4. pp. 20-27.

A WP5 keretében tudományos fokozatot szereztek:

Bartha Éva Judit: A csoportos edzés, mint fitness-szolgáltatás keresleti és kínálati elemzése.
Témavezető: Prof. Dr. Bácsné Dr. Bába Éva.

A WP5 kutatói által elért eredmények összefoglalása

NEMZETKÖZI FOLYÓIRATBAN MEGJELENT KÖZLEMÉNYEK	8
FOLYÓIRATOK ÖSSZESÍTETT IMPAKT FAKTORA	12,563
HAZAI FOLYÓIRATOKBAN MEGJELENT KÖZLEMÉNYEK	11
PhD FOKOZATOT SZERZETT HALLGATÓK	1

WP6**KUTATÁSI EREDMÉNYEK TRANSZLÁCIÓJA AZ EGÉSZSÉGÜGYI SZAKPOLITIKÁBA ÉS TÁRSADALOMPOLITIKÁBA****(Munkacsomag vezető: Dr. Bíró Klára)****Alprojektek**

WP 6.1 Az egészségügyi menedzsment feladatai a betegségek megelőzésében (Dr. Bíró Klára, Debreceni Egyetem, Népegészségügyi Kar, Egészségügyi Menedzsment és Minőségirányítási Tanszék)

WP 6.2 Az egészségügyi ellátás méltánytalan egyenlőtlenségeinek azonosítása, a háttérben húzódó okok feltárása és mérséklésének lehetőségei a kutatási eredmények translációjának eszköztárával (2016-2019)

A 2-es típusú diabétesz okozta betegségteher vizsgálata: szcenárió elemzés (2019-2021) (Dr. Varga Orsolya, Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Népegészség- és Járványtani Intézet)

WP6 A kutatás célja

Az egészségügyi menedzsment számára napjainkban a fő kihívást az értékalapú szemléletmód (Gray M.: How to get better value health care. Offox Press, UK, 2011) - az intervenciók hatásosságának költség-hatékonysági szempontokat is figyelembe vevő mérlegelése - meghonosítása jelenti, melyhez elengedhetetlen, hogy a legújabb kutatási eredmények is ezen értékelési rendszer alapján kerüljenek vizsgálatra.

Keith Martin, Zoe Mullan, Richard Horton: Overcoming the research to policy gap (The Lancet Global Health 2019; 7: S1–2.) című közleményében rámutatott arra, hogy „a kutatói közösség lenyűgöző megoldásokat készített az egészségügyi kihívások többségére. Mégis, hogy célravezetőnek lehessen ezeket tekinteni, az ilyen megoldásokat át kell ültetni az egészségpolitikába, de ez ritkán sikeres. A fő kihívás így tehát nem a tudásbéli hiány, hanem a transláció hiánya. Így érthető, hogy a kutatás önmagában nem elegendő. Le kell fordítanunk az egészségpolitika nyelvére és ezáltal kell súlyt adni neki.”

A kutatócsoport célja az egészségügyi menedzsment kutatások eredményének értékalapú vizsgálata, azok leghatékonyabb formáinak és azok alkalmazási keretrendszerének feltárása, és ezek egészségpolitikai translációja.

Közreműködő kutatók a projekt teljes futamideje alatt:

- Dr. Kalasné Dr. Bíró Klára egyetemi docens
- Dr. Dombrádi Viktor tudományos segédmunkatárs
- Dr. Boruzs Klára tanársegéd
- Dr. Bányai Márton Gábor tanársegéd
- Mézes László József Pályázati Központ igazgató

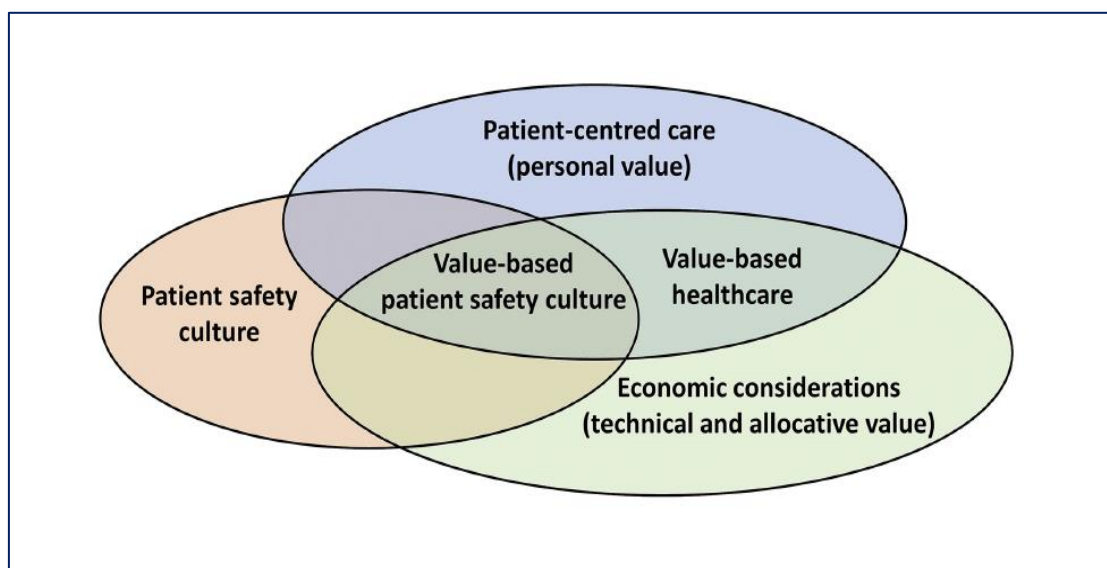
- Kovács Nóra tanársegéd
- Dr. Gesztelyiné Dr. Zsuga Judit egyetemi docens
- Dr. Papp Csaba Sándor DAEFI igazgató
- Dr. Varga Orsolya egyetemi adjunktus
- Nour Mahrouseh PhD hallgató

A WP6 főbb eredményei

A csapatmunka jelentőségével foglalkoztunk az egészségügyben. A csapatmunka jól ismert előnyeinek kívül úgy tűnik, hogy ennek a munkastratégiának a végrehajtása problémás. A munkacsoportokban kialakult konfliktusok, súrlódások, frusztráció befolyásolhatják a csapattagok méltóságát, pszichológiai vagy testi épségét, amelyet általában pszichológiai zaklatásnak, munkahelyi zaklatásnak vagy mobbingnek neveznek a szakirodalomban. A jelenség kimenetele különféle negatív szervezeti válasz lehet. Az egészségügyi ellátás némileg elmarad ebben a szervezeti válaszban, de a szakosodás fokozódásával nagyobb koordinációra van szükség az egészségügyi szakemberek között. Mindemellett a beteg jobban részt kíván venni az őt érintő egészségügyi folyamatban. A kutatások szerint a betegek bevonása a folyamatban és a csoportban végzett munka pozitív hatással van az ellátásának hatékonyságára és a betegek halálzására. Az egészségügyi ellátás egyik kihívása az, hogy a páciens bevonják a csapatmunka folyamatába, mint a csoport egyenrangú tagját, és egyúttal leküzdjék a nehezítő körülményeket, olyan körülmények között, ahol még mindig jelen van a hagyományos, paternalisztikus megközelítés és a betegek sebezhetősége. Kutatásunk eredményeként megvizsgáltuk az egészségügyben fellépő zavaró magatartással foglalkozó szakirodalmat, felmértük a jogszabályi háttérrel, és meghatároztuk a megelőző szabályozó intézkedések példáját annak érdekében, hogy a döntéshozók a szabályok megalkotásával hatékonyabbá tehessek az ellátás folyamatát (1). Az eredmények alapján folytattuk kutatási témánkat és célunk volt feltérképezni az orvos (egészségügyi dolgozó) és a beteg közötti kapcsolat során a kommunikáció jelentőségét, tájékoztatás módjának fontosságát, ezzel kapcsolatos elvárásait (preferenciáit) elsősorban a betegeknek, illetve hatását az együttműködési hajlandóságra egy új vagy újszerű diagnosztikai vizsgálat esetén, valamint felmérni, hogy a Visegrádi országok állampolgárainak a hozzáállása között van-e szignifikáns különbség. Összesen 4000 állampolgárt kérdeztünk meg Magyarországról, Szlovákiából, a Cseh Köztársaságból és Lengyelországból. A felhasznált kérdőívet Edward Krupat, a Harvard Medical School munkatársa készítette és hagyta jóvá. Összehasonlító statisztikákat használtunk a négy nemzet lehetséges különbségeinek feltárására. Eredményeink alapján jelentős különbség nem fedezhető fel a négy ország állampolgárainak preferenciájában, a nemzetiség nem meghatározó, sokkal inkább a kor, nem és iskolai végzettség. Nemzetközi összehasonlításban a lényegi különbség abban fedezhető fel, hogy a cseh, lengyel, szlovák és magyar emberek kevésbé várnak el betegközpontú kommunikációt az orvosaitól, mint az Egyesült Államok, illetve a nyugat-európai országok lakosai. Mindez pedig arra mutat rá, hogy a betegközpontú kommunikációra vonatkozó külföldi modellek hazai implementációjánál e különbségekre figyelemmel kell lenni (2).

Számos kutatás kimutatta korábbi vizsgálatokban a kórházak akkreditációjának különféle előnyeit. Ezek közül azonban egyik sem vizsgálta az általános feltételek meglétét az akkreditáció megtörténte előtt. A tanulmányunk célja a kórház különféle jellemző

paramétereinek vizsgálata volt annak függvényében, hogy az akkreditációs programhoz való csatlakozás ezeket befolyásolta-e. Az elemzés 44 állami általános kórházat érintett, amelyek közül 14 csatlakozott egy újonnan kidolgozott akkreditációs program előkészítő projektjéhez. Megállapításaink szerint az akkreditációs program előkészítő projektjéhez csatlakozó általános kórházak a vizsgált hat tevékenység (Minőségmenedzsment, Beteg tájékoztatás és beteg azonosítás, Szakmai tevékenységek szabályozása, Biztonságos sebészet, Decubitus prevenció, Infekciókontroll) közül négyben jobban teljesítettek, a minőségmenedzsment vezetője jobb véleménnyel volt a minőségmenedzsment hasznosságáról, és mind az ágyanként számolt adósság, mind az elbocsátott betegre jutó adósság alacsonyabb volt, mint azon kórházak esetében, akik nem csatlakoztak. A két csoport között azonban nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget a vizsgált eredmények egyikében sem. Az eredmények arra utalnak, hogy az akkreditációs programra pályázó kórházak jellemzőikben nem térnek el jelentősen azoktól, amelyek nem jelentkezték. Ez azt jelenti, hogy amennyiben a jövőben az akkreditált kórházak jobb eredményeket tudnak elérni ezen mutatók tekintetében, mint a többi kórház, akkor a javulás kizárólag az akkreditáció eredményének lesz tekinthető (3). Ugyanúgy, mint a nemkívánatos események azonnali bejelentése és / vagy a hibákból való tanulás fontosságának megértése a betegbiztonsági kultúra szerves részét kell, hogy képezze a betegek részvétele a döntéshozatalban. Az érték alapú egészségügy három aspektusának integrálása a betegbiztonsági kultúrába segíthet kezelni ezt a tényezőt, és ezáltal javítani a páciensek tapasztalatait, valamint a releváns biztonsági és klinikai eredményeket, egyúttal a véges egészségügyi erőforrások optimális elosztását is (1. ábra) (4).

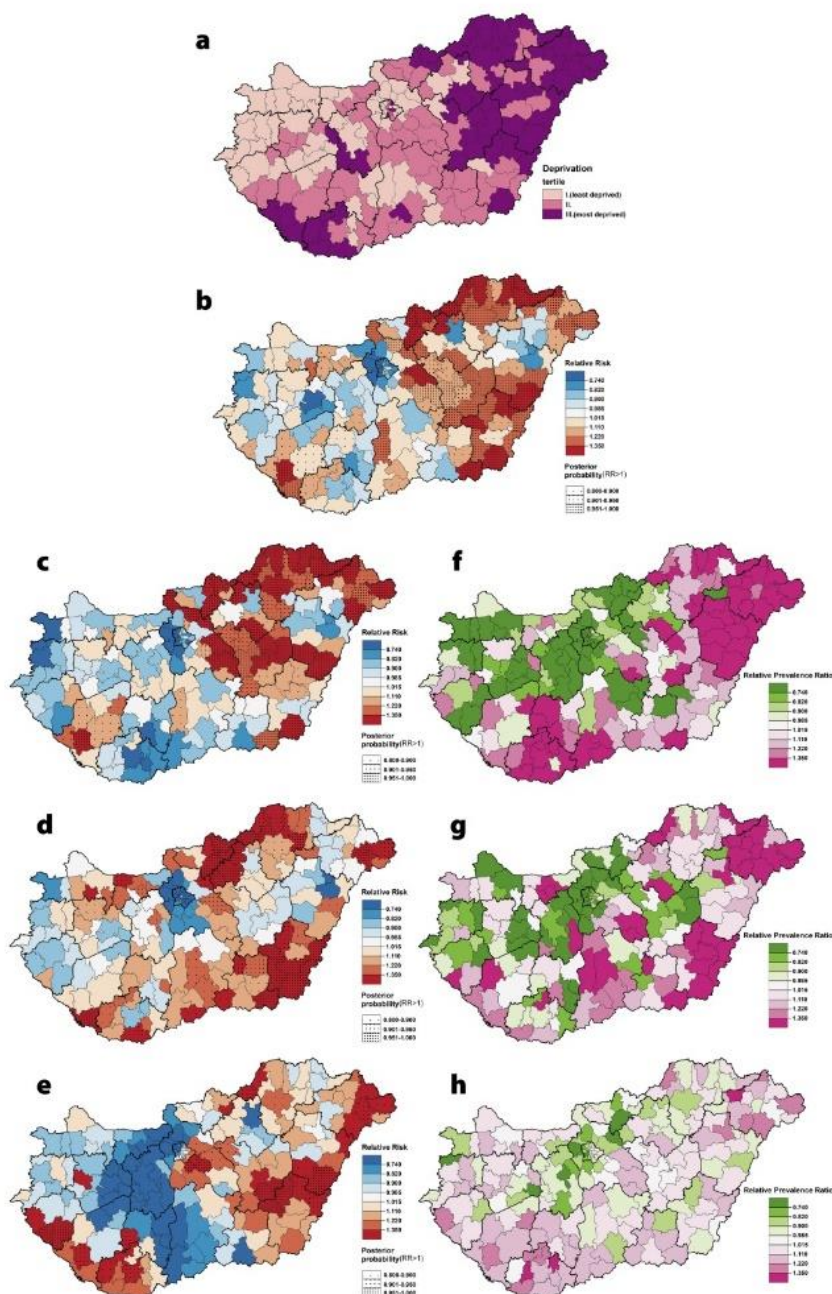


1. ábra. A betegbiztonsági kultúra tágabb értelmezése a betegellátás és a gazdasági megfontolások tükrében

Forrás: Dombradi V et al. Journal of Health Organization and Management. 2021.

Az Európai Unió régi és új tagállamai közötti várható élettartam-különbség a legerősebben a szív- és érrendszeri betegségek (CVD) által okozott korai halálozás magas arányával függ össze. A különbség hátterének további megismerése érdekében a szocioökonómiai állapot (SES) és a

CVD mortalitás, a morbiditás és az antihipertenzív gyógyszerek alkalmazásának kapcsolatát vizsgáltuk meg Magyarországon, ahol rendkívül magas a korai CVD mortalitás relatív kockázata. Vizsgálatunk során kockázatelemzést végeztünk a SES és CVD terhelés (mortalitás és morbiditás), valamint a SES és az antihipertenzív gyógyszerek felírás/kiváltás összefüggésének elemzésére tercilisenként (2. ábra).



2. ábra: A depriváció (a), a keringési rendszer betegségei (b) a krónikus iszkémiás szívbetegség (c) a cerebrovaszkuláris betegségek (d) és a hipertónia betegségek (e) által okozott korai halálozás térbeli eloszlása Magyarországon 2012-ben. A krónikus iszkémiás szívbetegség (f) a cerebrovaszkuláris betegségek (g) és a hipertónia betegségek (h) gyakorisága Magyarországon a 35-64 évesek körében 2011-2013-as adatok alapján.

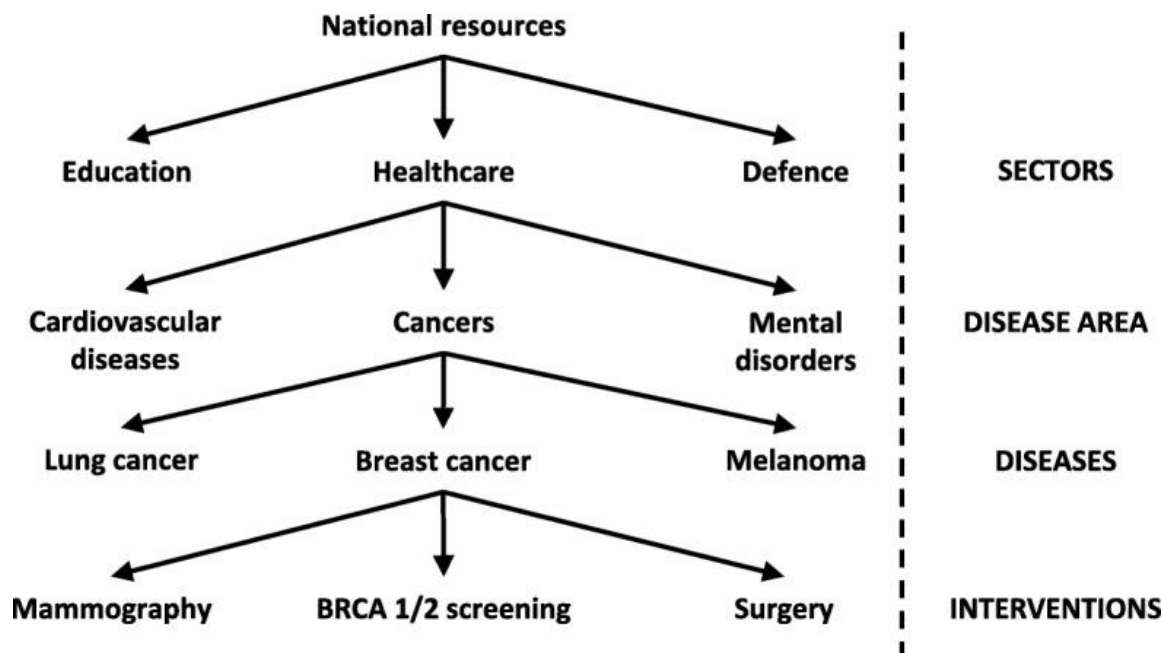
Forrás: Boruzs K et al Frontiers in Pharmacology 2018; 9:839

A CVD-k idő előtti halálozása által okozott túlzott kockázatok szoros összefüggést mutattak a nélkülözéssel. A betegségekhez kapcsolódó prevalenciaértékek megoszlását hasonlóan találtuk, de a legelmaradottabb térségekben, ahol a krónikus ischaemiás szívbetegségek és az agyi érrendszeri betegségek prevalenciáját 30 és 20% -kal magasabbnak találták az országos átlagnál, a hipertónia prevalenciája csupán 4% -kal haladta meg az országos átlagot. Lineáris összefüggést mutattak a felírások/kiváltások és a társadalmi-gazdasági szempontból hátrányos helyzet relatív gyakorisága között a legtöbb antihipertenzív gyógyszer esetében, kivéve az angiotenzin receptor blokkolókat. A magas vérnyomás intenzívebb szűrésére tettünk javaslatot az egészségpolitikai döntéshozóknak a CVD-k kontrolljának javítása érdekében a magas betegségteherrel sújtott országokban (5).

A kardiovaszkuláris betegségekhez kapcsolódó preventív gyógyszerhasználat megismerése érdekében célunk volt, hogy validáljuk a koleszterinszint-csökkentő gyógyszerekre vonatkozó ismereteket/hiedelmeket vizsgáló kérdőívet - (BMQ) magyar, szlovák, cseh és lengyel nyelvre, és megbízhatóságukat statisztikai módszerekkel teszteljük. Erre a célra Cronbach alfa-, megerősítő és feltáró faktoranalíziseit végeztük. Az elemzésben 235 cseh, 205 magyar, 200 lengyel és 200 szlovák válaszadó vett részt, akik mind koleszterinszint-csökkentő gyógyszereket szedtek. Az angolról a célnyelvekre történő fordításokat mindig két független fordító végezte. Az érvényesítési folyamat részeként ezeket a fordításokat teszteltettük, és a szükséges módosítások után egy harmadik fordító lefordította őket angol nyelvre. A kérdőív készítőjének jóváhagyását követően országos felméréseket végeztünk mind a négy országban. A megerősítő faktoranalízis eredménye kivételesen jó volt a cseh és a szlovák fordítás szempontjából, míg a lengyel és a magyar fordítás marginálisan túllépte az előre meghatározott küszöbértékeket. Egyetlen lengyel kérdés kivételével a feltáró faktoranalízis eredményeit elfogadhatónak tekintettük. Megállapítottuk, hogy a BMQ-Specific fordított változatai megbízható és érvényes eszközök a betegek gyógyszerrel kapcsolatos meggyőződésének felmérésére, különösen a koleszterinszint-csökkentő gyógyszert szedő betegek körében a gyógyszerek szedésének betartása vonatkozásában. A négy ország összehasonlítása ezzel a kérdőívvel már lehetségessé vált (6). A koleszterinszint csökkentésére irányuló-terápiákra vonatkozó irányelvek személyre szabottabb kockázatértékeléseket és új koleszterinszint-csökkentő gyógyszereket javasolnak azok számára, akik esetében a legnagyobb a szív- és érrendszeri betegség kockázata. A gyógyszerektől való félelem és a bizalom hiánya miatt történő gyógyszer szedési előírások be nem tartása megakadályozza a kedvező egészségügyi eredmények elérését. Vizsgálatunk célja volt a lipidcsökkentő gyógyszerek szükségességével és aggályaival kapcsolatos vélekedések lehetséges eltéréseinek vizsgálata a visegrádi csoport országaiban. A Rob Horne professzor által kifejlesztett, a gyógyszerek szedésével kapcsolatos kérdőívet (BMQ Specifikus) használtuk kutatásunk során. Eredményeink azt mutatták, hogy a magyar résztvevők meggyőződése a koleszterinszint-csökkentő gyógyszerek szükségességében lényegesen alacsonyabb volt a szlovák ($P = 0,001$), a cseh ($P = 0,037$) és a lengyel ($P < 0,001$) résztvevőkhöz képest, ugyanakkor a cseh és a szlovák válasz között nem volt különbség ($P = 0,154$). A cseh ($P < 0,001$) és a szlovák ($P = 0,006$) válaszadók meggyőződése a szükségszerűségről alacsonyabb volt, mint a lengyeleknél. Ami az aggályokat illeti, az egyetlen szignifikáns különbség a cseh és a lengyel válaszadók között volt megfigyelhető ($P = 0,011$). Míg az előnyökről (szükségszerűségről) való meggyőződés a legelterjedtebb a lengyel résztvevők körében - kivéve a cseh válaszokat - a visegrádi csoport

országi nem különböznek jelentősen a kezeléstől való félelemmel kapcsolatos meggyőződésük tekintetében (7).

A projektben végzett kutatásaink kezdetén azzal szembesültünk Muir Gray professzor úrral, hogy a népesség alapú prevenciók módszerei korlátozott sikere és a genomiai szűrés fejlődése miatt a népegészségügyi szakemberek és az egészségpolitikai döntéshozók egyre inkább érdeklődnek az egyénre szabott megelőzési stratégiák iránt, de ezen a területen alkalmazott terminológia azonban továbbra sem egyértelmű és így félreértéseket okozhat. Így kutatásunk során a leggyakrabban használt terminológiákat határoztuk meg. Definíciókat csak a precíziós prevencióra találtunk a szakirodalomban, de az individualizált vagy a személyre szabott megelőzésre nem. Így áttekintve a szakirodalmat a PRECeDI project eredményeit és a véleményalkotó szakemberek leírásait meghatároztuk és keretbe foglaltuk az egyes terminológiákat. Ezen meghatározások szerint az individualizált prevenció a prevenció minden típusából áll, amely egyéni alapú; a személyre szabott megelőzés az -omikus szűrés legalább egy formájából is áll; a precíziós prevenció továbbá pszichológiai, viselkedési és társadalmi-gazdasági adatokat tartalmaz minden egyes betegre vonatkozóan. E három kulcsfontosságú fogalom meghatározásával az egyéni alapú megelőzés különböző típusaihoz mind a kutatóknak, mind az egészségpolitikai döntéshozóknak lehetővé vált a közös nyelv használata. (8) A genetikai szűrés speciális kihívásokkal jár, ami megnehezíti annak széles körű megvalósítását. Ha a genetikai szűrésbe történő befektetés költségeit, hasznát és kompromisszumát nem értékeljük megfelelően, fennáll annak a veszélye, hogy véges egészségügyi forrásokat pazarlunk el, és elkerülhető kárt okozunk.



3. ábra: Az allokációs érték szemléltetése a Hármas értékű betegellátás alapelvein belül. A nyilak az erőforrások elosztását jelentik alacsonyabb szintek felé.

Forrás: Dombradi V et al. BMC Health Services Research 2019; 19(1):823

Ha az egészségügyi szakemberek - beleértve a döntéshozókat, a finanszírozókat és a szolgáltatókat - be akarják vonni a genetikai szűrést az egészségügyi ellátások körébe miközben minimalizálják a veszteséget, és maximalizálják az előnyöket, úgy, hogy figyelembe veszik a betegek számára fontos eredményeket, a hármas érték (allokációs, technikai és személyes érték) elveinek felhasználásával segíteni tudunk értékelni a nehéz döntéseket és a kompromisszumokat. Az allokációs érték a korlátozott egészségügyi források optimális elosztására összpontosít, hogy maximalizálja az egész népesség egészségügyi előnyeit, és elszámolja az ellátás összes költségét is (3. ábra) A technikai érték biztosítja, hogy bármely adott körülmény esetén a megfelelő beavatkozást a megfelelő módon válasszák ki és teljesítsék. Ilyen módszer lehet pl. ACCE, HTA, valamint Wilson és Jungner szűrési kritériumok vizsgálata. A személyes érték magában foglalja a preferenciákon alapuló, tájékozott döntéshozatalt annak biztosítása érdekében, hogy a betegeket tájékoztassák a választásuk előnyeiről és ártalmairól, valamint hogy biztosítsák, hogy értékeik és preferenciáik alapján döntsenek. A hármasértékű elvek használata segítheti az egészségügyi szakembereket a döntések meghozatalában, amikor azt vizsgálják, hogy a krónikus betegségek genetikai szűrése milyen szerepet játszhat a betegek és a lakosság egészségének javításában. (9) Korábbi tanulmányok különféle tényezőket vizsgáltak, amelyek meghatározhatják a genetikai tesztelést fontoló polgárok hozzáállását. Egyikük sem vizsgálta azonban, hogy ezek a hozzáállások hogyan különbözhetnek a visegrádi országok között.

Ebben a keresztmetszeti tanulmányban egy holland kutatók által kidolgozott kérdőívet fordítottunk le, validáltunk és használtunk fel Magyarországon, Szlovákiában, Csehországban és Lengyelországban. Minden országban 1000 felnőtt állampolgárt kérdeztünk meg a genetikai tesztekkel, a genetikai determinizmussal, végül a genetikai tesztek elérhetőségével és felhasználásával kapcsolatos személyes előnyök témáiról. A magyar állampolgárok véleménye volt a legpozitívabb a genetikai tesztelés személyes előnyeiről, amelyet a cseh, a szlovák és a lengyel követett. Minden különbség szignifikáns volt ebben a tekintetben. A genetikai determinizmust figyelembe véve a szlovák állampolgárok a magyarokhoz képest lényegesen határozottabban hittek a tőlük független tényezők szerepében. A genetikai tesztek elérhetőségének és használatának témájában a négy ország közül a magyar állampolgárok voltak a legelfogadóbbak, őket a cseh állampolgárok követték. Ezen a területen a lengyel és a szlovák válaszok nem különböztek szignifikánsan egymástól. Jelentős különbségeket figyeltünk meg akkor is, ha különféle zavaró hatásokat vettünk figyelembe. Mivel ezeknek az eltéréseknek a mögöttes okai nem ismertek, a jövőbeli tanulmányoknak ezt a kérdést érdemes megvizsgálniuk a négy ország viszonylatában. (10)

Az eredmények hasznosítási lehetőségei népegészségügyi/szakpolitikai/társadalompolitikai szinten

- A csapatmunka vizsgálatával az egészségügyben meghatároztuk a zavaró magatartásokat megelőző szabályozó intézkedéseket annak érdekében, hogy a döntéshozók a szabályok megalkotásával hatékonyabbá tehesék az ellátás folyamatát.
- Meghatároztuk és keretbe foglaltuk az egyéni alapú megelőzés különböző típusaihoz tartozó terminológiákat mind a kutatóknak, mind az egészségpolitikai döntéshozóknak lehetővé téve a közös nyelv használatát.

- A magas vérnyomás intenzívebb szűrésére tettünk javaslatot az egészségpolitikai döntéshozóknak a CVD-k kontrolljának javítása érdekében a magas betegségteher sújtott országokban.
- Felhívtuk a szakpolitika figyelmét a kórházi minőségirányítási akkreditáció fontosságára a kutatási eredményeinkkel.
- Bemutattuk, hogy a hármasszintű elvek használata segítheti az egészségügyi szakembereket a döntések meghozatalában, amikor azt vizsgálják, hogy a krónikus betegségek genetikai szűrése milyen szerepet játszhat a betegek és a lakosság egészségének javításában.
- Összehasonlítottuk a Visegrádi országokban a lakosságnak a genetikai tesztekkel, a genetikai determinizmussal, végül a genetikai tesztek elérhetőségével és felhasználásával kapcsolatos személyes véleményét, lehetővé téve a szakpolitika számára a célzott intézkedéseket.
- A BMQ-Specific kérdőívet validáltattuk a V4 országokra, így lehetővé vált a hatékony prevenció intézkedések érdekében a betegek gyógyszerrel kapcsolatos meggyőződésének felmérése, különösen a koleszterinszint-csökkentő gyógyszert szedő betegek esetében a gyógyszerek szedésének betartására vonatkozóan.
- Feltérképeztük a Visegrádi országokban az orvos (egészségügyi dolgozó) és a beteg közötti kapcsolat során a kommunikáció jelentőségét, tájékoztatás módjának fontosságát, ezzel kapcsolatos elvárásokat (preferenciákat), lehetőséget adva a szakpolitikai döntéshozók számára a hatékony beavatkozásokra. A mind a négy nyelven elsőként validált kérdőív az utánkövetés szempontjából is jelentőséggel bír és hivatkozási alap lehet a preferenciák jövőbeni alakulását elemző kutatók számára a V4 országokban, hiszen a nemzetközi eredményekkel és tendenciákkal összehasonlítható módon vizsgálhatják az ellátás minősége szempontjából kiemelkedő fontosságú kérdéseket.
- A koleszterinszint csökkentésére irányuló gyógyszerektől való félelem és a bizalom hiánya miatt történő gyógyszeresedési előírások be nem tartása megakadályozza a hatásosabb egészségügyi eredmények elérését, csökkentve ezzel a népegészségügyi szempontból lényeges prevenció gyakorlat hatékonyságát. Megvizsgáltuk a lipidcsökkentő gyógyszerek szükségességével és aggyaival kapcsolatos vélekedéseket, illetve azok eltéréseit a visegrádi csoport országában.

Idézett közlemények

(a WP6 munkacsoport kutatói közreműködésével megjelent közlemények)

1. Bányai G, Bíró K.: Challenges and benefits of working in teams – Interpersonal interactions in health care. *International Journal of Engineering and Management Sciences* 2017; 2(3):11-19
2. Bányai G, Dombrádi V, Katona C, Boruzs K, Dezső g, Nagy A, Bíró K, Preference for patient-centered communication among the citizens of the Visegrad countries, *Patient Education and Counseling*,
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0738399121002433?via%3Dihub>
3. Dombrádi V, Margitai B, Dózsa Cs, Bárdos-Csenter O.K, Sándor J, Gáll T, Gődény S.: Investigation of the conditions affecting the joining of Hungarian hospitals to an accreditation programme: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2018; 8(2):e019232.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5829870/>

4. Dombrádi V, Bíró K, Guenther; J, Muir G, Anant J.: Broadening the concept of patient safety culture through value-based healthcare. *Journal of Health Organization and Management*. ISSN: 1477-7266 Publication date: 2 March 2021
<https://www.emerald.com/insight/content/doi/10.1108/JHOM-07-2020-0287/full/html#loginreload>
5. Boruzs K, Juhász A, Nagy Cs, Szabó Z, Bíró K, Ádány R.: High inequalities associated with socioeconomic deprivation in cardiovascular disease burden and antihypertensive medication in Hungary. *Frontiers in Pharmacology* 2018; 9:839
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6085562/>
6. Boruzs K, Dombrádi V, Sándor J, Bányai G, Horne R, Bíró K, Nagy A.: Cross-Cultural Adaptation and Lingual Validation of the Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ)-Specific for Cholesterol Lowering Drugs in the Visegrad Countries. *International Journal of Environmental Research and Public Health Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, 17, 7616; doi:10.3390/ijerph17207616
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7590146/>
7. Boruzs K, Fekete Z, Dombrádi V, Bányai G, Nagy A, Horne R and Bíró K(2021) Differences in Beliefs About Cholesterol-Lowering Medications Among the Visegrad Group Countries: A Cross-Sectional Study. *Front. Public Health* 9:645043. doi: 10.3389/fpubh.2021.645043
[fpubh-09-645043.pdf](https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2021.645043/pdf)
8. Bíró K, Dombrádi V, Jani A, Boruzs K, Gray M.: Creating a common language: defining individualized, personalized and precision prevention in public health. *Journal of Public Health (Oxford, England)* 2018; 40(4):e552-e559
<https://academic.oup.com/jpubhealth/article/40/4/e552/4979516>
9. Dombrádi V, Pitini E, van El C.G, Jani A, Cornel M, Villari P, Gray M, Bíró K.: Value-based genomic screening: exploring genomic screening for chronic diseases using triple value principles. *BMC Health Services Research* 2019; 19(1):823
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6849239/>
10. Bíró K, Dombrádi V, Fekete Z, Bányai G, Boruzs K, Nagy A, Ádány R.: Investigating the knowledge of and public attitudes towards genetic testing within the Visegrad countries: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. (2020)20:1380
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7488256/>

A WP6 keretében nemzetközi szakfolyóiratokban megjelent közlemények (IF: a közlő folyóiratok impakt faktora)

1. Bányai G, Bíró K.: Challenges and benefits of working in teams – Interpersonal interactions in health care. *International Journal of Engineering and Management Sciences* 2017; 2(3):11-19.
2. Papp Cs, Pák K, Erdei T, Juhász B, Seres I, Szentpéteri A, Szilasi M, Gesztelyi R, Zsuga J.: Alteration of the irisin–brain-derived neurotrophic factor axis contributes to disturbance of mood in COPD patients. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2017; 12:2023-2033.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5511021/pdf/copd-12-2023.pdf>

IF: 2,772

3. Bíró K, Dombrádi V, Jani A, Boruzs K, Gray M.: Creating a common language: defining individualized, personalized and precision prevention in public health. *Journal of Public Health* (Oxford, England) 2018; 40(4):e552-e559.
<https://academic.oup.com/jpubhealth/article/40/4/e552/4979516>
IF: 1,648
 4. Zsuga J, More C.E, Erdei T, Papp Cs, Harsanyi Sz, Gesztelyi R.: Blind Spot for Sedentarism: Redefining the Disease of Physical Inactivity in View of Circadian System and the Irisin/BDNF Axis. *Frontiers in Neurology* 2018; 9:818
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6176117/pdf/fneur-09-00818.pdf>
IF: 2,635
 5. Dombrádi V, Margitai B, Dózsa Cs, Bárdos-Csenteri O.K, Sándor J, Gáll T, Gődény S.: Investigation of the conditions affecting the joining of Hungarian hospitals to an accreditation programme: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2018; 8(2):e019232.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5829870/>
IF: 2,376
 6. Boruzs K, Juhász A, Nagy Cs, Szabó Z, Bíró K, Ádány R.: High inequalities associated with socioeconomic deprivation in cardiovascular disease burden and antihypertensive medication in Hungary. *Frontiers in Pharmacology* 2018; 9:839.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6085562/>
IF: 3,845
 7. Dombrádi V, Pitini E, van El C.G, Jani A, Cornel M, Villari P, Gray M, Bíró K.: Value-based genomic screening: exploring genomic screening for chronic diseases using triple value principles. *BMC Health Services Research* 2019; 19(1):823.
<https://www.emerald.com/insight/content/doi/10.1108/JHOM-07-2020-0287/full/html#loginreload>
IF: 1,987
 8. Bíró K, Dombrádi V, Fekete Z, Bányai G, Boruzs K, Nagy A, Ádány R.: Investigating the knowledge of and public attitudes towards genetic testing within the Visegrad countries: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. (2020)20:1380.
<https://academic.oup.com/jpubhealth/article/40/4/e552/4979516>
IF: 2,690
 9. Boruzs K, Dombrádi V, Sándor J, Bányai G, Horne R, Bíró K, Nagy A.: Cross-Cultural Adaptation and Lingual Validation of the Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ)-Specific for Cholesterol Lowering Drugs in the Visegrad Countries. *International Journal of Environmental Research and Public Health* Int. J. Environ. Res. Public Health 2020, 17, 7616; doi:10.3390/ijerph17207616
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7590146/>
IF: 2,849
 10. Njuguna DW, Mahrouseh N, Onisoyonivosekume D, Varga O.: National Policies to Prevent and Manage Cervical Cancer in East African Countries: A Policy Mapping Analysis. *Cancers* (Basel) 2020; 12(6):E1520.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7352307/pdf/cancers-12-01520.pdf>
IF: 6,126
-

11. Dombrádi V.; Bíró K.; Jonitz M.; Gray M.; Jani A.: Broadening the concept of patient safety culture through value-based healthcare. *Journal of Health Organization and Management*. ISSN: 1477-7266 Publication date: 2 March 2021
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6849239/>
IF: 1,054
12. Boruzs K, Fekete Z, Dombrádi V, Bányai G, Nagy A, Horne R and Bíró K (2021) Differences in Beliefs About Cholesterol-Lowering Medications Among the Visegrad Group Countries: A Cross-Sectional Study. *Front. Public Health* 9:645043. doi: 10.3389/fpubh.2021.645043.
[fpubh-09-645043.pdf](https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2021.645043/pdf)
IF: 2,483
13. Bányai G, Dombrádi V, Katona C, Boruzs K, Dezső G, Nagy A, Bíró K.: Preference for patient-centered communication among the citizens of the Visegrad countries, *Patient Education and Counseling*, <https://doi.org/10.1016/j.pec.2021.04.005>
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0738399121002433?via%3Dihub>
IF: 2,607

A WP6 keretében hazai szakfolyóiratokban megjelent közlemények

1. Boruzs K, Juhász A, Nagy Cs, Ádány R, Bíró K.: A sztatin használat és társadalmi-gazdasági státusz kapcsolata Magyarországon. *Népegészségügy* 2018; 96(1):59-68.
2. Hemaïd N, Dombrádi V, Gáll T, Nagy A, Bányai G, Bíró K.: A betegbiztonsági kultúra felmérése és elemzése a Debreceni Egyetem Klinikai Központjában. *IME – Interdiszciplináris Magyar Egészségügy* 2019; 18(5):19-22.
3. Dombrádi V, Bíró K.: Beszámoló a 2019-es skót egészségügyi minőségügyről és a betegbiztonságról szóló konferenciáról. *IME – Interdiszciplináris Magyar Egészségügy* 2019; 18(6):21-22.
4. Dombrádi V, Czira E, Nagy A, Gáll T, Bíró K.: Az egészségmagatartás összehasonlító vizsgálata orvostanhallgatók és jogáshallgatók körében. *Egészségfejlesztés* 2019; 60(1):6-19.
5. Ádám Sz, Dombrádi V, Mészáros V, Bányai G, Nistor A, Bíró K.: Az Oldenburg Kiegészítő Kérdőív és rövidített változatának összehasonlító elemzése. *Ideggyógyászati Szemle*. 2020;7:07-08. IF: 0,337
6. Dombrádi V, Gődény S, Gáll T, Bíró K.: A 2018-ra vonatkozó országos kórházi felmérés eredményei: tanúsítások, akkreditáció és kiválósági díjak, *IME* 2020

A WP6 keretében tudományos fokozatot szereztek:

1. Dr. Papp Csaba Sándor: The FNDC5/irisin/BDNF axis, as a modulator of reinforcement learning and mood in health and disease.
Témavezető: Dr. Zsuga Judit
2. Dr. Tajti Gábor: A légúti áramlási ellenállás és szérum aszimmetrikus dimetilarginin szint kapcsolata krónikus légúti gyulladással járó kórképekben.
Témavezető: Dr. Zsuga Judit.
3. Boruzs Klára: Statin utilization by different socio-economic groups of Hungary.
Témavezető: Dr. Bíró Klára

4. Dombrádi Viktor: Evaluation of quality models and external evaluation techniques used in Hungarian hospitals.

Témavezető: Dr. Gődény Sándor

A WP6 kutatói által elért eredmények összefoglalása

NEMZETKÖZI FOLYÓIRATBAN MEGJELENT KÖZLEMÉNYEK	13
FOLYÓIRATOK ÖSSZESÍTETT IMPAKT FAKTORA	33,072
HAZAI FOLYÓIRATOKBAN MEGJELENT KÖZLEMÉNYEK	6
PhD FOKOZATOT SZERZETT HALLGATÓK	4

SZÉCHENYI 2020



Európai Unió
Európai Regionális
Fejlesztési Alap



BEFEKTETÉS A JÖVŐBE