

LŐCSEY LAJOS DR.¹, KALMÁR TÍMEA DR.², SERES ILDIKÓ DR.², ASZTALOS LÁSZLÓ DR.³,
DÁN ANIKÓ DR.⁴, BORBÁS BÉLA DR.¹, PARAGH GYÖRGY DR.²

¹EuroCare Eü. Rt. 10. Dialízis Központ, ²DE OEC, I. Belgyógyászati és ³I. Sebészeti Klinika, ⁴Kenézy Gyula Kórház Központi Laboratórium, Debrecen

LIPIDPEROXIDÁCIÓT BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK VESETRANSZPLANTÁCIÓ UTÁN ÉS DIALÍZIS PROGRAMBAN

A VÉGSTÁDIUMÚ VESEBETEGEKBEN FENNÁLLÓ LIPIDELTÉRÉSEK KARDIO- ÉS CEREbroVASZKULÁRIS SZÖVŐDMÉNYEKHEZ VEZETNEK, AMELYEK A DIALIZÁLT ÉS VESETRANSZPLANTÁLT BETEGEK MORBIDITÁSÁNAK ÉS MORTALITÁSÁNAK LEGGYAKORIBB OKAI. AZ OXIDATÍV STRESSZ ELLENI VÉDELEMBEN A HDL FELSZÍNÉHEZ KAPCSOLÓDÓ PARAOXONÁZ (PON) ENZIM JÁTSZIK FONTOS SZEREPET. A HOMOCISZTEIN TERMELŐDÉSE MEGNŐ AZ ATEROSZKLERÓZIST IS ELŐSEGÍTŐ GYULLADÁSOS FOLYAMATOKBAN, AMELYEK AZ OXIDATÍV STRESSZT FOKOZZÁK. A CYSTATIN C SZINT A VESEMŰKÖDÉS JELLEMZÉSÉRE ALKALMAS PARAMÉTER, A GLOMERULÁRIS FILTRÁCIÓS RÁTA (GFR) ENDOGÉN MARKERE. TANULMÁNYUNKBAN A VESETRANSZPLANTÁLT, ILLETVE HEMODIALIZÁLT BETEGEK LIPIDPEROXIDÁCIÓJÁT BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐKET VIZSGÁLTUK, VALAMINT ÖSSZEFÜGGÉST KERESTÜNK A HYPERHOMOCYSTEINEMIA, A CYSTATIN C KONCENTRÁCIÓ ÉS A PON-AKTIVITÁS KÖZÖTT. A SZÉRUM HOMOCISZTEIN SZINT A CYSTATIN C KONCENTRÁCIÓVAL SZIGNIFIKÁNS POZITÍV ÖSSZEFÜGGÉST, A PON-AKTIVITÁSSAL SZIGNIFIKÁNS NEGATÍV KORRELÁCIÓT MUTATOTT. A CYSTATIN C-SZINT ÉS A PON-AKTIVITÁS KÖZÖTT SZIGNIFIKÁNS FORDÍTOTT ARÁNYOSSÁGOT ÉSZLELTÜNK. A KRÓNIKUS VESEELÉGTELENSÉGBEN BEKÖVETKEZŐ VESEFUNKCIÓ ROMLÁS A CYSTATIN C KONCENTRÁCIÓ NÖVEKEDÉSÉHEZ VEZET. AZ OXIDATÍV FOLYAMATOK FOKOZÓDÁSA AZ ANTIOXIDÁNS PON-ENZIM AKTIVITÁSCSÖKKENÉSÉT EREDMÉNYEZI, ÖSSZESEN ATEROSZKLEROTIKUS IRÁNYÚ FOLYAMATOK INDULNAK EL.

KULCSSZAVAK: VÉGSTÁDIUMÚ VESEBETEGSÉG, LIPIDPEROXIDÁCIÓ, CYSTATIN C, HOMOCISZTEIN, PARAOXONÁZ

LIPID PEROXIDATION INFLUENCING FACTORS IN RENAL TRANSPLANTED AND HEMODIALYSED PATIENTS. THE LIPID ABNORMALITIES EXISTING IN END-STAGE RENAL DISEASE LEAD TO CARDIO- AND CEREbroVASCULAR COMPLICATIONS, WHICH ARE THE MOST IMPORTANT CAUSES OF MORBIDITY AND MORTALITY OF HEMODIALYSED AND RENAL TRANSPLANTED PATIENTS. THE HDL ASSOCIATED ENZYME CALLED PARAOXONASE (PON) PLAYS AN IMPORTANT ROLE IN THE PROTECTION AGAINST OXIDATIVE STRESS. THE HOMOCYSTEINE CONCENTRATION CHARACTERIZES THE OXIDATIVE PROCESSES, WHILE THE CYSTATIN C LEVEL MARKS THE KIDNEY FUNCTION. IN OUR PAPER WE EXAMINED THE FACTORS INFLUENCING THE LIPID PEROXIDATION OF KIDNEY TRANSPLANTED AND HEMODIALYSED PATIENTS, AND WE TRIED TO FIND A RELATION BETWEEN THE HYPERHOMOCYSTEINEMIA, THE CYSTATIN C CONCENTRATION AND THE PON ACTIVITY. THE SERUM HOMOCYSTEINE LEVEL SHOWED SIGNIFICANT POSITIVE RELATION WITH THE CYSTATIN C LEVEL, AND GAVE SIGNIFICANT NEGATIVE CORRELATION WITH THE PON ACTIVITY. WE OBSERVED A SIGNIFICANT INVERSE CORRELATION BETWEEN THE CYSTATIN C LEVEL AND THE PON ACTIVITY. THE DETERIORATION OF KIDNEY FUNCTION FOLLOWING CHRONIC RENAL FAILURE LEADS TO AN INCREASE IN THE CYSTATIN C CONCENTRATION. THE INCREASE IN OXIDATIVE PROCESSES RESULTS IN ACTIVITY REDUCTION OF THE ANTIOXIDANT PON ENZYME, ALL TOGETHER ATHEROSCLEROTIC DIRECTIVE PROCESSES ARE INITIATED.

KEYWORDS: END-STAGE RENAL DISEASE, LIPID PEROXIDATION, CYSTATIN C, HOMOCYSTEINE, PARAOXONASE

Az atheroszklerotikus megbetegedések a vesetranszplantált és dializált betegek morbiditásának és mortalitásának leggyakoribb okai (1). A veseelégtelenség során kialakult dyslipidaemia nagy mértékben hozzájárul ezen betegek kardio- és cerebrovaszkuláris szövődményeinek kialakulásához (2,3). A dyslipidaemia részeként megfigyelhető az összkoleszterin, low-density lipoprotein (LDL)-koleszterin és trigliceridkoncentráció növekedése, valamint az antiaterogén hatású high-density lipoprotein (HDL) szintjének csökkenése.

Az urémiás, dialízissel kezelt és vesetranszplantált betegekben zajló fokozott lipidperoxidációban és a felgyorsult érlemezésedésben fontos szerepe van az endothel-diszfunkciónak, az oxidatív stressznek és a megnövekedett szabadgyök-termelésnek (4, 5). Az endothel védő funkciójának csökkenése következtében az LDL oxidációja fokozódik, a nitrogén-monoxid (NO) szintézise pedig csökken (6, 7). Az NO fontos szerepet játszik az akut gyulladásos folyamatokban, az immunológiai védekezésben, valamint optimális koncentrációban gátolja az LDL-oxidációt (8). Az LDL-oxidáció gátlásában szintén kulcsfontosságú a HDL felszínéhez kapcsolódó antioxidáns enzim, a paraoxonáz (9). A PON-enzim kiemelkedő antiaterogén hatású, a következő aktivitásokkal rendelkezik:

- eszteráz aktivitása hidrolizálja a foszfolipideket és koleszteril-észter hidroperoxidokat
- peroxidáz aktivitása redukálja a peroxidokat a megfelelő hidroxidokká,
- laktonáz aktivitása hidrolizálja a homocisztein tiolaktont, és ezáltal védi a fehérjéket a homociszteinilációtól (10, 11).

Korábbi munkánkban bizonyítottuk, hogy ezen enzim aktivitása az évekig, évtizedekig tartó veseelégtelenség és a vesefunkció-pótló beavatkozások (dialízis alternatívák, illetve transzplantáció) során csökken (12, 13), aminek eredményeként felgyorsulhatnak az érlemezésedést elősegítő folyamatok.

A cystatin C a veseműködés jellemzésére alkalmas paraméter, amely a vese glomerulusain átfiltrálódik, így szérumszintjét elsősorban a glomeruláris filtrációs ráta (GFR) határozza meg (14, 15). A korábbi vizsgálatokban

igazolódott kortól és nemtől való függetlensége, így a GFR endogén markerének tekinthető. A hyperhomocysteinaemia gyakori a hemodializált betegek között (16). A homocisztein termelődése fokozódik az atheroszklerózis is elősegítő gyulladásos folyamatokban, ily módon ezen gyulladásos folyamatoknak a CRP-n kívül ez is markere lehet (17). Előző tanulmányok rámutattak arra is, hogy a gyulladásos folyamatok fokozzák az oxidatív stresszt (18, 19), így a homocisztein-koncentráció az oxidatív folyamatok túlsúlyával járó állapot jellemzésére is alkalmas lehet.

Jelen vizsgálatunkban vesetranszplantált, illetve hemodializált betegek lipidperoxidációját befolyásoló tényezőket tanulmányoztunk, és összefüggést kerestünk a hyperhomocysteinaemia, a cystatin C koncentráció, valamint a PON-aktivitás között.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

A vizsgálatba 74 hemodialízis programban kezelt (34 férfi, 40 nő; átlagéletkor: $61,8 \pm 9,2$ év), 171 vesetranszplantált (114 férfi, 57 nő; átlagéletkor: $41,5 \pm 9,3$ év) és 110 egészséges kontroll (63 férfi, 47 nő; átlagéletkor: $53,2 \pm 9,3$ év) egyént vontunk be. Kizárási kritérium volt az akut fertőző betegség, a lázas állapot, a májbetegség, az epekö, a malignus megbetegedések, a terhesség, a szoptatás, az alkoholizmus és a dohányzás. A krónikus hemodialízis programban kezelt betegek heti három alkalommal négy órás dialízis kezelésben részesültek.

Az alkalmazott mosófolyadék összetétele: bikarbonát: 36 mmol/l; Na: 142 mmol/l; K: 2 mmol/l; Ca: 1,5 mmol/l; Mg: 0,65 mmol/l; glükóz 6,5 mmol/l volt. Bioimpedancia elemzéssel (BIA-BODYDYNAMICS 310 monofrekvenciás készülék) állapítottuk meg a betegek optimális száraz testsúlyát, és ennek alapján számítottuk és alakítottuk ki az ultrafiltráció nagyságát. A vesetranszplantált betegek kombinált immunuszuppresszív kezelésben részesültek (ciklosporin, azathioprin, metilprednison). A szérumszintet (Sandimmun®-Neoral) teljes vérből monoklonális antitest (FPIA-immunoassay-Abbott) segítségével határoztuk meg (terápiás szint 80–300 ng/ml). Az első hónapban naponta mértük a szérumszintet.

ciklosporin koncentrációt, a következő 5 hónapban hetente, a 6–12. hónapokban kéthetente, az első év után pedig havonta. A kortikoszteroidból 20 mg/nap kezdő dózist alkalmaztunk, majd adagját lépcsőzetesen 5–5 mg-mal csökkentettük. Az azathioprint (Imuran®) 1–2 mg/kg per os napi adagban adtuk rendszeres vérkép ellenőrzés mellett. A betegeket tartós immunuszuppresszív terápiát követően, a gyógyszerek adagjának kitérítése befejeztével, stabil fázisban vontuk be a vizsgálatba. Az éhomi szérumból a homociszteinszintet Abbott Imx immunoassayvel (FPIA), míg a cystatin C koncentrációt immunturbidimetriás eljárással (PETIA) határoztuk meg. A lipidszinteket Cobas Integra 700 Analyser (Roche, Basel, Switzerland) segítségével mértük, az LDL-koleszterin koncentrációt Friedewald-képlettel számítottuk ki (triglicerid <4,5 mmol/l). Az apolipoprotein-koncentrációkat immunoefelometriás assayvel (Orion Diagnostic kit) határoztuk meg. Az oxidált LDL-ellenes antitestek vizsgálata ELISA-módszerrel történt WAK-Chemie Medical GmbH kittel. A PON-aktivitást paraoxon (O,O-dietil-O-p-nitrofenilfoszfát, Sigma) szubsztát felhasználásával határoztuk meg, a 4-nitrofenol keletkezésének kinetikáját Hewlett-Packard 8453-UV-Visible spektrofotométerrel követtük nyomon 412 nm-en. Az NO-képződést friss plazmából Griess-módszerével vizsgáltuk spektrofotometriásan (20). A TBARs (thiobarbitursavval reagáló anyagok) koncentrációját a humán plazmából szerves oldószerrel végzett extrakciót követően 532 nm-en határoztuk meg spektrofotométerrel. A statisztikai elemzést (Spearman-korreláció, illetve a csoportok összehasonlítására kétféle t-próba) SAS-TM Windows-TM 6.11 számítógépes programmal végeztük.

EREDMÉNYEK

A vizsgált betegek antropometriai és laboratóriumi eredményeit az 1. táblázatban foglaltuk össze.

LIPIDPARAMÉTEREK

A hemodializált betegekben szignifikánsan emelkedett összkoleszterin, triglicerid, LDL-koleszterin és apo-B-szinteket mértünk a kontrollcsoporthoz

képe (p<0,001). A kedvezőtlen lipidprofil a vesetranszplantációt követően továbbra is fennmaradt: annak ellenére, hogy a trigliceridszint csökkent, illetve a HDL- és apo-A₁-szint emelkedett; a koleszterin, LDL-C és apo-B-szintje szintén növekedett (1. táblázat).

OXIDATÍV PARAMÉTEREK

A hemodializált betegekben a fokozott oxidatív stressz következtében a lipidperoxidáció mértékére jellemző tiobarbitursavval reagáló anyagok (TBARS) mennyisége szignifikánsan magasabbnak bizonyult a kontrollcsoporthoz képest (p<0,001).

Vesetranszplantációt követően a plazma TBARS tartalma szignifikánsan magasabb volt ugyan a kontrollhoz képest, de kisebb mértékű lipidperoxidációt észleltünk, mint a hemodializált betegekben (1. táblázat).

Az NO-termelés mindkét betegpopulációban szignifikánsan magasabb volt a kontrollcsoporthoz képest (p<0,001), a legmagasabb NO-koncentrációt a vesetranszplantáltakban mértük. Az ateroszklerotikus szövődmények kialakulását és progresszióját meghatározó oxidált LDL elleni antitestek mennyiségét illetően szignifikánsan magasabb értéket kaptunk a hemodializált és a vesetranszplantált csoportban is az egészséges kontrollhoz képest (p<0,001). Az oxidált LDL elleni antitestek mennyisége a hemodializált betegek esetében volt a legnagyobb.

PON-AKTIVITÁS

A HDL-hez kötött antioxidáns enzim, a paraoxonáz aktivitása szignifikánsan csökkent mind a transzplantált, mind a hemodializált betegcsoportban az egészséges egyének értékéhez viszonyítva (p<0,01). Az aktivitáscsökkenés különösen a dializált populáció esetében volt jelentős.

HOMOCISZTEIN ÉS CYSTATIN C

Az ateroszklerózist jelentős mértékben fokozó homociszteinszintje szignifikánsan magasabb a hemodializált betegcsoportban a kontrollpopulációhoz képest (p<0,001), és a vesetranszplantáltak esetében is meghaladta a kontrollcsoport értékét, ám itt a növe-

1. TÁBLÁZAT: HEMODIALIZÁLT, VESETRANSZPLANTÁLT ÉS EGÉSZSÉGES EGYÉNEK ANTROPOMETRIAI ÉS LABORATÓRIUMI ADATAI

	KONTROLL	HD	TRx
FÉRFIAK	63	34	114
NŐK	47	40	57
ÉLETKOR (ÉV)	53,2±9,3	61,8±9,2	41,5±9,3
BMI (KG/M ²)	22,5±2,5	23,8±4,3	26,1±4,5
KREATININ (MMOL/L)	81,2±13,1	795±121*	146±49*
HÜGYSAV (MMOL/L)	149±68	426±89*	366±117*
CYSTATIN C (MG/L)	1,25±0,15	5,38±1,27*	2,29±0,6*
HOMOCISZTEIN (MMOL/L)	10,8±2,45	25,52±6,7*	15,46±5,02*
KOLESZTERIN (MMOL/L)	4,71±0,89	5,45±1,49**	6,67±1,72*
TRIGLICERID (MMOL/L)	1,04±0,42	2,56±1,27*	2,41±1,01*
HDL-C (MMOL/L)	1,43±0,31	1,06±0,29*	1,37±0,43
LDL-C (MMOL/L)	2,60±0,6	3,39±1,09*	4,18±1,2*
APo-A ₁ (G/L)	1,82±0,25	1,17±0,26*	1,53±0,35*
APo-B (G/L)	1,14±0,29	1,39±0,57*	1,46±0,48*
TBARS (μMOL/L)	0,06±0,01	0,16±0,07*	0,12±0,04*
NO (μMOL/L)	38,90±8,20	78,90±12,7*	92,90±16,1*
Ox-LDL (U/L)	40,00±9,40	108,60±18,60*	77,20±13,45*
PON (U/L)	188,00±62,00	87,35±21,6**	121,10±28,55**

*p<0,001; **p<0,01

kedés kisebb mértékű volt. A vesefunkció endogén markerének tekinthető és a gyulladásos mechanizmusokat egyaránt jellemző cystatin C koncentrációja szignifikánsan magasabb a dializált betegcsoportban a kontrollhoz képest (p<0,001), míg a transzplantáltak cystatin C szintje csupán kis mértékben volt magasabb az egészséges kontrollhoz viszonyítva.

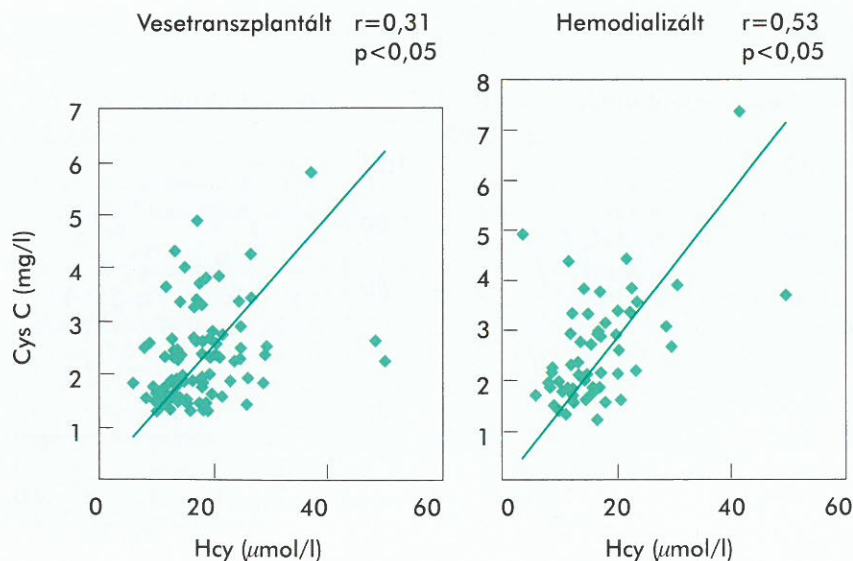
KORRELÁCIÓK

Az ateroszklerózist jellemző szérumban homociszteinszintet összevetettük a GFR endogén markerének, a cystatin

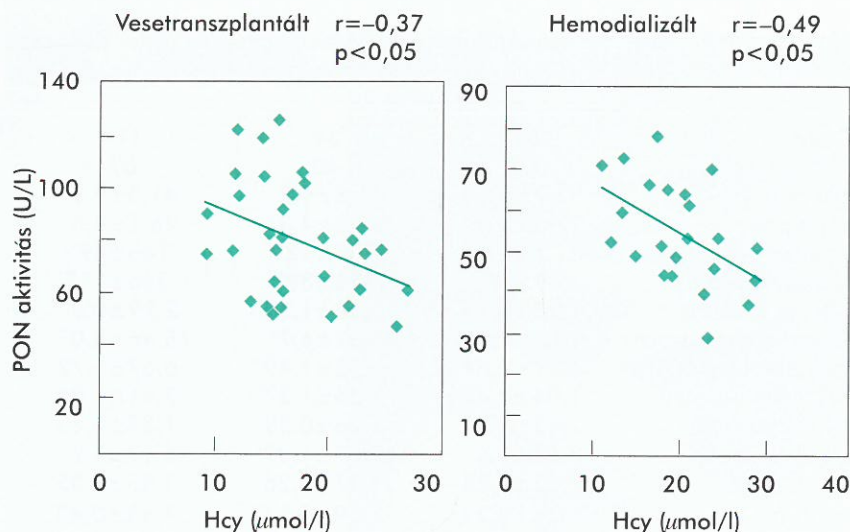
C-nek koncentrációjával. Mind vesetranszplantált (1. ábra), mind hemodializált (1. ábra) betegekben szignifikáns (p<0,05) lineáris összefüggést észleltünk a két paraméter között.

A homociszteinszint szignifikáns (p<0,05) negatív korrelációt mutatott a PON-aktivitással (2. ábra) mindkét betegcsoportban. Összefüggést keresve a PON-aktivitás és a cystatin C-szint között azt találtuk, hogy minél rosszabb a beteg veseműködése (minél magasabb a cystatin C szintje), annál alacsonyabb a PON-aktivitása (3. ábra). Ez a szignifikáns negatív korreláció

1. ÁBRA: HOMOCISZTEINKONCENTRÁCIÓ ÉS CYSTATIN C-SZINT ÖSSZEFÜGGÉS



2. ÁBRA: PARAOXONÁZ AKTIVITÁS ÉS HOMOCISZTEINKONCENTRÁCIÓ KORRELÁCIÓJA



kimutatható mind a hemodializált egyének ($r = -0,42$, $p < 0,05$), mind a vesetranszplantáltak ($r = -0,34$, $p < 0,05$) esetében.

MEGBESZÉLÉS

A korábbi vizsgálatok arra hívták fel a figyelmet, hogy a krónikus veseelégtelenségben szenvedők élettartamát nem elsősorban az alapbetegségük, hanem annak vaszkuláris szövödményei határozzák meg (1).

A korábbi vizsgálatok eredményei hemodializált, illetve vesetranszplantált betegekben kóros lipidprofil kialakulására hívták fel a figyelmet (2, 3). Quaschnig és mtsai. a mi eredményeinkhez hasonlóan emelkedett triglicerid, összkoleszterin, és LDL-koleszterin, valamint csökkent HDL-koleszterinszinteket találtak a vesebetegekben

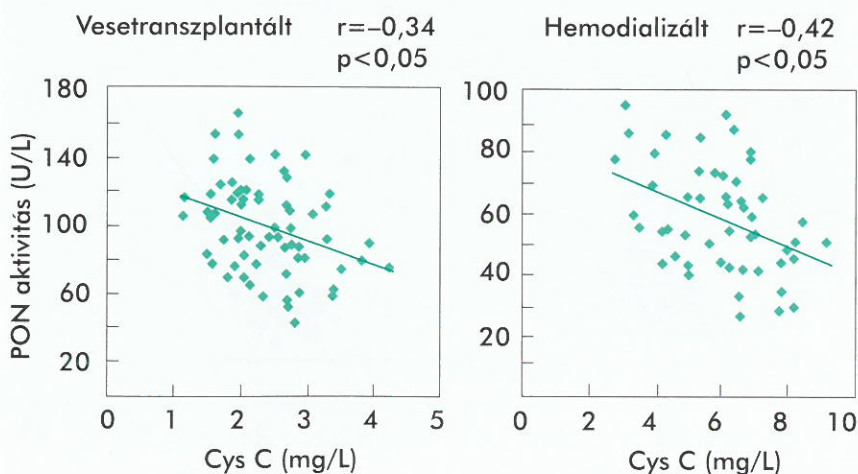
a kontrollpopulációhoz képest (2). Ezen kívül rámutattak az LDL-koleszterin szerkezeti módosulására is, amelyet az oxidatív folyamatokra fokozottan érzékeny, kicsi, denz LDL-képződés jellemez krónikus veseelégtelenségben. Jelen vizsgálatunkban azt találtuk, hogy a dializált krónikus vesebetegek összkoleszterin és LDL-koleszterinszintje a végleges megoldást nyújtó vesetranszplantációt követően nem csökkent, ellentétben a trigliceridkoncentrációval. Vesetranszplantációt követően az aterogenezis ellen védő hatású HDL-koleszterinszint emelkedett. Mivel a krónikus vesebetegekben jelenlévő kóros lipidprofil kihat az endothelfunkcióra, célul tűztük ki az ezzel kapcsolatos paraméterek vizsgálatát is. Ismert, hogy a dializált és vesetranszplantált egyénekben fennálló endotel-diszfunkció, az oxidatív folya-

matok túlsúlya és a megnövekedett szabadgyök-termelés fokozott lipidperoxidációhoz és az ateroszklerózis felgyorsulásához vezet (4, 5). Mindez az oxidált LDL koncentrációjának emelkedését eredményezheti (6). Eredményeink alapján az ox-LDL elleni antitestképződés mindkét betegcsoportban fokozódott, hemodializáltakban ez a fokozódás kifejezettebb volt.

Az LDL oxidációjának gátlásában jól ismert az NO szerepe, ugyanakkor a korábbi vizsgálatok azt is leírták, hogy krónikus veseelégtelenségben az endothelfunkció károsodása az NO-termelés csökkenéséhez vezet (7, 8). Érdekes módon mi ezzel ellentétes eredményt kaptunk mindkét betegcsoportban, különösen a transzplantált egyénekben az NO-koncentráció növekedését észleltük. Aiello és mtsai. szintén NO-szint-emelkedést észleltek urémiás betegekben, amelyet az erekből való nagyobb mértékű felszabadulásra vezettek vissza, ami pedig az indukálható és az endotheliális NO-szintetáz fokozott expressziójának köszönhető (21). Blantz és munkacsoportja arra is rávilágított, hogy az iNOS aktiválásában a citokinek játszanak kulcsszerepet (22). Mindezek alapján vesebetegeink NO-szintjének emelkedésére valószínűleg citokin-indukált fokozott iNOS-expresszió és aktivitás lehet a magyarázat.

Kíváncsiak voltunk az LDL-oxidáció gátlásában szintén kulcsszerepet betöltő, HDL-felülethez kötött antioxidáns enzim, a paraoxonáz aktivitásának változására is. Munkacsoportunk korábbi tanulmányok során az enzim aktivitásának csökkenését írta le krónikus vesebetegekben (12, 13). Jelen vizsgálatunkban is szignifikánsan csökkent a PON aktivitása mind a dializált, mind a vesetranszplantált betegcsoportban, transzplantációt követően javuló tendenciát lehetett megfigyelni. Ez az eredmény azért érdekes, mert az antioxidáns rendszernek éppen fokozott oxidatív stressz esetén kellene aktívnak lennie, hogy gátolja az oxidatív stressz hatását. Az általunk és mások által észlelt aktivitás csökkenés oka valószínűleg az lehet, hogy a védőhatású enzimfehérje a fokozott oxidatív körülmények között oxidálódik, és az oxidáció gátolja mind a HDL, mind a PON működését (23). Másrészt a HDL összetételének megváltozása, trigliceridben való feldúsulása miatt az enzim

3. ÁBRA: PARAOXONÁZ AKTIVITÁS ÉS CYSTATIN C-SZINT ÖSSZEFÜGGÉSE



kevésbé tudja kifejezteni antioxidáns hatását.

A lipidperoxidáció mértékének megítélésében szintén fontos paraméter a TBARS mennyisége, amely tekintettel a krónikus veseelégtelenségben kialakuló fokozott oxidatív stresszre, magas értéket adott, különösen a dializált csoportban. Eredményeinkkel megegyező tendenciát írt le Annuk és munkacsoportja is korábban (24).

Az oxidatív folyamatok és a dyslipidaemia az ateroszklerózis korai kifejlődését segítik elő, lokális gyulladást létrehozva az érfalban, és a vesefunkciók beszűküléséhez is hozzájárulnak (3, 4). Míg korábban a szérumszint monitorozását használták a veseműködés jellemzésére, ma már létezik egy új, szintén megbízható paraméter, a vese glomerulusain átfiltrálódó cystatin C, amelynek szérum szintjét elsősorban a GFR határozza meg (14, 15).

Gokkusu és munkacsoportja azt figyelték meg, hogy krónikus veseelégtelenségben a cystatin C-szint jelentősen emelkedik (25). Tanulmányunkban a cystatin C koncentráció a várakozásoknak megfelelően a hemodializált személyekben volt a legmagasabb, transzplantációt követően értéke csökkent, de nem érte el a kontrollcsoport értékét.

A krónikus vesebetegekben fennálló ateroszklerózis gyulladással járó folyamatai a szérumszint homocisztein koncentrációjának növekedését eredményezik (26). Hyperhomocysteinaemiát észleltünk mi is vesebetegeinkben, ez az emelkedés a hemodializált betegcsoportban volt a legkifejezettebb.

Mivel a homocisztein metioninná történő visszaalakítása a vese remetilá-

ciós enzimeinek segítségével történik (27), a glomeruláris filtrációs ráta, illetve a veseműködés jellemzésére pedig a cystatin C az egyik leginformatívabb paraméter (15), megvizsgáltuk a homocisztein és a cystatin C szintek közötti korrelációt. Hemodializáltakban nem találtunk összefüggést a két paraméter között, míg a transzplantált egyénekben szignifikáns pozitív korrelációt észleltünk a homocisztein és a cystatin C koncentráció között. Az összefüggés magyarázata abban rejlik, hogy a veseműködés romlásával a cystatin C koncentráció emelkedik (14). A homociszteinszint emelkedését az is okozhatja, hogy a glomerulusokon keresztül történő filtrációja csökken, és ezáltal a szervezetben felhalmozódik. Másrészt a homocisztein termelődése az ateroszklerózist is elősegítő gyulladással járó folyamatokban megnövekszik (17), ezek a folyamatok az oxidatív stresszt fokozzák, az oxidatív folyamatok túlsúlya pedig a vese remetilációs enzimeinek működését gátolhatja. Ezt követően a HDL felszínéhez kötődő, antioxidáns, laktonáz aktivitása révén a fehérjéket a homociszteinilációtól védő paraoxonáz enzim (10) aktivitása és a homociszteinszint összefüggését vizsgáltuk meg. Inverz szignifikáns korrelációt kaptunk mind hemodializált, mind vesetranszplantált egyénekben. Ezen eredmény magyarázata lehet, hogy a vesebetegekben kialakuló oxidatív stresszel összefüggő hyperhomocysteinaemia a HDL homociszteinilációjához, szerkezetének változásához és ezáltal a felszínéhez kapcsolódó enzim aktivitásának csökkenéséhez vezethet.

Ezen kívül a vese remetilációs, homociszteint metioninná alakító enzimei-

nek működése is gátolódhat az oxidatív folyamatok túlsúlya következtében, ami a homocisztein szervezetben belüli felhalmozódásához vezet.

Tekintettel a vesebetegségek és oxidatív folyamatok eddig ismertett összefüggéseire kíváncsiak voltunk arra, hogy milyen kapcsolat van a szérumszint cystatin C koncentráció és a PON-aktivitás között. A PON-cystatin C korreláció a hemodializált betegekben nem mutatott összefüggést, viszont erős szignifikáns negatív kapcsolatot találtunk a paraméterek között a hemodializált férfibetegekben. A transzplantált egyéneknél mindkét nemből szignifikáns inverz korrelációt észleltünk. A kapott eredmények háttérében az állhat, hogy a GFR endogén markerének, a cystatin C-nek a koncentrációja a veseműködés romlásával különösen a hemodializáltakban megnő, és ezzel párhuzamosan krónikus veseelégtelenségben az oxidatív folyamatok fokozódása figyelhető meg. Az antioxidáns enzim kapacitása ebben a felfokozott oxidációban kimerülhet, valamint a HDL szerkezetének megváltozása azt eredményezi, hogy az enzim kevésbé képes hatását kifejezteni.

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy a krónikus veseelégtelenségben bekövetkező vesefunkció-romlás a cystatin C- és a homociszteinszint emelkedéséhez vezet, az oxidatív folyamatok fokozódása az antioxidáns paraoxonáz enzim kimerülését eredményezi. Ezen változások is hozzájárulhatnak a krónikus vesebetegekben észlelt érlelmesedés fokozódásához.

Köszönetnyilvánítás

A munka az ETT (503/2003) pályázat támogatásával készült.

IRODALOM

- Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1307–1315.
- Quaschnig T, Krane V, Metzger T, et al. Abnormalities in uremic lipoprotein metabolism and its impact on cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: S14–19.
- Fathi R, Isbel N, Short L, et al. The effect of long-term aggressive lipid lowering on ischemic and atherosclerotic burden in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 45–52.
- Annuk M, Zilmer M, Fellstrom B. Endothelium-dependent vasodilation and oxidative stress in chronic renal failure: impact on cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl* 2003; 84: S50–53.
- Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, et al. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1272–80.
- van den Akker JM, Bredie SJ, Diepenveen SH, et al. Atorvastatin and simvastatin in patients on hemodialysis: effects on lipoproteins, C-reactive protein and in vivo oxidized LDL. *J Nephrol* 2003; 16: 238–244.
- Jankowski J, van der Giet M, Jankowski V, et al. Increased plasma phenylacetic acid in patients with end-stage renal failure inhibits iNOS expression. *J Clin Invest* 2003; 112: 256–264.
- Mendes Ribeiro AC, Brunini TM, Ellory JC, et al. Abnormalities in L-arginine transport and nitric oxide biosynthesis in chronic renal and heart failure. *Cardiovasc Res* 2001; 49: 697–712.
- Kaplan M, Aviram M. Oxidized low density lipoprotein: atherogenic and proinflammatory characteristics during macrophage foam cell formation. An inhibitory role for nutritional antioxidants and serum paraoxonase. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 777–787.
- Ng CJ, Shih DM, Hama SY, et al. The paraoxonase gene family and atherosclerosis. *Free Radic Biol Med* 2005; 38: 153–163.
- Teiber JF, Draganov DI, La Du BN. Lactonase and lactonizing activities of human serum paraoxonase (PON1)

- and rabbit serum PON3. *Biochem Pharmacol* 2003; 66: 887–896.
12. Paragh G, Asztalos L, Seres I, et al. Serum paraoxonase activity changes in uremic and kidney-transplanted patients. *Nephron* 1999; 83: 126–131.
 13. Paragh G, Seres I, Balogh Z, et al. The serum paraoxonase activity in patients with chronic renal failure and hyperlipidemia. *Nephron* 1998; 80: 166–170.
 14. Mussap M, Plebani M. Biochemistry and clinical role of human cystatin C. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2004; 41: 467–550.
 15. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 2002; 48: 699–707.
 16. Vrentzos GE, Papadakis JA, Vardakis KE, et al. Intravenous administration of vitamin B₁₂ in the treatment of hyperhomocysteinemia associated with end-stage renal disease. *J Nephrol* 2003; 16: 535–539.
 17. Suliman ME, Stenvinkel P, Barany P, et al. Hyperhomocysteinemia and its relationship to cardiovascular disease in ESRD: influence of hypoalbuminemia, malnutrition, inflammation, and diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: S89–S95.
 18. Shishehbor MH, Hazen SL. Inflammatory and oxidative markers in atherosclerosis: relationship to outcome. *Curr Atheroscler Rep* 2004; 6: 243–250.
 19. Kaysen GA, Eiserich JP. The role of oxidative stress-altered lipoprotein structure and function and microinflammation on cardiovascular risk in patients with minor renal dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 538–548.
 20. Griess P. Bemerkungen zu der Abhandlung der HH. Wesley and Benedikt Ueber einige Azoverbindungen. *Ber Deutsch Chem Ges* 1879; 12: 426.
 21. Aiello S, Noris M, Remuzzi G. Nitric oxide/L-arginine in uremia. *Miner Electrolyte Metab* 1999; 25: 384–390.
 22. Blantz RC, Lortie M, Vallon V, et al. Activities of nitric oxide in normal physiology and uremia. *Semin Nephrol* 1996; 16: 144–150.
 23. Mertens A, Holvoet P. Oxidized LDL and HDL: antagonists in atherothrombosis. *FASEB J* 2001; 15: 2073–2084.
 24. Annuk M, Fellstrom B, Akerblom O, et al. Oxidative stress markers in pre-uremic patients. *Clin Nephrol* 2001; 56: 308–314.
 25. Gokkusu CA, Ozden TA, Gul H, et al. Relationship between plasma Cystatin C and creatinine in chronic renal diseases and Tx-transplant patients. *Clin Biochem* 2004; 37: 94–97.
 26. Perna AF, Acanfora F, Satta E, et al. Hyperhomocysteinemia and cardiovascular disease in uremia: the newest evidence in epidemiology and mechanisms of action. *Semin Nephrol* 2004; 24: 426–430.
 27. Hoffer LJ. Homocysteine remethylation and trans-sulfuration. *Metabolism* 2004; 53: 1480–1483.