

Cím: „Az ACE-gén I/D polymorphismusának hatása a vesetranszplantált betegek cardiovascularis rizikójára és a grafftúlélésre”

Cím (angol): „The effect of the I/D polymorphism of the ACE-gene on the cardiovascular risk and graft survival of kidney transplant patients”

Szerzők:

Dr. Fedor Roland PhD, Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Sebészeti Intézet, Debrecen

Dr. Kovács Dávid Ágoston, Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Sebészeti Intézet, Debrecen

Dr. Lőcsey Lajos (†), Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Sebészeti Intézet, Debrecen

Dr. Fagyas Miklós PhD, Debreceni Egyetem, Kardiológiai Klinika, Klinikai Fiziológiai Tanszék, Debrecen

Dr. Asztalos László, Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Sebészeti Intézet, Debrecen

Prof. Dr. Tóth Attila, Debreceni Egyetem, Kardiológiai Klinika, Klinikai Fiziológiai Tanszék, Debrecen

Levelező szerző:

Dr. Fedor Roland PhD

DE KK, Sebészeti Intézet, 4032. Debrecen, Móricz Zs. krt. 22.

e-mail: drfedorroland@gmail.com

tel.:

Nyilatkozatok:

A közlemény jelen formájában más folyóiratban korábban nem jelent meg és közlésre irányuló beküldésre nem került.

A levelező szerző a szerzői instrukciókat elolvasta.

A közlemény megírása és a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás:

K.D.Á.: adatgyűjtés, rendszerezés

L.L.: irodalmi adatok áttekintése, vonatkozó vizsgálatok rendszerezése

F.M.: laboratóriumi vizsgálatok elvégzése, statisztikai elemzés

A.L.: protokollok összefoglalása, kezelési terv felállítása

T.A.: a végleges munka megszüvegezése, áttekintése, javítása

F.R.: hipotézis kidolgozása, irodalmi adatok kigyűjtése, rendszerezése, protokoll felállítása, a vizsgálat lefolytatása, minták begyűjtése, tárolása, feldolgozása, adatok elemzése, kiértékelése, rendszerezése, a dolgozat megszüvegezése

A cikk végleges változatát egy szerző kivételével (L.L. †), minden szerző elolvasta és jóváhagyta.

A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Köszönetnyilvánítás:

A szerzők szeretnének köszönetet mondani a Debreceni Egyetem Sebészeti Intézetének Szervtranszplantációs nem önálló Tanszékének, valamint a Kardiológiai Klinika, Klinikai Fiziológiai Tanszékének minden dolgozójának a segítőkész együttműködésért.

Bevezetés

A végstádiumú vesebetegség (ESRD) incidenciája világszerte évről évre emelkedik. Jól ismert tény, hogy a veseelégtelen betegek kezelésében a veseátültetés hosszabb túlélést biztosít, mint a művese-kezelés bármely formája [1., 2., 3.]. Azonban a transzplantációt követően várható túlélés így is rövidebb, mint a nem vesebeteg populáció esetében. Ennek fő oka a kardiovaszkuláris betegségek gyakoribb előfordulása és a magasabb szív-érrendszeri eredetű halálozás [4.]. Hátterében olyan tényezők állhatnak, mint: kövérség, az elsődleges vesebetegség, az átültetett szerv minősége, későn induló graftfunkció (delayed graft function, DGF), heveny kilökődés (akut rejekció, AR), a calcineurin inhibitor (CNI) típusú gyógyszerekkel történő immunszuppresszív kezelés és az alkalmazott glucokortikoidok mellékhatásai, a beültetett vese artéria renalisának stenosisa és idült allograft károsodás (krónikus allograft nephropathia, CAN). Ezért alapvetően fontos az átültetésre váró betegek megfelelő szűrése, de a műtétet követő értő gondozásuk is [5.].

Míg korábban a legnagyobb veszélyt a graft elvesztésére az akut kilökődés jelentette, napjainkban a beültetett vesék legnagyobb arányban krónikus allograft nephropathia (CAN) miatt válnak működésképtelenné. A beültetett vese idült károsodása egy multifaktoriális kórkép. Klinikailag a veseműködés beszűkülése, a salakanyag szint emelkedése, proteinuria, hipertenzió jellemzi. Ez a kórkép, hasonlóan a kardiovaszkuláris betegségekhez, több okra is visszavezethető. Az ismert etiológiai faktorokat immunológiai és non-immunológiai csoportra osztja az irodalom.

A renin-angiotenzin rendszerben közreműködő gének polymorphismusainak szerepét mind a kardiovaszkuláris szövődményekkel, mind a CAN-al kapcsolatba hozták az utóbbi évek klinikai és kísérletes kutatásai. Kiterjedt vizsgálatokat végeztek mind kardiológiai mind vesebeteg populációkon [6.]. Egyes genotípusok kedvezőtlen prognosztikai faktorként szerepelnek a szív-érrendszeri megbetegedés tekintetében és sok szerző a CAN non-immunológiai rizikótényezőjeként is tekint rájuk.

Transzplantációt követően a kardiovaszkuláris események kockázata ötvenszerese a normál populációénak [4.]. Klinikai vizsgálatok világítottak rá, hogy már 130/85 Hgmm-es értéknél magasabb vérnyomás esetén is gyakoribbá válik a jelentős rizikótényezőként elismert bal kamrai hypertrophia (LVH) és a hypertoniával összefüggésbe hozható ischaemias szívbetegség (ISZB) kialakulása [7., 8.]. Az LVH kialakulásában a magas vérnyomás mellett olyan rizikótényezők szerepelnek, mint csökkent vesefunkció, vérszegénység és bizonyos genetikai tényezők [9.]. A renalis parenchyma csökkent funkciója mind a folyadékterhelés

fokozásán keresztül, mind a RAS fokozott aktiválódásával hozzájárul a szív megváltozott morfológiájához és így a csökkent funkciójához.

Módszer

Intézetünkben 1991 júniusában indult a cadaver veseátültetési program. A biztonság és az eredmények összehasonlíthatósága érdekében, mind a donorműtét, mind a beültetés során azonos elveket, standardizált technikát alkalmaztak a műtétet végző sebészek.

A jelen tudományos munka elvégzéséhez szükséges adatokat és vérmintákat az utógondozáson megjelent betegektől nyertük. A részletes tájékoztatást és a beleegyező nyilatkozat aláírását követően 72 beteget vontunk be a vizsgálatba 2009. január és 2011 áprilisa között. A vérvétel idejében minden páciens betöltötte a 18. életévét és beleegyezett adatai tudományos célú feldolgozásába.

Már a vizsgálat elején két jól elkülönített betegcsoportot alkottunk. Az egyik csoportban a résztvevő betegek vesefunkciója normális volt és fontos kikötés volt, hogy náluk az átültetés óta legalább 7 évnek kellett eltelnie. A másik betegcsoportban alapvető követelmény volt, hogy biopsiával igazolt krónikus allograft nephropathiajuk (CAN) legyen.

A veseműködés ellenőrzése érdekében laborvizsgálat során elemeztük a szérum kreatinin koncentrációját, a glomerulus filtrációs rátát (GFR), a vizelet fehérje koncentrációját és rögzítettük a vízajtó kezelés tényét is.

Vizsgáltuk a betegek életkorát, nemét, testtömegét, testtömeg index értékét (BMI) és haskörfogatát is. A vérnyomás vizsgálatokor standardizált körülmények között mértük a systolés és diastolés értékeket, valamint a szívfrekvenciát is, és kiszámoltuk az arteriás középnyomást (MAP). A betegek dokumentációjából kiemeltük az alkalmazott antihipertenzív szerek számát, típusát és dózisát. A kórtörténet felvételekor rákérdeztünk a dohányzási szokásokra, valamint a cukorbetegség esetleges meglétére. A laborvizsgálat során néztük az éhgyomri vércukorszintet, valamint elemeztük a lipidszinteket.

A CAN ismert etiológiai faktorait retrospektív módon dokumentáltuk és elemeztük.

A genomi DNS-t perifériás vér fehérvérsejtjeiből izoláltuk FlexiGene® DNA Kit (Qiagen, Hilden, Germany) segítségével. A polymorphismus meghatározást polymeráz lánreakcióval (PCR) végeztük a Rigat és munkatársai által leírt metódust követve [10.].

Az ACE koncentrációját egy erre a célra kifejlesztett ELISA módszerrel határoztuk meg (Human ACE ELISA development system, Cat. No. DY929), a gyártó előírásait kis módosításokkal követve.

A szérumminták ACE-aktivitását Beneteau és munkatársai módszere alapján határoztuk meg, kis átdolgozást követően [11.].

A minták ACE-aktivitását az alábbi képlet alapján számoltuk:

$$\text{Aktivitás} = (S/k) * D,$$

ahol S az illesztés meredeksége (1/min), k az 1 μ mol FAPGG hasítását követő optikai-denzitáscsökkenés, D a szérum hígításának mértéke. Az ACE-aktivitás értékét unitban (U) adtuk meg, úgy hogy 1 U annak az enzimaktivitásnak a mértéke, ami 1 perc alatt 1 μ mol FAPGG-t hasít.

A veseátültetésen átesett betegek gondozása során egy meghatározott protokollt követünk intézetünkben. Ennek a gyakorlatnak része az is, hogy bizonyos időközönként szívvultrahang vizsgálatot végeztetünk a betegekről, a még panaszt nem okozó elváltozások korai felderítésére és a már kialakult eltérések követésére, az alkalmazott kezelés sikerességének monitorozására.

A korábban említett 72 beteg közül azokat választottuk ki, akiknél az átültetést követően 4 hónapon belül, valamint egy évvel később és az utánkövetés során még legalább egy alkalommal készült részletesen leletezett és jól dokumentált echocardiographias vizsgálat.

Mindannyiuknál kétdimenziós és M-mód, valamint Doppler-felvételek készültek, standard metszeti síkokban, a Debreceni Egyetem Kardiológiai Intézetének echocardiographias laboratóriumában.

Az elemzett UH-os vizsgálatok alapján – az Amerikai- és az Európai Echocardiographias Társaságok ajánlásának megfelelően – számítottuk ki a bal kamrai izomtömeg indexet (LVMI) és így állapíthattuk meg a bal kamrai hypertrophia (LVH) meglétét és annak súlyossági fokát [12.].

A számításokhoz az alábbi UH-os úton mért paramétereket használtuk: bal kamrai diastolés átmérő (LVIDd), a szív hátsó falának diastolés vastagsága (PWTd), valamint a szeptum diastolés vastagsága (SWTd).

Ezen adatok felhasználásával az alábbi formula segítségével számoltuk ki a bal kamrai izomtömeget (LVM):

$$\text{LVM} = 0,8 \times \{1,04 [(LVIDd+PWTd+SWTd)^3 - (LVIDd)^3]\} + 0,6 \text{ (g)}.$$

A betegek testfelszínét (body surface area, BSA) a DuBois és DuBois formula segítségével számítottunk ki:

$$\text{BSA} = (W^{0,425} \times H^{0,725}) \times 0,007184 \text{ (m}^2\text{)},$$

ahol a W a testsúlyt (weight), a H a testmagasságot (height) jelöli.

Ezt követően a bal kamrai tömegindexet (LVMI) a bal kamrai izomtömeg és a testfelszín (BSA) hányadosaként kaptuk meg:

$$\text{LVMI} = \text{LVM} / \text{BSA} \text{ (g/m}^2\text{)}$$

A bal kamrai hypertrophia súlyossági fokozatoknak megfelelő beosztásához az Amerikai Echocardiographias Társaság legutóbbi ajánlását használtuk. Ennek megfelelően mindkét nem esetében az alábbi kategóriákba soroltuk a betegeink adatait: normál, enyhén abnormális, közepesen abnormális és súlyosan abnormális.

A kapott számadatokat és értékeket átlag \pm szórás (SD, SEM) formában, vagy százalékosan fejeztük ki és ábrázoltuk. A statisztikai vizsgálatokat a folyamatos változók esetében t-próbával, míg a kategorikus változók esetében khi-négyzet (χ^2) teszttel végeztük.

A vesefunkció és a bal kamrai izomtömeg index (LVMI) és így a bal kamrai hypertrophia (LVH) mértéke közötti összefüggést lineáris regresszió analízis segítségével vizsgáltuk.

Minden analízist a GraphPad Prism[®] 4.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA) szoftver segítségével végeztünk. A különbséget akkor tekintettük szignifikánsnak, ha a p-érték kisebb volt, mint 0,05.

Eredmények

Chronicus allograft nephropathia (CAN)

Szövetteni vizsgálat során 38 beteg esetében igazolták a CAN diagnózisát (CAN csoport). A normális vesefunkciójú csoportba 34 olyan veseátültetésen átesett beteget választottunk, akik több mint 7 éve estek át a műtéten és a graft működése normál salakanyagszintet biztosított nekik (NRF csoport). Ebben a csoportban a kreatininszint átlagosan $95,68 \pm 17,17 \mu\text{mol/l}$ volt.

A férfi:nő arány a CAN csoportban 24:14 volt, míg az NRF csoportban 23:11. A betegek átlagéletkora a transzplantációkor a CAN csoportban 37 év volt, míg az NRF csoportban 42 év. Az átültetés és a biopsia között a CAN csoportban átlagosan 5,2 év telt el. A veseátültetés és a vizsgálatba történő bevonás között a kontroll csoportban (NRF) hosszabb idő telt el – átlag 11,2 év – mint a CAN csoportban, ahol 8,3 év.

A betegek vesefunkciója a CAN csoportban alatta maradt az NRF csoporténak. A kontroll csoportban a szérum kreatinin és a vizelet fehérjekoncentrációja szignifikánsan alacsonyabb volt, míg a GFR értéke magasabb. A CAN csoportban csaknem minden beteg (37 a 38-ból) részesült diureticus kezelésben. A kontroll csoportban lévő betegek testtömeg indexe (BMI) magasabb volt, csakúgy, mint a haskörfogatuk és a HDL-cholesterin koncentrációjuk. A CAN csoportban több beteg dohányzott.

Nem volt különbség a két csoport között a HLA egyezés, a cytotoxicus antitest titer mértékében, a későn induló graftfunkció (DGF) gyakoriságában, a hideg ischaemias idő átlagos hosszában, valamint a cytomegalovirus statusokat illetően sem.

A CAN csoportban gyakrabban fordult elő heveny kilökődéses epizód (AR) és a donorok átlagéletkora is szignifikánsan magasabb volt. Minden vizsgálatba bevont beteg calcineurin inhibitor (CNI) alapú immunszuppresszív kezelésben részesült. Az NRF csoportban a tacrolimus-alapú hármas kombináció volt a gyakoribb.

Az ACE gén polymorphismusának vizsgálata során azt találtuk, hogy az II genotípus előfordulási aránya nem különbözött a két vizsgált betegcsoportban. A CAN csoportban 13%, míg az NRF csoportban 12% volt az előfordulás gyakorisága ($p=0,83$). A heterozigóta genotípus (ID) gyakrabban fordult elő a normál vesefunkciójú csoportban. A CAN csoportban az ID előfordulása csak 55% volt, míg az NRF csoportban 71%, ami szignifikáns különbséget mutatott ($p=0,02$). A DD genotípus elemzésekor szintén szignifikáns különbséget találtunk. Ez a homozigóta változat lényegesen gyakrabban fordult elő a CAN csoportban (32%), mint azoknál a betegnél, akik vesefunkciója normális volt (18%, $p=0,02$) [1. ábra].

Az ACE koncentrációjának meghatározása során azt tapasztaltuk, hogy az II homozigótáknál a legalacsonyabb az érték, míg a DD genotípusú betegnél a legmagasabb és az eltérés statisztikailag is szignifikáns ($p=0,02$). Az ID heterozigótáknál mért ACE koncentráció a két homozigóta érték közé esett.

Vizsgáltuk a szérumban az ACE aktivitását is. A kapott eredmények jó összefüggést mutattak az expresszióval, azon betegeknél, akik nem részesültek ACE-gátló kezelésben. A gén aktivitása az II genotípusú betegcsoportban volt a legalacsonyabb, ennél magasabb az ID heterozigótáknál és a legmagasabb értéket a DD homozigóta csoportban mértük. Ez utóbbi csoportnál kapott érték szignifikánsan magasabb volt, mindkét másik csoport értékeinél (ID vs DD $p<0,01$, II vs DD $p=0,01$).

Vizsgáltuk az ACE-gátló kezelés hatásosságát is. Azon betegnél, akik nem részesültek ACE-inhibitor kezelésben a mért átlagos enzimaktivitás 30 U/l volt, míg az ilyen kezelésben részesülő betegeknél szignifikánsan alacsonyabb értéket mértünk (11 U/l, $p<0,01$). A kapott eredmények részletes elemzése során azon betegeknél, akik nem kaptak semmilyen ACE-inhibítort váratlanul nagy variáció volt észlelhető a kapott eredmények tekintetében.

Bal kamrai hypertrophia

Miután meghatároztuk a betegek bal kamrai izomtömeg indexét (LVMI) és a kapott értékeket a vesefunkcióval korreláltattuk, szignifikáns összefüggést találtunk [2. ábra].

Az ACE gén polymorphismusa és a bal kamrai hypertrophia közötti kapcsolat vizsgálata során a bal kamrai tömegindex (LVMI) érték alapján súlyossági fokozatokba soroltuk a betegeket. A bal kamrai hypertrophia (LVH) diagnózisának határértéke nőknél 95 g/m^2 , míg férfiaknál 115 g/m^2 volt. Vizsgáltuk a bal kamrai hypertrophia előfordulási gyakoriságát a három genotípusnak megfelelően a különböző vizsgálati időpontokban. Az első echocardiographias vizsgálat idejében az II genotípusú betegek 67%-nál, minden heterozigótánál (ID: 100%), míg a DD homozigóták 86%-nál volt megállapítható a LVH valamely súlyossági fokozata. A második vizsgálat idején az II homozigóták 67%-nál, az ID heterozigóták 82%-nál, míg a DD genotípusúak 86%-nál. A harmadik UH-os vizsgálat során az II genotípusú betegek 67%-nál, az ID genotípusúak 76%-nál, míg a DD homozigóták esetén 86%-ban állt fenn az LVH diagnózisa.

A súlyos fokú LVH előfordulási gyakoriságát a három vizsgálati időpontban, a különböző genotípusok esetében a 3. ábra mutatja. Az első szívultrahangos vizsgálat idején az II homozigótáknál egy esetben sem találtak súlyos fokú LVH-t (II: 0%), míg az ID genotípusúaknál 82%-ban, a DD homozigótáknál pedig 57%-ban volt fellelhető. A második echocardiographia során súlyos fokú LVH-t az II genotípusú betegek egyharmadában (33%), az ID genotípusúak 59%-ban, míg a DD homozigótáknál 57%-ban írtak le. Az utánkövetés során legutoljára elvégzett UH-os vizsgálat alkalmával súlyos fokú LVH-t az II homozigóták 33%-nál, az ID heterozigóták 53%-nál, míg a DD genotípusú betegek 71%-nál találtak.

Megbeszélés

Chronicus allograft nephropathia

A veseátültetés a krónikus vesebetegségben szenvedők számára olyan therapiás alternatíva, mely jelentősen jobb életminőség elérésével kecsegtet az egyéb terapiás lehetőségekkel (a művesekezelés egyéb formáival) összevetve. Az átlagos populáció adataival összehasonlítva azonban a várható élettartam rövidebb és a beültetett vesék károsodása is elkerülhetetlenül bekövetkezik idővel. A kardiovaszkuláris betegségek és a fatális események kockázata kiemelten magas a transzplantált betegek körében. Ennek oka lehet a gyakran diagnosztizált hypertensio, a – részben gyógyszerek mellékhatásaként kialakuló – hypercholesterinaemia, a gyakoribb és súlyosabb érlemezésesedés, valamint a bal kamrai hypertrophia is. A graft elvesztésének leggyakoribb oka a krónikus allograft károsodás. Ennek szövettani képe olyan degeneratív elváltozásokat mutat, melyek kialakulásának hátterében a cytokin-rendszer és olyan effektorok aktiválódása kell hogy álljon, melyek a kötő- és hegszövet kialakulásának kedveznek, kiszorítva így a működőképes állományt. A magas vérnyomás és a

célszervkárosodás etiológiájának tanulmányozásakor közös pontként azonosítható a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) és annak szabályozó mechanizmusai. Olyan eltéréseket kerestünk melyek könnyen, gyorsan, lehetőleg non-invazívan azonosíthatóak és segítenek megérteni ezen súlyos kórállapotok pathológiáját, a therapia, vagy a megelőzés eszközeinek ígéretével.

Az angiotenzin-konvertáló enzim I/D polymorphismusát Rigat és munkatársai írták le először 1990-ben és nem csak genetikai variánsként azonosították, hanem leírták hatását a szérumban keringő enzim koncentrációjára is [10.]. Közleményükben kiemelik, hogy az általuk vizsgált polymorphismus felelős az ACE gén fenotípusos variánsainak 47%-ért, így jelentős az enzim mennyiségének szabályozásában.

Az ezt követő évtizedekben az I/D polymorphismus szerepét sokan és sokféleképpen vizsgálták és vizsgálják ma is. Az ACE-gátlókkal végzett kezelés lassítja a vesebetegség progresszióját és ezen megfigyelés háttérében állhat az imént említett genetikai változat is.

Artz és szerzőtársai biopsiával igazolt CAN eseteit elemezték 2004-es közleményükben. A vizsgálat folyamán 72 beteg adatait elemezték és azon betegeknel, akik részesültek valamilyen RAS-gátlásban szignifikánsan hosszabb túlélést találtak, mint azoknál, akik ilyen gyógyszeres kezelésben nem részesültek. Az átlagos grafftúlélés a gyógyszer adását követően 6,3 év volt [13.].

Munkánk tervezésekor kiemelten fontosnak tartottuk, hogy a két betegcsoport a vizsgálni kívánt tulajdonságban élesen elkülönülő legyen. A CAN diagnózisánál a klinikai és laboratóriumi paraméterek mellett mindenképpen egy objektív vizsgálatra, a graft biopsiájának szövettani eredményére kívántunk támaszkodni. Megbízható eredményekre csak úgy számíhattunk, ha megfelelően hosszú követési időszakot választunk, vagy – retrospektív vizsgálatnál – kellően hosszú idő telik el a beavatkozás (Tx) és a vizsgált esemény bekövetkezése (CAN diagnózis), és így az adatok elemzése között. Annak érdekében, hogy a multifaktoriális etiológájú betegség vizsgálatánál minden kórok és az ezek közötti esetleges additív összefüggés is feltárásra kerüljön, megbízható dokumentációra és precíz elemzésre volt szükség. Ezzel nem mellékesen a korábbi vizsgálatok eredményeit is tesztelhattuk és a saját betegcsoportjaink megfelelő elkülönülését is igazolhattuk.

Esetünkben a CAN diagnózisát minden betegnél szövettani vizsgálat eredményére alapoztuk. A normál vesefunkciójú csoportban minimum 7 év telt el a Tx-t követően. Vizsgáltuk a CAN minden ismert immunológiai és non-immunológiai etiológiai faktorát. Eredményeink azt mutatták, hogy a korábban igazolt rizikótényezők közül a mi esetünkben is pozitív összefüggés volt kimutatható a donor életkora, valamint az akut kilökődés (AR) gyakorisága

és a CAN kialakulása között. Eredményeink szerint az ACE I/D polymorphismusa és a veseátültetést követően kialakuló CAN között egyértelmű, statisztikailag igazolt összefüggés mutatható ki. A CAN csoportban szignifikánsan nagyobb a DD genotípus előfordulási gyakorisága. A vizsgálatok során a genotípus és az enzim koncentrációja, valamint aktivitása között is összefüggést mutattunk ki.

Bal kamrai hypertrophia

A szív bal kamráját alkotó izomzat hypertrophiája nemcsak a pumpafunkció romlásával jár, hanem mint önálló rizikófaktor gyakrabban vezet potenciálisan fatális kimenetelű kardiovaszkuláris események kialakulásához. A megnőtt tömegű izomzat oxigén- és tápanyagigénye fokozott, azonban a vérátáramlás ezzel arányosan csökken. Az izomzatban futó, subendocardialis erek, az összehúzódás fázisában komprimálódnak így nemcsak relatív, hanem abszolút ischaemia alakulhat ki. Ezen mechanizmus által fokozott azon betegek szívérrendszeri megbetegedésének rizikója, akiknél ezt a funkcionális és morfológiai eltérést diagnosztizálják. 1990-ben publikálták a Framingham Heart Study eredményeit [14.], melyben külön kitérnek a bal kamrai izomtömeg prognosztikai jelentőségére.

A bal kamrai hypertrophia kezelése komplex és meghaladná ezen közlemény kereteit, de az megemlítendő, hogy a gyógyszeres kezelés sarkalatos pontja a RAS gátlók alkalmazása. Morath és szerzőtársai egy összefoglalót készítettek 2009-ben, melynek célja az volt, hogy megvizsgálják a RAS gátlás jelentőségét és alkalmazhatóságát veseátültetést követően [15.]. Külön kiemelik ezen szerek antiproliferatív hatását és ennek tulajdonítják, hogy csökkentik a myocardialis infarctus, a stroke és a kardiovaszkuláris mortalitás arányát. Szintén az antiproliferatív effektusnak és a vérnyomás csökkentésének lehet szerepe szerintük abban is, hogy a vesebetegek esetében az ACEI kezelés hatására csökken a proteinuria foka. Kiemelik azt is, hogy vesetranszplantált betegeknél RAS-blokád hatására csökkent a szív bal kamrai tömege és a bal kamrai hypertrophia mértéke.

A veseátültetésen átesett betegek kardiovaszkuláris kockázata extrém magas az átlagpopulációhoz viszonyítva és ebben kiemelkedően nagy szerep jut olyan rizikófaktoroknak, mint a LVH.

Minden közlemény egyetért abban, hogy a szív morfológiai és funkcionális eltérései szignifikánsan gyakoribbak a veseátültetett betegeken, mint az átlagpopulációban. Abban is széles körű a megegyezés, hogy a multifaktoriális etiológiájú LVH önálló rizikófaktor és a rendkívül gyakori CV szövödmények nagy részéért felelőssé tehető. Abban azonban nem volt teljes a megegyezés, hogy a LVH kialakulásában van-e szerepe a genetikai tényezőknek, ill.

ha van milyen mértékben. Szintén eltérőek az adatok abban az értelemben is, hogy a genetikai adottságok befolyásolják-e és ha igen milyen irányban és mértékben az alkalmazott specifikus terapiát. Sok nyitott kérdés vár tisztázásra és jól tervezett, a zavaró hatásoktól megszűrt, kellő számú betegen elvégzett vizsgálatokra van szükség ezek megválaszolására.

Munkánk során a betegek szívultrahangos vizsgálatai között hosszabb idő telt el, így kiegyenlítődtek az egyéb etiológiai faktorok hatásai és nem befolyásolta eredményeinket a korai morfológiai javulás, melyet az átültetést követő első 1-2 évben írnak le. Eredményeink alapján egyértelmű összefüggés volt kimutatható a vesefunkció és a bal kamrai izomtömeg index (LVMI) között. A szívultrahangos vizsgálatok eredményei pedig azt igazolták, hogy a DD genotípusú betegek esetén gyakoribb és a követési idő során növekvő tendenciát mutat a súlyos fokú LVH előfordulása.

Összefoglalás

A végstádiumú vesebetegségben szenvedők kezelésében a veseátültetés hosszabb túlélést biztosít, mint a vesepótló kezelések bármely formája. A transzplantációt követően azonban a várható túlélés így is rövidebb, mint a nem vesebeteg populáció esetében. Ennek fő oka a kardiovaszkuláris betegségek gyakoribb előfordulása és a magasabb szív-érrendszeri eredetű halálozás. Transzplantációt követően a kardiovaszkuláris események kockázata többszöröse a normál populációénak.

Míg korábban a legnagyobb veszélyt a graft elvesztésére az akut kilökődés jelentette, napjainkban a figyelem már a hosszú távú túlélés fokozására terelődött. A beültetett vesék legnagyobb arányban chronicus allograft nephropathia (CAN) miatt válnak működésképtelenné. Ez utóbbi kórállapotot klinikailag a veseműködés beszűkülése, a salakanyagszint emelkedése, proteinuria, hypertensio jellemzi. A kórkép, hasonlóan a kardiovaszkuláris betegségekhez, több okra is visszavezethető. Az ismert etiológiai faktorokat immunológiai és non-immunológiai csoportra osztja az irodalom.

A renin-angiotenzin rendszerben közreműködő gének polymorphismusainak szerepét mind a kardiovaszkuláris szövődményekkel, mind a CAN-al kapcsolatba hozták az utóbbi évek klinikai és kísérletes kutatásai. Egyes genotípusok kedvezőtlen prognosztikai faktorként szerepelnek a szív-érrendszeri megbetegedés tekintetében és sok szerző a CAN non-immunológiai rizikótényezőjeként is tekint rájuk. Az eredmények azonban sokszor ellentmondásosak. Az eltérő beteganyagon, változó betegszámmal és különböző kiválasztási kritériumok alapján elvégzett vizsgálatok eredményei nem egybehangzóak, így nem

alakulhatott ki egyértelmű állásfoglalás ezen gének, illetve ezen gének polymorphismusainak lehetséges szerepéről.

Munkánk során célul tűztük magunk elé, hogy egy non-invazív vizsgálat során olyan pontosan mérhető paramétert találjunk, mellyel a beültetett vese hosszútávú túlélése egyértelmű összefüggést mutat. Célunk volt vizsgálni az ACE gén I/D polymorphismusának szerepét a graft hosszútávú túlélésében.

Vizsgáltuk az ACE gén említett polymorphismusának és a bal kamra hypertrophiájának összefüggéseit, azzal a céllal, hogy összefüggést mutassunk ki a genetikai módosulat és a betegek kardiovaszkuláris rizikója között.

Összességében egy olyan jól definiálható, non-invazív módon meghatározható, fájdalommentesen, reprodukálható módon mérhető paramétert kerestünk, melynek ismerete és esetleges befolyásolása kedvező hatással lehet a beültetett vese és/vagy a transzplantált beteg hosszútávú túlélésére, életminőségére.

Eredményeink alapján elmondható, hogy az ACE gén I/D polymorphismusa nagy jelentőséggel bír mind az átültetett vese, mind a recipiens hosszú távú túlélésében. A méréseink azt támasztották alá, hogy a D allél jelenléte, a DD genotípus fokozott rizikót jelent mind a krónikus allograft károsodás kialakulásában, mind a súlyos fokú bal kamrai hypertrophia előfordulásának tekintetében.

Célkitűzésünknek megfelelően sikerült egy olyan non-invazív módon mérhető, reprodukálható vizsgálatot és jól dokumentálható tényezőt találnunk, mely összefüggést mutat a napjainkban vizsgált legnagyobb jelentőségű kórállapotokkal, melyek a transzplantált betegek életét és vesefunkcióját veszélyeztetik.

Az ACE gén I/D polymorphismusának ismerete nem csak arra ad lehetőséget, hogy a beteg és a graft túlélését megbecsüljük, hanem a speciálisan ható szerek alkalmazásával célzott therapiás beavatkozásra is lehetőségünk adódik. A korábban megkezdett és személyre szabottan alkalmazott RAS-gátló kezelés lehetőséget teremthet a vese krónikus károsodásának megelőzésére, a folyamat progressziójának lassítására és a kardiovaszkuláris rizikó csökkentésével a beteg életminőségének javítására és túlélésének növelésére is.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer működésének és szabályozási folyamatainak részletesebb megismerése és alaposabb vizsgálata a későbbiekben még további prognosztikai, diagnosztikai, vagy akár therapiás lehetőségeket adhat a kezünkbe.

Hivatkozások

- 1) Port F. K., Wolfe R. A., Mauger E. A.: Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA*, 270: 1339 (1993)
- 2) Schnuella P., Lorenz D., Trede M., van der Woude F. J.: Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: Evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol*, 9: 2135 (1998)
- 3) Wolfe R. A., Ashby V. B., Milford E. L.: Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*, 341: 1725 (1999)
- 4) Ojo A. O.: Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation*, 82: 603 (2006)
- 5) Szabo R.P., Varga I., Balla J. et al.: Cardiovascular screening and management among kidney transplant candidates in Hungary. *Transplant Proc*, 47: 2192 (2015)
- 6) Navis G., van der Kleij F. G. H, de Zeeuw D., de Jong P. E.: Angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism and renal disease. *J Mol Med*, 77: 781 (1999)
- 7) Toprak A., Koc M., Tezcan H., Ozener I. C., Oktay A., Akoglu E.: Night-time blood pressure load is associated with higher left ventricular mass index in renal transplant recipients. *J Hum Hypertens*, 17(4): 239 (2003)
- 8) Montanaro D., Gropuzzo M., Tulissi P., Vallone C., Boscutti G., Mioni R., Risaliti A., Baccarani U., Adani G. L., Sainz M., Lorenzin D., Bresadola F., Mioni G.: Effects of successful renal transplantation on left ventricular mass. *Transplant Proc*, 37(6): 2485 (2005)
- 9) Bauml M. A., Underwood D. A.: Left ventricular hypertrophy: an overlooked cardiovascular risk factor. *Cleve Clin J Med*, 77(6): 381 (2010)
- 10) Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F., Cambien F., Corvol P., Soubrier F.: An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of the serum enzyme level. *J Clin Invest*, 86: 1343 (1990)
- 11) Beneteau B., Baudin B., Morgant G., Giboudeau J., Baumann F. C. Automated kinetic assay of angiotensin-converting enzyme in serum. *Clin Chem*, 32: 884 (1986)
- 12) Lang R.M., Bierig M., Devreux R.B. et al: Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's guidelines

and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*, 18: 1440 (2005)

- 13) Artz M. A., Hilbrands L. B., Borm G. et al: Blockade of the renin-angiotensin system increases graft survival in patients with chronic allograft nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 19: 2852 (2004)
- 14) Levy D., Garrison R. J., Savage D. D. et al: Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham heart study. *N Engl J Med*, 322: 1561 (1990)
- 15) Morath C., Schmied B., Mehrabi A. et al: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor blockers after renal transplantation. *Clin Transplant*, 23(suppl.21): 33 (2009)