

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar

Kardiológiai Intézet

Intézetigazgató: Prof. Dr. Csanádi Zoltán

2025.

PÁLYAMUNKA

Az ACE2, mint biomarker diagnosztikai és prognosztikai szerepének vizsgálata szignifikáns aorta stenosisban szenvedő betegekben

Írta:

Antal Laura Erika

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar

általános orvos szak

VI. évfolyam, 8. csoport

Témavezető:

Dr. Kurczina Anita

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar

Kardiológiai Intézet

TARTALOMJEGYZÉK

ABSZTRAKT	3
RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	5
BEVEZETÉS.....	7
Aorta stenosis	7
NT-proBNP, mint kardiológiai biomarker.....	11
Renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer	13
Angiotenzin-konvertáló enzim 2	14
CÉLKITŰZÉS	17
ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK	18
Vizsgált betegpopuláció.....	18
AS osztályozási besorolása	18
Vérminták gyűjtése	18
Szérum ACE2 aktivitás mérése	19
B-típusú natriuretikus propeptid mérése	19
Statisztikai elemzések	19
EREDMÉNYEK	20
Demográfiai és klinikai jellemzők	20
A sACE2 aktivitás és az NT-proBNP szintek fokozatos növekedése a súlyos aorta stenosis progressziójával párhuzamosan	22
Korrelációk az echocardiographiás paraméterek és az sACE2 aktivitás, illetve NT-proBNP szintek között.....	24
A sACE2, mint biomarker klinikai alkalmazhatósága súlyos aorta stenosisban szenvedő betegekben	28
Aorta stenosisától független paraméterek, amelyek befolyásolták a sACE2 aktivitást, illetve az NT-proBNP szinteket	31
MEGBESZÉLÉS	32
A sACE2 aktivitás szerepe az aorta stenosis súlyosságának megítélésében	32
A biomarkerek prognosztikai szerepe az aorta stenosis rizikóbecslésében	33
A PLF-LG aorta stenosis diagnózisa.....	35
A biomarkereket befolyásoló tényezők	35
Konklúzió	36
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	37
IRODALOMJEGYZÉK	38
FÜGGELÉK	42

ABSZTRAKT

A szérumban angiotenzin-konvertáló enzim 2 (sACE2) szintje jelentősen emelkedett aorta stenosisban (AS) szenvedő betegekben, azonban az AS progressziójában betöltött szerepe továbbra sem ismert.

Vizsgálatunk célja a sACE2 szérumszintek meghatározása volt a szignifikáns AS különböző klinikai formáiban, melyeket a betegekben mért natriuretikus peptid (NT-proBNP) szintekkel hasonlítottunk össze.

A vizsgálatba 175 (97 férfi, 78 nő, átlagéletkor 75 ± 8 év), szignifikáns AS-ban (aorta billentyű area (AVA) $\leq 1 \text{ cm}^2$) szenvedő beteget vontunk be, akik 2022-2023 között preoperatív kivizsgálás, ill. billentyű intervenció céljából kerültek felvételre a DEKK Kardiológiai és Szívsebészeti Klinikára. A betegek szérumból ACE2 és NT-proBNP szintek meghatározása történt. Rögzítettük a betegek klinikai jellemzőit, echocardiographiás és laboratóriumi paramétereit. A bal kamrai ejekciós frakció (BKEF), az aorta billentyű felett mért átlag gradiens (ΔP_m) és a perctérfogat index (SVi) alapján a betegeket az alábbi 5 kategóriába soroltuk: 1. normal flow-low gradient (NF-LG, BKEF $\geq 50\%$, $\Delta P_m < 40$ Hgmm); 2. normal flow-high gradient (NF-HG, BKEF $\geq 50\%$, $\Delta P_m \geq 40$ Hgmm); 3. low flow-high gradient (LF-HG, BKEF $< 50\%$, $\Delta P_m \geq 40$ Hgmm); 4. low flow-low gradient (LF-LG, BKEF $< 50\%$, $\Delta P_m < 40$ Hgmm) és 5. paradox low flow-low gradient (PLF-LG, BKEF $\geq 50\%$, $\Delta P_m < 40$ Hgmm, SVi $\leq 35 \text{ ml/m}^2$) AS.

Az AS progressziójával párhuzamosan az ACE2 szintek fokozatos emelkedése volt megfigyelhető (NF-LG: $65,04 \pm 4,2$ U/ml (n=35), NF-HG: $92,1 \pm 4,3$ U/ml (n=67), LF-HG: $126 \pm 7,9$ U/ml (n=34), LF-LG: $148,1 \pm 16,8$ U/ml (n=31), PLF-LG $141,6 \pm 16,8$ U/ml (n=10), $p < 0,05$, NF-LG vs. NF-HG vs. LF-HG/LF-LG/PLF-LG). Az NT-proBNP szintekben hasonló változásokat tapasztaltunk (NF-LG: $687,3 \pm 193$ pg/ml, NF-HG: $2341 \pm 614,9$ pg/ml, LF-HG: 9434 ± 2993 pg/ml, LF-LG 5966 ± 1076 pg/ml, PLF-LG $1010 \pm 217,9$ pg/ml, $p < 0,05$, NF-LG vs NF-HG vs LF-HG/LF-LG), ugyanakkor az NT-proBNP érték a PLF-LG csoportban jelentősen alacsonyabb volt. Mind a sACE2, mind az NT-proBNP szintek negatív korrelációt mutattak a BKEF-val ($r = -0,5$ és $-0,57$, $p < 0,0001$) és az AVA-val ($r = -0,22$ és $-0,24$, $p < 0,005$), továbbá mindkét biomarker összefüggést mutatott az aorta billentyű felett mért csúcs- és átlag gradienssel, valamint a maximális áramlási sebességgel.

AS-ban szenvedő betegekben a szérumban ACE2 szint meghatározása alkalmas lehet a betegség progressiójának követésére, és segítségül szolgálhat a PLF-LG betegek korai azonosításában.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACE – angiotenzin-konvertáló enzim

ACE2 – angiotenzin-konvertáló enzim 2

ACEI – angiotenzin-konvertáló enzim inhibitor

ANP – atrialis natriuretikus peptid

ARB – angiotenzin-receptor blokkoló

AS – aorta stenosis

AUC – area under the curve (görbe alatti terület)

AVA – aortic valve area (aorta billentyű area)

BK – bal kamra

BNP – B (brain) -típusú natriuretikus peptid

BSA – body surface area (testfelület)

CNP – C-típusú natriuretikus peptid

CSCG – kimosztatin-szenzitív katepszin G

ΔP_m – transvalvularis átlag nyomásgradiens

EF – ejekciós frakció

ESC – European Society of Cardiology (Európai Kardiológus Társaság)

GFR – glomerularis filtrációs ráta

HG – high gradient (magas gradiens)

LF – low flow (alacsony áramlás)

LG – low gradient (alacsony gradiens)

LVEDD – left ventricular end-diastolic diameter (bal kamra végdiastolés átmérő)

LVESD – left ventricular end-systolic diameter (bal kamra végsystolés átmérő)

NF – normal flow (normális áramlás)

NT-proBNP – N-terminális B (brain) típusú natriuretikus propeptid

PLF – paradox low flow (paradox alacsony áramlás)

PTCA – percutan transluminaris coronaria angioplastica

RAAS – renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer

ROC – receiver operating characteristic

sACE2 – szérumban ACE2

SAVR – surgical aortic valve replacement (sebészeti aorta billentyűcsere)

sPAP – szisztolés pulmonaris artériás nyomás

SVi – perctérfogati index

TACE/ADAM17 – tumor nekrosis faktor alfa konvertáló enzim

TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion

TAVI – transcatheter aortic valve implantation (transzkatóéteres aorta billentyűbeültetés)

tPA – szöveti plazminogén aktivátor

V_{max} – transzvalvularis csúcssebesség

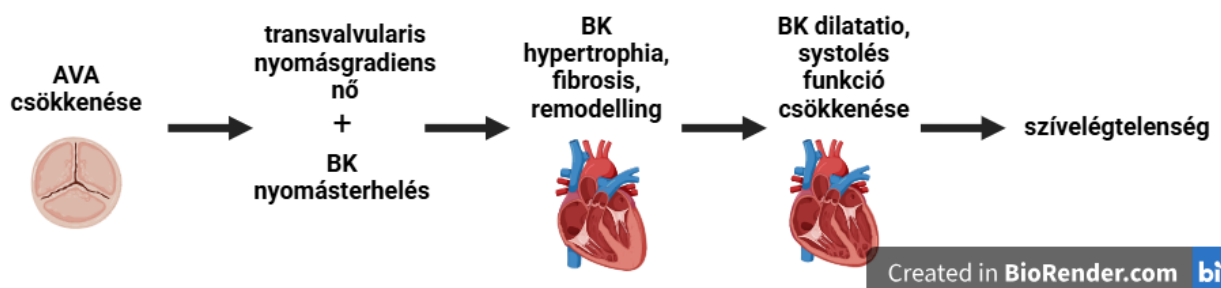
BEVEZETÉS

Aorta stenosis

A vér egyirányú áramlását a bal kamrából az aortába a három tasakos aorta billentyű biztosítja. Amennyiben a billentyű nyitódása systole idején elégtelen, úgy aorta stenosisról (AS) beszélünk. ⁽¹⁾ Etiológiát tekintve beszélhetünk rheumás, veleszületett, illetve degeneratív eredetű aorta stenosisról. A rheumás eredet előfordulása napjainkban a fejlődő országokban gyakoribb. A bicuspidalis billentyű prevalenciája a populációban 0,5-0,8%-ra tehető, ezekben a betegekben korábbi életkorban (40-60 év) alakul ki súlyos aorta stenosis ⁽²⁾.

A degeneratív, atheroscleroticus eredetű aorta stenosis a fejlett országokban a leggyakoribb billentyűbetegség, előfordulási gyakorisága az életkor előrehaladtával nő ⁽³⁾. A 75 év feletti populációban a prevalenciája 12,4%, ebből súlyos aorta stenosis 3,4%. Az előrejelzések szerint az előfordulása az elkövetkező évtizedekben megduplázódhat ⁽²⁾, előregedő társadalmunkban ezzel egyre nagyobb terhet róva az egészségügyre.

Az AS során az aorta billentyű area (AVA) csökkenése következik be. Az AVA egészséges egyénben megközelítőleg 3 cm², ennek felére csökkenése eleinte csak kis transzvalvularis nyomásgradienst okoz. A folyamat progressziója során a gradiens fokozatos növekedésével párhuzamosan fokozódó bal kamrai (BK) nyomásterhelés jelenik meg, amelyet a Laplace-törvény értelmében a bal kamrafal hypertrophiája követ, fenntartva ezzel a bal kamra ejekciós frakcióját (BKEF). A hypertrophia megjelenése összefüggésben áll a fokozott mortalitással ^(1,4). A hypertrophiának azonban számos negatív következménye is van, mint a myocita degeneráció, fibrotikus átalakulás, remodeláció, mely végül a bal kamra dilatatiojához és csökkenő systolés funkciójához vezet, kialakítva a szívelégtelenség tüneteit (1. ábra) ⁽⁵⁾.



1. ábra: az AS progressziója során bekövetkező patofiziológiai változások
(kép forrása: a www.biorender.com-on készült saját szerkesztés)

A patofiziológiai változások tükrében megjelennek a betegségre jellemző típusos tünetek:

- mellkasi fájdalom
- nehézlégzés (kezdetben effort dyspnoe, majd orthopnoe és paroxysmalis nocturnalis dyspnoe)
- szédülés
- syncope.

A tünetek azonban sokszor csak évek múltán, előrehaladott esetben jelentkeznek. A panaszok megjelenésétől számítva a túlélés sebészi kezelés nélkül 1-5 évre tehető. A halál általában a fokozódó szívelégtelenség vagy a malignus ritmuszavarok okozta hirtelen szívhalál miatt következik be. Mindezek miatt kiemelten fontos az AS időben történő felismerése és kezelése.

AS jelenlétét felvetheti fizikális vizsgálat, EKG eltérések és mellkasröntgen vizsgálat is. Fizikális vizsgálat során emelő szívcsúcslökés és systolés surranás tapintható a mellkasfalán, a pulzus pedig alacsony nyomású, lassan emelkedő. Hallgatózáskor az aorta billentyű felett systolés crescendo-decrescendo típusú ejekciós zörejt hallható, amely az arteria carotisok felé vezetődik. A betegség előrehaladtával az EKG-n bal kamra hypertrophia és strain (nyomásterhelés) jelei láthatóak. Előfordulhat bal anterior hemiblokk, bal Tawara szárblokk, illetve harmadfokú AV-blokk is. Mellkasröntgen felvételen látható a meszesedés a billentyű szintjében, valamint az aorta ascendens poststenoticus tágulata is kórjelző lehet ⁽³⁾.

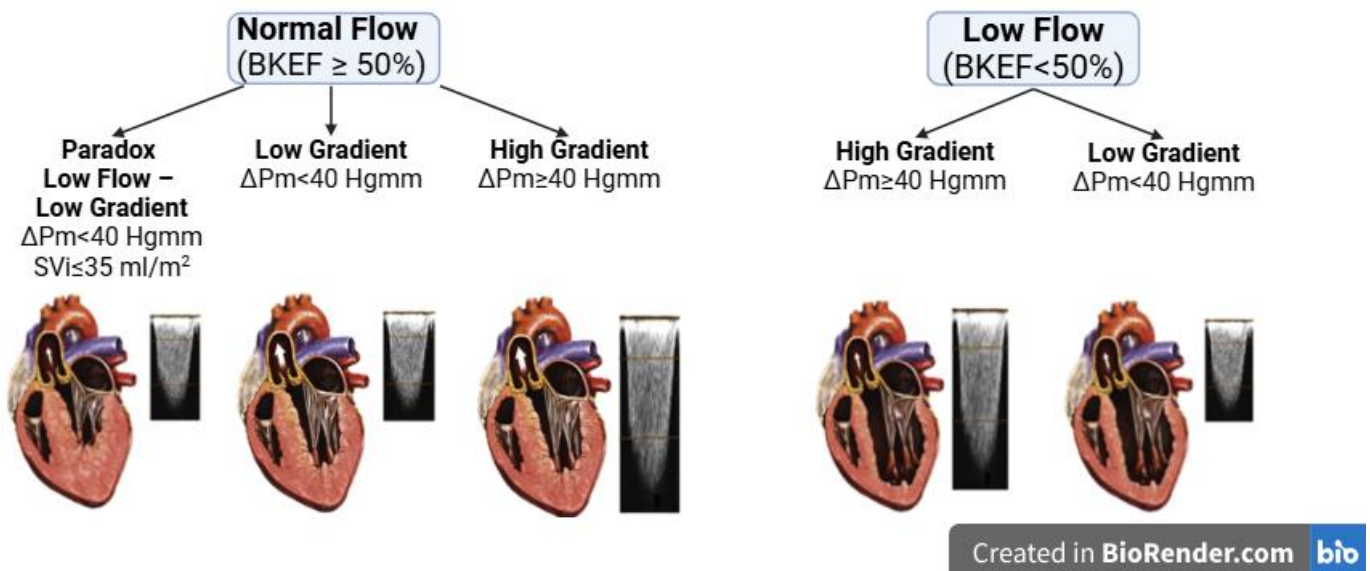
Az Európai Kardiológus Társaság (ESC) irányelvei szerint a diagnózis felállítása szempontjából a legfontosabb az echocardiographia, amely segítségével megítélhető a billentyűszűkület súlyossága, a billentyű meszesedésének mértéke, valamint a bal kamrai funkció és falvastagság. A diagnosztikailag legfontosabb paraméterek:

- transvalvularis átlag nyomásgradiens (ΔP_m)
- transvalvularis csúcssebesség (V_{max})
- aorta billentyű area (AVA).

Az ESC szerint súlyos AS-ról beszélünk $AVA \leq 1 \text{ cm}^2$ esetén. Azonban a súlyos AS-on belül az áramlás (flow – normális vagy alacsony) és a nyomásgradiens (magas vagy

alacsony) alakulása szempontjából haemodinamikailag különböző entitásokat azonosíthatunk (2. ábra). Ezek a progresszív áramlási- és nyomásviszony mintázatok a betegség előrehaladottságát jelzik.

- Normal Flow – Low Gradient (NF-LG) AS, ahol $\Delta P_m < 40$ Hgmm, $EF \geq 50\%$ és a perctérfogati index (SV_i) > 35 ml/m²
- Normal Flow – High Gradient (NF-HG) AS, ahol $\Delta P_m \geq 40$ Hgmm, $V_{max} \geq 4$ m/s, $EF \geq 50\%$
- Low Flow – High Gradient (LF-HG) AS, ahol $\Delta P_m \geq 40$ Hgmm, $V_{max} \geq 4$ m/s, $EF < 50\%$
- Low Flow – Low Gradient (LF-LG) AS, ahol $\Delta P_m < 40$ Hgmm, $EF < 50\%$
- Paradox Low Flow – Low Gradient (PLF-LG) AS, ahol $\Delta P_m < 40$ Hgmm, $EF \geq 50\%$ és $SV_i \leq 35$ ml/m²



2. ábra: a súlyos AS haemodinamikai csoportosítása

(kép forrása: Hahn és munkatársai⁽⁶⁾ képanyagait alapul véve a www.biorender.com-on készült saját szerkesztés)

A jelenlegi tudásunk szerint nincs olyan hatékony gyógyszeres kezelés, amely javítaná az AS kimenetelét, illetve segítene megállítani a progressziót. Azoknál a betegeknél, akiknél sebészi beavatkozás nem jön szóba, a szívelégtelenség kezelése az aktuális ESC irányelvek szerint javasolt. Amennyiben hipertónia is fennáll, úgy annak a kezelése is szükséges, a hypotónia viszont kerülendő.

A definitív kezelést egyedül egy új billentyű beültetése jelenti, mely történhet transzkatóteres- (TAVI – Transcatheter Aortic Valve Implantation), illetve sebészi úton (SAVR – Surgical Aortic Valve Replacement). A beavatkozás típusának meghatározásakor számos klinikai, anatómiai és technikai jellegű tényezőt is figyelembe kell venni. TAVI indokolt, ha magas a műtéti rizikó, idős (≥ 75 éves), elesett általános állapotú a beteg, illetve amennyiben az anamnézisében szerepel korábbi szívűtét, mellkasbesugárzás, porcelánaorta vagy súlyos mellkasdeformitás. SAVR indokolt a fiatalabb (<75 éves), alacsony műtéti rizikójú betegeknél, fennálló endocarditis, illetve bal kamrai thrombus jelenléténel, továbbá TAVI szempontjából kedvezőtlen aortabillentyű morfológia, valamint transfemorális behatolás kivitelezhetetlensége esetén. Amennyiben egyéb szívbetegség is fennáll (súlyos többérbetegség, súlyos mitralis vagy tricuspidalis billentyűbetegség, aorta aneurysma, septalis hypertrophia), úgy szintén SAVR javasolt az egy ülésben történő sebészi megoldás érdekében.

A billentyűintervenció indikációját és időzítését a jelenlegi irányelvek szerint a tünetek jelenléte, illetve a BKEF értéke határozza meg.

Tünetes AS esetén minden betegnél, EF-től függetlenül javasolt a korai intervenció, kivéve azokat az eseteket, ahol a beavatkozás nem javítaná az életminőséget vagy a túlélést, illetve ahol súlyos komorbiditások fennállása miatt a várható túlélés egy évnél kevesebb.

Intervenció javasolt tünetmentes súlyos AS-ban csökkent EF esetén, ha az egyéb okkal nem magyarázható, illetve amennyiben terheléses vizsgálattal olyan panaszok provokálhatóak, amelyek egyértelműen a billentyűbetegséghez köthetőek.

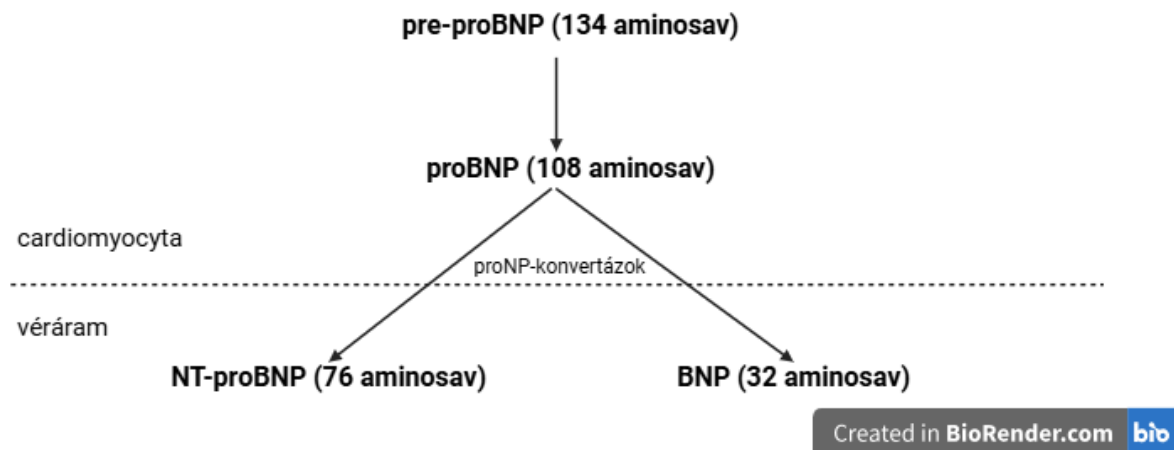
Intervenció megfontolandó tünetmentes esetekben egyénre szabottan, a kockázat-előny mérlegelése után az alábbi esetekben:

- terheléses vizsgálatkor >20 Hgmm ΔP_m növekedés következik be
- megtartott EF, normális terheléses vizsgálat és alacsony műtéti kockázat esetén, ha valamelyik teljesül az alábbiak közül:
 - o nagyon súlyos aorta stenosis ($\Delta P_m \geq 60$ Hgmm, $V_{max} > 5$ m/s)
 - o egyéb okkal nem magyarázható, jelentősen emelkedett NT-proBNP (N-terminális pro-B (brain)-típusú natriuretikus peptid) -szint.

A betegek figyelmét fontos felhívni a rendszeres kontroll jelentőségére, ugyanis a progresszió üteme egyénenként változó lehet. Amennyiben tünet jelentkezik, azonnali kontrollvizsgálat szükséges, tünetmentes esetben pedig legalább félévente javasolt a súlyos AS kontrollja ⁽⁷⁾.

NT-proBNP, mint kardiológiai biomarker

A natriuretikus peptidek közé tartozik az atrialis natriuretikus peptid (ANP), a B (brain)-típusú natriuretikus peptid (BNP) és a C-típusú natriuretikus peptid (CNP). A BNP egy 31 aminosavból álló polipeptid, amelyet eredetileg sertés agyszövetből izolálták, viszont későbbi tanulmányok kimutatták, hogy szintézise és szekréciója főleg a bal kamrai szívműködésben folyik, válaszul a nyomás- vagy volumenterhelésre. Patológias körülmények között a myocytákban rapidan egy 134 aminosavból álló BNP-prekursor (pre-proBNP) szintetizálódik, majd az N-terminális szignálpeptid lehasítódásával a 108 aminosav hosszúságú proBNP keletkezik. A proBNP a proNP-konvertázok által 76 aminosavas NT-proBNP-vé és 32 aminosavas BNP-vé hasítódik (3. ábra). A biológiailag aktív BNP és az inaktív NT-proBNP is megtalálható a plazmában.



3. ábra: az NT-proBNP és a BNP keletkezése
(kép forrása: a www.biorender.com-on készült saját szerkesztés)

Jelenleg az NT-proBNP és a BNP számítanak az egyik legértékesebb és legmegbízhatóbb kardiális biomarkereknek, használatuk széles körben elterjedt. Szintjük korrelációt mutat a bal kamrai végdiastolés volumennel, és negatív korrelációt a BKEF-val. Számos betegségben emelkedett plazmaszinteket mérünk, mint szívelégtelenségben, ischaemiás szívbetegségben, arrythmiákban (pl. pitvarfibrillációban), dilatatív és hypertrophiás cardiomyopathiában, illetve aorta

stenosisban. Az NT-proBNP szintek meghatározása számos esetben segíti a diagnózis felállítását, befolyásolja a terápiás folyamatokat, illetve jelentős prognosztikai értékkel bír ⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Számos tanulmány igazolta, hogy az NT-proBNP szint emelkedése AS-ban fontos prognosztikai információval szolgál a tünetmentes túlélést, a postoperatív kimenetelt, illetve a bal kamra funkciót illetően, továbbá tünetmentes betegekben összefüggésben áll a magasabb mortalitással. A jelenleg érvényben lévő irányelvek szerint a tünetmentes betegek esetében az NT-proBNP szintek meghatározása segíti az optimális műtéti időpont megválasztását ⁽¹¹⁻¹⁵⁾.

Azonban fontos figyelembe venni, hogy a szervezetben lévő NT-proBNP szintet több társbetegség, illetve állapot befolyásolja. Ilyenek például az akut coronaria szindróma, a veseelégtelenség és az elhízás ⁽¹⁶⁻²⁰⁾.

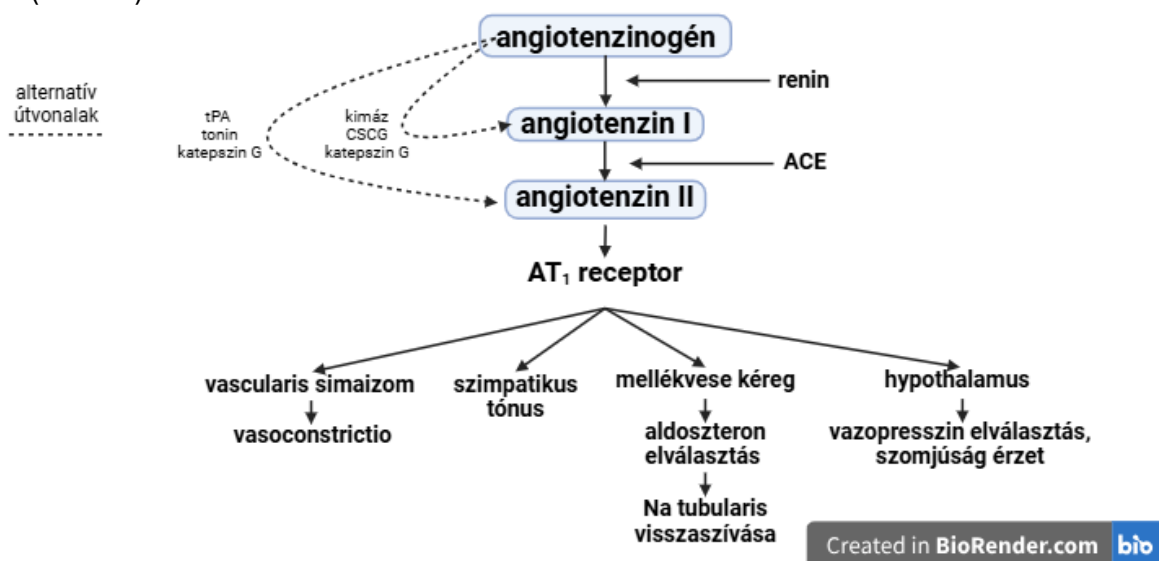
Az NT-proBNP szintek életkor és nem szerinti referenciatartománya ng/L mértékegységben az 1. táblázatban olvasható.

NT-proBNP	Férfi	Nő
54 év alatt	<137 ng/L	<191,1 ng/L
54-64 év	<176,8 ng/L	<225 ng/L
64-74 év	<228,3 ng/L	<351,8 ng/L
74 év felett	<849,9 ng/L	<622,4 ng/L

1. táblázat: az NT-proBNP szintek referenciatartománya

Renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) központi szerepet játszik a szervezet haemodinamikai egyensúlyának fenntartásában, szabályozva a só-és vízháztartást, az extracelluláris folyadéktereket és a szív-érrendszer működését. Fiziológias aktivációja akkor következik be, amikor valamilyen veszély fenyegeti a vérnyomást, illetve az extracelluláris folyadékterek dinamikus állandóságát (pl. vérvesztés, elégtelen nátrium-bevitel, hypotensio). A RAAS hormonok kaszkádjaként működik (4. ábra).



4. ábra: a RAAS kaszkádja

(kép forrása: a www.biorender.com-on készült saját szerkesztés)

A folyamat a renin elválasztásával kezdődik, amely a vese juxtaglomerularis apparátusában szintetizálódik. A renin egy proteolitikus enzim, amelynek a vesében lokális, a keringésbe jutva pedig szisztémás hatása is van (plazma renin aktivitás). A renin szubsztrátja az angiotenzinogén, amely főként a májban szintetizálódik, hasítódásával a 10 aminosavból álló, biológiailag inaktív angiotenzin I keletkezik. Ennek proteolízisét az angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) végzi, a folyamat eredményeként pedig létrejön a biológiai hatásokért felelős, 5 aminosavból álló angiotenzin II. Az ACE főleg a tüdőben, továbbá a vascularis endotheliumban, vesében, szívben és agyban is termelődő membrán-kötött cink-metalloproteináz. Létezik szolubilis formája is, amely az extracelluláris rész hasításával jön létre. A plazmán kívül számos szervben keletkezik angiotenzin II, a szisztémásan keringő angiotenzin I hasítása révén. Az angiotenzin II azonban nem csupán a RAAS által jöhet létre, léteznek ugyanis „non-renin”, illetve „non-ACE” útvonalak is. A szöveti plazminogén aktivátor (tPA) és a tonin az angiotenzinogént,

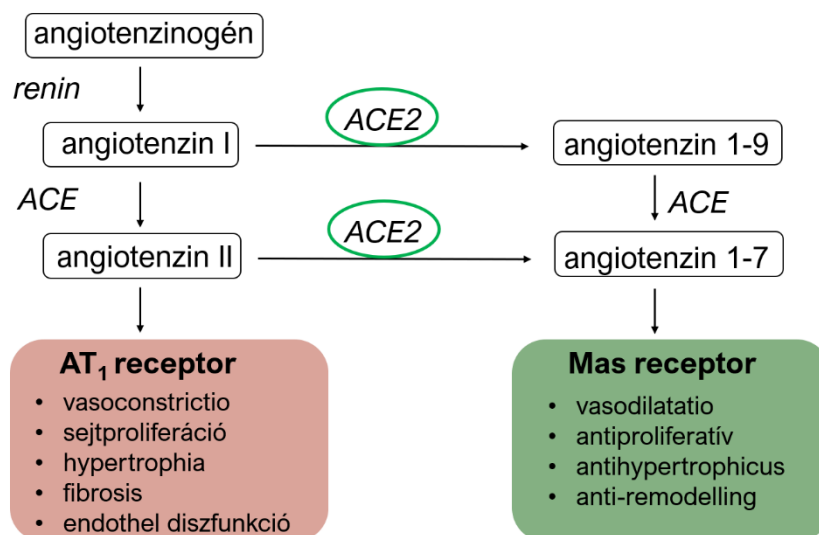
míg a kimáz és a kimosztatin-szenzitív katepszin G (CSCG) az angiotenzin I-et alaktítják át közvetlenül angiotenzin II-vé, a katepszin G-nek pedig mindkettő előalak a szubsztrátja lehet. Ezen alternatív útvonalak függetlenek a szisztémás angiotenzin I képződésétől, és fokozottan aktiválódnak turbulens áramlás esetén, illetve a vascularis endotheliumot érő mechanikai feszülés vagy sérülés esetén.

Az angiotenzin II-receptornak két fő szubtypusa ismert: az AT₁ és az AT₂ receptor. A két receptor hasonló affinitással rendelkezik az angiotenzin II-re nézve, funkcionálisan és jelátviteli folyamataikat tekintve mégis különbözőek. Az AT₁ receptor felelős többek között a presszor válasz, valamint az endokrin folyamatok közvetítéséért: vasoconstrictív hatású, fokozza a szimpatikus tónust, a vesében pedig az aldosteron elválasztását (ezáltal elősegíti a nátrium tubularis visszaszívódását). Továbbá az agyban szomjúságot és vazopresszin elválasztását idézi elő, a szívre hatva pedig növeli a kontraktilitást. Ezen hatások percekben belül alakulnak ki, és együttesen hozzájárulnak az artériás vérnyomás emelkedéséhez, illetve a glomerularis filtráció fenntartásához. Vannak azonban lassabban kialakuló, hosszútávú hatásai is, amelyek az endothel diszfunkció, fokozott oxidatív stressz és gyulladáshoz vezető citokinek aktivációja révén vascularis és kamrai hypertrophiához vezetnek. Ezen kóros proliferatív folyamatoknak lényeges szerepe van a krónikus cardiovascularis betegségek kialakulásában. Az AT₂ receptor ezzel szemben az AT₁ receptor által közvetített hatásokat antagonistizálja: gátolja a nátrium-visszaszívást, vasodilatatív és antiproliferatív hatású ^(21–23).

Összességében a RAAS kóros működése számos cardiovascularis betegség (pl. szívelégtelenség, hypertonia) patofiziológiájában döntő szerepet játszik ⁽²⁴⁾. A jelenlegi ESC irányelvek szerint a RAAS gátlása ACE inhibitorokkal vagy angiotenzin-receptor blokkolókkal (ARB) egységesen részét képezi a szívelégtelenség, illetve a hypertonia gyógyszeres kezelésének ^(25,26).

Angiotenzin-konvertáló enzim 2

2000-ben az ACE homológ enzimjének, az angiotenzin-konvertáló enzim 2 (ACE2) felfedezésével horizontális irányba bővült az addig vertikális felépítésűnek ismert RAAS, mintegy ellenregulatorikus kart képezve a rendszeren belül (5. ábra) ^(27–29).



5. ábra: A RAAS és az ACE2 kapcsolata
(kép forrása: saját szerkesztés)

Az ACE2 egy transzmembrán protein, amelynek metalloproteináz katalitikus doménje extracellularisan található, szekvenciája 42%-ban megegyezik az endothelialis ACE katalitikus doménjeivel. Ezen nagymértékű egyezés ellenére az ACE és az ACE2 biokémiai és farmakológiai szempontból is különbözik, ugyanis az ACE-inhibitorok nem gátolják az ACE2 aktivitását. Az ACE2-t szöveti- és sejtszinten először a szívben, vesékben és a herékben azonosították ^(27,28). A későbbiekben a bélből, májból, tüdőből és az agyból is kimutatták ^(30–32). Az ACE2 szolubilisan aktív formája a szérumban ACE2 (sACE2) megtalálható a plazmában is, a folyamatot az ektodomén lehasításával a tumor nekrozis faktor alfa konvertáló enzim (TACE/ADAM17) katalizálja. A TACE működését az angiotenzin II fokozza, pozitív visszacsatolás révén ⁽³³⁾. Az ACE2 az ACE ellenregulatorikus enzimjének tekinthető. Monokarboxi-peptidázként funkcionálva egyetlen C-terminális aminosavat távolít el az angiotenzin I-ről, angiotenzin 1-9 termékké alakítva azt. Ezen kívül a fő, legfontosabb szubsztrátja az angiotenzin II, amelyet angiotenzin 1-7-té alakít. Ez a degradációs termék a Mas receptorhoz kapcsolódva az AT₁ receptorhoz képest ellentétes hatásokat közvetít: vasodilatatív, antiproliferatív, antifibrotikus és anti-remodelling hatást ⁽³⁴⁾. Ezáltal az ACE2 az angiotenzin II hatásait ellensúlyozza egyrészt annak metabolizációjával, másrészt az angiotenzin 1-7 képződésével ⁽³³⁾.

Egészséges személyekben a sACE2 aktivitás alacsony, azonban több tanulmány foglalkozik az ACE2 szív-érrendszeri betegségekben betöltött szerepével. Eddigi ismeretek szerint a sACE2 aktivitás egészséges egyéneknél alacsony (<17 mU/L), viszont

számos cardiovascularis betegségben, mint szívelégtelenségben, coronaria betegségben és pitvarfibrillációban megemelkedik ⁽³⁵⁾.

Közelmúltban megjelent tanulmányok rámutattak arra, hogy a sACE2 szint emelkedett AS-ban ^(35,36). Fokozott aktivitása összefüggésben áll a myocardium strukturális eltéréseivel és az alacsonyabb szöveti (myocardialis) ACE2 expresszióval, továbbá független változóként összefüggésben áll a mortalitással ⁽³⁵⁾.

Mindezen ismeretek alapján az ACE2 ígéretes szerepet tölthet be, mint biomarker, azonban további kutatások szükségesek a klinikai alkalmazhatóságát illetően.

CÉLKITŰZÉS

Jelenleg az AS kezelése, a műtéti időpont megválasztása a panaszokra, és a BKEF-ra koncentrál. A panaszok azonban szubjektívek lehetnek, illetve a BKEF nem szenzitív markere a BK diszfunkciónak, emiatt az intervenciók időzítése sokszor szuboptimális ⁽³⁷⁾. Ebben nyújthat segítséget a biomarkerek vizsgálata, melyek objektív, vizsgálótól független paraméterei lehetnek a szubklinikus diszfunkciónak és a várható dekompenzációnak. 2017 óta a billentyűbetegségekre vonatkozó ESC guidelineban már szerepel az NT-proBNP mint biomarker meghatározása, amely bizonytalan esetekben segítséget nyújthat a döntési folyamatban. Azonban kiterjedt kutatások irányulnak új, lehetséges AS biomarkerek azonosítására. Többek között ilyen biomarker a sACE2 is.

Prospektív vizsgálatunk célja a sACE2 aktivitás vizsgálata volt az AS progressziója során, a romló haemodinamikai paraméterek változásai tükrében a Debreceni Egyetem Kardiológiai és Szívsebészeti Klinikáján gondozott, súlyos AS-ban szenvedő betegekben. Ezen eredményeket összehasonlítottuk a betegekben mért NT-proBNP szintekkel, amely a klinikumban már egy ismert, gyakran használt biomarker. Vizsgáltuk, hogy hasonlóan jelzi-e a progressziót a két biomarker, illetve az egyes alcsoportok közötti különbségeket.

A vizsgálatunk eredményei alapján felmerült, hogy a sACE2 aktivitások ismeretében előre megjósolható lenne az AS dekompenzációja, a látható echocardiographiás paraméterek megléte nélkül. Ennek fontos prognosztikai jelentősége lehet a klinikumban.

ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

Vizsgált betegpopuláció

Prospektív vizsgálatunkba 175 súlyos aorta stenosisban szenvedő beteget vontunk be (97 férfi, 78 nő; átlagéletkoruk 75 ± 8 év). A beválasztott betegek 2022 és 2023 között preoperatív kivizsgálás vagy billentyű intervenció (SAVR vagy TAVI) céljából kerültek felvételre a Debreceni Egyetem Kardiológiai és Szívsebészeti Klinikájára. Az ESC irányelvei szerint súlyosnak tekintettük az aorta stenosist, amennyiben az echocardiographiás adatok alapján az $AVA \leq 1 \text{ cm}^2$. Egyéb, súlyos fokú billentyű betegséggel rendelkező betegek nem kerültek beválasztásra.

Kórházi ellátásuk alatt fizikális vizsgálat, echocardiographiás vizsgálat, valamint vérvétel történt a biokémiai értékek meghatározásához. Az adatok az UD Med betegdokumentációs rendszerből kerültek kigyűjtésre.

A vizsgált betegpopuláció demográfiai és klinikai jellemzőit a betegdokumentációból nyertük ki.

AS osztályozási besorolása

5 alcsoportba osztottuk a súlyos AS-t a transthoracalis echocardiographiai paraméterek (BKEF, AVA, transvalvularis átlaggradiens, SVi) alapján:

- 1. Normal Flow – Low Gradient (NF-LG): BKEF $\geq 50\%$, átlaggradiens $< 40 \text{ Hgmm}$
- 2. Normal Flow – High Gradient (NF-HG): BKEF $\geq 50\%$, átlaggradiens $\geq 40 \text{ Hgmm}$
- 3. Low Flow – High Gradient (LF-HG): BKEF $< 50\%$, átlaggradiens $\geq 40 \text{ Hgmm}$
- 4. Low Flow – Low Gradient (LF-LG): BKEF $< 50\%$, átlaggradiens $< 40 \text{ Hgmm}$
- 5. Paradox Low Flow – Low Gradient (PLF-LG): BKEF $\geq 50\%$, átlaggradiens $< 40 \text{ Hgmm}$, SVi $\leq 35 \text{ ml/m}^2$

Vérminták gyűjtése

A betegektől perifériás vénás vérminta gyűjtése történt a sACE2 aktivitás és NT-proBNP szintek meghatározásához. A vérvétel az aszepszis szabályait betartva standard technikával történt. A vérminták natív csőbe kerülve 60 percig szobahőmérsékleten inkubálódtak. A szérum elkülönítése centrifugálással (1500 g, 15 perc) történt, majd a sACE2 aktivitás meghatározásáig $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ -on tárolódtak a minták.

Szérum ACE2 aktivitás mérése

A sACE2 aktivitás meghatározását a Debreceni Egyetem Klinikai Fiziológiai Tanszék munkatársai végezték. A reakciós elegy összetétele 20 µl szérum, 80 µl assay puffer, valamint 100 µl (50 µM) ACE2-specifikus fluoreszcens szubsztrát (7-methoxycoumarin-4-yl)acetyl-Ala-Pro-Lys(2,4-dinitrophenyl)-OH [Mca-APK(Dnp)] (EZ Biolab, Carmel, USA) volt. Az assay puffer tartalmazott proteáz inhibitorokat (10 µM Bestatin-hidrochloride, 10 µM Z-prolyl-prolinal, (Enzo Life Science, Exeter, UK), 5 µM Amastatin-hidrochloride, 10 µM Captopril 500 mM NaCl pufferben, 100 µM ZnCl₂, 75 mM TRIS HCl, pH 6,5).

B-típusú natriuretikus propeptid mérése

A vizsgált mintákból az NT-proBNP szint meghatározását a Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézet végezte, a megfelelő gyártói előírások szerint.

Statisztikai elemzések

A statisztikai elemzéseket a GraphPad Prism version 6.0 szoftverrel (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA) végeztük. Deskriptív analízist (átlag ± SD, n (%), medián) végeztünk a különböző alcsoportok kiindulási demográfiai és klinikai jellemzőinek összehasonlításához. A sACE2 aktivitás és az NT-proBNP szintek a különböző csoportokban a Kolmogorov-Smirnov teszt alapján nem voltak normál eloszlásúak, ezért nem-parametrikus próbákat végeztünk. Kruskal-Wallis próba és Dunn-féle tesztet végeztünk a különböző csoportok esetén. A biomarkerek és az echocardiographiás paraméterek közötti korrelációt a Spearman-féle korrelációs koefficienssel („r”) jellemeztük. A sACE2 aktivitás és a különböző klinikai paraméterek közötti kapcsolatokat lineáris regressziós analízissel hasonlítottuk össze. Az eredményeket szignifikánsnak tekintettük $P < 0,05$ esetén. Receiver-operating characteristic (ROC) görbe analízist végeztünk, hogy megítéljük a sACE2 aktivitás és az NT-proBNP szintek diagnosztikus értékét.

EREDMÉNYEK

Demográfiai és klinikai jellemzők

A vizsgált, súlyos AS-ban szenvedő betegek száma 175 volt, ebből 19% (n=33) a NF-LG csoportba, 38% (n=67) a NF-HG csoportba, 19% (n=34) a LF-HG csoportba, 18% (n=31) a LF-LG csoportba, és 6% (n=10) tartozott a PLF-LG csoportba. A betegek paramétereit, mint demográfiai adatok, társbetegségek, gyógyszerek, echocardiographiai paraméterek, biokémiai markerek) minden kohorsz és kategorizált csoport esetében az 1. táblázat mutatja be.

	teljes kohorsz n=175 (100%)	NF-LG AS n=33 (19%)	NF-HG AS n=67 (38%)	LF-HG AS n=34 (19%)	LF-LG AS n=31 (18%)	PLF-LG AS n=10 (6%)
DEMOGRÁFIAI ADATOK						
életkor (évek)	75±8	72±10	75±8	77±8	75±7	71±9
férfiak száma	97 (55%)	16 (49%)	31 (46%)	18 (53%)	25 (81%)	7 (70%)
BSA (kg/m²)	1,9±0,2	1,9±0,2	1,9±0,2	1,9±0,2	1,9±0,2	2,1±0,2
systolés vérnyomás (Hgmm)	130±22	138±20	136±23	124±18	121±21	126±15
diastolés vérnyomás (Hgmm)	78±12	78±9	81±14	74±12	76±10	76±9
szívfrekvencia (n/min)	76±15	75±16	73±13	77±14	86±18	74±14
ECHOCARDIOGRAPHIA						
AVA (cm²)	0,7 (0,25-1,05)	0,8 (0,46-1)	0,7 (0,32-1)	0,5 (0,25-0,9)	0,8 (0,5-1,05)	0,8 (0,6-0,9)
Átlaggradiens (Hgmm)	43 (11-114)	31 (11-38)	51 (40-114)	47,5 (40-90)	30 (13-38)	33 (30-36)
Csúcsgradiens (Hgmm)	67 (18-173)	53 (25-68)	81 (56-173)	78,5 (60-158)	50 (18-62)	52,5 (39-61)
Csúcssebesség (m/sec)	4 (2,2-6,6)	3,6 (2,5-4,1)	4,5 (3,4-6,6)	4,4 (3,8-6,3)	3,5 (2,2-3,9)	3,7 (3,4-3,9)
BKEF (%)	54 (20-70)	58 (50-66)	56 (50-70)	43 (26,5-49)	32,5 (20-48)	55 (50-64)
Bal kamra végsystolés átmérő (LVESD) (mm)	36±9	32±5,5	31±6	41±7	47,5±10	34±7
Bal kamra végdiastolés átmérő (LVEDD) (mm)	54±8	50±6	51±7	58±6	60,5±9	54±6
Septalis falvastagság (mm)	13,5±2	13±2	14±2	14±2	13±2	13,5±3
Bal pitvar átmérő (mm)	45±7	41±5	44±6,5	47±5	48±7	47±8
TAPSE (mm)	21±4,5	23,5±4	22±4	19,5±3,5	18±5	19,5±4
sPAP (Hgmm)	40,5±13	39±12	39±12	44±14	40,5±15	44±7

CARDIOVASCULARIS KOMORBIDITÁSOK						
Hypertensio	165 (94%)	31 (94%)	62 (93%)	32 (94%)	31 (100%)	9 (90%)
Diabetes mellitus	61 (35%)	12 (36%)	20 (30%)	14 (41%)	11 (36%)	4 (40%)
Hyperlipidaemia	110 (63%)	21 (64%)	40 (60%)	21 (62%)	21 (68%)	7 (70%)
Ischaemiás szívbetegség	60 (34%)	8 (24%)	16 (24%)	10 (29%)	21 (68%)	5 (50%)
PTCA	46 (26%)	7 (21%)	14 (21%)	6 (18%)	17 (55%)	2 (20%)
Coronaria bypass műtét	15 (10%)	2 (6%)	2 (3%)	3 (9%)	5 (16%)	3 (30%)
Pitvarfibrilláció az anamnézisben	62 (35%)	7 (21%)	16 (24%)	15 (44%)	17 (55%)	7 (70%)
Jelenleg fennálló pitvarfibrilláció	36 (21%)	3 (9%)	9 (13%)	6 (18%)	12 (39%)	6 (60%)
GYÓGYSZEREK						
ACEI/ARB	130 (74%)	28 (85%)	49 (73%)	23 (68%)	23 (74%)	7 (70%)
Beta-blokkoló	131 (75%)	23 (70%)	49 (73%)	26 (77%)	24 (77%)	9 (90%)
Aldosteron antagonistá	68 (39%)	6 (18%)	14 (20%)	19 (56%)	25 (80%)	4 (40%)
Statinok	107 (61%)	18 (55%)	39 (58%)	21 (62%)	22 (71%)	7 (70%)
Diureticumok	134 (77%)	18 (55%)	46 (69%)	31 (91%)	29 (94%)	10 (100%)
BIOKÉMIAI MARKEREK						
Hemoglobin (g/l)	130±18	134±17	128±20	126±18	136±15,5	135±12
GFR (ml/min)	64 (6->90)	62 (13->90)	70 (7->90)	56 (6->90)	71 (27->90)	79 (44->90)
vér karbamid-nitrogén (mmol/l)	7,3 (3,7-83)	7 (3,7-83)	6,9 (3,8-79)	8,2 (4-77)	9,9 (5,1-20,9)	6,8 (4,2-14,8)
Kreatinin (µmol/l)	86 (42-714)	83 (44-303)	82 (46-553)	96,5 (42-714)	90 (67-161)	81 (49-123)
C-reaktív protein (mg/l)	2,5 (<0,5-265)	1,9 (<0,5-132)	1,7 (<0,5-265)	4 (<0,5-228)	4,4 (0,6-41)	3,1 (1-12)

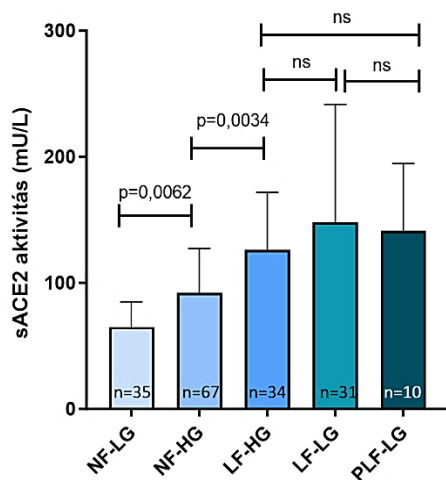
2. táblázat: A vizsgált populáció klinikai paramétere

Rövidítések: AS=aorta stenosis; NF=Normal-Flow; LF=Low-Flow; LG=Low-Gradient; NG=Normal-Gradient; BSA=body surface area; BKEF: bal kamra ejekciós frakció; TAPSE=tricuspid annular plane systolic excursion; sPAP=systolés pulmonaris arteriás nyomás; PTCA=percutan transluminaris coronaria angioplastica; ACEI=angiotenzin-konvertáló enzim inhibitor; ARB=angiotenzin receptor blokkoló; GFR=glomerularis filtrációs ráta

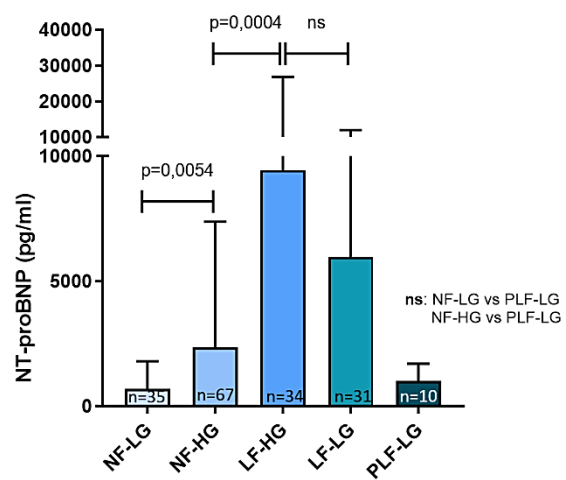
A sACE2 aktivitás és az NT-proBNP szintek fokozatos növekedése a súlyos aorta stenosis progressziójával párhuzamosan

A sACE2 aktivitás a legalacsonyabb a NF-LG csoportban volt ($65,04 \pm 4,2$ U/ml), szintje fokozatos, szignifikáns növekedést mutatott az AS progressziójának megfelelően az egyes alcsoportokban (6. ábra), összhangban a romló haemodinamikai paraméterekkel (NF-HG: $92,1 \pm 4,3$ U/ml, LF-HG: $126 \pm 7,9$ U/ml, LF-LG: $148,1 \pm 16,8$ U/ml, PLF-LG $141,6 \pm 16,8$; $P < 0,05$: NF-LG vs NF-HG, NF-HG vs LF-HG/LF-LG/PLF-LG). Ez a növekedés a LF csoportok között nem érte el a szignifikancia szintjét. Kiemelendő azonban, hogy a PLF-LG csoport eredményei a LF csoportokétól nem mutatott szignifikáns eltérést.

Az NT-proBNP értékek esetében is az AS súlyosbodásával párhuzamosan hasonló, szignifikáns növekedés ábrázolódott (NF-LG: $687,3 \pm 193$ pg/ml, NF-HG: $2341 \pm 614,9$ pg/ml, LF-HG: 9434 ± 2993 pg/ml, LF-LG 5966 ± 1076 pg/ml, PLF-LG $1010 \pm 217,9$ pg/ml; $P < 0,05$: NF-LG vs NF-HG, NF-HG vs LF-HG), azonban a PLF-LG csoport értékei a NF csoportokhoz közeli eredményeket mutattak (7. ábra).



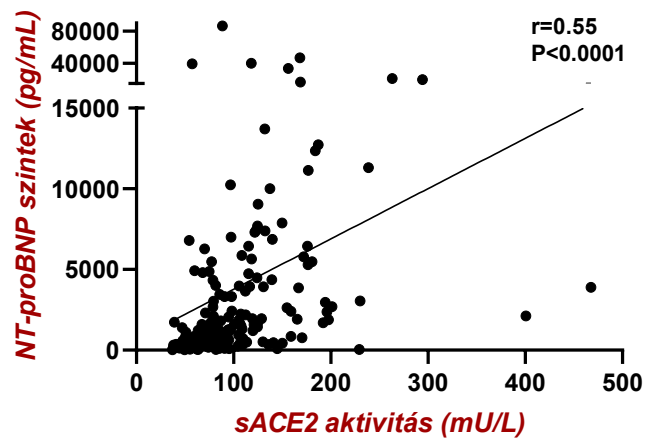
6. ábra: a sACE2 aktivitás az egyes alcsoportokban



7. ábra: az NT-proBNP szintek az egyes alcsoportokban

A sACE2 aktivitás korrelációt mutatott az NT-proBNP szintekkel ($r=0,55$, $P<0,0001$)

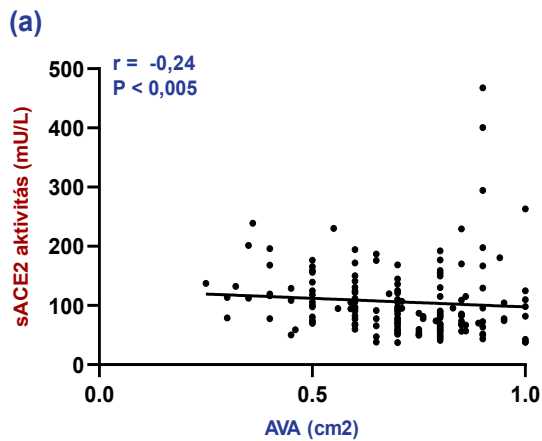
(8. ábra).



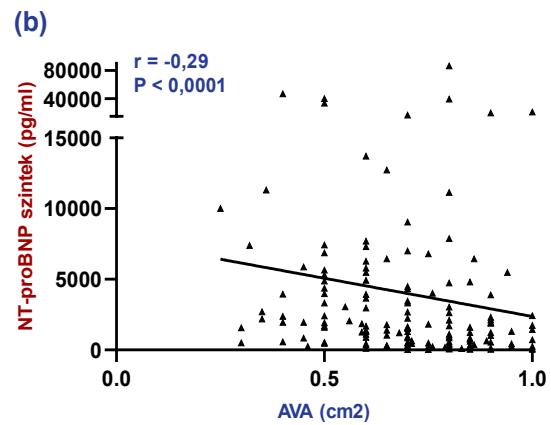
8. ábra: a sACE2 aktivitás és az NT-proBNP szintek korrelációja

Korrelációk az echocardiographiás paraméterek és az sACE2 aktivitás, illetve NT-proBNP szintek között

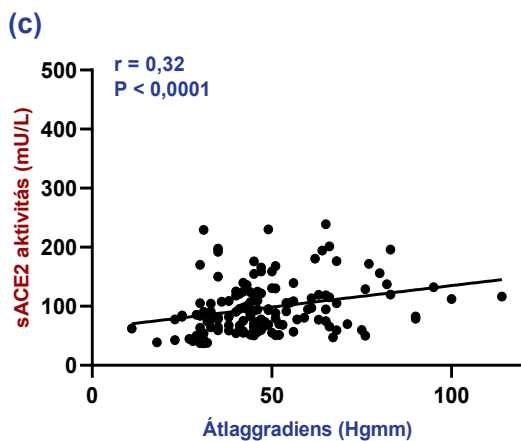
Mind a sACE2 aktivitás, mind az NT-proBNP szintek korrelációt mutattak az aorta stenosis súlyosságával. Negatív korreláció volt megfigyelhető az AVA és a sACE2 ($r=-0,24$, $P<0,005$) (9. ábra), illetve az AVA és az NT-proBNP szintek ($r=-0,29$, $P<0,0001$) között is (10. ábra). A LF-LG csoport kivételével pozitív korreláció állt fenn mindkét biomarker és az átlaggradiens (sACE2: $r=0,32$, $P<0,0001$; NT-proBNP: $r=0,45$, $P<0,0001$), a csúcsgradiens (sACE2: $r=0,29$, $P=0,0004$; NT-proBNP: $r=0,40$, $P<0,0001$), és a csúcssebesség (sACE2: $r=0,30$, $P=0,0003$; NT-proBNP: $r=0,43$, $P<0,0001$) között (11-16. ábrák).



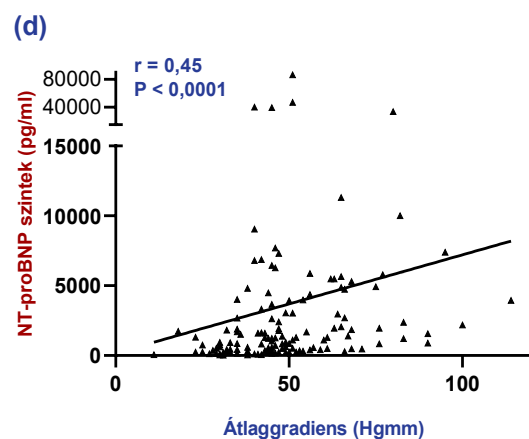
9. ábra: negatív korreláció a sACE2 aktivitás és az AVA között



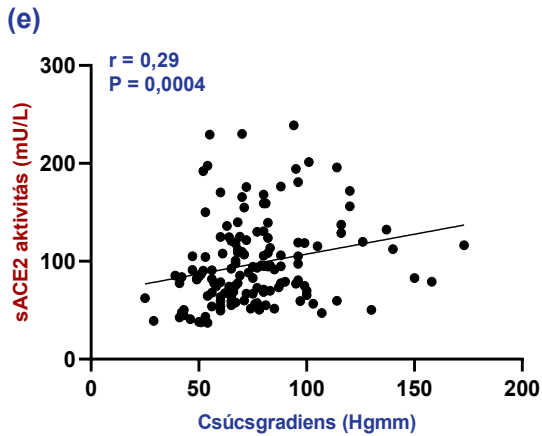
10. ábra: negatív korreláció az NT-proBNP szintek és az AVA között



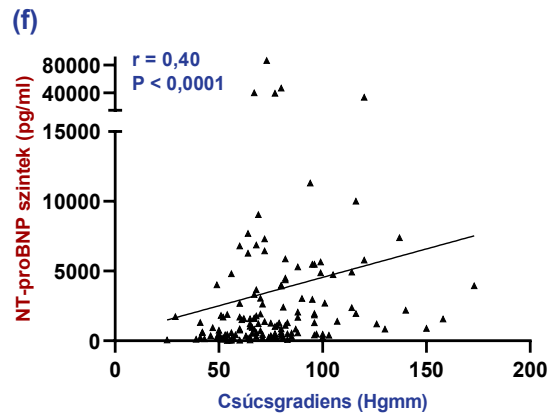
11. ábra: pozitív korreláció a sACE2 aktivitás és az átlaggradiens között



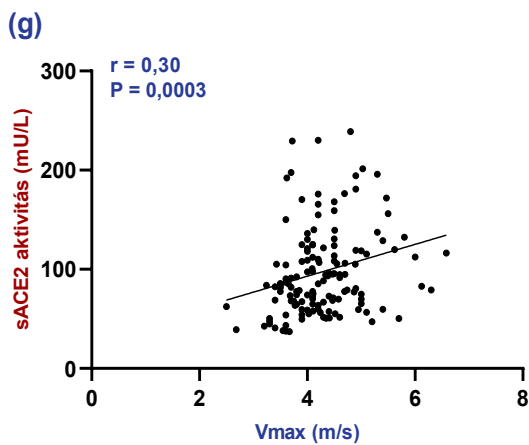
12. ábra: pozitív korreláció az NT-proBNP szintek és az átlaggradiens között



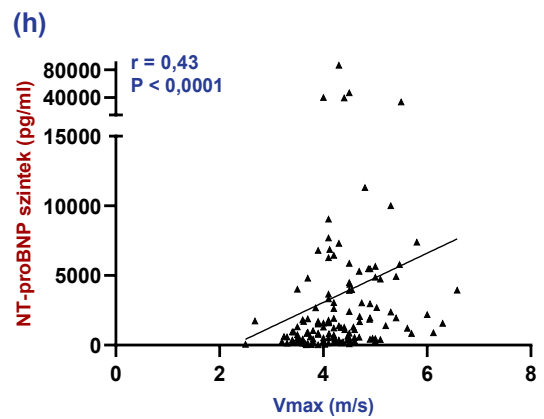
13. ábra: pozitív korreláció a sACE2 aktivitás és a csúcsgradiens között



14. ábra: pozitív korreláció az NT-proBNP szintek és a csúcsgradiens között

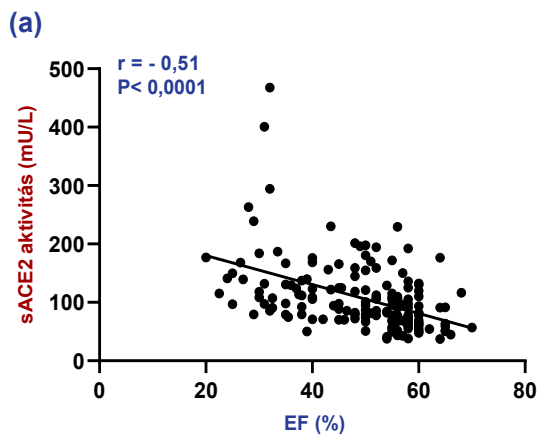


15. ábra: pozitív korreláció a sACE2 aktivitás és a csúcssebesség (Vmax) között

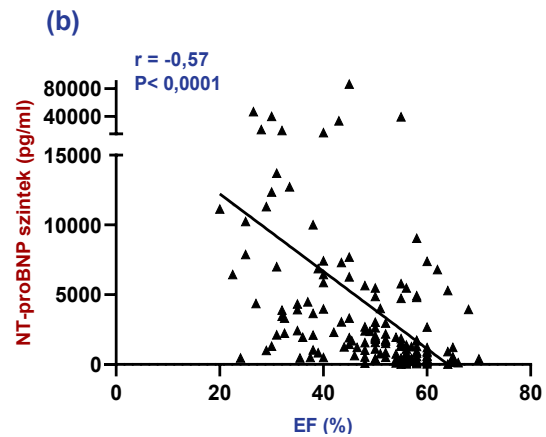


16. ábra: pozitív korreláció az NT-proBNP szintek és a csúcssebesség (Vmax) között

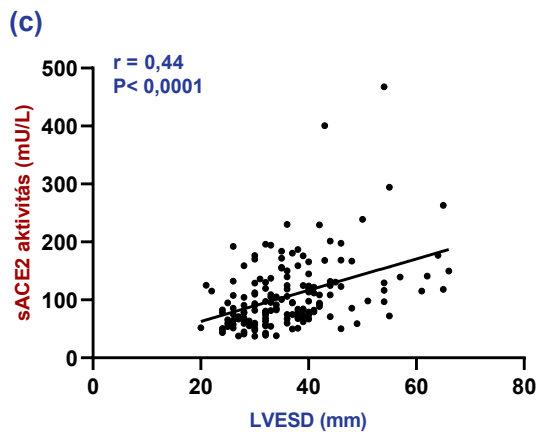
A kapott eredmények vizsgálata során látható volt, hogy mind a sACE2 aktivitás, mind az NT-proBNP szintje a bal kamrai EF-val negatív korrelációt (sACE2: $r = -0,51$, $P < 0,0001$; NT-proBNP: $r = -0,57$, $P < 0,0001$) (17-18. ábra), míg a bal kamrai vég-systolés (sACE2: $r = 0,44$, $P < 0,0001$; NT-proBNP: $r = 0,40$, $P < 0,0001$) és vég-diaistolés átmérővel (sACE2: $r = 0,35$, $P < 0,0001$; NT-proBNP: $r = 0,26$, $P = 0,0007$) pozitív korrelációt mutatott 19-22. ábrák).



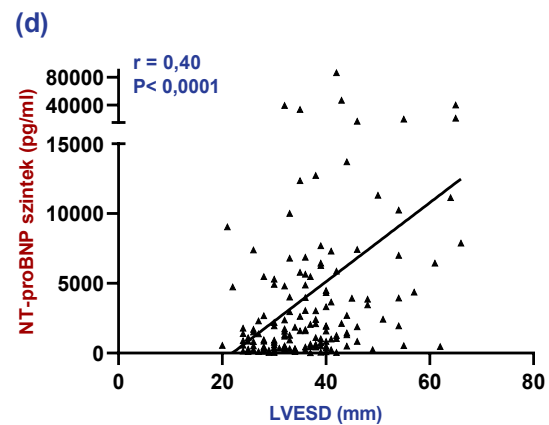
17. ábra: negatív korreláció a sACE2 aktivitás és az EF között



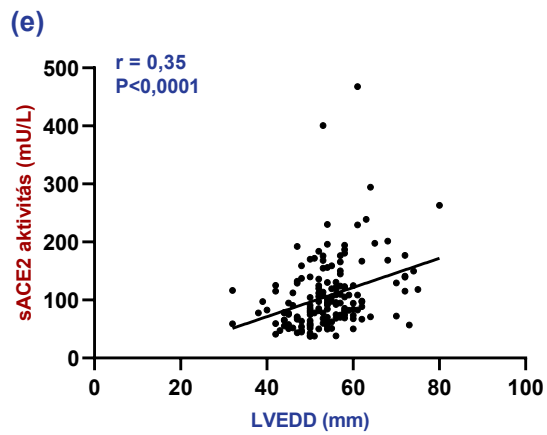
18. ábra: negatív korreláció az NT-proBNP szintek és az EF között



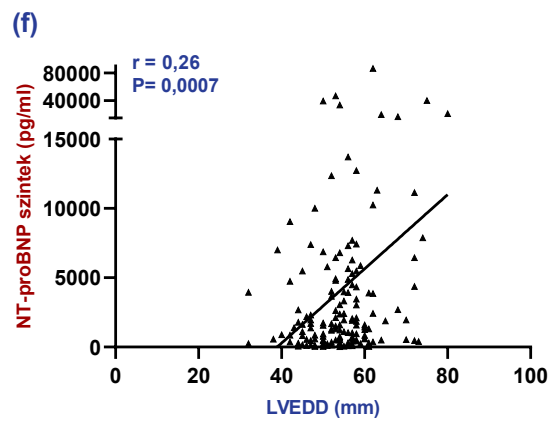
19. ábra: pozitív korreláció a sACE2 aktivitás és az LVESD között



20. ábra: pozitív korreláció az NT-proBNP szintek és az LVESD között



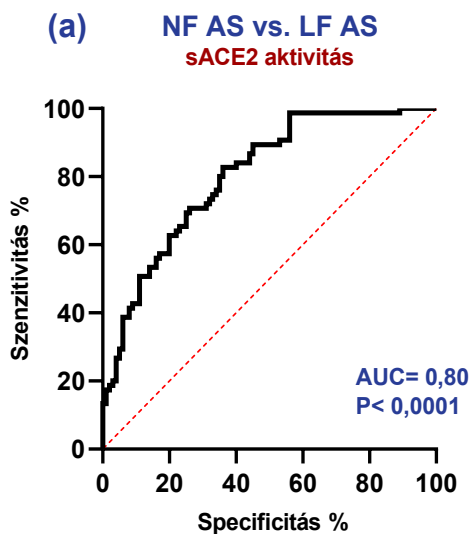
21. ábra: pozitív korreláció a sACE2 aktivitás és az LVEDD között



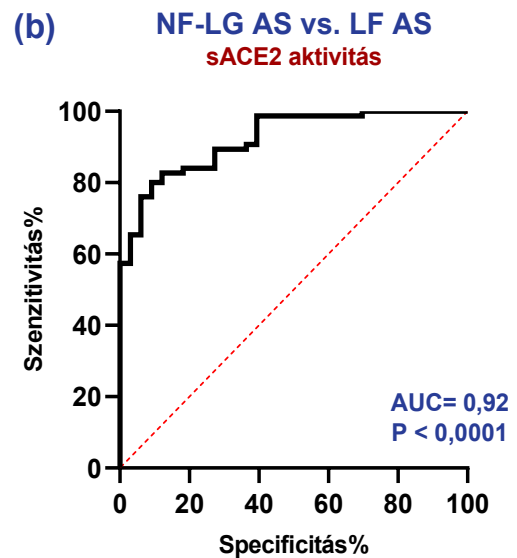
22. ábra: pozitív korreláció az NT-proBNP szintek és az LVEDD között

A sACE2, mint biomarker klinikai alkalmazhatósága súlyos aorta stenosisban szenvedő betegekben

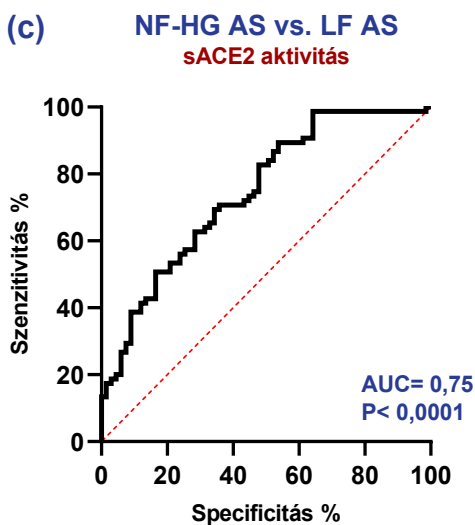
ROC analízist végeztünk, hogy megítéljük, milyen diagnosztikus értékkel rendelkezik a sACE2 és az NT-proBNP a LF csoportok NF csoportoktól való elkülönítése esetén. A görbe alatti terület (AUC) a sACE2 esetén a NF és LF csoportok között 0,80-nak adódott ($P < 0,0001$) (23. ábra), a NF-LG és LF csoportok esetében 0,92 ($P < 0,0001$) (24. ábra), a NF-HG és LF csoportoknál pedig 0,75 ($P < 0,0001$) volt (25. ábra).



23. ábra: a sACE2 diagnosztikus értéke a NF csoportok LF csoportoktól való elkülönítése esetén

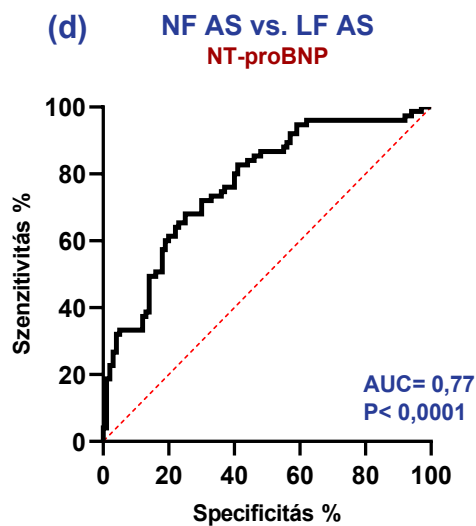


24. ábra: a sACE2 diagnosztikus értéke a NF-LG csoport LF csoportoktól való elkülönítése esetén

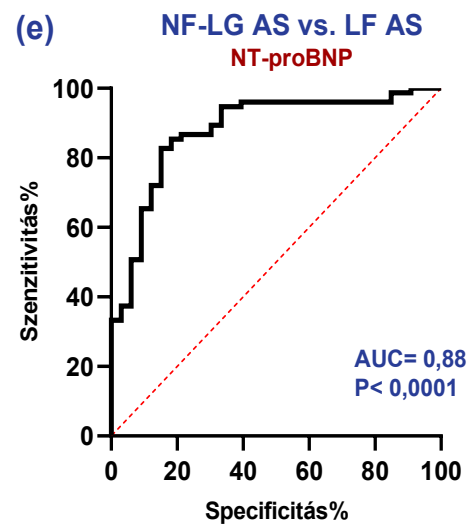


25. ábra: a sACE2 diagnosztikus értéke a NF-HG csoport LF csoportoktól való elkülönítése esetén

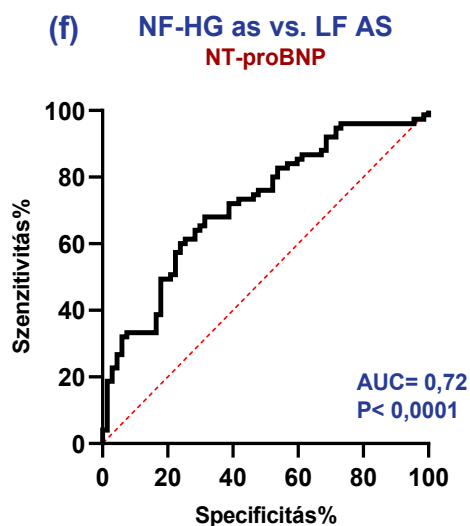
Az NT-proBNP vizsgálatánál az AUC értékek a következőképpen alakultak: a NF és LF csoportok között 0,77 ($P < 0,0001$) (26. ábra), a NF-LG és LF csoportokban 0,88 ($P < 0,0001$) (27. ábra), a NF-HG és LF csoportok között pedig 0,72 ($P < 0,0001$) eredményt kaptunk (28. ábra).



26. ábra: az NT-proBNP diagnosztikus értéke a NF csoportok LF csoportoktól való elkülönítése esetén

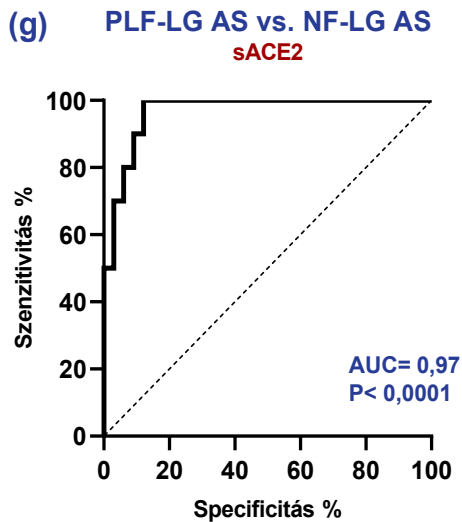


26. ábra: az NT-proBNP diagnosztikus értéke a NF-LG csoport LF csoportoktól való elkülönítése esetén

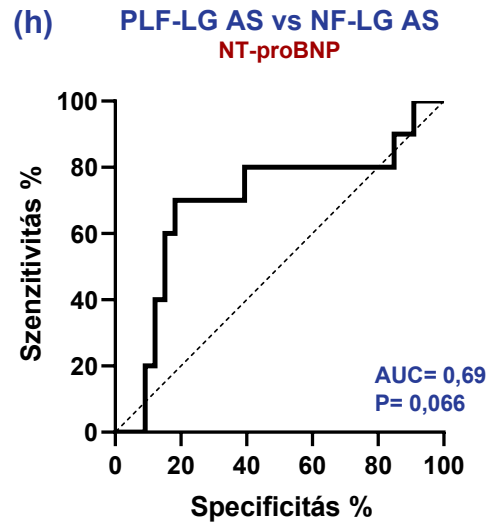


28. ábra: az NT-proBNP diagnosztikus értéke a NF-HG csoport LF csoportoktól való elkülönítése esetén

Szintén ROC analízist végeztünk, hogy megvizsgáljuk, milyen bizonyossággal képes elkülöníteni a két biomarker a PLF-LG csoportot a NF-LG csoporttól. Az AUC a sACE2 esetén 0,97-nek ($P < 0,0001$) (29. ábra), míg az NT-proBNP-nél 0,69-nek ($P = 0,066$) adódott (30. ábra).



29. ábra: a sACE2 diagnosztikus értéke a PLF-LG csoport NF-LG csoporttól való elkülönítése esetén



30. ábra: az NT-proBNP diagnosztikus értéke a PLF-LG csoport NF-LG csoporttól való elkülönítése esetén

A 2. táblázat összefoglalja a ROC analízisek eredményeit, azaz a sACE2 és az NT-proBNP diagnosztikus értékét az NF csoportok LF csoportoktól való elkülönítésének tekintetében, amelynek a szubklinikus diszfunkció korai detektálásában van jelentősége.

	sACE2 aktivitás				NT-proBNP szintek			
	Cut-off	Szenzitivitás	Specifitás	AUC	Cut-off	Szenzitivitás	Specifitás	AUC
NF AS vs. LF AS	70,01 mU/L	98,67%	44%	0,80	74,02 pg/ml	98,67%	6%	0,77
NF-LG AS vs. LF AS	69,11 mU/L	98,67%	60,6%	0,92	72,33 pg/ml	98,67%	15,2%	0,88
NF-HG AS vs. LF AS	70,01 mU/L	98,67%	35,8%	0,75	74,02 pg/ml	98,67%	1,5%	0,72

3. táblázat: a sACE2 és az NT-proBNP ROC görbéi által meghatározott szenzitivitások és specifitások

Aorta stenosisztól független paraméterek, amelyek befolyásolták a sACE2 aktivitást, illetve az NT-proBNP szinteket

A sACE2 aktivitást szignifikánsan nem befolyásolta az életkor, a diastolés vérnyomás, a vér karbamid-nitrogén, a GFR és a hemoglobin, ugyanezen paraméterek viszont az NT-proBNP szintekkel korreláltak. Mind a két biomarker értékét befolyásolta a systolés vérnyomás, a kreatinin és a CRP, azonban a sACE2 aktivitást ezen tényezők csak mérsékelten befolyásolták (3. táblázat).

	teljes kohort	sACE2 aktivitás (P)	NT-proBNP szintek (P)
életkor (évek)	76 (70-81)	nem szignifikáns	P<0,005
systolés vérnyomás (Hgmm)	130±22	P<0,005	P<0,0005
diastolés vérnyomás (Hgmm)	78±12	nem szignifikáns	P<0,05
vér karbamid-nitrogén (BUN) (mmol/l)	7,3 (5,8-10)	nem szignifikáns	P<0,0005
kreatinin (µmol/l)	86 (73-108)	P<0,05	P<0,0001
glomerularis filtrációs ráta (GFR) (ml/min)	64 (52-83)	nem szignifikáns	P<0,0001
hemoglobin (g/l)	130±18	nem szignifikáns	P<0,005
C-reaktív protein (CRP) (mg/l)	2,5 (1,2-6,6)	P<0,0005	P<0,0001

4. táblázat: a sACE2 aktivitást és az NT-proBNP szinteket befolyásoló tényezők

MEGBESZÉLÉS

Kísérletes modellekben a myocardialis ACE2 hiánya emelkedett angiotenzin II szintekhez, cardialis fibrosishoz és hypertrophiához, csökkent BKEF-hoz, illetve emelkedett sACE2 szintekhez vezetett ⁽³⁵⁾. Egy korábbi tanulmányban hypertóniában szenvedő betegekben, akiknél más kimutatható szívbetegség nem volt jelen, emelkedett sACE2 aktivitást ($24,8 \pm 0,8$ U/ml) mértek az egészséges populációhoz ($16,2 \pm 0,8$ U/ml) viszonyítva. További emelkedés volt megfigyelhető csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenségben ($42,1 \pm 2,2$ U/ml), jelezve ezzel a betegség progresszióját a systolés diszfunkció irányába ⁽³⁸⁾. Egy másik klinikai vizsgálatban közepes-, illetve súlyos fokú aorta stenosisban szenvedő betegekben emelkedett plazma ACE2 aktivitást detektáltak, amely korrelációt mutatott a fokozott billentyűmeszesedéssel és a bal kamrai tömegindexszel ⁽³⁵⁾. Egy további tanulmányban szintén emelkedett sACE2 aktivitást ($88,3 \pm 61,6$ U/ml) mértek TAVI-ra előjegyzett, súlyos aorta stenosisban szenvedő betegekben ⁽³⁶⁾.

A sACE2 aktivitás szerepe az aorta stenosis súlyosságának megítélésében

A vizsgálat legfontosabb eredménye az volt, hogy a sACE2 aktivitása párhuzamosan, fokozatosan növekszik a súlyos AS progressziójával és a haemodinamikai paraméterek romlásával. Korábbi tanulmányok nem igazoltak összefüggést a sACE2 aktivitás és az AVA között ⁽³⁶⁾, kutatásunkban viszont negatív korreláció igazolódott közöttük. Továbbá pozitív korrelációt figyeltünk meg (a LF-LG csoport kivételével) a sACE2 aktivitás és a billentyű feletti átlag- és csúcs nyomásgradiensek között. A korábbi megfigyelésekkel összhangban a sACE2 aktivitás negatívan korrelált a BKEF-val ⁽³⁸⁾. Érdekes módon a sACE2 aktivitás a NF-LG AS betegeknél másfélszer magasabb volt, mint az AS nélküli HFrEF betegeknél ⁽³⁸⁾, és tovább nőtt a NF-HG AS csoportban annak ellenére, hogy a BKEF nem romlott jelentősen. Fontos megjegyezni, hogy al csoport-analízist végezve a sACE2 aktivitás nem korrelált a BKEF-val a különböző AS-betegcsoportokban.

Eredményeink alapján egyetlen tényező sem befolyásolja a sACE2 aktivitás emelkedését billentyűspecifikus okként. Az AVA progresszív csökkenése elsőként krónikus nyomásterhelést és kompenzatorikus bal kamra hypertrophiát okoz, majd a bal pitvar morfológiai és funkcionális változásain keresztül a jobb szívfelet is érinti, végül a

bal kamrai systolés funkció károsodásához és strukturális elváltozásokhoz vezet ⁽³⁷⁾. A sACE2 aktivitás fokozatos emelkedése tükrözi a myocardium progresszív strukturális abnormalitásait, ahogyan azt a bal pitvari átmérővel, sPAP-pal, TAPSE-val, bal kamrai átmérőkkel és EF-val való összefüggések is mutatják. Meglepő módon nem találtunk korrelációt a bal kamrai septalis vastagsággal, amely a krónikus nyomásterhelésre kialakuló első maladaptív válasz. Ezek az eredmények összhangban vannak korábbi kutatási eredményekkel ⁽³⁶⁾.

Vizsgálatunk szerint a cardiovascularis betegségekben már széles körben elterjedt marker, az NT-proBNP szintje hasonló eredményeket mutatott, mint a sACE2 aktivitás. Mindkét biomarkert hasonlóan befolyásolja a betegség progressziója, ami alátámasztja azt a nézetet, miszerint a sACE2 aktivitása megbízható markere a myocardialis rendellenességeknek.

A biomarkerek prognosztikai szerepe az aorta stenosis rizikóbecslésében

Az aorta stenosis korai szakaszában a krónikus nyomásterhelés miatt bal kamrai hypertrophia alakul ki. Eleinte ez a folyamat előnyös, és potenciálisan reverzibilis, a későbbiekben azonban irreverzibilissé válik, mely romló myocardialis perfúzióhoz, szívimsejt-pusztuláshoz, fibrosishoz és bal kamrai remodelinghez vezet. A folyamatot számos tényező befolyásolja, többek között a RAAS rendszer is. Ezek a strukturális elváltozások lehetnek az okai a tünetek kialakulásának, a bal kamrai diszfunkciónak és a további cardiovascularis események bekövetkezésének ⁽³⁷⁾.

A billentyűintervenció időzítése tünetmentes, súlyos aorta stenosisban szenvedő betegekben továbbra is vita tárgyát képezi. A tünetek kialakulása több tanulmány szerint is összefüggésben áll a magasabb mortalitással, még a billentyűcsere elvégzése után is. Továbbá számos vizsgálat kimutatta, hogy az enyhe és közepes súlyosságú aorta stenosis is jelentősen csökkenti a várható élettartamot, illetve rontja az életminőséget ⁽³⁷⁾. Emiatt több randomizált-kontrollált tanulmány (TAVR-UNLOAD, PROGRESS) is vizsgálja a korábbi, tünetek kialakulását megelőző intervenció hatásait szívelégtelenségben és közepes súlyosságú aorta stenosisban szenvedő betegekben ^(39,40).

Mindezek miatt egyre több bizonyíték utal arra, hogy multifaktoriális paraméterek mentén érdemes újraértékelni az AS súlyosságának megítélését. A biomarkerek vizsgálata segíthet a műtét időzítésének optimalizálásában, ugyanis a tünetek megjelenése előtt jelezhetik a szubklinikus diszfunkciót, azaz a bal kamrai remodellinget és fibrosist. A sACE2 és az AS-ban megjelenő fibrosis kialakulása között erős kapcsolatot figyeltek meg. Ramchand és munkatársai kimutatták, hogy AS-ban az ACE2 csökkent myocardialis génexpressziója és szöveti szintje összefüggésben állt az emelkedett plazma ACE2 aktivitással, valamint a legmagassabb aktivitást azokban a betegekben mérték, akiknél súlyosabb volt a myocardialis fibrosis. Továbbá megállapították, hogy az emelkedett plazma ACE2 aktivitás független jelzője volt a mortalitásnak ⁽³⁵⁾.

Kutatásunkban a sACE2 aktivitás prognosztikai értékének és klinikai alkalmazhatóságának megítélésére ROC analízist végeztünk a LF és NF csoportok között a korai myocardialis maladaptív változások predikciója céljából. A ROC görbe alatti terület a LF és NF csoportok között 0,80-nak adódott, a sACE2 70,01 mU/l-es cut-off értéke mellett pedig 98,67%-os szenzitivitást, és 44%-os specificitást mértünk. Az alcsoport analízisek során a NF-LG és LF csoportok között a ROC görbe alatti terület 0,92 volt (98,67%-os szenzitivitás és 60,6%-os specificitás mellett), ami arra utal, hogy a NF-LG csoportban kevesebb beteget érintettek a maladaptív myocardialis elváltozások. Ezzel szemben a NF-HG csoport és a LF csoportok között 0,75-nek adódott a görbe alatti terület, 98,67%-os szenzitivitás és 35,8%-os specificitás mellett. Ez alátámasztja azt, hogy a NF-HG AS már egy súlyosabb strukturális elváltozásokkal járó állapot a betegség progressziójában.

Az NT-proBNP-t vizsgálva a NF és LF csoportok között a ROC görbe alatti terület 0,77 volt, amely közel áll a sACE2 eredményéhez. Azonban a szenzitivitás 98,67%, a specificitás pedig csupán 6% volt 74,02 pg/ml cut-off érték mellett. Alcsoport analízis során 98,67%-os szenzitivitás mellett a specificitás 15,15% volt a NF-LG, valamint 1,5% a NF-HG csoportban. Ez alapján elmondható, hogy a sACE2 aktivitás mérése magasabb prediktív értékkel bír az NT-proBNP szintekhez képest a szubklinikus diszfunkció kimutatása céljából.

A PLF-LG aorta stenosis diagnózisa

Különböző irodalmi források alapján a súlyos aorta stenosis 7-26%-a a PLF-LG csoportba tartozik ⁽⁴¹⁾.

A diszkordáns echocardiographiai értékek gyakran vezethetnek bizonytalan diagnózishoz, az AS súlyosságának téves megítéléséhez, akár alulbecsléséhez is. A PLF-LG alcsoport diagnosztikus és terápiás megközelítése fokozott odafigyelést igényel, mivel egy előrehaladottabb, kedvezőtlenebb prognózissal járó formának tekinthető. Tanulmányok szerint a PLF-LG AS-t a LF-LG AS-hoz hasonlóan rosszabb túlélés jellemzi, illetve ezen csoportba tartozó betegek magasabb műtéti rizikóval rendelkeznek ⁽⁴²⁻⁴⁵⁾.

Mindezek fényében az echocardiographiás mérések mellett hasznos lehet egy megbízható, vizsgálotól független biomarkert is vizsgálni, amely segítséget nyújthat az AS súlyosságának megítélésében.

Adataink szignifikánsan magasabb sACE2 aktivitást mutattak a PLF-LG AS-ban a NF-LG AS-hoz viszonyítva, aktivitási szintjük a LF csoportokéhoz volt hasonló. ROC analízist végeztünk, hogy elkülönítsük a PLF-LG betegeket a NF-LG páciensektől. A görbe alatti terület 0,97-nek adódott, amely alátámasztja azt a felvetést, miszerint a sACE2 aktivitás vizsgálata elősegítheti a diagnózis felállítását. Ezzel szemben az NT-proBNP szinteket vizsgálva nem volt szignifikáns eltérés a PLF-LG és a NF-LG csoportok között.

A biomarkereket befolyásoló tényezők

A biomarkerek szintjét számos faktor befolyásolhatja, csökkentve ezzel a klinikai alkalmazhatóságukat. Vizsgálatunkban korábbi kutatásokkal ^(35,38) összhangban a férfiak esetében szignifikánsan magasabb sACE2 aktivitást észleltünk, mint a nőknél. A nemi különbség ellenére a sACE2 aktivitás a myocardialis diszfunkcióval párhuzamosan emelkedett mindkét nemben.

A sACE2 aktivitást nem befolyásolták szignifikánsan a betegek anamnézisében fennálló egyes betegségek (diabetes mellitus, dyslipidaemia, ischaemiás szívbetegség) és műtétek (coronaria bypass, PTCA), kivéve a fennálló pitvarfibrilláció, amely kis mértékben befolyásolta a NF-HG csoport eredményeit. Ez arra utal, hogy a sACE2 aktivitás növekedése párhuzamban áll az AS progressziójával, amely elég jelentős ahhoz, hogy elnyomja a pitvarfibrilláció prominens, bazális sACE2 aktivitásra gyakorolt hatását.

Továbbá megfigyeltük, hogy a sACE2 aktivitás növekedése nem független a vesefunkciótól. Enyhe pozitív korrelációt detektáltunk a NF csoportban a kreatinin és a sACE2 aktivitás között, az ureával, illetve a GFR-rel azonban nem állt fenn korreláció.

Vizsgálatunkban ezzel szemben az NT-proBNP szinteket az életkor mellett számos komorbiditás befolyásolta. A pitvarfibrillációnak szignifikáns hatása volt a NF-LG, NF-HG és PLF-LG csoport eredményein. Továbbá erős pozitív korrelációt figyeltünk meg a vesefunkciós paraméterek (kreatinin, urea, GFR) kapcsán.

Konklúzió

Vizsgálataink alapján elmondhatjuk, hogy a sACE2 egy ígéretes biomarker, amely többletinformációval szolgálhat az NT-proBNP mellett. A súlyos aorta stenosisban szenvedő betegekben a sACE2 aktivitás meghatározása alkalmas lehet a betegség progressziójának követésére, valamint szerepet játszhat a betegek rizikóbecslésében, hozzájárulva az optimális műtéti időpont megválasztásához. Továbbá segítséget nyújthat a rosszabb prognózisú és fokozott odafigyelést igénylő PLF-LG betegek diagnosztizálásában. Mindezekén túl azonban további vizsgálatok szükségesek a sACE2 aorta stenosisban betöltött szerepének tisztázására.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetet szeretnék mondani Prof. Dr. Csanádi Zoltán intézetigazgatónak, hogy lehetővé tette számomra a tudományos diákköri munkám elvégzését a Kardiológiai Intézetben. Hálásan köszönöm témavezetőmnek, Dr. Kurczina Anitának, aki szakmai irányításával, türelmével és tanácsaival segítette a Tudományos Diákköri Konferenciára való felkészülésemet és a pályamunkám elkészítését.

Köszönettel tartozom a DE KK Kardiológiai Intézet, Klinikai Fiziológiai Tanszék, valamint a Laboratóriumi Medicina intézet munkatársainak is, akik munkájukkal hozzájárultak kutatásunk elvégzéséhez.

Továbbá köszönet illeti a betegeket, akik hozzájárultak a vizsgálati eredményeik tudományos célú felhasználásához.

IRODALOMJEGYZÉK

1. Csanádi Zoltán, Czuriga Dániel. A szív és a verőerek betegségei. Debrecen: Debreceni Egyetemi Kiadó; 2019.
2. Coffey S, Cairns BJ, lung B. The modern epidemiology of heart valve disease. *Heart*. 2016. január 1.;102(1):75–85.
3. Tulassay Zsolt. A belgyógyászat alapjai. Medicina Könyvkiadó; 2021.
4. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *The Lancet*. 2009. március 14.;373(9667):956–66.
5. Abecasis J, Gomes Pinto D, Ramos S, Masci PG, Cardim N, Gil V, és mtsai. Left Ventricular Remodeling in Degenerative Aortic Valve Stenosis. *Curr Probl Cardiol*. 2021. május 1.;46(5):100801.
6. Hahn RT, Nicoara A, Kapadia S, Svensson L, Martin R. Echocardiographic Imaging for Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018. április;31(4):405–33.
7. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, és mtsai. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2022. február 14.;43(7):561–632.
8. Cao Z, Jia Y, Zhu B. BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine. *Int J Mol Sci*. 2019. április 12.;20(8):1820.
9. Clerico A, Recchia FA, Passino C, Emdin M. Cardiac endocrine function is an essential component of the homeostatic regulation network: physiological and clinical implications. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 2006. január;290(1):H17–29.
10. Weber M, Arnold R, Rau M, Brandt R, Berkovitsch A, Mitrovic V, és mtsai. Relation of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide to Severity of Valvular Aortic Stenosis. *Am J Cardiol*. 2004. szeptember 15.;94(6):740–5.
11. Mg N, H F, S B, Wc L. Usefulness of an elevated B-type natriuretic peptide in predicting survival in patients with aortic stenosis treated without surgery. *Am J Cardiol [Internet]*. 2005. november 15. [idézi 2025. március 8.];96(10). Elérhető: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16275196/>
12. Clavel MA, Malouf J, Michelena HI, Suri RM, Jaffe AS, Mahoney DW, és mtsai. B-type natriuretic peptide clinical activation in aortic stenosis: impact on long-term survival. *J Am Coll Cardiol*. 2014. május 20.;63(19):2016–25.

13. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, és mtsai. Natriuretic Peptides Predict Symptom-Free Survival and Postoperative Outcome in Severe Aortic Stenosis. *Circulation*. 2004. május 18.;109(19):2302–8.
14. Lim P, Monin JL, Monchi M, Garot J, Pasquet A, Hittinger L, és mtsai. Predictors of outcome in patients with severe aortic stenosis and normal left ventricular function: role of B-type natriuretic peptide. *Eur Heart J*. 2004;25(22):2048–53.
15. Weber M, Hausen M, Arnold R, Nef H, Moellman H, Berkowitsch A, és mtsai. Prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for conservatively and surgically treated patients with aortic valve stenosis. *Heart Br Card Soc*. 2006;92(11):1639–44.
16. Ong JYS, Tan SML, Koh AS, Kong W, Sia CH, Yeo TC, és mtsai. Novel Circulating Biomarkers in Aortic Valve Stenosis. *Int J Mol Sci*. 2025. január;26(5):1902.
17. Osnabrugge RLJ, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, és mtsai. Aortic Stenosis in the Elderly: Disease Prevalence and Number of Candidates for Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis and Modeling Study. *J Am Coll Cardiol*. 2013. szeptember 10.;62(11):1002–12.
18. Tsutamoto T, Wada A, Sakai H, Ishikawa C, Tanaka T, Hayashi M, és mtsai. Relationship between renal function and plasma brain natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006. február 7.;47(3):582–6.
19. Weber M, Kleine C, Keil E, Rau M, Berkowitsch A, Elsaesser A, és mtsai. Release pattern of N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in acute coronary syndromes. *Clin Res Cardiol*. 2006. május 1.;95(5):270–80.
20. Hollstein T, Schlicht K, Krause L, Hagen S, Rohmann N, Schulte DM, és mtsai. Effect of various weight loss interventions on serum NT-proBNP concentration in severe obese subjects without clinical manifest heart failure. *Sci Rep*. 2021. május 12.;11(1):10096.
21. Perazella MA, Setaro JF. Renin-angiotensin-aldosterone system: Fundamental aspects and clinical implications in renal and cardiovascular disorders. *J Nucl Cardiol*. 2003. március;10(2):184–96.
22. Goodfriend TL, Elliott ME, Catt KJ. Angiotensin Receptors and Their Antagonists. *N Engl J Med*. 1996. június 20.;334(25):1649–55.
23. Wei L, Alhenc-Gelas F, Soubrier F, Michaud A, Corvol P, Clauser E. Expression and characterization of recombinant human angiotensin I-converting enzyme. Evidence for a C-terminal transmembrane anchor and for a proteolytic processing of the secreted recombinant and plasma enzymes. *J Biol Chem*. 1991. március 25.;266(9):5540–6.
24. Nicholls MG, Richards AM, Agarwal M. The importance of the renin-angiotensin system in cardiovascular disease. *J Hum Hypertens*. 1998. május 1.;12(5):295–9.

25. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, és mtsai. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021. szeptember 21.;42(36):3599–726.
26. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, és mtsai. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension: Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J.* 2024. október 7.;45(38):3912–4018.
27. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, és mtsai. A Novel Angiotensin-Converting Enzyme–Related Carboxypeptidase (ACE2) Converts Angiotensin I to Angiotensin 1-9. *Circ Res.* 2000. szeptember;87(5):e1–9.
28. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ. A Human Homolog of Angiotensin-converting Enzyme: CLONING AND FUNCTIONAL EXPRESSION AS A CAPTOPRIL-INSENSITIVE CARBOXYPEPTIDASE *. *J Biol Chem.* 2000. október 27.;275(43):33238–43.
29. Epelman S, Tang WHW, Chen SY, Van Lente F, Francis GS, Sen S. Detection of Soluble Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008. augusztus 26.;52(9):750–4.
30. Paizis G, Tikellis C, Cooper ME, Schembri JM, Lew RA, Smith AI, és mtsai. Chronic liver injury in rats and humans upregulates the novel enzyme angiotensin converting enzyme 2. *Gut.* 2005. december;54(12):1790–6.
31. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004. június;203(2):631–7.
32. Doobay MF, Talman LS, Obr TD, Tian X, Davisson RL, Lazartigues E. Differential expression of neuronal ACE2 in transgenic mice with overexpression of the brain renin-angiotensin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;292(1):R373-381.
33. Patel VB, Clarke N, Wang Z, Fan D, Parajuli N, Basu R, és mtsai. Angiotensin II induced proteolytic cleavage of myocardial ACE2 is mediated by TACE/ADAM-17: A positive feedback mechanism in the RAS. *J Mol Cell Cardiol.* 2014. január 1.;66:167–76.
34. Ferrario CM. Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Angiotensin-(1-7). Hypertension. 2006. március;47(3):515–21.

35. Ramchand J, Patel SK, Kearney LG, Matalanis G, Farouque O, Srivastava PM, és mtsai. Plasma ACE2 Activity Predicts Mortality in Aortic Stenosis and Is Associated With Severe Myocardial Fibrosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020. március 1.;13(3):655–64.
36. Fagyas M, Kertész A, Siket IM, Bánhegyi V, Kracsó B, Szegedi A, és mtsai. Level of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 activity is highly elevated in old-aged patients with aortic stenosis: implications for ACE2 as a biomarker for the severity of COVID-19. *GeroScience*. 2021. január 20.;43(1):19–29.
37. Drăgan A, Mateescu AD. Novel Biomarkers and Advanced Cardiac Imaging in Aortic Stenosis: Old and New. *Biomolecules*. 2023. november 17.;13(11):1661.
38. Úri K, Fagyas M, Kertész A, Borbély A, Jenei C, Bene O, és mtsai. Circulating ACE2 activity correlates with cardiovascular disease development. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst JRAAS*. 2016. december 12.;17(4):1470320316668435.
39. Van Mieghem Nicolas M., Elmariah Sammy, Spitzer Ernest, Pibarot Philippe, Nazif Tamim M., Bax Jeroen J., és mtsai. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Systolic Heart Failure and Moderate Aortic Stenosis. *JACC*. 2025. március 11.;85(9):878–90.
40. Edwards Lifesciences. The PROGRESS Trial: A Prospective, Randomized, Controlled Trial to Assess the Management of Moderate Aortic Stenosis by Clinical Surveillance or Transcatheter Aortic Valve Replacement [Internet]. clinicaltrials.gov; 2025 febr [idézi 2025. március 16.]. Report No.: NCT04889872. Elérhető: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04889872>
41. Clavel MA, Pibarot P, Dumesnil JG. Paradoxical Low Flow Aortic Valve Stenosis: Incidence, Evaluation, and Clinical Significance. *Curr Cardiol Rep*. 2013. december 17.;16(1):431.
42. Pibarot P, Dumesnil JG. Paradoxical Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis. *Circulation*. 2013. október 15.;128(16):1729–32.
43. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation*. 2007. június 5.;115(22):2856–64.
44. Eleid MF, Sorajja P, Michelena HI, Malouf JF, Scott CG, Pellikka PA. Flow-Gradient Patterns in Severe Aortic Stenosis With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2013. október 15.;128(16):1781–9.
45. Pozo Osinalde E, Bravo Domínguez JR, De Lara Fuentes L, Marcos-Alberca P, Gómez de Diego JJ, Olmos Blanco C, és mtsai. Prognostic Relevance of Gradient and Flow Status in Severe Aortic Stenosis. *J Clin Med*. 2024. október 14.;13(20):6113.

FÜGGELÉK

Etikai engedély száma: DE RKEB.IKEB No. 6642-2023

Önállóan végzett munka:

- klinikai adatok gyűjtése (UD-Med)
- mérési eredmények elemzése GraphPad programmal
- klinikai és biokémiai adatok felhasználásával grafikonok készítése.

Témavezetőmmel végzett munkák: statisztikai elemzés megtervezése.

Témavezetőm által végzett munka: vérminták gyűjtése.

A sACE2 aktivitások meghatározását a Debreceni Egyetem Klinikai Fiziológiai Tanszék munkatársai végezték. Az NT-proBNP szintek meghatározását a Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézet munkatársai végezték.