Illyés Miklós dr.[1], Lenkey Zsófia dr.[1], Thomas Kahan dr.[2], Pierre Boutouyrie[3], Stéphane Laurent dr.[3], Molnár Ferenc[4], Margus Viigimaa dr.[5], Giuseppe Schillaci dr.[6†], Cziráki Attila dr.[1]

[1]Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Szívgyógyászati Klinika; [2]Karolinska Institutet, Department of Clinical Sciences, Danderyd Hospital, Stockholm, Svédország; [3]Pharmacology Department and INSERM U, Hőpital Européen Georges Pompidou, Párizs, Franciaország; [4]Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Hidrodinamikai Tanszék; [5]Tallinn University of Technology, Technomedicum, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Észtország; [6]Università degli Studi di Perugia, Unità di Medicina Interna, Terni, Olaszország

AZ ARTERIOGRÁFFAL MÉRT AORTA STIFFNESS FÜGGETLEN PREDIKTORA A KARDIOVASZKULÁRIS MORBIDITÁSNAK ÉS AZ ÖSSZHALÁLOZÁSNAK

Munkánk során arra kerestünk választ, hogy az arteriográffal mért PWVao-nak van-e prognosztikus értéke kemény végpontokra nézve.

Anyag és módszer: Összesen 4146, 35-75 év életkorú páciens PWVao-vizsgálatát végeztük el. A megbetegedésekkel (hospitalizációval) kapcsolatos információkat (BNO-kódokat), a gyógykezeléssel és a halálozással kapcsolatos adatokat az OEP biztosította. Az adatfeldolgozás függetlensége és a betegadatok anonimitása érdekében az OEP analizálta az összes adatot, magunk csak a mért artériás stiffnessparamétereket biztosítottuk. A PWVao-t invazívan validált arteriográffal, oszcillometriás módszerrel mértük.

Eredmények: Az átlagos utánkövetési idő 5,5 év volt. Az életkor 53,2 ± 9,2 év, a vérnyomás 136,5 ± 20,1/82,1 ± 11,3 Hgmm, a pulzusszám 69,6 ± 9,9/min, az összkoleszterin 5,5 ± 1,7 mmol/l (átlag ± SD) volt. A betegek 43,6%-a állt antihipertenzív, 8,5%-uk antidiabéteszes kezelés alatt. A páciensek 15,5%-a számolt be dohányzásról. A kombinált végponti események száma: összhalálozás 100, non-fatális miokardiális infarktus 56, a nonfatális stroke 85. A PWVao prognosztikus értéke egyváltozós Cox-analízissel szignifikáns volt. 1 m/s PWVao-emelkedés 49%-kal növelte meg az események hazardját. Többváltozós Cox-elemzéssel a PWVao a végpontokra nézve szignifikáns, önálló prediktornak bizonyult.

Következtetések: Az Arteriograph módszerrel mért PWVao a tradícionális rizikófaktoroktól független prediktora a kardiovaszkuláris morbiditásnak és az összhalálozásnak.

Kulcsszavak: arteriográf, pulzushullám terjedési sebesség, kardiovaszkuláris morbiditás, összhalálozás

The aortic pulse wave velocity measured with arteriograph is an independent predictor for cardiovascular morbidity and all-cause mortality. In our work, we sought an answer to whether PWVao measured by the arteriograph has a prognostic value for hard endpoints.

Materials and method: A total of 4146 patients were studied. Information on morbidity, treatment, and mortality was provided by the OEP. PWVao was measured with an invasively validated Arteriograph.

Results: The mean follow-up time was 5.5 years. Age was 53.2 ± 9.2 years, blood pressure was 136.5 ± 20.1/82.1 ± 11.3 mmHg, and total cholesterol was 5.5 ± 1.7 mmol/L (mean ± SD). 43.6% of patients were on antihypertensive therapy and 8.5% were on antidiabetic therapy. 15.5% of patients reported smoking. Number of combined endpoint events: total mortality 100, non-fatal myocardial infarction 56, non-fatal stroke 85. The prognostic value of PWVao was significant by univariate Cox analysis. A 1 m/s increase in PWVao increased the risk of events by 49%. Using multivariate Cox analysis, PWVao proved to be a significant, independent predictor for endpoints.

Conclusions: PWVao measured by the arteriograph method is a predictor of cardiovascular morbidity and all-cause mortality independent of traditional risk factors.

Keywords: arteriograph, pulse wave velocity, cardiovascular morbidity, all-cause mortality

BEVEZETÉS

Az artériás merevség (stiffness) noninvazív vizsgálata az utóbbi néhány évtized során egyre nagyobb jelentőséget nyert a kardiovaszkuláris rizikóbecslés hatékonyságának növelése terén (1). A növekvő érdeklődés hátterében az áll, hogy a klasszikus rizikófaktorokra alapozott módszerek (SCORE, Framingham Risk Score, Procam, QRisk) számos esetben mutatnak normális vagy intermedier rizikóértéket, miközben a páciensnek magas a kardiovaszkuláris rizikója. Ezt bizonyítja az a tény, hogy a kardiovaszkuláris események többsége normális, vagy közepes kardiovaszkuláris rizikójú csoportból kerül ki az említett score módszerekkel végzett rizikóbecslés alapján (2).

Következésképpen a rizikóbecslés hatásfokának javítása, a magas kardiovaszkuláris rizikójú betegek lehető legnagyobb számban történő felderítése meghatározó jelentőségű a szív- és érrendszeri betegségek prevenciójában.

Az aorta-pulzushullám terjedési sebessége (PWVao) az aortafal rugalmasságának, illetve merevségének (stiffness) markere. A PWVao a klasszikus rizikófaktoroktól független, önálló prognosztikus értékét számos tanulmány bizonyította kardiovaszkuláris morbiditásra, mortalitásra és összhalálozásra nézve, valamint kimutatták major kardiovaszkuláris eseményekre vonatkozó prediktív értékét hipertóniában, diabéteszben, végállapotú vesebetegségben, továbbá idős és átlagos populációkban (1).

Az American Heart Association (AHA) legutóbbi, 2015-ös állásfoglalása célszerűnek tartja az artériás stiffness meghatározását, mivel ez a tradicionális rizikófaktorokon túl addicionális információt nyújt jövőbeli szív- és érrendszeri események előrejelzésében (3).

A PWVao mérésére számos módszer létezik. Az AHA a már említett állásfoglalásában az ún. carotis-femoralis pulzushullám terjedési sebességének (cfPWV) mérését javasolja, mivel számos tanulmány bizonyította ennek a módszernek a prognosztikus hatékonyságát nagy kardiovaszkuláris eseményekre nézve.

A cfPWV-mérés gyakorlati kivitelezése azonban komplikált, időigényes, valamint a mérés megfelelő végrehajtásához gyakorlott szakszemélyzet szükséges (4).

A komplikált, időigényes mérés problémáját oldja meg a magyar arteriográf módszer, amely a PWVao meghatározásához mindössze egy felkarra helyezett vérnyomásmérő-mandzsettát igényel (5). A mérés teljesen automata, nem igényel speciálisan képzett szakszemélyzetet. Gyors, mindössze két percig tart, és végeredményben nem különbözik egy oszcillometriás vérnyomásméréstől. Ismételhetősége és reprodukálhatósága jobb, mint a cfPWV-módszereké. Az AHA ajánlása azonban nem javasolja az ilyen, ún. egypontos PWV-mérési módszereket. Azért, mert szerintük hiányoznak longitudinális kemény kardiovaszkuláris végpontú vizsgálatok az ily módon mért PWVao prognosztikus értékének bizonyítására (3).

Az AHA állásfoglalásában megjelenő vélemény különös, mivel *Akkus és munkatársai* az ajánlás megjelenésénél korábban, már 2013-ban közölték longitudinális vizsgálatuk eredményét, amelyben kimutatták, hogy az arteriográffal mért PWVao a major kardiovaszkuláris eseményeknek (MACE) klasszikus rizikófaktoroktól független prediktora miokardiális infarktuson átesett betegek esetében (6). Továbbá egy másik, 98, szisztolés szívelégtelenségben szenvedő páciens 18 hónapos utánkövetésű vizsgálatában *Demir és munkatársai* kimutatták, hogy az arteriográffal mért PWVao prognosztikus értékű a kardiovaszkuláris mortalitásra nézve (7). A prognosztikus érték ebben a tanulmányban is független volt más rizikótényezőktől.

Kétségtelen, hogy az említett tanulmányok esetszáma viszonylag alacsony volt, és speciális betegpopulációkra vonatkozott. Ezért jelen munkánkban az arteriográf módszerrel mért PWVao kemény végpontokra nézett prognosztikus értékét vizsgáltuk nagy beteganyagon, átlagos populációban.

ANYAG ÉS MÓDSZER

A VIZSGÁLATBAN RÉSZT VEVŐK

Összesen 4283, 34-75 év közötti életkorú páciens aorta pulzushullám-terjedési sebességét vizsgáltuk meg Magyarországon, több egészségügyi intézményben. A vizsgálatban résztvevők saját kezdeményezésükre keresték fel a járóbeteg-ellátó helyeket. A megbetegedésekkel (hospitalizációval) kapcsolatos információkat (BNO-kódokat), a gyógykezeléssel és a halálozással kapcsolatos adatokat a Nemzeti Egészség-biztosítási Alapkezelő (volt OEP) biztosította. Az adatfeldolgozás függetlensége és a betegadatok anonimitása érdekében az OEP analizálta az összes adatot, magunk csak a mért artériás stiffnessparamétereket biztosítottuk.

137 pácienst kellett kizárnunk hiányzó vagy téves tajszám miatt, valamint azért, mert a végponti esemény az arteriográfvizsgálat időpontjától számított 15 napon belül volt. A fennmaradt 4146 páciens képezte a tanulmányozott csoportot.

A gyógyszeres kezelés során alkalmazott készítményeket az ATC-kódok alapján definiáltuk. Akkor tekintettük a betegeket kezeltnek, ha a gyógyszer felírása az artériás stiffness alapmérésétől számított 93 napon belül történt. Kezelt hipertónia a C01-C04 és a C07-C09 ATC-kategóriákat jelentette. A lipidcsökkentő kezelést a C10 kategória definiálta, az antidiabetikus terápiát az A10A-A10B, míg az aszpirin/clopidogrel kezelést a B01AC04-B01AC30 kategória határozta meg.

VÉGPONTOK

Az alábbi végpontokat vettük figyelembe az analízis során; akut miokardiális infarktus (I21), ismételt miokardiális infarktus (I22), egyéb akut iszkémiás szívbetegség (I24), szívmegállás (I46), intracerebrális vérzés (I61), agyi infarktus (I63), stroke, nem vérzésnek vagy infarktusnak minősítve (I64) és összhalálozás.

AZ ARTÉRIÁS STIFFNESS MÉRÉSE

Az artériásstiffness-méréseket az invazívan validált arteriográf (TensioMed, Budapest) műszerrel végeztük (8). A vizsgálatok során a Clinical Applications of Arterial Stiffness, Task Force III: Recommendations for User Procedures ajánlását követtük (9). Ennek megfelelően a méréseket 10 perc pihenés után, fekvő helyzetben, csendes, külső zavaroktól mentes helyiségben végeztük szobahőmérsékleten. A betegeket megkértük, hogy a vizsgálat előtt 3 órán belül ne fogyasszanak koffeintartalmú italt, ne dohányozzanak, és 10 órán belül ne igyanak alkoholt sem. Továbbá felkértük a pácienseket arra is, hogy közvetlenül (1 órán belül) a mérés előtt

tartózkodjanak nagyobb mennyiségű és nehéz, kiadós ételek fogyasztásától, ugyanakkor ne jöjjenek éhgyomorral sem a mérésre, hanem 2-3 órával korábban iktassanak be egy könnyebb étkezést. A pitvarfibrillációban szenvedő betegeket kizártuk a vizsgálatokból. A mérések során a pácienseknek ébren kellett lenniük, de nem beszélgethettek.

STATISZTIKAI ANALÍZIS

Egyváltozós, proporcionális Cox hazard módszert alkalmaztunk annak vizsgálatára, hogy összefüggés áll-e fenn a mért PWVao és a végpontok között. A PWVao-nak a populáció leírásában megadott egyéb paraméterektől független prognosztikai értékének további vizsgálatához többváltozós Cox-regressziót alkalmaztunk a kemény végpontokat előrejelző, optimális modell felépítéséhez. Ezen utóbbi módszer során a leíró statisztikákban található összes paramétert betettük a lépésenkénti elemzésbe, és ezen lépések során azok a paraméterek választódtak ki, amelyek jelentősen, szignifikáns mértékben javították a modell prediktív értékét a végpontokra nézve. Az adatokat az SPSS 16.0 statisztikai csomag (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) segítségével elemeztük. A többváltozós Cox-analízis során a belépés szignifikanciaszintje 0,05 volt.

EREDMÉNYEK

A betegek átlagos követési ideje 5,5 év volt. A kombinált végpontokat tekintve 56 nem fatális miokardiális infarktus, 85 nem fatális stroke fordult elő. Az összhalálozás száma 100 volt. A vizsgált populációt leíró jellemzők, valamint ezek egyváltozós hazard értéke a végpontokra vonatkozóan az *1. táblázatban* láthatók.

A táblázat alapján megállapítható, hogy a vizsgált páciensek átlagos életkora viszonylag alacsony, és az aktív korosztályba esik. A nemek aránya kiegyensúlyozott volt. A páciensek csaknem fele részesült antihipertenzív kezelésben. A vizsgáltak közel egytizedének volt korábbi kardiovaszkuláris eseménye, és közel hasonló arányban részesültek antidiabetikus terápiában. A dohányzók aránya viszonylag alacsony volt.

A felsorolt paraméterek csaknem mindegyike összefüggésben volt a végpontokkal egyváltozós Cox hazard módszerrel vizsgálva. Ez alól kivételt képzett az összkoleszterin, a szívfrekvencia és a dohányzás. Megjegyzendő azonban, hogy koleszterinértékkel csak 1319 páciens esetében rendelkeztünk. Kiemelendő, hogy a PWVao egy egységnyi, azaz 1 m/s emelkedése a végpontokra vonatkozó hazard ratiót 49%-kal emeli meg.

A végpontokra vonatkozó, ideális predikciós modell létrehozását többváltozós, lépésenkénti Cox-regresszióval végeztük el, amelynek eredményei a *2. táblázatban* láthatók.

A többváltozós Cox-modell a leíró statisztikában szereplő összes paramétert figyelembe vette, amelyek összefüggése a végpontok vonatkozásában az egyváltozós analízissel szignifikánsnak bizonyult. Ezek közül azonban csak azokat választotta be a többváltozós Cox-statisztika az ideális predikciós modell létrehozásához, amelyek hozzáadása szignifikánsan javította a modell prediktív értékét. Látható, hogy a PWVao-t a 6. lépésben beválasztottuk, és ez a paraméter a modell predikciós értékét szignifikánsan növelte. A vérnyomás paraméterei közül a pulzusnyomásnak volt a leghatékonyabb modelljavító értéke. A modellbe a többváltozós Cox-analízis alapján az aszpirin/clopidogrel kezelés, az életkor, valamint a korábbi CV események kerültek még be.

Mint már említettük, további paramétereket, még ha az egyváltozós analízissel szignifikáns összefüggést mutattak is a végpontokra nézve, nem választottunk be, mert ezek már nem növelték tovább szignifikáns mértékben a modell prediktív értékét. Ebbe a csoportba tartozik több klasszikus rizikófaktor is.

1. TÁBLÁZAT: LEÍRÓ STATISZTIKA

Leíró statisztika	Átlag ± SD vagy %	Egyváltozós hazard ratio (p érték)
N=4146		
Életkor (év)	53,2 ± 9,2	1,07 (<0,001)
BMI (kg/m²)	27,1 ± 4,4	1,04 (0,004)
Összkoleszterin (mmol/l) (N=1319)	5,5 ± 1,7	1,00 (0,996)
SBP (Hgmm)	136,5 ± 20,1	1,02 (<0,001)
DBP (Hgmm)	82,1 ± 11,3	1,02 (0,002)
HR (1/perc)	69,6 ± 9,9	1,01 (0,395)
MAP (Hgmm)	100,3 ±13,6	1,02 (<0,001)
PP (Hgmm)	54,4 ± 13,0	1,03 (<0,001)
PWVao (m/s)	8,8 ± 1,1	1,49 (<0,001)
Férfi (%)	49,3	1,87 (<0,001)
Dohányzó (%)	15,8	1,24 (0,198)
Korábbi kardiovaszkuláris esemény (%)	9,9	4,55 (<0,001)
Kezelt hipertónia (%)	47,6	2,99 (<0,001)
Kezelt dyslipidaemia (%)	19,5	1,80 (<0,001)
Kezelt diabétesz (%)	8,5	2,70 (<0,001)
Aszpirin/clopidogrel kezelés (%)	9,6	4,63 (<0,001)

2. TÁBLÁZAT: TÖBBVÁLTOZÓS LÉPÉSENKÉNTI COX-REGRESSZIÓ

Lépések	Beválasztott változók	-2 Log valószínűség	Teljes (score)		Változás az előző lépésről
			Chi-négyzet	p	Szignifikancia
1	Aszpirin/clopidogrel kezelés	3806,68	148,486	,000	,000
2	Életkor	3745,89	208,476	,000	,000
3	Korábbi CV esemény	3723,71	250,712	,000	,000
4	Pulzusnyomás	3705,63	273,368	,000	,000
5	Nem	3685,30	289,484	,000	,000
6	PWVao	3672,18	302,003	,000	,042

MEGBESZÉLÉS

Vizsgálataink legjelentősebb eredménye, hogy nagy beteganyagon bizonyítottuk az arteriográf módszerrel és műszerrel mért aorta-pulzushullám terjedési sebességének önálló prognosztikus értékét nonfatális miokardiális infarktusból, nonfatális stroke-ból és összhalálozásból álló kombinált, kemény végpontokra.

A fentieket alátámasztja, hogy az irodalomban fellelhető, hasonló témájú közleményekhez hasonlítva az egyik legnagyobb esetszámot dolgoztuk fel (10–14). Az általunk vizsgált populáció átlagos életkora (53 év) ebben az összehasonlításban szintén a legalacsonyabbak közé tartozik, aminek jelentőségét az adhatja, hogy ha korán fel tudjuk ismerni az artériás károsodást, jóval nagyobb esély nyílik a hatékony terápiára.

A kimeneti kemény végpontok és az összkoleszterinszint között az egyváltozós Cox hazard ratio nem mutatott szignifikáns összefüggést. Ennek oka feltételezhetően az volt, hogy koleszterinértéket a vizsgált páciensek mindössze 31,8%-a tudott rendelkezésünkre bocsátani. Anyagunkban a dohányosok aránya alacsony volt (15,8%), amelynek szerepe lehetett abban, hogy az egyváltozós Cox-regresszió nem mutatott szignifikáns összefüggést a végpontokkal. Ez egyben limitációja is tanulmányunknak, mivel az átlagosnál „egészségesebb" populációt vizsgáltunk. Feltételezhetjük ugyanis, hogy azok jelentkeztek arteriográf-mérésre, akiknek egészségtudatossága nagyobb volt, és emiatt volt közöttük kevesebb a dohányosok aránya. Ugyanakkor az észlelt összefüggés értékét növeli, hogy még kisebb rizikófaktorú (kevesebb dohányos) populációban is határozottan szignifikánsnak bizonyult a PWVao és a végpontok közötti kapcsolat, azaz 1 m/s PWVao-emelkedés a végpontokra vonatkozó hazard ratiót 49%-kal emelte. A szívfrekvencia volt a harmadik paraméter, ahol nem találtunk végponti összefüggést. Ennek okaként azt feltételezzük, hogy a szívfrekvencia és a vizsgált végpontok közötti összefüggés megállapítására az 5,5 éves utókövetés esetleg nem elég időtartamú.

A többváltozós Cox-analízis eredményeként kialakult modellben az arteriográffal mért PWVao szignifikáns mértékben járult hozzá a modell végpontokra vonatkozó értékéhez, „jóságához". Meglepő volt, hogy a vérnyomás-paraméterek közül egyedül a pulzusnyomást választotta be a statisztikai eljárás. Ennek hátterében feltehetően az áll, hogy a populációt jellemző átlagos vérnyomásértékek 140/910 Hgmm alatt voltak. Ugyanakkor a vizsgáltak csaknem fele hipertóniakezelés alatt állt, ami alapján nem zárható ki, hogy a kezelt páciensek jelentős százalékában a magas vérnyomást sikeresen, célértékre kezelték. Limitációja munkánknak, hogy ennek a kérdésnek részletes elemzését nem végeztük el, de jelen munkánknak ez nem is volt kitűzött célja. A pulzusnyomás 4. lépésben történő beválasztása mindenesetre felhívja a figyelmet a vérnyomás pulzatilis komponensének jelentőségére, legalábbis a munkánkban alkalmazott kemény végpontok tekintetében.

Az életkor előkelő 2. helye nem meglepő, mert – összhangban a score-módszerekkel – az életkor előrehaladta a végponti eseményekre nézve az egyik legmeghatározóbb tényező.

A thrombocytagátló kezelés és a korábbi kardiovaszkuláris események első, illetve harmadik helyezése rámutat ezen tényezők ismert prognosztikai jelentőségére a vizsgált végpontok vonatkozásában. A végponti események nemi meghatározottsága ugyancsak várható eredmény volt.

Eredményeinket az arteriográffal mért PWVao prognosztikus jelentősége vonatkozásában alátámasztják az e módszerrel végzett korábbi longitudinális vizsgálatok is (6, 7). A 2013-ban napvilágot látott két közleményben azonban viszonylag alacsony betegszám szerepel, továbbá a beteganyag is speciális (infarktuson átesettek, valamint szisztolés szívelégtelenség). Éppen ezért megítélésünk szerint ezen nagyszámú, középkorú, átlagpopuláción végzett, 5,5 év időtartamú követéses vizsgálatunk mérföldkőnek tekinthető a módszer gyakorlati alkalmazhatósága szempontjából.

Vizsgálataink összhangban állnak korábbi longitudinális tanulmányokkal is, amelyekben az aorta-pulzushullám terjedési sebességét ún. carotis-femoralis módszerrel mérték, amelynek során a sebességmérést az említett két pont között határozzák meg (10–14). Tekintettel arra, hogy a carotis-femoralis módszerrel történt a legtöbb olyan vizsgálat, amelyekben a PWV kardiovaszkuláris eseményekre nézett prediktív értékét tanulmányozták, a már említett AHA-ajánlásban ezzel indokolták, hogy a carotis-femoralis módszert tartják javasolt módszernek az artériás stiffness vizsgálatára (3).

Eredményeink alapján azonban bizonyítottuk, hogy az aortastiffness mérésére alkalmazott egyszerű, gyors arteriográf módszer – a cfPWV-mérési módszerhez hasonlóan – szintén alkalmas a klasszikus rizikófaktoron túl additív információt szolgáltatni a jövőbeni kardiovaszkuláris események előrejelzésére.

Következésképpen a szakirodalomban eddig hangoztatott vélemény, miszerint az arteriográf műszerrel nem történtek kemény végpontú, követéses vizsgálatok, több szempontból sem állja meg a helyét. Eredményeink biztatást adnak arra nézve, hogy ezt az egyszerűen kivitelezhető, felhasználófüggetlen mérési módszert és műszert az artériás stiffness vizsgálatára a rutin klinikai gyakorlatba is implementáljuk. Ennek segítségével esélyünk nyílik a kardiovaszkuláris rizikóbecslés és a kardiovaszkuláris prevenció hatékonyságának növelésére és számtalan emberélet megmentésére.

IRODALOM

1. Ben-Shlomo Y, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. J Am Coll Cardiol. 2014 Feb 25; 63(7): 636–646. Doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.063.
2. van Staa TP, et al. Prediction of cardiovascular risk using Framingham, ASSIGN and QRISK2: how well do they predict individual rather than population risk? PLoS One. 2014 Oct 1; 9(10): e106455. doi: 10.1371/journal.pone.0106455
3. Townsend RR, et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension. 2015 Sep; 66(3): 698–722. doi: 10.1161/HYP.0000000000000033.
4. Boutouyrie P, et al. Obtaining arterial stiffness indices from simple arm cuff measurements: the holy grail? Journal of Hypertension. 2009; 27: 2159–2161. doi: 10.1097/HJH.0b013e328332f588.

A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a www.metabolizmus.hu weboldalon.