

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**Az angiotenzin-konvertáló enzim I/D polymorphismusának
szerepe veseátültetést követően a graft és a recipiens
hosszútávú túlélésében**

Dr. Fedor Roland

Témavezető: Dr. Tóth Attila



**DEBRECENI EGYETEM
LAKI KÁLMÁN DOKTORI ISKOLA
Debrecen, 2014**

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	2.
Absztrakt	3.
Bevezetés	4.
A renin-angiotenzin rendszer (RAS)	7.
Renin	8.
Angiotenzin-konvertáló enzim (ACE)	8.
Angioenzin-II (Ang-II)	9.
Angiotenzin-II receptorok altípusai	10.
Polymorphismus	11.
Chronicus allograft nephropathia (CAN)	13.
Bal kamrai hypertrophia	14.
RAS-gátló kezelések	15.
Célkitűzések	17.
Módszerek	18.
ACE I/D polymorphismus meghatározása	19.
A serum ACE koncentrációja	20.
A serumban mért ACE-aktivitás	20.
Szív ultrahang	21.
Statisztikai analízis	22.
Eredmények	23.
Chronicus allograft nephropathia	23.
Bal kamrai hypertrophia	28.
Megbeszélés	32.
Chronicus allograft nephropathia	32.
Bal kamrai hypertrophia	38.
Összefoglalás	43.
Irodalomjegyzék	45.
Tárgyszavak	57.
Summary	58.
Köszönetnyilvánítás	59.

Rövidítések jegyzéke

ACE	Angiotenzin-konvertáló enzim
ACEI	ACE-inhibitor
Ang-I	Angiotenzin-I
Ang-II	Angiotenzin-II
AR	Heveny kilökődés (acute rejection)
ARB	Angiotenzin-II receptor antagonist (blokkoló)
AT1R	1-es típusú angiotenzin-II receptor
AT2R	2-es típusú angiotenzin-II receptor
BMI	Testtömeg index (body mass index)
BSA	Testfelszín (body surface area)
CAN	Chronicus allograft nephropathia
CIT	Hideg ischaemias idő (cold ischemic time)
CNI	Calcineurin inhibitor
DGF	Későn induló graftfunkció (delayed graft function)
DNS	Dezoxi-ribonukleinsav
ESRD	Végstádiumú vesebetegség (end-stage renal disease)
HLA	Human leukocyt antigen
IF/TA	Interstitialis fibrosis / tubulus atrophia
LVMI	Bal kamrai izomtömeg index (left ventricular mass index)
LVH	Bal kamrai hypertrophia (left ventricular hypertrophy)
PCR	Polymerase láncreakció
PRA	Panel reaktív antitest titer
RAS	Renin-angiotenzin rendszer
RNS	Ribonukleinsav
Tx	Transzplantáció
UH	Ultrahang

Absztrakt

A végstádiumú vesebetegségben szenvedők kezelésében a veseátültetés hosszabb túlélést biztosít, mint a vesepótló kezelések egyéb formái. A recipiens várható túlélése azonban így is rövidebb, mint a nem vesebeteg populáció esetében, melynek fő oka a magasabb szív-érrendszeri eredetű halálozás. A transzplantált vese károsodásának leggyakoribb oka az idült allograft nefropátia (CAN). A kardiovaszkuláris szövődményekkel és a CAN-al egyaránt kapcsolatba hozták a renin-angiotensin rendszerben (RAS) közreműködő gének polymorphismusainak jelenlétét.

Munkánk hosszútávú célja, hogy a transzplantáció hatékonyságát javítsuk. Ennek keretében a recipiens és a beültetett vese hosszútávú túlélésével egyértelmű összefüggést mutató biomarkerek azonosítását végeztük, különös tekintettel a RAS elemeire.

Retrospektív vizsgálatunkba 72 vesetranszplantált beteget vontunk be. Méréseink során az angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) I/D polymorphismusát, az enzim aktivitását, a vesefunkciót, valamint a szív morfológiai jellemzőit határoztuk meg. Az ACE DD genotípus egyaránt összefüggést mutatott a CAN és a súlyos fokú bal kamrai hipertrófia előfordulásával. Adataink arra is rávilágítottak, hogy a vesefunkció és a szívizom hipertrófia mértéke között szoros összefüggés van ezen betegpopulációban.

Eredményeink szerint az ACE gén I/D polymorphismusának ismerete lehetőséget ad a recipiens és a transzplantált vese túlélésének becslésére, a leginkább veszélyeztetett betegek azonosítására. Ezen betegek körében feltétlenül szükségesnek tűnik a RAS gátló gyógyszerek minél nagyobb hatékonyságú alkalmazása, együttműködésük fenntartása a gyógyszeresedés vonatkozásában.

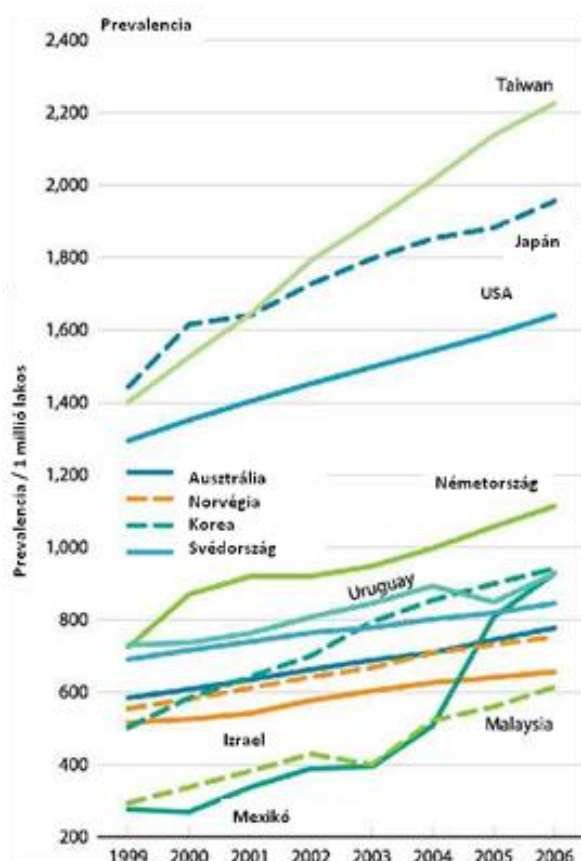
Bevezetés

A végstádiumú vesebetegség (ESRD) incidenciája világszerte évről évre emelkedik. Az 1. ábra mutatja nemzetközi viszonylatban ezen kórkép prevalenciáját (forrás: Nemzeti Vese Program). Az adatok hasonlóan alakulnak hazánkban is. A szomorú tényt tovább rontja, hogy az évente elvégzett veseátültetések száma, az ún. transzplantációs aktivitás stagnál. (2. ábra)

1. ábra

A végstádiumú vesebetegség prevalenciája nemzetközi viszonylatban.

Az adatok egymillió lakosra számítva értendők. (forrás: Nemzeti Vese Program)



Jól ismert tény, hogy a végstádiumú vesebetegségben szenvedők kezelésében a veseátültetés hosszabb túlélést biztosít, mint a vesepótló kezelések 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.). Amerikai statisztikák szerint a működő grafttal elhunyt betegek esetében az elhalálozáshoz több mint 30%-ban kardiovaszkuláris ok vezetett (5.) (3. ábra). Transzplantációt követően a kardiovaszkuláris események kockázata ötvenszerese a normál populációénak. A magas vérnyomás a recipiensek 75-90%-át érinti. A systolés

vérnyomás 1 Hgmm-el való tartós emelkedése a kardiovaszkuláris esemény bekövetkeztének valószínűségét 1-2%-al emeli meg. Hátterében olyan tényezők állhatnak, mint: kövérség (magas BMI), az elsődleges vesebetegség (a saját vese primer betegsége), 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).

2. ábra

A vesetranszplantációs aktivitás Magyarországon 1997 és 2013 között.

A sötétbarna oszlopok mutatják a megvalósult cadaver donációk számát, a sárga oszlopok az élődonoros átültetéseket jelölik, míg a pontozott vonal a többszervi donációk arányát mutatja (Forrás: Országos Vérellátó Szolgálat, Szervkoordinációs Iroda)



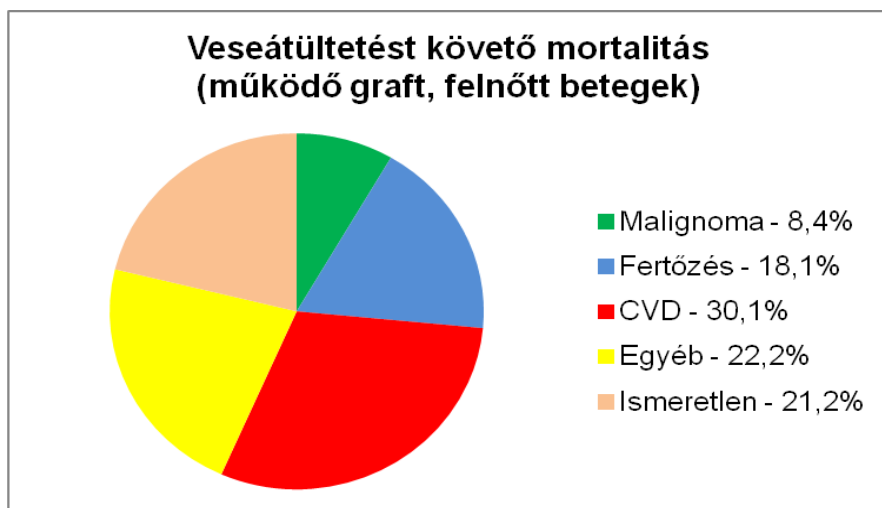
A sikeres veseátültetés végstádiumú vesebetegek számára az életminőség jelentős javulásával járó therapiás alternatíva. A vesebeültetést minden esetben élethossziglan tartó gyógyszeres kezelés követi. Az immunszuppresszív kezelés hatásossága és biztonságossága szinte töretlenül fejlődött az elmúlt évtizedekben, azonban napjainkban a figyelem egyre inkább a túlélés meghosszabbítására fókuszál. 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 nemzetközi nevezéktan megváltozott, és a beültetett vese szövettani elváltozásait kategorizáló kritériumrendszerben

(Banff-klasszifikáció) a CAN helyét az interstitialis fibrosis/tubulus atrophia (IF/TA) vette át (6.). Jelen dolgozatban azonban mégis a korábbi elnevezést használjuk, mivel az általunk feldolgozott szövettani leletekben még ezt a diagnózist alkalmazták a pathológusok.

3. ábra

Vesetranszplantációt követő mortalitás okai

Az egyes adatok %-os értékekben, CVD – kardiovaszkuláris betegség. (forrás: USRDS adatbázis, 2008. évi adatok)



A beültetett vese idült károsodása egy multifaktoriális kórkép. Klinikailag a veseműködés beszűkülése, a salakanyag szint emelkedése, proteinuria, hipertenzió jellemzi. A biopsziával nyert minta szövettani feldolgozását követően a hisztológiai leleten interstitialis fibrosist, a veseerek hyalinos megvastagodását, tubulusatrophiát láthatunk. Ez a kórkép, hasonlóan a kardiovaszkuláris betegségekhez, több okra is visszavezethető. Az ismert etiológiai faktorokat immunológiai és non-immunológiai csoportra osztja az irodalom. Immunológiai ok a donor és a recipiens HLA antigénjei közötti eltérés (mismatch), az átültetést követő kilökődési reakciók előfordulása, de fokozza a CAN kialakulásának rizikóját a recipiens magas panel reaktív antigén (PRA) szintje is. Az úgynevezett nem immunológiai okok között az ischaemias-reperfusios károsodás, a recurráló vesebetegség, a magas vérnyomás, a hyperlipidaemia, a gyógyszer toxicitás és egyes infekciók szerepelnek.

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 (7.). 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.

A renin-angiotenzin rendszer (RAS)

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer a só-, vízháztartás és a szervezet homeostasisának egyik alapvető szabályozója. Meghatározó szerepet tölt be mind a rövid-, mind a hosszútávú vérnyomás-szabályozásban. Befolyása van a testnedvek térfogatának szabályozásán keresztül a rezisztenciaerek tónusára, de a folyadék felvételre, valamint az elektrolit forgalomra is. A RAS egy olyan szabályozó rendszer, mely részt vesz a vese keringésén keresztül, valamint közvetlenül is a nátrium kiválasztás szabályozásában. A fejlődéstanilag alacsonyabb rendű fajokban a RAS már megtalálható, mint aldoszteron nélkül működő, önálló szabályozó rendszer. Emlősökben a renalis hemodinamika és a nátrium kiválasztás már összetett szabályozás alatt áll, de ezen belül ennek az ősi mechanizmusnak az alapvető szerepe megmaradt (8.).

Tigerstedt és Bergman 1898-ban mutatta ki, hogy a nyúl vesekérgének oldata tartalmaz egy olyan összetevőt, amely ha intravénásan alkalmazzák, vérnyomás emelkedést vált ki. Az említett anyagot ők nevezték el reninnek (9.).

A RAS működésében kezdetben – mint a renin név is utal rá – a vese központi szerepét feltételezték. A felfedezés igazi jelentőségét azonban csak később ismerték fel. Skeggs és munkatársai 1957-ben közölték a többlépcsős folyamatot, mely során az angiotenzinogénből előbb angiotenzin-I (Ang-I), majd angiotenzin-II (Ang-II) jön létre. Az angiotenzinogén egy tetradekapeptid, melyből a renin képez Ang-I-et, ami egy decapeptid. Ez utóbbit egy konvertáló enzim hasítja tovább. Az angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) működésének eredménye egy aktív érösszehúzóért felelős oktapeptid, az Ang-II (10.). Csak az 1970-es években kezdődött meg a RAS különböző, specifikus inhibitorainak felfedezése, melyek hamarosan bekerültek a mindennapi gyógyítás eszköztárába is (11.).

A korábbi feltételezésekkel szemben nyilvánvalóvá vált, hogy a RAS nem kizárólag a plazmában keringő formában létezik, mely szisztémás szabályozást biztosít, hanem számos szövetben helyi autocrin/paracrin funkciót ellátó RAS is létezik. A kutatómunka eredményeként már jóval a humán genom projekt befejezése előtt klónozták a RAS minden tagját és szekvenciájukat is meghatározták (12.).

Renin

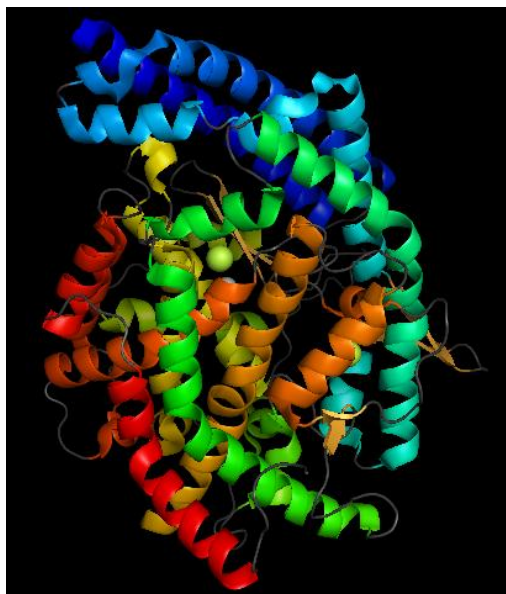
A renin egy monomer glikoprotein, melynek molekulásúlya 36-40 kD. A szintézisnél keletkező preprorenin, mint prorenin, az endoplazmatikus retikulumból a cytoplazmába kerül. Innen vagy a keringő vérbe jut, vagy endoplazmatikus hasítás után, aktív formában, a sejten belül secretoros granulumokban raktározódik. A prorenin plazmában történő hasításáért több enzim is felelős lehet, így a kallikrein és a plazmin is aktiválja (13.). A renin rendkívül specifikusan hasítja az angiotenzinogént, mely az egyetlen ismert endogén szubsztrátja. A hasítás eredményeként jön létre az Ang-I, egy dekapeptid, mely bár kisebb mértékben, mint az Ang-II, de szintén rendelkezik vérnyomást növelő hatással (14.).

Angiotenzin-konvertáló enzim (ACE)

Az ACE membránokhoz kötötten a sejtek felszínén és a sejteken belül egyaránt előfordul (4. ábra) (15.). Megtalálható az artériák és vénák endothelsejtjein, az epithelialis sejteken, a kardiovaszkuláris rendszerben, az agyban, a reprodukciós szervekben, de a fibroblasztokon és macrophagokban is (16.). Solubilis formában jelen van a plazmában, de valamennyi testfolyadékban is kimutatható. Molekulásúlya kb. 180 kD. Az enzim jobb kinináz, mint konvertáz. Szubsztrátkötéséhez és működéséhez klorid- és cinkionokra van szükség (17., 18.).

4. ábra

Az angiotenzin-konvertáló enzim struktúrája (forrás: www.proteopedia.org)



Az Ang-II képzésben a C-terminális aktív helye vesz részt. Itt történik a His-Leu dipeptid hasítása, tehát a dekapeptidből (Ang-I) az aktív oktapeptid (Ang-II) képződése. Szubsztrátspecifitása igen alacsony, számos anyagból hasít di-, vagy tripeptidet. Endogén

szubsztrátjai többek között a substance-P, encefalinok, neurotenzin, kolecisztokinin és a bombesin is. Az ACE két enzimatikusan aktív centrummal bír (19.). Az ezek kialakításában részt vevő aminosavak sorrendje ugyan azonos, de ezen kötőhelyek szubsztrát-specifitása különböző. Mindkét helyen hatékonyan bontja az enzim a bradikinint, azonban az Ang-I-et a C-doménon lévő hasítja effektívebben (20.). Az ACE a kallikrein hatására kininogénből felszabaduló, vazodilatátor hatású bradikinint és kallidint is hasítja, s ezzel inaktiválja (21.).

Angiotenzin-II (Ang-II)

Az Ang-I csak kis mértékben befolyásolja a vérnyomást, az ACE azonban további két aminosav lehasításával Ang-II oktapeptiddé alakítja, ami a szervezet egyik leghatékonyabb vazokonstriktor hatású molekulája (22.). Közvetlenül az ereken hatva másodperceken belül összehúzódot hoz létre az arteriolákon, ezzel növelve a perifériás ellenállást és fokozva a vérnyomást. Direkt érszűkítő hatást fejt ki főleg a prekapilláris arteriolás szakaszon és kevésbé a posztkapilláris vénákon. A vazokonstriktor hatás a legjelentősebb a vesében, a splanchnikus érpályán, gyengébb az agyban, elhanyagolható a tüdőben és a harántcsíkolt izomzatban. A többi hatása kifejlődéséhez valamivel több idő szükséges. A gyors vérnyomásemelő hatásánál fontosabb a szerepe a vérnyomás hosszútávú megemelésében és stabilizálásában (23.). Ezen hatása a vesén keresztül létrejövő többirányú mechanizmus következménye. Közvetlenül a vesére hatva fejti ki nátrium-konzerváló hatását, oly módon hogy csökkenti a glomeruláris filtrátumba kerülő Na^+ mennyiségét és fokozza az ion reabszorpcióját. A keringésben jelen lévő Ang-II a központi idegrendszerben a szomjúság érzetének kiváltásában is szerepet játszik, mivel serkenti az aldoszteron szintézisét és felszabadulását (24.).

Jelentős hosszú távú hatása inkább proliferatív, mint szabályozó jellegű. Morfológiai változást, átépülést okoz a kardiovaszkuláris rendszer szerkezetében. Fokozza az erek falában és a szív izomzatában a fibrosis kialakulását és ezen irányú folyamat előrehaladását. A specifikus protoonkogének, a növekedési faktorok működésének serkentésével az érsimaizom, a szívizomsejtek, a fibroblastok migrációját, proliferációját, hipertrófiáját okozza (25.). Ezzel jelentős szerepe van az úgynevezett célszervkárosodásban. Feltételezik, hogy kötőszöveti proliferációt fokozó hatása nem korlátozódik a kardiovaszkuláris rendszerre, hanem a vesében kialakuló fibrotikus elváltozásokért is végső soron az Ang-II tehető felelőssé (26.) (5. ábra).

Az Ang-II lebontása igen gyors, féléletideje kb. 10-20 másodperc és ebben számos úgynevezett angiotenzináznak van szerepe (tripszin, kimotripszin, pepszin, leucin-aminopeptidáz, karboxipeptidáz). A vesében egy keringési ciklus alatt a 90%-a lebomlik, így

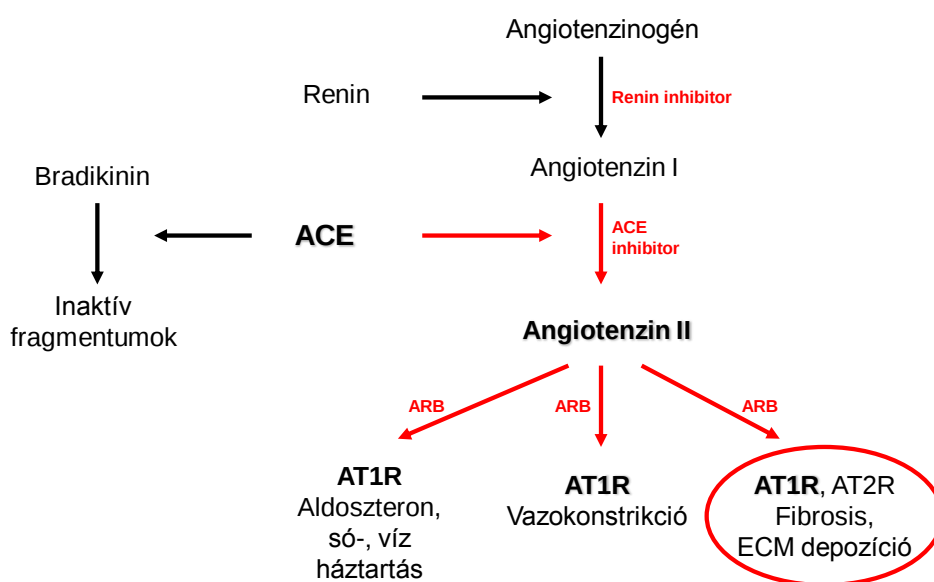
a vesevéna Ang-II koncentrációja alacsonyabb, mint az arteria renalisban mérhető koncentráció, a vesén belüli, lokális képződés ellenére is (27.).

5. ábra

A renin-angiotenzin rendszer és az abban rejlő szabályozási lehetőségek

Rövidítések: ACE – angiotenzin-konvertáló enzim, ARB – angiotenzin-receptor blokkoló, AT1R – 1-es típusú angiotenzin-II receptor, AT2R – 2-es típusú angiotenzin-II receptor, ECM – extracelluláris mátrix

A renin-angiotenzin rendszer



Angiotenzin-II receptorok altípusai

Az Ang-II G-fehérjékhez kapcsolt receptorokon fejti ki hatásait, melyek közül eddig legbehatóbban az 1-es és a 2-es típusú Ang-II receptorokat (AT1R és AT2R) jellemezték. Angiotenzin-receptort kimutattak ér simaizomsejtekben, mellékvesekéregben, vesében, szívizomban, agyban, mellékvesevelőben, májban, uterusban, hypophysisben és a gonadokban is. Az AT1R serkentése számos jelátviteli rendszeren keresztül fejtheti ki az effektor sejtekre jellemző hatást (28.) (6. ábra). Aktiválja a foszfolipáz-C-t, mely inozitol 1,4,5-triszfoszfátot (ITP) és diacil-glicerolt (DAG) eredményez. Az ITP az intracelluláris receptorán megkötődve Ca^{2+} -t mobilizál, a DAG a proteinkináz-C aktiválásával a kulcsfontosságú fehérjék foszforilációját idézi elő. Az AT1R aktiválása serkentheti a foszfolipáz-D és foszfolipáz-A₂ működését is. Míg előbbi tovább emeli a DAG szintjét, addig az utóbbi az arachidonsav-kaszád működését indítja be. Az AT1R-ok fokozzák a

protoonkogének működését, ezáltal elősegítve a sejtnövekedést, különösen a szív izomsejtjeinek és az erek simaizomsejtjeinek növekedését.

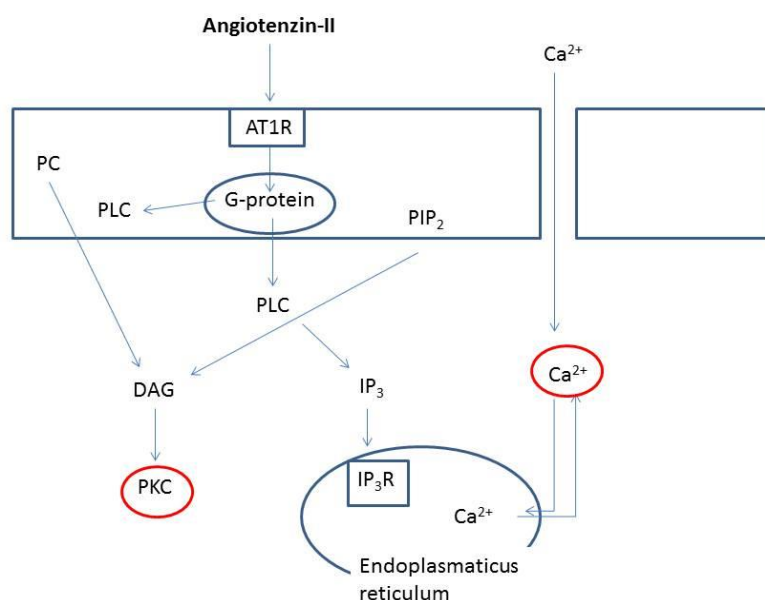
A 2-es típusú receptorok szerepe és funkciója nem ilyen egyértelmű. Az AT1R-hez hasonlóan szerepük van a vaszkuláris remodelingben, azonban éppen ellenkező irányban. Irodalmi adatok szerint a sejtnövekedést és differenciálódást gátolja. Az ezen receptoron keresztül ható folyamatok szerepet kapnak az extracelluláris mátrix (ECM) modulációjában, a neuronok regenerációjában, az apoptózisban, a vasodilatációban és a bal kamrai hypertrophia kialakulásában is (29.).

A 3-as és 4-es típusú angiotenzin-II receptorok szerepe még ennyire sem ismert. Az AT4R-ről tudott annyi, hogy az angiotenzin-IV – az Ang-II metabolitja – aktiválja és a központi idegrendszer ECM-nak regulációjában lehet szerepe, amit az oxitocin felszabadulásán keresztül fejt ki (30.).

6. ábra

Az angiotenzin-II intracelluláris jelátviteli útvonala

Rövidítések: AT1R – 1-es típusú angiotenzin-II receptor, PLC – foszfolipáz-C, DAG – diacilglicerol, PIP₂ – foszfatidil-inozitol biszfoszfát, PKC – proteinkináz-C, IP₃ – inozitol-triszfoszfát, IP₃R – inozitol-tiszfoszfát receptor



Polymorphismus

A polymorphismus a gént meghatározó DNS-szakasznak olyan változata, mely az adott populációban 1%-os, vagy annál nagyobb gyakorisággal fordul elő. Ezek a módosulatok jelenthetik a DNS molekulán belül hosszabb-rövidebb nukleotid-szekvencia beékelődését, vagy kiesését („insertion/deletion”), egyetlen nukleotid kicserélődését („single nucleotide

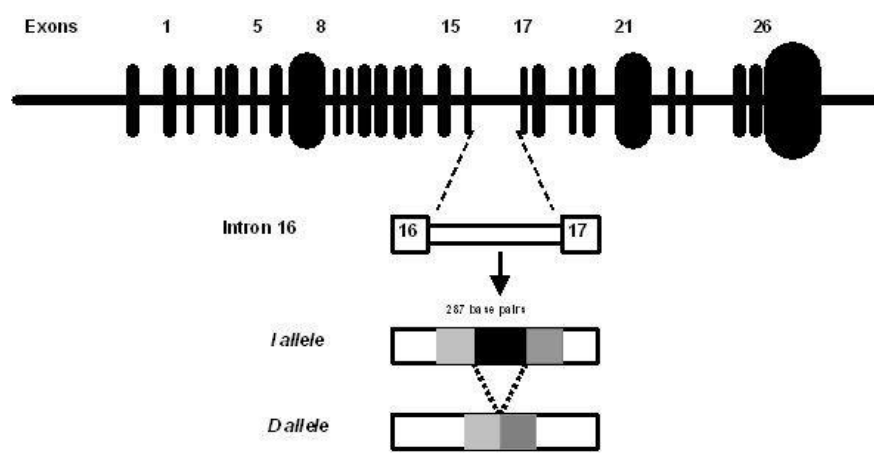
polymorphism”, SNP), vagy egy nukleotid-szekvencia különböző számú, egymás utáni ismétlődését („variable number tandem repeats”). A DNS molekula ezen változatai hatással lehetnek a génről átíródó fehérje mennyiségére, aktivitására, megváltoztathatják a fehérje szintézisének idejét, időtartamát, helyét. Mindezek által egyes génpolymorphismusok szerepet játszhatnak a gén által kódolt protein expressziójának fiziológiás váltoásaiban, valamint patológiás folyamatok iniciálásában és progressziójában.

Annak ellenére, hogy a DNS-szekvencia változásoknak csupán töredéke jár funkcionális következményekkel (legalábbis egyelőre ennyit tudunk kimutatni), figyelmen kívül sem hagyhatjuk létezésüket, hiszen számos polymorphismus akár a populáció felét érintő gyakorisággal is előfordulhat. Ráadásul amennyiben sikerül jelentőségüket tisztázni, az hozzájárulhat az érintett biokémiai szisztéma megváltozott működésével összefüggő betegségek mechanizmusának megértéséhez, segíthet a betegség rizikójának felmérésében, utat mutathat a terápia megválasztásában és vezetésében, végső soron lehetőséget teremthet a génterápiára is.

7. ábra

Az ACE gén és I/D polymorphismusának sematikus ábrázolása

(forrás: Rigat et al. J Clin Invest 1990.)



Az ACE gén insertios/deletios (I/D) polymorphismusát Rigat és munkatársai részletezték először 1990-es közleményükben (31.) (7. ábra). Vizsgálatukban 80 egészséges egyénben találtak eltérő keringő plazma ACE-koncentrációt, mely variabilitás okaként egy 287 bázispár hosszúságú génszakasz meglétét, vagy éppen hiányát írták le. A három lehetséges genotípus (II, ID, DD) és a keringő ACE koncentráció között szignifikáns összefüggést találtak. A

három genotípus közül az II genotípusúaknál volt az enzim mennyisége a legalacsonyabb, míg a delétios homozigóta, DD egyénekénél a legmagasabb.

Chronicus allograft nephropathia (CAN)

Az idült allograft károsodás, vagy másképp a késői allograft dysfunctio a veseátültetés eredményeit legsúlyosabban befolyásoló tényező. Az egyre újabb és hatásosabb immunszuppresszív gyógyszerek bevezetése csökkentette a heveny kilökődés gyakoriságát és súlyosságát is, így az egyéves túlélés mind a beültetett szerv, mind a recipiens vonatkozásában jelentősen javult az utóbbi évtizedek folyamán (32.). Sajnálatos módon azonban a korai eredmények kedvező alakulása nem érezte hatását a szervek hosszú távú túlélésének tekintetében (33.). A problémára több elméleti magyarázat is született, mely a donor és a recipiens közötti eltéréseket, a különböző immunszuppresszív szerek hosszútávú nephrotoxicus hatását és egyéb kedvezőtlen rizikófaktorok szerepét jelölte meg, mint a transzplantáció késői kimenetelének kedvezőtlen befolyásolóit (34., 35., 36.). Az új kihívás tehát a hosszútávú eredmények javítása lett. A cél a lehetséges etiológiai tényezők felkutatása, azok szerepének megértése, megelőzésük, illetve amennyiben lehetséges a kezelés megoldása. A károsodás lényegének megértéséhez az első fontos lépést a szövettani minták feldolgozása jelentette. A protokoll-biopsziák végzése lehetővé tette a kórkép lefolyásának jobb megismerését, a szövettani elváltozások leírását és egyes lehetséges rizikófaktorok felismerését. Az egyik legelső és legfontosabb felismerés az volt, hogy a folyamat klinikai szemszögből teljesen tünetmentesen, észrevétlenül kezdődik és kialakulása, súlyossági foka egyértelmű összefüggést mutat a graft túlélésével (37.). A beültetett vese elvesztésének legfőbb oka – az átültetést követő első éven túl – a késői allograft dysfunctio (late renal allograft dysfunction, LRAD). Ez valójában egy szövettani lelet, mely több a szervet károsító hatás eredménye. Elnevezése is változott az évek folyamán. Míg korábban krónikus rejectióként (CR) (38.), vagy krónikus allograft nephropathiaként (CAN) említették (39.), a 2005-ös Banff klasszifikációban módosították az elnevezését, mely jobban fedi a szövettani elváltozás mibenlétét. Jelenleg az elfogadott elnevezése interstitialis fibrosis/tubulus atrophia (IF/TA) (6.). Az elváltozás multifaktoriális etiológiája magyarázza, miért olyan nehéz az adott beteg esetén a renalis hegesedés hátterében álló okokat azonosítani. A mai napig folyik a lehetséges rizikótényezők felkutatása, bár már meglehetősen sok kórokat azonosítottak. Ezeket immunológiai és non-immunológiai csoportra osztják (40.). Immunológiai etiológiai faktor a HLA-mismatch, az akut rejectiók száma és azok súlyossági foka, a recipiens PRA szintje, a donor-specifikus antitestek (DSA) megléte és titere, valamint az alkalmazott immunszuppresszív kezelés (41.). Nem immunológiai kóroki tényező lehet a donor életkora,

neme, a donáció típusa (cadaver, vagy élő), az agyhalál oka (stroke, vagy trauma), a donor esetleges magas vérnyomása és vesefunkciója (37.). Befolyásolja az IF/TA kialakulását a későn induló graftfunkció (delayed graft function, DGF), a hideg ischaemias idő hossza (cold ischemic time, CIT), a recipiens és a vese mérete, diabetes mellitus megléte, vagy kialakulása (new onset diabetes mellitus, NODM), valamint a recipiens atherosclerosis és minden ahhoz vezető lehetséges ok (obesitas, hypertonia, hyperlipidaemia, dohányzás) (42.).

Nagyobb beteganyagon végzett megfigyelések azt mutatták, hogy a már korábban említett tünetmentes kialakulást követően egyre nagyobb prevalenciával figyelhető meg a graft szövettani károsodása és egyre több beteget érint az idő előrehaladásával. Ez azt jelenti, hogy a leggyakrabban alkalmazott – calcineurin-inhibitor típusú (CNI) gyógyszerekre alapozott – kezelési protokoll során a beültetést követően hét évvel, csaknem minden recipiensnél megfigyelhető bizonyos mértékű, szövettani vizsgálattal igazolható vesekárosodás (43.). A szövettani feldolgozás során a vese és a nephronok minden alkotóelemén megfigyelhető degeneratív, vagy éppen fibroticus elváltozás. Az interstitiumban fibrocyták szaporodnak fel és erőteljes fibrosis figyelhető meg, a tubulusok atrophizálódnak, a glomerulusok scleroticusak, míg az arteriolák falában fokozott hyalinlerakódás, stenosis észlelhető (44., 45.). Ezen elváltozások összességében a graft működésének fokozatos és – ma még – visszafordíthatatlan károsodását okozzák, míg végső soron a teljes veseműködés leáll és a beteg ismét vesepótló kezelésre szorul a krónikus uraemia miatt.

Bal kamrai hypertrophia

A veseátültetésen átesett betegek túlélését az immunszuppressziós kezelés szövődményeként fellépő fertőzések mellett, hosszú távon a kardiovaszkuláris betegségek befolyásolják a legkedvezőtlenebb mértékben. A transzplantált betegek késői halálkozásának legfőbb oka a szív-érrendszeri megbetegedés (2. ábra) (5.). Jelentős szerepe van ebben a krónikus veseelégtelenség fennállásának, valamint a beavatkozást követően alkalmazott gyógyszerek mellékhatásainak is. A már jól ismert rizikófaktorok is mind előfordulhatnak ezen betegcsoportnál és fokozzák a kedvezőtlen kimenetel valószínűségét. Transzplantációt követően a kardiovaszkuláris események kockázata ötvenszerese a normál populációénak (4.). A magas vérnyomás a recipiensek 75-90%-át érinti. A systolés vérnyomás 1 Hgmm-rel való tartós emelkedése a kardiovaszkuláris események bekövetkeztének valószínűségét 1-2%-al emeli meg (46.). 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 hypertóniával összefüggésbe hozható ischaemias szívbetegség (ISZB) kialakulása (47., 48.).

Az LVH diagnózisa EKG és szív-ultrahang vizsgálaton alapszik és kialakulásában a magas vérnyomás mellett olyan rizikótényezők szerepelnek, mint csökkent vesefunkció, vérszegénység és bizonyos genetikai tényezők (49.). A renalis parenchyma csökkent funkciója mind a folyadékterhelés fokozásán keresztül, mind a RAS fokozott aktiválódásával hozzájárul a szív megváltozott morphológiájához és így a csökkent funkciójához. A fokozott renin kiáramlás az erőteljes vazokonstriktor Ang-II felszaporodásához vezet. Ez utóbbi növeli a perifériás vaszkuláris rezisztenciát (afterload növekedés), és fokozza a Na-retináló aldoszteron szekrécióját, melynek volumenexpánzió a következménye (preload növekedés). A folyamat a szív teljesítőképességének romlását eredményezi (50.). A keringő RAS mellett a szöveti RAS-aktivitása is fokozódik. A különböző szövetekben (myocardium, érfal) termelődő Ang-II fokozza az apoptózist, a myocyták hypertrophiáját és interstitialis fibrosist indukál, mellyel a szívelégtelenség további progresszióját eredményezi.

RAS-gátló kezelések

Az ACE-gátlók a hypertónia szinte minden formájában alkalmazható szerek. Gátolják az ACE-t a plazmában és a szövetekben egyaránt, ennek eredményeként az Ang-II koncentrációja csökken, míg a bradikinin-szint nő. Ennek következtében mérséklődik a perifériás erek ellenállása s csökken a systemás vérnyomás. Az ACE-gátlók csökkentik az inzulinrezisztenciát, javítva a diabetes tüneteit és csökkentik az újonnan kialakult cukorbetegség kockázatát (51.). Javítják a károsodott endothel-funkciókat és gátolják a hypertóniás ér- és myocardialis (balkamrai hypertrophia) elváltozások kifejlődését. A myocardiumban és az erekben kialakult strukturális változások is megelőzhetők, illetve csökkenthetők e szerekkel, így a hypertonia célszerv-károsodásai szempontjából is kitűnő a terápiás hatásuk (52.). Nagy kardiometabolikus kockázatú betegekben kimutatott a ramipril és a perindopril preventív hatása is (53.). Előrehaladott vesekárosodás esetén a proteinuria csökkenését és a vesefunkció romlásának késleltetését, sőt néhány vizsgálatban annak kismértékű javulását, illetve a progresszió lassulását tapasztalták ACE-gátlók alkalmazásakor. Renovaszkuláris hypertóniában az efferens arteriola tágulata következtében csökkentik a filtrációs frakciót, ami a kreatinin retentiójához vezethet, mely reverzibilis folyamat. Az aldoszteron-szekréció csökkentése miatt hyperkalaemiát okozhatnak, vagy azt súlyosbíthatják (54.).

Az angiotensin-II receptor-antagonisták (ARB) az Ang-II 1-es típusú receptorához kötődve fejtik ki kedvező hatásait, melyekhez hozzáadódik a negatív feed-back hatás csökkenése miatt fokozódó renin-szekréció és a következményes Ang-II termelődés AT2R-t stimuláló effektusa is. Az ARB-k nephroprotektív hatását számos vizsgálat bebizonyította (55.),

emellett antiatheroscleroticus hatásuk is jól dokumentált (56.). Figyelemre méltó, hogy kevés a mellékhatásuk és a hypertonia minden fajtájában (kivéve a terhességi magas vérnyomás és a kétoldali arteria renalis stenosis) alkalmazhatók (57.). Hatékonyságuk renovaszkuláris hypertoniában fokozott.

A direkt renin-inhibitorok (DRI) a reninhez kapcsolódva gátolják az angiotenzinogén kötődését, így az Ang-I képződését a plazmában és a szövetekben is (58.). A klinikai gyakorlatban csupán egyetlen ilyen készítmény érhető el jelenleg. Az aliskiren igen hatékonyan csökkenti a vérnyomást és a plazmarenin-aktivitást. Ez a jelenleg ismert legtartósabb hatású vérnyomáscsökkentő szer, mellékhatásainak gyakorisága és súlyossága nem tér el a placeboétól. Mérsékli a balkamra-hypertrophiát, s kedvező hatású szívelégtelenségben (59.). Az elvégzett klinikai vizsgálatok kezdetben kedvező eredményeket hoztak. Kimutatták, hogy vérnyomáscsökkentő hatékonysága vetekszik a többi RAS-gátlóéval és csökkenti az esetlegesen fennálló proteinuriát is (ALOFT, AVOID, AGELESS). Azonban a kedvező korai eredményeket nem követte biztató folytatás. Az ALTITUDE vizsgálatot a tervezettnél hamarabb le kellett állítani biztonsági okok miatt és a kedvező hatások elmaradására hivatkozva (60.).

Célkitűzések

Munkánk során célul tűztük magunk elé, hogy:

1. non-invazív vizsgálattal pontosan mérhető paramétert találjunk, mellyel a beültetett vese hosszútávú túlélése egyértelmű összefüggést mutat.
2. Célunk volt vizsgálni az ACE gén I/D polymorphismusának szerepét a graft hosszútávú túlélésében.
3. Vizsgáltuk az ACE gén említett polymorphismusának és a bal kamra hypertrophiájának összefüggéseit, azzal a céllal, hogy kapcsolatot mutassunk ki a genetikai módosulat és a betegek kardiovaszkuláris rizikója között.
4. Összességében egy olyan jól definiálható, non-invazív úton 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.

Módszerek

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 graftot a fossa iliaca ültetjük, retroperitonealisan. Az arteria renalist az arteria iliaca communisba end-to-side szájazzatjuk, a vena renalist szintén vég az oldalhoz a vena iliaca externához varrjuk. A graft ureterét Röhl-Ziegler-féle uretero-neocystostomia készítése során a hólyagba szájazzatjuk úgy, hogy a vesico-ureteralis reflux megelőzése érdekében, egy rövid submucosus alagutat is képzünk. A betegek a műtétet követően pár napot intenzív osztályon töltenek, majd a posztoperatív első hónapot a különleges kialakítású Transzplantációs Osztályon. Ezt követően minden beteg előre meghatározott, szigorú protokollnak megfelelően vesz részt a posztoperatív gondozásban, melyet saját szakrendelőnk végez.

A jelen tudományos munka elvégzéséhez szükséges adatokat és vérmintákat a szakrendelőben, utógondozáson, ellenőrzésen 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 elteltie (NRF). Normálisnak akkor tekintettük a beteg vesefunkcióját, ha a reguláris laborvizsgálatok során a szérum kreatinin értéke a labor által megadott normál tartományban volt. A másik betegcsoportban alapvető követelmény volt, hogy biopsiával igazolt krónikus allograft nephropathiajuk (CAN) legyen.

Az NRF csoportban alapkikötésünk volt, hogy az átültetést követően legalább 7 évnek kellett elteltie. Erre azért volt szükség, hogy a krónikus graftkárosodáshoz vezető egyéb ismeretlen etiológiai faktorok hatásait kiküszöböljük. A túlélési vizsgálatok az adatok drasztikus csökkenését mutatják az átültetést követően öt évvel. Így minimum öt éves intervallumban gondolkodtunk és mivel a 10 év túl hosszúnak bizonyult (csak alacsony betegszámmal számolhattunk volna), kompromisszumként választottuk a 7 éves időtartamot.

A veseműködés ellenőrzése érdekében laborvizsgálat során elemeztük a szérum kreatinin koncentrációját, a glomerulus filtrációs rátát (GFR), a vizelet fehérje koncentrációját és rögzítettük a vízhajtó kezelés tényét is. Az eredményeket a Központi Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet laborja szolgáltatta, az aktuális módszernek megfelelően.

Természetesen figyelembe vettük, hogy a betegek korábbi vizsgálatai milyen eredményeket hoztak, elkerülendő egy-egy kiugróan eltérő érték torzító hatását.

A vizsgálat megtervezésekor alapvető célunk volt, hogy összehasonlítsuk a két csoport adatait mind a kardiovaszkuláris-, mind a CAN rizikófaktorainak tekintetében. Ennek megfelelően vizsgáltuk a betegek életkorát, nemét, testtömegét, testtömeg index értékét (BMI) és haskőrfogatát is. A vérnyomás vizsgálatakor standardizált körülmények között mértük a systolés és diastolés értékeket, valamint a szívfrekvenciát is, és kiszámoltuk az arteriás középnyomást (MAP). A vizsgálat ambuláns körülmények között történt, minden alkalommal legalább 15 perces, ülő testhelyzetben eltöltött nyugalmi periódust követően. Három mérés átlagát számoltuk az alábbi képlet segítségével: $MAP = Dias + ((Syst - Dias) / 3)$, ahol a Dias a diastolés-, míg a Syst rövidítés a systolés nyomásértéket jelöli. Az eredményt Hgmm-ben adtuk meg. 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 (total-cholesterin, LDL-cholesterin, HDL-cholesterin és triglycerid). Az alkalmazott immunszuppresszív szerek gyakori metabolikus mellékhatásokkal bírnak. Így emelik a hypercholesterinaemia és a diabetes mellitus kialakulásának esélyét. Minden betegünk rendszeres kontrollokon vesz részt a Belgyógyászati Intézet Lipid Szakrendelésén, ahol beállítják a szükséges gyógyszeres terapiát és diétás tanácsokkal is ellátják. A diabetes diagnózisát az Amerikai Diabetes Társaság kritériumrendszere alapján állítjuk fel, van amikor már a korai postoperatív időszakban, de van hogy csak az ambuláns ellenőrzések során. Ilyenkor természetesen diabetológus konzílium döntése alapján indítjuk a megfelelő kezelést.

A CAN etiológiai faktorait retrospektív módon dokumentáltuk és elemeztük. Vizsgáltuk a donor és a recipiens immunrendszere közötti eltérést, így a HLA-egyezés mértékét, valamint a cytotoxicus antitest titert (a várólistán mért legmagasabb és az átültetést megelőző legutolsó adatot). Vizsgáltuk az akut rejekciós epizódok számát, a donorok életkorát, a későn induló graftfunkció előfordulását (DGF), valamint a hideg ischaemias idő hosszát (CIT). Mint a graft hosszútávú túlélését befolyásoló tényezőt, vizsgáltuk a donor és a recipiens cytomegalovírus (CMV) antigén statusát, valamint a transzplantációt követően alkalmazott immunszuppresszív szerek típusát is.

ACE I/D polymorphismus meghatározása

A genomi DNS-t perifériás vér fehérvérsejtjeiből izoláltuk FlexiGene® DNA Kit (Qiagen, Hilden, Germany) segítségével. A polymorphismus meghatározást polymeráz láncreakcióval

(PCR) végeztük a Rigat és munkatársai által leírt metódust követve (31.). A genotipizáláshoz – a PCR amplifikációt követően – a termékeket 5%-os polyacrilamid gélen történt elektroforézissel elválasztottuk és ethidium-bromid festéssel azonosítottuk. Munkánk eredményeként az I-allélnak megfelelően egy 490 bázispár (bp) hosszúságú, míg a D-allélnak egy 190 bp méretű produktumot kaptunk. Minden minta besorolható volt a három lehetséges kombináció egyikébe, lehetővé téve a genotipizálást: csak 190 bp hosszúságú termék (DD), csak 490 bp méretű csík (II) és mindkét méretű produktumnak megfelelő jelölés (ID).

A serum ACE koncentrációja

A vérmintákat 1 órán át szobahőmérsékleten inkubáltuk, majd a serumot centrifugálással különítettük el (1000 G, 15 perc) és a meghatározásig fagyasztoóban (-20°C) tároltuk. 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. 96-lyukú ELISA-lemezt (Greiner Bio-One) használtunk, s lyukanként 80 ng ACE-ellenes antitestet alkalmaztunk (capture antitest). Ezután blokkoltuk a lemez szabad kötőhelyeit. Erre a célra egy reagens hígítót (10 mg/ml borjú szérum albumin oldat [BSA, Sigma-Aldrich] Dulbecco-féle foszfát pufferben [PBS, Gibco]) használtunk. Következő lépésként a reagens hígítóban 12,5-200-szorosára hígított szérumot a lyukakba adagoltuk, majd biotinilált detekciós antitesttel (20 ng/lyuk) jelöltük az antigén-antitest komplexet. A reagens hígítóban 200-szorosára hígított streptavidinnel konjugált torna-peroxidázt pipettáztunk a lyukakba. Így az ELISA lemezhez kötött komplexet kaptunk, melynek mennyiségét szubsztrát oldattal határoztuk meg. Ez utóbbi 0,3 mg/ml tetrametil-benzidint, 0,1 μ M H₂O₂-t és 50 mM ecetsavat tartalmazott. A reakciót 20 perc elteltével 0,5 M sósavval leállítottuk, majd plate readerrel (BMG Labtech) 450 nm-en mértük le a minták optikai denzitását (OD). Az ACE-koncentráció meghatározásához rekombináns ACE-standard sort használtunk. Minden adat legalább három mérés átlagaként jött létre, mégpedig azt is figyelembe véve, hogy kikötésünk volt a szórás 15% alatt tartani.

A serumban mért ACE-aktivitás

A szérumminták ACE-aktivitását Beneteau és munkatársai módszere alapján határoztuk meg, kis átdolgozást követően (61.). Ehhez egy 340 nm-en magas fényelnyelő képességű mesterséges ACE-szubsztrátot használtunk és FAPGG (*N*-[3-(2-furil)-akrilil]-*L*-fenilalanil-glicil-glicin, Sigma-Aldrich) hasítását követő optikai-denzitáscsökkenést mértünk. A reakcióelegy 25 mM HEPES (*N*-2-hidroxietyl-piperazin-*N*-2-etánszulfonsav) pufferben 0,5 mM FAPGG-t, 300 mM NaCl-ot és humán-, vagy állati eredetű szérumot tartalmazott. A pH-

ja 8,2-es volt. A méréseket 96 lyukú lemezekkel (Greiner-Bio One), 37°C-on végeztük. A 340 nm-es hullámhosszon bekövetkező optikai-denzitásváltozást NovoStar plate-readerrel (BMG Labtech) mértük. Az eredményeket legalább 90 percen keresztül, 5 perces időközönként rögzítettük. Ezt a műveletet grafikai elemzés követte. Az optikai-denzitásváltozást az idő függvényében ábrázoltuk és a megjelenített értékekre egyenest illesztettünk. Az illesztést akkor fogadtuk el, ha az illeszkedés mértéke (r^2) meghaladta a 0,9-et.

A minták ACE-aktivitását az alábbi képlet alapján számoltuk:

$$\text{Aktivitás} = (S / k) * D,$$

ahol S az illesztés meredeksége (1/min), k az 1 μmol 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 μmol FAPGG-t hasít.

Szív ultrahang

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

Mivel ismert tény, hogy a sikeres veseátültetést követően javul a szív pumpafunkciója és csökkenő tendenciát mutat a bal kamrai hypertrophia mértéke, olyan vizsgálati tervet dolgoztunk ki, mely a beteg genotípusa mellett a műtét óta eltelt időt is figyelembe vette. 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.

Mind a 27 beteg beleegyezését adta adatai tudományos szintű felhasználásához. Mindannyiuknál kétdimenziós és M-mód, valamint Doppler-felvételek készültek, standard metszeti síkokban, a Debreceni Egyetem Kardiológiai Intézetének echocardiographias laboratóriumában. Az első echo átlagosan négy hónappal a vesebeültetést követően ($0,29 \pm 0,08$ év), a második csaknem egy évvel később ($1,20 \pm 0,24$ év) készült. A harmadik vizsgálatnak az utánkövetés során fellelhető legutolsó szívultrahang vizsgálatát tekintettük minden betegnek. Ez átlagosan hét évvel a transzplantációt követően készült ($7,17 \pm 2,53$ év).

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 (62.).

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 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.

Statisztikai analízis

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 diagnózist (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 két csoport adatait az 1. táblázat foglalja össze.

1. táblázat

A két vizsgált betegcsoport adatainak összehasonlítása

	CAN csoport	NRF csoport	p
Betegszám	38	34	
Vesefunkció			
Szérum kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	$292,3 \pm 104,89$	$95,68 \pm 17,17$	<0,01
GFR (ml/min/1,73m^2)	$21,5 \pm 9,76$	$65,93 \pm 15,08$	<0,01
Vizelet fehérje konc. (g/l)	$0,39 \pm 0,54$	$0,14 \pm 0,27$	0,02
Vízajtó kezelés (%)	97,37	52,94	<0,01
CV rizikófaktorok			
Férfi nem (%)	63,16	67,65	NS
Életkor (év)	$36,92 \pm 13,26$	$42,41 \pm 11,59$	NS
Dohányzás (%)	13,16	2,94	0,01
Diabetes mellitus (%)	23,68	26,47	NS
BMI (kg/m^2)	$23,46 \pm 4,75$	$26,29 \pm 5,03$	0,02
Haskőrfogat (cm)	$92,11 \pm 13,14$	$100,56 \pm 13,80$	0,10
MAP (Hgmm)	$103 \pm 16,36$	$105 \pm 13,80$	NS
Szívfrekvencia (1/min)	$88 \pm 18,03$	$81 \pm 10,09$	NS
Antihypertenzív kezelés (%)	92,11	91,17	NS
Antihyp. szerek száma (db)	$2,68 \pm 1,68$	$2,44 \pm 1,37$	NS
Cholesterin (mmol/l)			
Total	$5,91 \pm 1,11$	$5,57 \pm 1,24$	NS
LDL-C	$3,23 \pm 1,02$	$3,18 \pm 0,98$	NS
HDL-C	$1,24 \pm 0,41$	$1,47 \pm 0,50$	0,04
Triglycerid	$2,96 \pm 2,13$	$2,13 \pm 1,25$	NS
CAN etiológiai faktorai			
HLA mismatch	$3,41 \pm 1,01$	$3,13 \pm 0,98$	NS
Cytotoxicus antitest titer			
Legmagasabb	$7,45 \pm 18,06$	$12,63 \pm 27,64$	NS
Legutóbbi	$0,18 \pm 0,88$	$4,17 \pm 17,12$	NS
Betegek AR-val (%)	52,63	17,65	<0,01
AR epizód gyakorisága (%)	71,05	20,59	<0,01
Donor életkora (év)	$43,33 \pm 11,33$	$32,06 \pm 11,53$	0,01
Késő graftfunkció (DGF) %	13,16	14,71	NS
Hideg ischaemias idő (h)	$21,08 \pm 2,71$	$22,38 \pm 3,00$	NS
CMV status (D+/R-) %	2,63	8,82	NS
CNI kezelés, TAC/CsA	28/10	32/2	NA

Rövidítések:

CAN – chronicus allograft nephropathia, NRF – normal vesefunkció, GFR – glomerulus filtrációs ráta, CV – cardio-vascularis, BMI – testtömeg index, MAP – artériás középnyomás, LDL-C – alacsony denzitású lipoprotein cholesterolin, HDL-C – magas denzitású lipoprotein cholesterolin, HLA – human leukocyta antigén, AR – heveny kilökődés, CMV – cytomegalovírus, D – donor, R – recipiens, CNI – calcineurin-inhibitor, TAC – tacrolimus, CsA – cyclosporin-A

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 ($p=0,83$) (8. ábra).

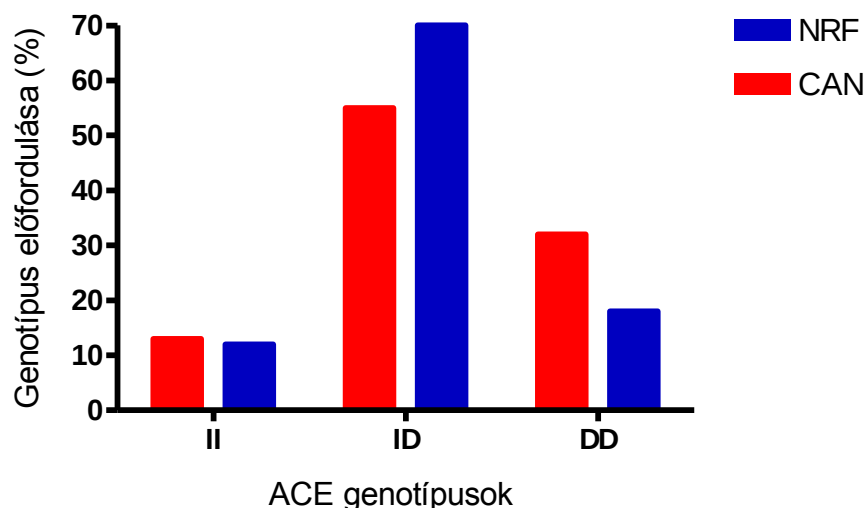
A heterozigóta genotípus (ID) gyakrabban fordult elő a normál vesefunkciójú csoportban. A CAN csoportban az ID előfordulása csak 55% volt, míg az NRF csoportban 71%, ami szignifikáns különbséget mutatott ($p=0,02$). A DD genotípus elemzésekor szintén szignifikáns különbséget találtunk. Ez a homozigóta változat lényegesen gyakrabban fordult elő a CAN csoportban (32%), mint azoknál a betegnél, akik vesefunkciója normális volt (18%, $p=0,02$).

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 (9. ábra).

8. ábra

Az ACE genotípusok megoszlása a vizsgált betegcsoportokban.

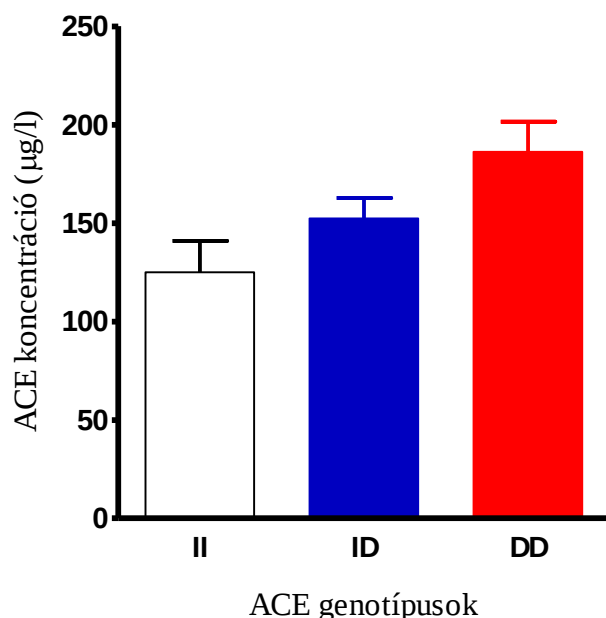
Az y-tengely az előfordulási gyakoriságot mutatja %-os értékben. A piros oszlopok a chronicus allograft nephropathias (CAN) betegek, míg a kék oszlopok a normál vesefunkciós betegek (NRF) adatai. Az I az insertios allélt, míg a D a deletios allélt jelöli. Az ID és a DD genotípusok esetében az eltérés szignifikáns ($p=0,0191$ ill. $0,0222$). A statisztikai elemzés során χ^2 -tesztet alkalmaztunk és $p<0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak.



9. ábra

A szérumban angiotenzin-konvertáló enzim koncentrációja a különböző genotípusú betegek esetén.

Az y-tengely az ACE gén szérumban mért koncentrációját jelöli $\mu\text{g/l}$ -ben. Az II az insertios allélra homozigóta, a DD a deletios allélra homozigóta, az ID a heterozigóta betegek adatait mutatja. Szignifikáns különbséget mértünk a két homozigóta csoport között ($p=0,0204$). Az oszlopok az átlag $\pm$ szórás értékeket mutatják. A statisztikai elemzés során t-próbát alkalmaztunk és $p<0,05$ értéket fogadtunk el szignifikancia szintnek.

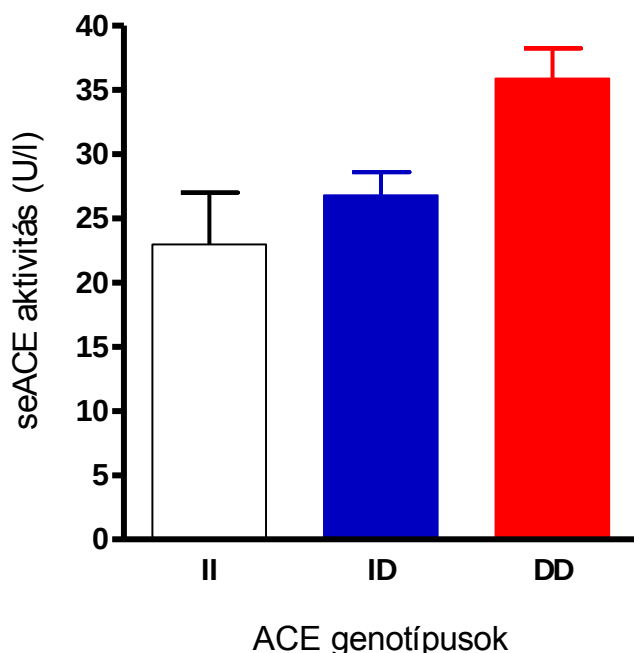


Vizsgáltuk a szérumban az ACE aktivitását is. A kapott eredmények jó összefüggést mutattak az expresszióval, azon betegeknél, akik nem részesültek ACE-gátló kezelésben (10. ábra). Az elemzésben az a 38 beteg szerepel, akik semmilyen ACE-gátló kezelésben nem részesültek. A gén aktivitása az II genotípusú betegcsoportban (4 beteg) volt a legalacsonyabb, ennél magasabb az ID heterozigótáknál (23 beteg) és a legmagasabb értéket a DD homozigóta csoportban mértük (11 beteg). Ez utóbbi csoportnál kapott érték szignifikánsan magasabb volt, mindkét másik csoport értékeinél (ID vs DD $p<0,01$, II vs DD $p=0,01$).

10. ábra

Az angiotenzin-konvertáló enzim szérumban mért aktivitása a különböző genotípusoknak megfelelően.

Az y-tengely a mért aktivitási értéket mutatja U/l-ben. Az II az insertios allélra homozigóta, a DD a deletios allélra homozigóta, az ID a heterozigóta betegek adatait mutatja (II-4, ID-23, DD-11 ACEI kezelésben nem részesülő beteg). Szignifikáns eltérés tapasztalható az II és DD ($p=0,0146$), valamint az ID és DD genotípusú csoportok között ($p=0,0055$). A statisztikai elemzés során t-próbát alkalmaztunk és az eltérést $p<0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak.

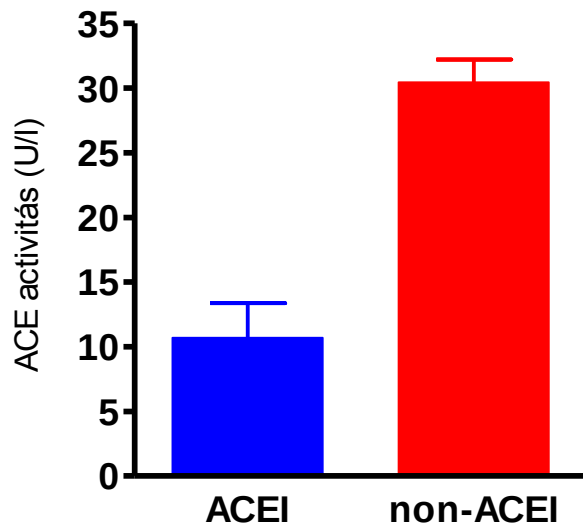


Vizsgáltuk az ACE-gátló kezelés hatásosságát is. Azon betegnél, akik nem részesültek ACE-inhibitor kezelésben az átlagos enzimaktivitás 30 U/l volt, míg az ilyen kezelésben részesülő betegeknél szignifikánsan alacsonyabb értékeket mértünk (11 U/l, $p<0,01$) (11. ábra). A kapott eredmények részletes elemzése során azon betegeknél, akik nem kaptak semmilyen ACE-inhibitorot váratlanul nagy variáció volt észlelhető a kapott eredmények tekintetében (12. ábra).

11. ábra

A szérumban mért angiotenzin-konvertáló enzim aktivitása.

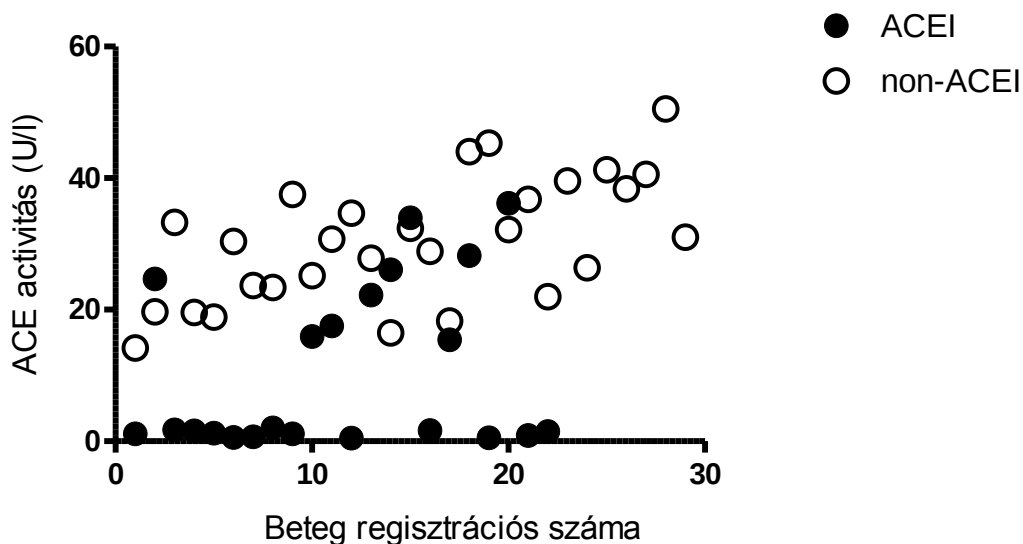
Az y-tengely az enzim aktivitásának mértékét mutatja U/l-ben. A kék oszlop (ACEI) azon betegek adatait mutatja, akik részesültek valamilyen ACE-gátló kezelésben, míg a piros oszlop (non-ACEI) azon betegek adatait jeleníti meg, akik nem kaptak ilyen gyógyszeres kezelést. A két csoport között szignifikáns különbséget találtunk ($p < 0,01$). A statisztikai elemzés során t-próbát alkalmaztunk és a különbséget $p < 0,05$ érték esetén tekintettük szignifikánsnak.



12. ábra

Az angiotenzin-konvertáló enzim gén aktivitása az enzimet gátló gyógyszeres kezelés mellett és annak hiányában.

Az y-tengely az enzimaktivitást mutatja U/l-ben. A diagramon szereplő körök mind egy-egy beteg adatait jelölik. Üres kör azon betegek jelölése, akik nem részesültek ACE-gátló kezelésben (non-ACEI), míg kitöltött körrel az ACE-inhibitorot szedő betegek (ACEI) adatait jelöltük.



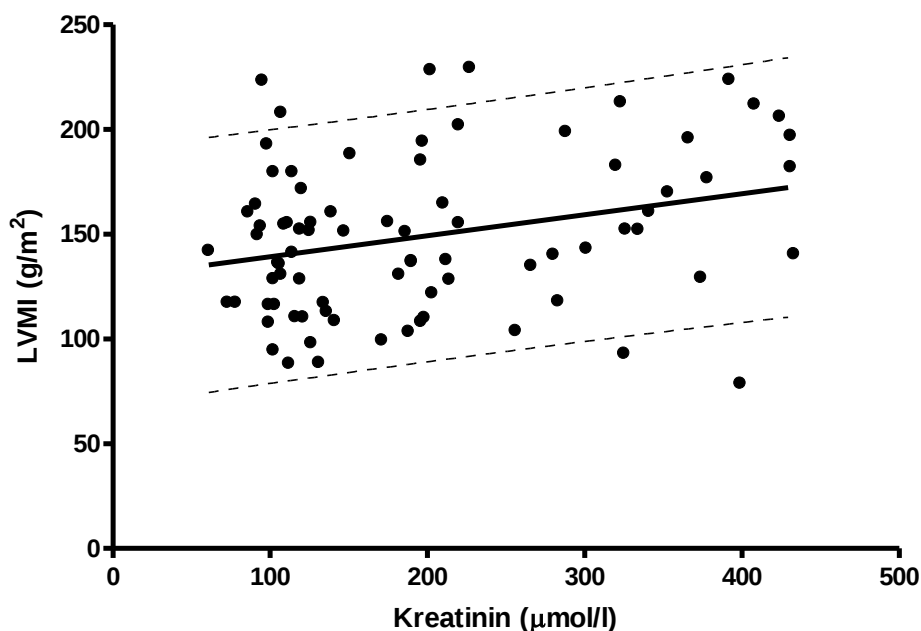
Bal kamrai hypertrophia

Miután meghatároztuk a betegek bal kamrai izomtömeg indexét (LVMI) és a kapott adatokat a szérum kreatinin értékekkel korreláltattuk, szignifikáns összefüggést találtunk (13.a. ábra). Ezt követően a kreatinin értékek felhasználásával az alábbi képlet alapján kiszámítottuk az eGFR értékét: $eGFR = 186 \times (Krea \times 0,0113)^{-1,154} \times kor^{-0,203}$, ahol a Krea kreatinin szintet, a kor a beteg életkorát jelöli. Az eredményt ml/min/1,73m²-ben kaptuk. Mivel a nemzetközi nephrológiai szakirodalomban a GFR értéke jobb korrelációt mutat a vesefunkcióval, így a korábbi vizsgálatot ennek függvényében is elvégeztük. Ismételten szignifikáns korrelációt találtunk az LVMI és az eGFR értékek között (13.b. ábra).

13. ábra

A., A bal kamrai tömegindex (LVMI) és a szérum kreatinin közötti összefüggés.

A függőleges tengelyen ábrázoljuk a bal kamrai izomtömeg indexet (g/m²), míg a vízszintes tengelyen a kreatinin szint értékei találhatóak (μmol/l). A pontok az egyes betegek adatait jelölik. A folytonos vonal az átlagértékeket, míg a két szaggatott vonal a 95%-os konfidencia intervallumot mutatja. A görbe meredeksége alapján számított korreláció szignifikáns ($p=0,0092$).

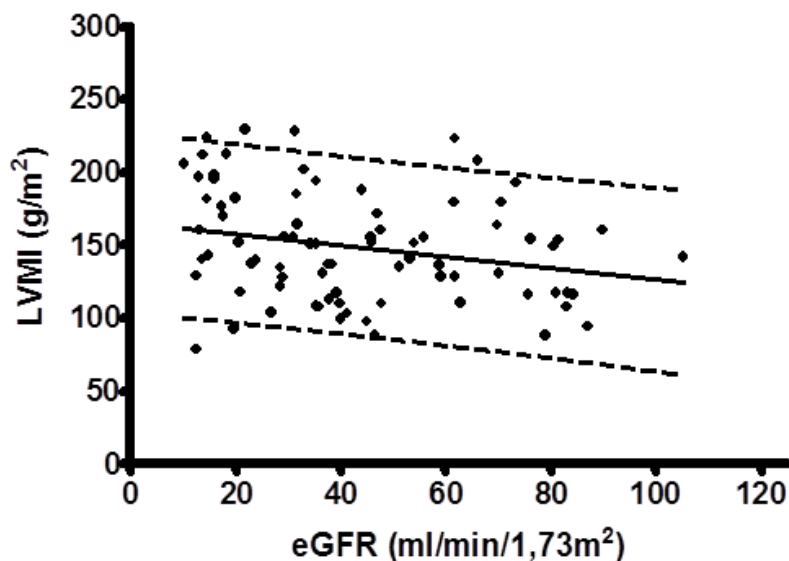


Az ACE gén polymorphismusa és a bal kamrai hypertrophia közötti kapcsolat vizsgálata során a bal kamrai tömegindex (LVMI) érték alapján súlyossági fokozatokba soroltuk a betegeket. A bal kamrai hypertrophia (LVH) diagnózisának határértéke nőknél 95 g/m², míg férfiaknál 115 g/m² volt (2. táblázat).

13. ábra

B., A bal kamrai tömegindex (LVMI) és az eGFR közötti összefüggés.

A függőleges tengelyen ábrázoljuk a bal kamrai izomtömeg indexet (g/m^2), míg a vízszintes tengelyen az eGFR értékei találhatóak (ml/min/1,73m^2). A pontok az egyes betegek adatait jelölik. A folytonos vonal az átlagértékeket, míg a két szaggatott vonal a 95%-os konfidencia intervallumot mutatja. A görbe meredeksége alapján számított korreláció szignifikáns ($p=0,0234$).



2. táblázat

A bal kamrai hypertrophia (LVH) súlyossági fokozatokba történő besorolása a mért és számított bal kamrai izomtömeg index (LVMI) értékei alapján a két nemnek megfelelően.

Az Amerikai Echocardiographias Társaság ajánlása szerint (62.)

LVMI (g/m^2)	Nők	Férfiak
Normál tartomány	43 – 95	49 – 115
Enyhén abnorm.	96 – 108	116 – 131
Közepesen abnorm.	109 – 121	132 – 148
Súlyosan abnorm.	≥ 122	≥ 149

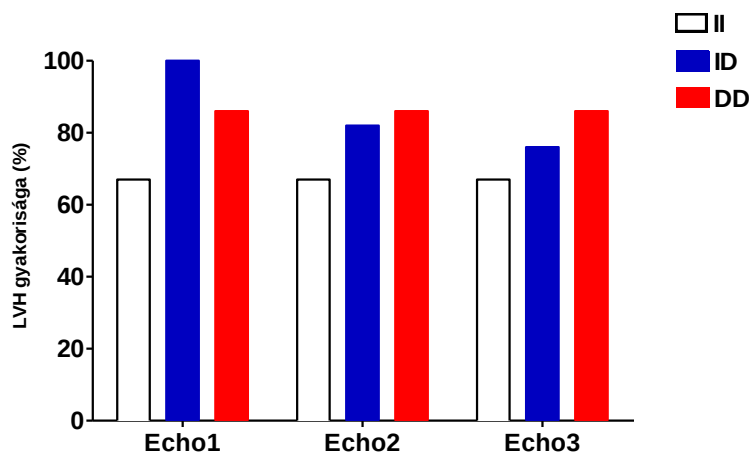
A bal kamrai hypertrophia előfordulási gyakoriságát a három genotípusnak megfelelően a különböző vizsgálati időpontokban a 14. ábra mutatja. Az első echocardiographias vizsgálat idejében az II genotípusú betegek 67%-nál, minden heterozigótánál (ID: 100%), míg a DD homozigóták 86%-nál volt megállapítható 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.

14. ábra

Bal kamrai hypertrophia (LVH) előfordulási gyakorisága a három vizsgálati időpontban a különböző genotípusoknak megfelelően.

Az y-tengely jelöli az előfordulási gyakoriságot %-os értékben. A fehér oszlopok az II homozigóták, a kék oszlopok a heterozigóták, míg a piros oszlopok a DD-genotípusú betegek adatait jelölik.

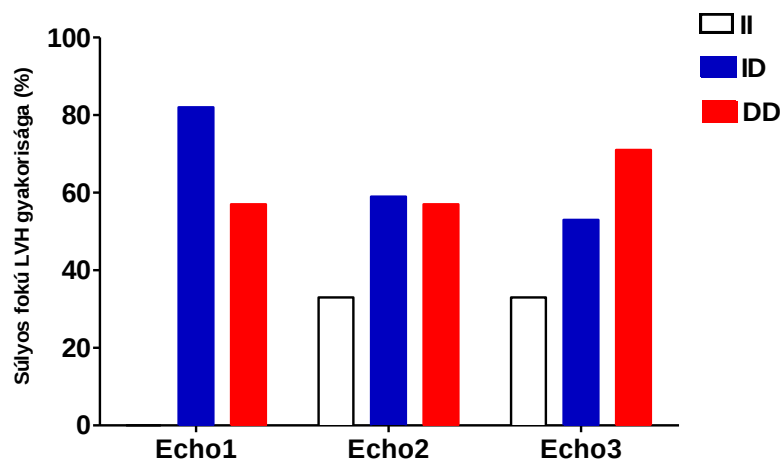


A bal kamrai hypertrophiát – az Amerikai Echocardiographias Társaság ajánlása szerint (62.) – abban az esetben minősítettük súlyos fokúnak, ha az nők esetében meghaladta a 122 g/m^2 -t, míg férfiak esetében a 149 g/m^2 -es értéket. A súlyos fokú LVH előfordulási gyakoriságát a három vizsgálati időpontban, a különböző genotípusok esetében a 15. ábra mutatja.

15. ábra

Súlyos fokú bal kamrai hypertrophia (LVH) előfordulási gyakorisága a három vizsgálati időpontban a különböző genotípusoknak megfelelően.

Az y-tengely jelöli az előfordulási gyakoriságot %-os értékben. A fehér oszlopok az II homozigóták, a kék oszlopok a heterozigóták, míg a piros oszlopok a DD-genotípusú betegek adatait jelölik.



Az első szívvultrahangos 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 kecsget az egyéb therapiás lehetőségekkel (a vesepótló kezelés különböző 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 érlemezsedés, 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, kizorítva 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 ígérétével.

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 (31.). Közleményükben kiemelik, hogy az általuk vizsgált polymorphismus felelős az ACE gén fenotípusos variabilitásának 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 hátterében állhat az imént említett genetikai változat is. Ennek vizsgálatára és bizonyítására már többen vállalkoztak. Változó eredményeket értek el, de ez köszönhető a különböző vizsgálati protokolloknak, a megválasztott végpontoknak, a beteg kiválasztásnak, az alkalmazott statisztikai és interpretálási módszereknek is (3. táblázat). Lin és munkatársai 2002-ben megjelent vizsgálatukat azon indítatásból kezdték, hogy bár állatkísérletekben több bizonyíték szolt amellet, hogy az ACE-gátlók lassítják a chronicus allograft nephropathia progresszióját, humán vizsgálatok eredményei akkor még nem láttak napvilágot. Olyan transzplantált betegek eredményeit elemezték retrospektíven (n=63), akik

mindannyian átestek vesebiopsián és annak szövettani eredménye igazolta a CAN diagnózist. A betegek közül 32 részesült valamilyen RAS-gátló kezelésben (ACEI, ARB), legalább 6 hónapon át folyamatosan, míg 31 beteg nem kapott ilyen gyógyszereket. A vizsgálat primer végpontja a szérum kreatinin szintjének legalább 50%-os emelkedése volt. Az utánkövetés során szignifikánsan kevesebb beteg és később érte el ezt el azok közül, akik RAS-gátlásban részesültek. A másodlagos végpont a graft elégtelensége és a beteg elhalálása volt. Az eredmények egyértelműen igazolták, hogy a RAS-gátló kezelés alatt kevesebb beteg átültetett szerve válik elégtelenné, ha mégis az később következik be, és egyértelmű előnyt jelent a kezelés a túlélés tekintetében is (63.).

3. táblázat

A renin-angiotenzin rendszer és a veseátültetés kapcsolatát, valamint a gyógyszeres RAS-gátlás szerepét vizsgáló közlemények vázlatos eredményei.

Szerző	Közl. éve	Betegszám	Vizsgált funkció, végpont	Eredmény
Lin	2002	32/31	vesefunkció, grafttúlélés	pozitív összefüggés
Zaltzman	2004	56/40	grafttúlélés	pozitív összefüggés
Artz	2004	72	grafttúlélés	pozitív összefüggés
Heinze	2006	2031	beteg-, grafttúlélés	pozitív összefüggés
Koo	2006	NA	fibroticus szövettani folyamatok	pozitív összefüggés
Argani	2007	76	CRP, gyull. markerek, I/D	nincs összefüggés
Bravo	2008	57	biztonságosság, hatékonyság	pozitív összefüggés

Rövidítések: Közl. – közlemény, NA – nincs adat, CRP – C-reaktív protein, I/D – insertio/deletio polymorphismus

Közel hasonló eredményeket publikált 2004-ben egy másik munkacsoport, viszont jelentősen hosszabb utánkövetési időszakot vettek figyelembe. 56 beteg eredményeit elemezték, akik közül 40 esetében vesebiopsia során diagnosztizáltak CAN-t. Azon betegeket vizsgálták, akik a biopsia után valamilyen RAS-gátlásban részesültek és legalább 3-5 éves követési időszak eredményeivel rendelkeztek. 83%-os 5 éves grafttúlélést közöltek, ami az átlagos veseátültetést követő grafttúléléssel egyezik meg. Nem találtak különbséget a vizsgált végpont tekintetében annak megfelelően, hogy milyen ismert etiológiai faktor következtében alakult ki a CAN. Ez arra utal, hogy nem a folyamat iniciálásában, hanem a károsodás folyamatában, effektorként részt vevő biokémiai folyamatokban van szerepe a RAS-nak (64.).

Szintén biopsiával igazolt CAN eseteit elemezték 2004-es közleményükben Artz és szerzőtársai. A vizsgálat folyamán 72 beteg adatait elemezték és azon betegeknél, akik részesültek valamilyen RAS-gátlásban szignifikánsan hosszabb túlélést találtak, mint azoknál,

akik ilyen gyógyszeres kezelésben nem részesültek. Az átlagos grafttúlélés a gyógyszer adását követően 6,3 év volt (65.).

Ez utóbbiaknál jelentősen nagyobb beteganyag (n=2031) retrospektív vizsgálatának eredményeit mutatta be Heinze és munkatársai. A beteg- és a grafttúlélést vizsgálták azon csoportok között, akik kaptak valamilyen ACE inhibitor, vagy angiotenzin-receptor blokkolót, illetve akik nem. A tíz éves túlélés a RAS-gátlót szedő csoportban 74% volt, míg az ilyen kezelést nem kapó csoportban ugyanez csak 53%-nak adódott, ami szignifikáns különbséget eredményezett. A vese tekintetében ezek az adatok 59% és 41% voltak, ami szintén szignifikáns eltérést mutatott (66.).

Koo és munkatársai 2006-os közleményükben a klinikai változók mellett a szövettani vizsgálatokban leírt interstitialis fibrosisra kifejtett gátló hatását elemzik a RAS-gátlóknak. Kifejtik, hogy az angiotensin-II, mint a RAS fő effektora a felelős a vesekárosodás során tapasztalható sejtszaporulatért, valamint a gyulladásos és fibroticus folyamatok akcelerálódásáért. Emiatt szintén ajánlják a RAS-gátlást a vesekárosodás megelőzésére, sőt kifejezetten előnyösnek tartják és így az ACEI és ARB kombinációban történő adását javasolják. Ennek magyarázata, hogy az ACE inhibitorok nem gátolják a chimase aktivitását és ezen enzim továbbra is képes AT-II előállítására. A terapia kiegészítése ARB-val kivédi az így keletkező AT-II előnytelen hatásait (67.). Ma már nem javasolható ez a kombináció, veszélyes mellékhatások kialakulásának fokozott rizikója miatt.

Szintén az ACE gátlókat és ARB-t vizsgálták Argani és munkatársai. Az enalapril és a losartan oxidatív stresszre és a gyulladásos markerekre kifejtett hatásait elemezték a RAS polymorphismusaival kapcsolatban. Vizsgálatuk alapja szintén az volt, hogy a RAS nem csupán a vérnyomás szisztémás szabályozásában játszik szerepet, hanem az oxidatív stressz és a gyulladásos citokinek kapcsán lokális hegesedéssel okozhat célszervkárosodást. 76 beteg mintáiból határozták meg többek között az ACE I/D polymorphismusát, majd véletlenszerűen csoportokra osztották őket. Vizsgálták a gyógyszeres kezelés hatását és mérték a C-reaktív protein (CRP), valamint gyulladásos markerek szintjének változását. A feltételezésük az volt, hogy a RAS polymorphismusai befolyásolják az oxidatív stressz súlyosságát és a gyulladásos markerek szintjét. Összefüggést próbáltak keresni a genetikai módosulatok és a CRP, valamint az oxidatív stressz kialakulása között. Vizsgálatuk felemás eredményt hozott. Az ACE I/D polymorphismusa nem befolyásolta a gyulladásos, vagy anti-oxidáns választ az alkalmazott gyógyszerekre, azonban az 1-es típusú angiotensin-II receptor (AT1R) polymorphismusának vizsgálata során a CC-allél kedvezően befolyásolta a vesetranszplantált betegek eredményeit (68.).

Bravo és munkatársai 2008-ban egy már ismert összefüggést erősítettek meg. 57 veseátültetésen átesett beteg adatait retrospektíven elemezve vizsgálták az ACEI hatását. Azt találták, hogy az alkalmazott kezelés jól tolerálható, biztonságos és hatásos vérnyomáscsökkentő, valamint kedvezően befolyásolja a vesefunkciót a már károsodott graft esetén is. Következtetésképp azt emelik ki, hogy az alkalmazott kezelés hatásossága, miszerint csökkent a vesekárosodás progressziója, oki összefüggést takarhat a CAN kialakulása és a RAS között (69.).

Miután körvonalazódtak az ismeretek a RAS és annak proliferatív hatásai tekintetében és egyre szélesebb körben vált ismertté az a feltételezés, hogy az Ang-II és annak mennyisége összefüggést mutathat a vesekárosodás mértékével, vagy a progresszióval, egyre többen keresték a fokozott Ang-II termelődés és így a vese- és graftkárosodás okait. Ismét előtérbe került a polymorphismus kutatása, mivel ez az etiológiai faktor nem csak a kockázatbecslésben játszhat szerepet, hanem a terapia kulcsa is lehet.

Broekroelofs és munkatársai 1998-ban tették közzé vizsgálatukat, melyben az ACE I/D polymorphismusának szerepét vizsgálták a veseátültetést követő graftvesztésben (70.). 367 beteg adatait dolgozták fel és azt találták, hogy sem a donor, sem a recipiens I/D polymorphismusa és a grafttúlélés között nem volt összefüggés. Ennek ellenére nem zárták ki ezen génmódosulat szerepét, azonban mint önálló tényezőt elvetették (4. táblázat). Hasonló vizsgálatot folytatott 2004-ben Kabat-Koperska és munkacsoportja (71.). Ők 94 recipiens mintáit elemezték és szintén nem találtak szignifikáns összefüggést a genotípusok és a beültetett vese funkciója között. Ennek épp az ellenkezőjét publikálta 2001-ben egy másik munkacsoport (72.). Ebben a munkában 148 transzplantált mintáit elemezték. Vizsgálták a különböző genotípusú betegek vesefunkcióját és annak változását is. Egyértelmű szignifikáns összefüggést találtak a DD allél és a kreatininszint között. Kijelentik, hogy ezen genotípus és a rosszabb veseműködés, valamint a gyorsabban hanyatló graftfunkció között egyértelmű összefüggés áll fenn. Hasonló eredményt közölt 2001-ben Lovati szerzőtársaival (73.). 260 végstádiumú vesebeteg (ESRD) esetében vizsgálták a RAS polymorphismusait és arra a következtetésre jutottak, hogy a DD genotípusú betegek esetén a vesebetegség progressziója szignifikánsan gyorsabb, mint a heterozigótáknál, vagy az II homozigótáknál.

Szintén a RAS több tagjának polymorphismusát vizsgálta, de immár transzplantáltaknál Nicod és csoportja (74.). 223 recipiens esetén határozták meg az ACE I/D mellett az angiotensinogen (Ang) és az AT1R polymorphismusait. Vizsgálatukban a vesekárosodás egyik fő okának a magasvérnyomást tartották és ennek szerepét, valamint a vizsgált géneknek a hypertensiora gyakorolt hatását vizsgálták. Eredményeik szerint a vérnyomás és a graft

működése között egyértelmű az összefüggés, de a RAS genetikai variációinak szerepét ebben nem sikerült igazolniuk.

4. táblázat

A renin-angiotenzin rendszer I/D polymorphismusa és a veseátültetést követő graftműködés közötti összefüggést vizsgáló közlemények eredményeinek vázlatos összefoglalása.

Szerző	Közl. éve	Vizsgálat végpontja	Betegszám	Eredmény
Broekloelofs	1998	Tx graftvesztés	367	nincs összefüggés
Kabat-Koperska	2004	Tx graftfunkció	94	nincs összefüggés
Abdi	2001	Tx graftfunkció	148	DD genotípus - pozitív összefüggés
Lovati	2001	ESRD progresszió	260	DD genotípus - pozitív összefüggés
Nicod	2002	graftfunkció	223	nincs összefüggés
Akçay	2004	CAD	125	DD genotípus - pozitív összefüggés
Rodríguez-Moreno	2005	CAD	42	D-allél - pozitív összefüggés
Azarpira	2009	CAN	127	DD genotípus - pozitív összefüggés
Slowinski	2004	graftfunkció	405	nincs összefüggés
Ayed	2006	CAD	131	nincs összefüggés
Biselli	2006	CAN	240	nincs összefüggés
Hueso	2004	CAN, grafttúlélés	180	nincs összefüggés
Siekierka-Harreis	2009	graftfunkció	229	DD genotípus - pozitív összefüggés
Amorim	2013	CAN	215	DD genotípus - pozitív összefüggés

Rövidítések: Tx – transzplantáció, DD – deletios allélra homozigóta, ESRD – végstádiumú vesebetegség, CAD – chronicus allograft dysfunctio, CAN – chronicus allograft nephropathia

Gyakorlatilag ugyanezt vizsgálta Akçay és munkacsoportja (75.), azonban az ACE gén DD homozigóta variánsa és a chronicus allograft dysfunctio (CAD) kialakulása között egyértelmű összefüggést mutattak ki. 125 beteg mintáiban végezték el a genotipizálást és vizsgálták a beültetett vese funkcióját. Azt találták, hogy az ismert kóroki tényezők mellett, mint a cadaver donor, a proteinuria, a kezdeti magasabb kreatinin érték, a DD genotípus mutatott összefüggést a graftdysfunctio gyorsabb progressziójával. Rodríguez-Moreno és munkatársai szintén pozitív összefüggést találtak, viszont nem csak a DD homozigóta esetekben, hanem már a D-allél hordozásakor is (76.). Ezt erősítették meg vizsgálatukban Azarpira és szerzőtársai is (77.). 127 vesetranszplantáltat vizsgáltak, akik közül 50-nek normál volt a veseműködése, míg 77 esetben a graft működését károsodottnak minősítették. Ez utóbbi diagnózist a kreatininszintre, a kreatinin clearance értékére, valamint a 24 órás vizelet-fehérjeürítés mértékére alapozták. Eredményeik között kiemelték, hogy ez utóbbi csoportban szignifikánsan magasabb volt a DD genotípus frekvenciája, mint a normál vesefunkciójú csoportban.

Bár több beteget vizsgáltak és hasonló metodikát alkalmaztak, mégsem találtak összefüggést a RAS génjeinek variánsai és a veseátültetést követő korai és késői graftfunkció között Slowinski és munkatársai (78.). Szintén nem volt összefüggés az ACE I/D polymorphismusa és a CAD kialakulása között az Ayed és munkatársai által 2006-ban közölt tanulmányban (79.).

Biselli és szerzőtársai 240 veseátültetésen átesett beteg adatait elemezték (80.). 119 esetben megtartott volt a graft működése, míg 121 esetben CAN-t diagnosztizáltak. Ez utóbbi kórállapot meghatározására csupán a vesefunkció laboratóriumi paramétereit (szérum kreatinin koncentráció, vizelet fehérje tartalma) alkalmazták. Az allélfrekvencia és a genetikai megoszlás a két csoportban hasonlóan adódott, így azt a konklúziót vonták le, hogy az ACE gén I/D polymorphismusának nincs szerepe a CAN kialakulásában.

Ehhez képest előrelépést jelentett az a közlemény, melyben a CAN diagnózisát már szövettani vizsgálattal támasztották alá (81.). 180 recipiens adatait dolgozták fel, akik között primer-, secunder- és terciér átültetettek is voltak. Érdekes eredmény volt, hogy a transzplantáltak között gyakoribb volt a DD genotípus előfordulása, mint a kontroll csoportban. A CAN és az ACE polymorphismusa, valamint a grafttúlélés és a vizsgált genotípus között nem találtak összefüggést. Ezt részben magyarázhatja a vizsgálat elrendezése is, miszerint a biopsziákat az átültetést követően 3, 6 és 12 hónappal végezték. Ismert tény, hogy a vesetranszplantációt követően kialakuló chronicus allograft dysfunctio (CAD) gyakorisága és az eltelt idő között egyértelmű összefüggés mutatható ki (82.). Így a hosszabb követési idővel több CAN eset lett volna, ami befolyásolta volna a genetikai variánsok megoszlását is.

Az előző munkákhoz hasonló eredménnyel zárult az a két vizsgálat, melyekben szintén nem találtak statisztikailag szignifikáns összefüggést az ACE gén polymorphismusa és a CAN, valamint a veseátültetés sikeressége között (83., 84.). Ennek ellenére teljesen nem vetik el jelentőségét és kiemelik, hogy az általuk közölt vizsgálatnak is vannak korlátai és talán nem is a betegség kialakulásában, hanem a progresszió dinamikájában jut nagyobb szerep a vizsgált génnek.

Siekierka-Harreis és munkatársai a genetikai polymorphismus mellett más etiológiai faktorok szerepét is vizsgálták a Tx-t követő vesefunkcióromlás és a hipertonia kialakulásában (85.). 229 beteget vizsgáltak és hosszabb követési időszakot választottak. Eredményeik között beszámoltak arról, hogy bár megfigyelhető volt egy trend, miszerint az II, ID és DD genotípusú csoportban egyre emelkedett az arterias középnyomás átlagos értéke, de statisztikai összefüggés nem volt kimutatható. Ellenben a vesefunkció romlása és a DD genotípus között egyértelmű összefüggés volt kimutatható. Hasonlóan pozitív eredményt hozott Amorim és munkatársainak vizsgálata (86.). 215 beteg adatainak elemzését követően

azt az eredményt kapták, hogy a DD genotípusú betegek között szignifikánsabb gyakrabban fordul elő a CAN, rosszabb és gyorsabban hanyatlik a vesefunkció. Mindezek alapján azt a konklúziót vonták le, hogy azért lenne előnyös minden betegnél – minél hamarabb – meghatározni az ACE gén polymorphismusát, hogy hamarabb kezdhessük el az ACEI kezelést.

Ezen tanulmányok és közlemények tanulságainak elemzését követően állítottuk fel saját vizsgálatunk protokollját. Kiemelten fontosnak tartottuk, hogy a két vizsgálati csoport a vizsgálni kívánt tulajdonságban élesen elkülönülő legyen. A CAN diagnózisánál a klinikai és laboratóriumi paraméterek mellett mindenképpen egy objektív vizsgálatra, a graft biopsziájának szövettani eredményére kívántunk támaszkodni. Megbízható eredményekre csak úgy számíthattunk, 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 feltárássra 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 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 (87.), melyben külön kitérnek a bal kamrai izomtömeg prognosztikai jelentőségére. Szívvultrahangos vizsgálatok során mérték a bal kamrai izomtömeget és vizsgálták a morbiditási és mortalitási mutatókat. Összesen 3220 embert vontak be a vizsgálatba, ahol a követési idő négy év volt. A vizsgálat egyértelműen kimutatta, hogy a bal kamrai izomtömeg növekedésével szignifikánsan nő a kardiovaszkuláris betegségek incidenciája, a szív-érrendszeri eredetű mortalitás és szignifikánsan csökken a túlélés.

A bal kamrai hypertrophia kezelése komplex és meghaladná ezen dolgozat 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 (88.). 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 az LVH. Becker-Cohen és munkatársai veseátültetésen átesett gyermekek adatait elemezték (89.). Felmérték a recipiensek kardiológiai statusát és vizsgálták a rizikófaktorait. Azt találták, hogy bár az átültetés eredményei kimagaslóan jónak adódtak, a betegek várható életkilátásai alul maradtak a normál populációhoz képest. A vizsgált betegek bal kamrai izomtömeg indexe (LVMI) magasabb volt a normál populációénál. A probléma kezelésére új stratégiák bevezetését szorgalmazza a szív-érrendszeri betegségek megelőzésére. Két évvel később (2008-ban) ugyanez a szerző már egy prospektív vizsgálatot közölt, melyben 13 beteg rendszeres vizsgálatát végezték el az átültetést követően (90.). Azt találták, hogy a műtétet követően az LVMI szignifikáns mértékben csökkent és ebben nem csak a javuló vesefunkciónak, hanem a jobban kontrollált vérnyomásnak is szerepe lehetett.

Gill az általa publikált elemzésben kiemeli, hogy a fokozott kockázat oka lehet a műtét megelőző állapot és kezelés, valamint a műtét után alkalmazott immunszuppresszív gyógyszerek mellékhatása, de fokozottabban érvényesülnek az ún. tradicionális rizikófaktorok is (91). A transzplantált betegek kardiovaszkuláris mortalitásának csökkentésére azt javasoltja,

hogy agresszívebben kellene kezelni a műtét előtt is a rizikófaktorokat és egyénre szabott therapiát kellene alkalmazni az átültetést követően is.

Több publikáció látott napvilágot abban a témában, hogy önmagában a sikeres veseátültetés is csökkenti a kardiovaszkuláris rizikót és jótékony hatása van a túlélésre. Keven és munkatársai vizsgálatukban a veseátültetés és a dialysis hatását hasonlították össze az arteriák merevségére és a bal kamrai izomtömeg indexre (92.). Azt találták, hogy az átültetés kedvező hatással van az érfal merevségére, azonban bár csökken a műtétet követően az LVMI, de a különbség a két csoport között egy évvel a Tx-t követően sem szignifikáns. Iqbal és munkatársai 52 beteg eredményeit elemezték az átültetést követően (93.). Rendszeresen elvégzett ultrahang vizsgálatokkal követték a szív morfológiai változásait. Azt találták, hogy már három hónappal a transzplantációt követően szignifikánsan csökkent az LVMI. Eredményeiket a bal kamrai átmérő csökkenésével magyarázzák, aminek háttérében a volumenterhelés csökkenése állhat, de kiemelik az anaemia és a vérnyomás megfelelő kontrolljának szerepét is. Dudziak és szerzőtársai hasonlóan pozitív eredményt közöltek 2005-ben (94.). 43 transzplantált beteget vizsgáltak 30 hónapos utánkövetési idő alatt. A bal kamrai hypertrophia csökkenését, a bal kamra javuló geometriáját és ennek következtében a szív jobb systolés funkcióját találták. Ugyanilyen kedvező eredményeket publikált Montanaro és munkacsoportja, akik kiemelték, hogy a kedvező változások háttérében a systolés vérnyomás csökkenése állhat (48.).

Rigatto és munkatársai egy nagy beteganyagon (143 veseátültetett beteg), hosszú követési idővel megvalósított, prospektív vizsgálat eredményeit elemezve jutottak ezekre az eredményekre (95.). Az LVMI csökkenése a betegek nagy részénél az átültetést követő második évben is folytatódott. Akiknél ez a tendencia nem volt megfigyelhető, ott a hosszabb ideje fennálló, súlyosabb fokú hypertensio állt a háttérben, illetve eleve normál-méretű szívet írtak le az UH-os vizsgálat során.

Siedlecki és társai a bal kamra systolés dysfunctiojának hatását a veseátültetést követő túlélésre vonatkozóan vizsgálták (96.). 653 beteg adatait elemezve azt a következtetést vonták le, hogy a csökkent bal kamrai funkció – melynek oka 50%-ban bal kamrai hypertrophia volt – ötszörösére növeli a beteg kardiológiai kockázatát. Ez a fokozott rizikó megkülönböztetett figyelmet, korai felismerést és hatásos therapiát igényel a kezelőorvosok részéről.

Paoletti és munkatársai az ACE gátlók hatását tesztelték egy randomizált, kontrollált vizsgálatban (97.). Veseátültetésen átesett 70 beteget vizsgáltak két csoportra bontva. 36 recipiens kapott ACE-inhibitort, míg 34 nem. A systolés és a diastolés vérnyomásértékek rendszeres rögzítése mellett echocardiographiás vizsgálatok során mérték és számították a bal kamrai izomtömeg indexet (LVMI). Az eredményeik tanulsága szerint az alkalmazott kezelés

hatására az LVMI fokozott regressziója volt megfigyelhető, azonban érdekes tény, hogy az ACE-gátló kezelés hatásossága nem a vérnyomás kontrolljára volt visszavezethető.

Hernández és munkatársai az ACE gén polymorphismusának kapcsolatát vizsgálták a veseátültetést követően kialakuló kardiovaszkuláris szövődményekkel (98.). Retrospektív analízisükben 207 beteg adatait vizsgálták. Elemezték az ischaemiás szívbetegség, a stroke és a perifériás érbetegség kialakulását, valamint a kardiovaszkuláris okokra visszavezethető halálozás gyakoriságát a különböző genotípusú betegcsoportokban. Azt találták, hogy a vizsgált diagnózisok és események gyakoribbak voltak a DD genotípusú betegeknél. Ezen genotípust önálló rizikótényezőként aposztrofálták, hiszen a vizsgált szövődmények előfordulásának esélye ezen betegcsoportban 3-szoros volt, a többi csoporthoz viszonyítva. Korábban ugyanez a munkacsoport (99.) vizsgálta az ACE I/D polymorphismus és a bal kamrai hypertrophia összefüggését is veseátültetett betegeken. Szívultrahangos vizsgálatokat végeztek 38 betegen a műtét időpontjában, majd a beültetést követően 6 és 12 hónappal. Meghatározták a betegek ACE alléljait és összehasonlították a kapott eredményeket. Azt találták, hogy 12 hónappal a veseátültetést követően a bal kamrai tömeg index (LVMI) szignifikánsan nagyobb volt a DD genotípusú betegeknél és ezen betegek 94%-nál bal kamrai hypertrophia volt kimutatható. Tovább fokozta a vizsgálat jelentőségét, hogy a talált eredmény független volt a vérnyomásértékektől, a biokémiai paraméterektől, a testsúly növekedésétől, valamint az alkalmazott immunszuppresszív szerek kumulatív dózisától is. Így konklúziójukban az ACE gén DD genotípusát a LVH fokozott rizikójával társították. Ezen eredményeik alapján 2000-ben közzétettek egy közleményt (100.), melyben már a lehetséges terápiát tesztelték. Prospektív vizsgálatukban 57 transzplantált vett részt, akik magas vérnyomásuk mellett megtartott graftfunkcióval rendelkeztek és ultrahanggal igazolt bal kamrai hypertrophiájuk (LVH) is volt. A betegek a randomizálást követően vagy ACE-inhibitort (lisinopril), vagy placebot kaptak egy éven keresztül. Miután 6 és 12 hónappal később echocardiographiát végeztek, meghatározták a betegek I/D polymorphismusát is. Eredményeik azt mutatták, hogy a gyógyszeres kezelés a DD genotípusú betegeknél járt kifejezett előnnyel.

Nagyon hasonló vizsgálat eredményeit közölte 1999-ben Kohno és munkacsoportja (101.). Olyan hypertóniás betegeket kezeltek 2 éven át ACEI-al, akik közepes, illetve súlyos fokú bal kamrai hypertrophiák is voltak. Megfigyeléseik azonban gyökeresen eltérnek az előzőektől, ugyanis éppen a DD genotípusú betegeknél volt a legkisebb javulás megfigyelhető. Eredményeiket azzal magyarázzák, hogy a kiindulási enzimaktivitás is a DD csoportban volt szignifikánsan a legmagasabb, így az alkalmazott gyógyszerdózis mellett a gátlás ellenére is nagyobb enzimhatás volt tapasztalható.

Koc és munkatársai is kiemelik az irodalom ellentmondásos eredményeit (102.). Mivel olyan betegek is szenvedhetnek a LVH miatt, akik vérnyomása nem magas, így nagyobb jelentőséget tulajdonítanak az esetleges genetikai háttérnek. 29 vesetranszplantált beteget vizsgáltak és bár a betegcsoportok közül az II genotípusúaknál 80%-nak adódott a LVH és itt volt a LVMI átlaga is a legmagasabb, statisztikailag szignifikáns különbséget nem találtak a három genetikai csoport között. Ennek magyarázata abban rejlik, hogy kis beteganyagot vizsgáltak, így a munka folytatását tervezik. Egy másik magyarázata lehet eredményeiknek az is, hogy a vizsgálat során a DD genotípusú csoport tagjai részesültek arányaiban a legtöbb ACE inhibitor kezelésben. Ez mind a méréseket, mind a vizsgálat kimenetelét alapjaiban befolyásolta.

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 egyéb formái. 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. A háttérben olyan etiológiai tényezők állhatnak, mint a kövérség, a saját vese primer betegsége, az átültetett szerv minősége, későn induló graftfunkció (delayed graft function, DGF), heveny kilökődés (acut rejectio, AR), a calcineurin inhibitor (CNI) típusú gyógyszerekkel történő immunszuppresszív kezelés, a glucocorticoidok magas kumulatív dózisa, a beültetett vese artéria renalisának stenosisa, és az idült allograft károsodás (chronicus allograft nephropathia, CAN).

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. Immunológiai ok a donor és a recipiens HLA antigénjei közötti eltérés (mismatch), az átültetést követő kilökődési reakciók előfordulása, de fokozza a CAN kialakulásának rizikóját a recipiens magas panel reaktív antigén (PRA) szintje is. Az ún. nem immunológiai okok között az ischaemiás-reperfusios károsodás, a recurráló vesebetegség, a magas vérnyomás, a hyperlipidaemia, a gyógyszertoxicitás és egyes infekciók szerepelnek.

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. 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.

Irodalomjegyzék

- 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) <http://www.usrds.org>
- 6) Solez K., Colvin R. B., Racusen L. C. et al: Banff '05 meeting report: Differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy. Am J Transpl, 7:518 (2007)
- 7) 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)
- 8) Nephrologia. Elmélet és klinikum, dialysis és transplantatio. Szerk.: Rosivall L., Kiss I. Medintel könyvkiadó Bp. (2003)
- 9) Tigerstedt R., Bergman P. G.: Niere und Kreislauf. Kandinavisches Archiv für Physiologie, 8: 223 (1898)
- 10) Skeggs L. T. et al.: The preparation, purification and amino acid sequence of a polypeptide renin substrate. Journal of Experimental Medicine, 106: 439 (1957)
- 11) Pals D. T. et al: Specific competitive antagonists of the vascular action of angiotensin II. Circular Research, 29: 664 (1971)
- 12) Soubrier F., Alhenc-Gelas F., Hubert C., Allegrini J., John M., Tregear G., Corvol P.: 1988. Two putative active centers in human angiotensin I-converting enzyme revealed by molecular cloning. Proc Natl Acad Sci USA, 85: 9386 (1988)
- 13) Nakaine C. R., Oliveira M. C. F., Juliano L., Paiva A. C. M.: Inhibition of renin by conformationally restricted analogues of angiotensinogen. Biochem J, 205: 43 (1982)
- 14) Bohlender J., Ménard J., Wagner J., Luft F. C., Ganten D.: Human renin-dependent hypertension in rats transgenic for human angiotensinogen. Hypertension, 27(3): 535 (1996)

- 15) Lucero H. A., Kintsurashvili E., Merketon M. E., Gavras H.: Cell signaling, internalization, and nuclear localization of the angiotensin-converting enzyme in smooth muscle and endothelial cells. *J Biol Chem*, 285(8): 5555 (2010)
- 16) Lanzillo J. J., Stevens J., Dasarathy Y., Yotsumoto H., Franburg B. L.: Angiotensin-converting enzyme from human tissues. Physicochemical, catalytic and immunological properties. *J Biol Chem*, 260(28): 14938 (1985)
- 17) Das M., Soffer R. L.: Pulmonary angiotensin-converting enzyme. Structural and catalytic properties. *J Biol Chem*, 250(17): 6762 (1975)
- 18) Na K. J., Lee H. J.: Role of chloride ion as an allosteric activator of angiotensin-converting enzyme. *Arch Biochem Biophys*, 227(2): 580 (1983)
- 19) Wei L., Alhenc-Gelas F., Corvol P., Clauser E.: The two homologous domains of human angiotensin I-converting enzyme are both catalytically active. *J Biol Chem*, 266(14): 9002 (1991)
- 20) Ehlers M. R., Abrie J. A., Sturrock E. D.: C domain-selective inhibition of angiotensin-converting enzyme. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 14: 189 (2013)
- 21) Dzan V. J., Bernstein K., Celermajer D. et al.: Pathophysiologic and therapeutic importance of tissue ACE: a consensus report. *Cardiovascular Drugs Ther*, 16(2): 149 (2002)
- 22) Culler M. D., Tarlatzis B. C., Lightman A., Fernandez L. A., Decherney A. H., Negro-Vilar A., Naftolin F.: Angiotensin II-like immunoreactivity in human ovarian follicular fluid. *J Clin Endocrinol Metab*, 62(3): 613 (1986)
- 23) Suter C., Coote J. H.: Intrathecally administered angiotensin II increases sympathetic activity in the rat. *J Auton Nerv Syst*, 19(1): 31 (1987)
- 24) Epstein A. N., Fitzsimons J. T., Rolls B. J.: Drinking induced by injection of angiotensin into the brain of the rat. *J Physiol*, 210(2): 457 (1970)
- 25) Ruiz-Ortega M., Esteban V., Rupérez M., Sánchez-López E., Rodríguez-Vita J., Carvajal G., Egido J.: Renal and vascular hypertension-induced inflammation: role of angiotensin II. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 15: 159 (2006)
- 26) Geara A.S., Azzi J., Jurewicz M., Abdi R.: The renin-angiotensin system: an old, newly discovered player in immunoregulation. *Transplantation reviews*, 23: 151 (2009)
- 27) Wolf G., Thaïs F., Mueller E., Disser M., Pooth R., Zahner G., Stahl R.A.: Glomerular mRNA expression of angiotensinase A after renal ablation. *Exp Nephrol*, 3(4): 240 (1995)

- 28) Higuchi S., Ohtsu H., Suzuki H., Shirai H., Frank G. D., Eguchi S.: Angiotensin II signal transduction through the AT1 receptor: novel insights into mechanisms and pathophysiology. *Clin Sci*, 112 (8): 417 (2007)
- 29) D'Amore A., Black M. J., Thomas W. G.: The angiotensin II type 2 receptor causes constitutive growth of cardiomyocytes and does not antagonize angiotensin II type 1 receptor-mediated hypertrophy however they do imply that myocardial infarction increase hypertension in arthritis with hyperkalemia. *Hypertension*, 46 (6): 1347 (2005)
- 30) Chai S. Y., Fernando R., Peck G., Ye S. Y., Mendelsohn F. A., Jenkins T. A., Albiston A. L.: The angiotensin IV/AT4 receptor. *Cell Mol Life Sci*, 61 (21): 2728 (2004)
- 31) 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)
- 32) Chan L., Gaston R., Hariharan S.: Evolution of immunosuppression and continued importance of acute rejection in renal transplantation. *Am J Kidney Dis*, 38(6 Suppl 6): S2 (2001)
- 33) Chapman J.: Addressing the challenges for improving long-term outcomes in renal transplantation. *Transpl Proc*, 40: S2 (2008)
- 34) Legendre C., Canaud G., Martinez F.: Factors influencing long-term outcome after kidney transplantation. *Transpl Int*, 27(1): 19 (2014)
- 35) Gjertson D. W.: A multi-factor analysis of kidney graft outcomes at one and five years posttransplantation: 1996 UNOS update. *Clin Transpl*, 343 (1996)
- 36) Evans R. W., Manninen D. L., Dong F. B., Ascher N. L., Frist W. H., Hansen J. A., Kirklin J. K., Perkins J. D., Pirsch J. D., Sanfilippo F. P.: Immunosuppressive therapy as a determinant of transplantation outcomes. *Transplantation*, 55(6): 1297 (1993)
- 37) Heemann U., Lutz J.: Pathophysiology and treatment options of chronic renal allograft damage. *Nephrol Dial Transplant*, 28(10): 2438 (2013)
- 38) Rebollo P., Baltar J. M., Campistol J. M., Ortega T., Ortega F.: Quality of life of patients with chronic renal allograft rejection and anemia. *J Nephrol*, 17(4): 531 (2004)
- 39) Scolari M. P., Cappuccilli M. L., Lanci N., La Manna G., Comai G., Persici E., Todeschini P., Faenza A., Stefoni S.: Predictive factors in chronic allograft nephropathy. *Transplant Proc*, 37(6): 2482 (2005)

- 40) Campistol J. M., Boletis I. N., Dantal J., de Fijter J. W., Hertig A., Neumayer H. H., Oyen O., Pascual J., Pohanka E., Ruiz J. C., Scolari M. P., Stefoni S., Serón D., Sparacino V., Arns W., Chapman J.R.: Chronic allograft nephropathy - a clinical syndrome: early detection and the potential role of proliferation signal inhibitors. *Clin Transplant*, 23(6): 769 (2009)
- 41) Krejčí K., Tichý T Hrubý M., Horák P., Ciferská H., Horcicka V., Strebl P., Al-Jabry S., Bachleda P., Zadrazil J.: Subclinical toxicity of calcineurin inhibitors in repeated protocol biopsies: an independent risk factor for chronic kidney allograft damage. *Transpl Int*, 23(4): 364 (2010)
- 42) Israni A. K., Snyder J. J., Skeans M. A., Kasiske B. L. PORT Investigators: Clinical diagnosis of metabolic syndrome: predicting new-onset diabetes, coronary heart disease, and allograft failure late after kidney transplant. *Transpl Int*, 25(7): 748 (2012)
- 43) Liptak P., Ivanyi B.: Primer: Histopathology of calcineurin-inhibitor toxicity in renal allografts. *Nat Clin Pract Nephrol*, 2(7): 398 (2006)
- 44) Haas M.: Chronic allograft nephropathy or interstitial fibrosis and tubular atrophy: what is in a name? *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 23(3): 245 (2014)
- 45) Racusen L. C., Regele H.: The pathology of chronic allograft dysfunction. *Kidney Int*, 119: S27 (2010)
- 46) Jeloka T. K., Ross H., Smith R., Huang M., Fenton S., Cattran D., Schiff J., Cardella C., Cole E.: Renal transplant outcome in high-cardiovascular risk recipients. *Clin Transplant*, 21(5): 609 (2007)
- 47) 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)
- 48) 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)
- 49) Bauml M. A., Underwood D. A.: Left ventricular hypertrophy: an overlooked cardiovascular risk factor. *Cleve Clin J Med*, 77(6): 381 (2010)
- 50) Ferreira A. J., Shenoy V., Qi Y., Fraga-Silva R. A., Santos R. A., Katovich M. J., Raizada M. K.: Angiotensin-converting enzyme 2 activation protects against hypertension-induced cardiac fibrosis involving extracellular signal-regulated kinases. *Exp Physiol*, 96(3): 287 (2011)

- 51) Al-Mallah M., Khawaja O., Sinno M., Alzohaili O., Samra A. B.: Do angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers prevent diabetes mellitus? A meta-analysis. *Cardiol J*, 17(5): 448 (2010)
- 52) Zhu Y. C., Zhu Y. Z., Gohlke P., Stauss H. M., Unger T.: Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II AT1 receptor antagonism on cardiac parameters in left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol*, 4;80(3A): 110A (1997)
- 53) Donnelly R., Manning G.: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and coronary heart disease prevention. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 8(1): 13 (2007)
- 54) Susantitaphong P., Sewaralthahab K., Balk E. M., Eiam-ong S., Madias N. E., Jaber B. L.: Efficacy and safety of combined vs. single renin-angiotensin-aldosterone system blockade in chronic kidney disease: a meta-analysis. *Am J Hypertens*, 26(3): 424 (2013)
- 55) Álvarez-Prats A., Hernández-Perera O., Díaz-Herrera P., Ucero Á. C., Anabitar-Prieto A., Losada-Cabrera A., Ortiz A., Rodríguez-Pérez J. C.: Combination therapy with an angiotensin II receptor blocker and an HMG-CoA reductase inhibitor in experimental subtotal nephrectomy. *Nephrol Dial Transplant*, 27(7): 2720 (2012)
- 56) Papademetriou V.: Inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system to prevent ischemic and atherothrombotic events. *Am Heart J*, 157(6 Suppl): S24 (2009)
- 57) Farsang Cs.: Indications for and utilization of angiotensin receptor II blockers in patients at high cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag*, 7: 605 (2011)
- 58) Friedrich S., Schmieder R. E.: Review of direct renin inhibition by aliskiren. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 14(3): 193 (2013)
- 59) Smink P. A., Hoekman J., Grobbee D. E., Eijkemans M. J., Parving H. H., Persson F., Ibsen H., Lindholm L., Wachtell K., de Zeeuw D., Heerspink H. J.: A prediction of the renal and cardiovascular efficacy of aliskiren in ALTITUDE using short-term changes in multiple risk markers. *Eur J Prev Cardiol*, 21(4): 434 (2014)
- 60) Sen S., Sabirli S., Ozyigit T., Uresin Y.: Aliskiren: review of efficacy and safety data with focus on past and recent clinical trials. *Ther Adv Chronic Dis*, 4(5): 232 (2013)
- 61) 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)
- 62) 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)

- 63) Lin J., Valeri A. H., Markowitz G. S. et al: Angiotensin converting enzyme inhibition in chronic allograft nephropathy. *Transplantation*, 73(5): 783 (2002)
- 64) Zaltzman J. S., Nash M., Chju R. et al: The benefits of renin-angiotensin blockade in renal transplant recipients with biopsy-proven allograft nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 19: 940 (2004)
- 65) 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)
- 66) Heinze G., Mitterbauer C., Regele H. et al: Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II type 1 receptor antagonist therapy is associated with prolonged patient and graft survival after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 17: 889 (2006)
- 67) Koo J. W.: Renal interstitial fibrosis and angiotensin inhibition. *Electrolyte & Blood Pressure*, 4: 35 (2006)
- 68) Argani H., Ghorbanihaghjo A., Aghaeishahsavari M., Noroozianavval M., Rashtchizadeh N., Veisi P., Safa J., Abediazar S.: Effects of losartan and enalapril on high-sensitivity c-reactive protein and total antioxidant in renal transplant recipients with renin-angiotensin system polymorphisms. *Transpl Proc*, 40: 16 (2008)
- 69) Bravo P., Felgueiras J., Santos C., Oliveira C., Ponce P: Angiotensin-converting enzyme inhibitors after renal transplantation. *Transpl Proc*, 40: 740 (2008)
- 70) Broekroelofs J., Stegeman C. A., Navis G., Tegzess A. M., deZeeuw D., deJong P. E.: Risk factors for long-term renal survival after renal transplantation: A role for angiotensin-converting enzyme (insertion/deletion) polymorphism? *J Am Soc Nephrol*, 9: 2075 (1998)
- 71) Kabat-Koperska J., Baskiewicz-Masiuk M., Safranow K., Golembiewska E., Paczkowska E., Miklaszewicz A., Kedzierska K., Giedrys-Kalemba S., Machalinski B., Ciechanowski K: The influence of angiotensin-converting enzyme gene of donor and recipient on the function of transplanted kidney. *Transpl Proc*, 37: 755 (2004)
- 72) Abdi R., Huong T. T. B., Zee R. et al: Angiotensin gene polymorphism as a determinant of posttransplantation renal dysfunction and hypertension. *Transplantation*, 72(4): 726 (2001)
- 73) Lovati E., Richard A., Frey B. M., Frey F. J., Ferrari P.: Genetic polymorphism of the renin-angiotensin-aldosterone system in end-stage renal disease. *Kidney Int*, 2001. 60: 46 (2001)

- 74) Nicod J., Richard A., Frey F. J. et al: Recipient RAS gene variants and renal allograft function. *Transplantation*, 73(6): 960 (2002)
- 75) Akcay A., Sezer S., Ozdemir F. N., Arat Z., Atac F. B., Verdi H., Colak T., Haberal M: Association of the genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system and endothelial nitric oxide synthase with chronic renal transplant dysfunction. *Transplantation*, 78(6): 892 (2004)
- 76) Rodriguez-Moreno A., Sánchez-Fructuoso A. I., Ridao-Cano N., Calvo N., Conesa J., Gómez-Gallego F., Santiago C., Bandrés F., Barrientos A.: Association of the genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system with kidney graft long-term outcome: Preliminary results. *Transpl Proc*, 37: 3716 (2005)
- 77) Azarpira N., Bagheri M., Raisjalali Gh. A. et al: Angiotensinogen, angiotensine converting enzyme and plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphism an chronic allograft dysfunction. *Mol Biol Rep*, 36: 909 (2009)
- 78) Slowinski T., Diehr P., Kleemann P. et al: No association between renin-angiotensin system gene polymorphisms and early and long-term allograft dysfunction in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*, 19: 2846 (2004)
- 79) Ayed Kh., Ayed-Jendoubi S., Abdallah T. B., Bardi R., Gorgi Y., Sfar I., Dhrif B., Abderrahim E., Kheder A.: Polymorphism of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with chronic allograft dysfunction. *Transplant Immunol*, 15: 303 (2006)
- 80) Biselli P. M., Abbud-Filho M., Ferreira-Baptista M. A. S., de Alvarenga M. P. S., Goloni-Bertollo E. M., Pavarino-Bertelli É. C.: Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in chronic allograft nephropathy. *Transpl Proc*, 38: 1327 (2006)
- 81) Hueso M., Alía P., Moreso F., Betrán-Sastre V., Riera L., González C., Navarro M. Á., Grinyó J. M., Navarro E., Serón D.: Angiotensin converting enzyme genotype and chronic allograft nephropathy in protocol biopsies. *J Am Soc Nephrol*, 15: 2229 (2004)
- 82) Yates P. J., Nicholson M. L.: The aetiology and pathogenesis of chronic allograft nephropathy. *Transplant Immunology*, 16: 148 (2006)
- 83) Israni A. K., Li N., Sidhwani S., Rosas S., Kong X., Joffe M., Rebbeck T., Feldman H.I.: Association of hypertension genotypes and decline in renal function after kidney transplantation. *Transplantation*, 84(10): 1240 (2007)
- 84) deAlvarenga M. P. S., Pavarino-Bertelli É. C., Abbud-Filho M., Ferreira-Baptista M. A. S., Haddad R., Eberlin M. N., Goloni-Bertollo E. M.: Combination of angiotensin-converting enzyme and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms as determinant risk factors for chronic allograft dysfunction. *Transpl Proc*, 39: 78 (2007)

- 85) Siekierka-Harreis M., Kuhr N., Willers R. et al: Impact of genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system and of non-genetic factors on kidney transplant function – a single-center experience. *Clin Transplant*, 23: 606 (2009)
- 86) Amorim C. E. N., Nogueira E., Almeida S. S. et al: Clinical impact of an angiotensin I-converting enzyme insertion/deletion and kinin B2 receptor +9/-9 polymorphisms in the prognosis of renal transplantation. *Biol Chem*, 394(3): 369 (2013)
- 87) 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)
- 88) 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)
- 89) Becker-Cohen R., Nir A., Rinat C. et al: Risk factors for cardiovascular disease in children and young adults after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*, 1: 1284 (2006)
- 90) Becker-Cohen R., Nir A., Ben-Shalom E. et al: Improved left ventricular mass index in children after renal transplantation. *Pediatr Nephrol*, 23: 1545 (2008)
- 91) Gill J. S.: Cardiovascular disease in transplant recipients: current and future strategies. *Clin J Am Soc Nephrol*, 3: S29 (2008).
- 92) Keven K., Calayoglu R., Sengul et al.: Comparative effects of renal transplantation and maintenance dialysis on arterial stiffness and left ventricular mass index. *Clin Transplant*, 22: 360 (2008)
- 93) Iqbal M. M., Rashid H. U., Banerjee S. K. et al: Changes in cardiac parameters of renal allograft recipients: a compilation of clinical, laboratory, and echocardiographic observations. *Transplant Proc*, 40: 2327 (2008)
- 94) Dudziak M., Debska-Slizien A., Rutkowski B.: Cardiovascular effects of successful renal transplantation: A 30-month study on left ventricular morphology, systolic and diastolic functions. *Transplant Proc*, 37: 1039 (2005)
- 95) Rigatto C., Foley R. M., Kent G. M. et al: Long-term changes in left ventricular hypertrophy after renal transplantation. *Transplantation*, 70: 570 (2000)
- 96) Siedlecki A., Foushee M., Curtis J. J. et al.: The impact of left ventricular systolic dysfunction on survival after renal transplantation. *Transplantation*, 84: 1610 (2007)
- 97) Paoletti E., Cassottana P., Amidone M. et al: ACE inhibitors and persistent left ventricular hypertrophy after renal transplantation: A randomized clinical trial. *Transplantation*, 50: 133 (2007)

- 98)Hernández D., Linares J., Salido E., Cobo M., Rodriguez A., Lorenzo V., Jiménez A., González-Posada J., Torres A.: Role of ACE gene polymorphism on cardiovascular complications after renal transplantation. *Transpl Proc*, 33: 3686 (2001)
- 99)Hernández D., Lacalzada J., Rufino M. et al.: Prediction of left ventricular mass changes after renal transplantation by polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene. *Kidney Int*, 51: 1205 (1997)
- 100) Hernández D., Lacalzada J., Salido E. et al: Regression of left ventricular hypertrophy by lisinopril after renal transplantation: role of ACE gene polymorphism. *Kidney Int*, 58: 889 (2000)
- 101) Kohno M., Yokokawa K., Minami M. et al: Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and regression of left ventricular hypertrophy in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Med*, 106: 544 (1999)
- 102) Koc M., Özener I. C., Tezcan H. et al: Left ventricular hypertrophy and angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in renal allograft recipients. *Transplant Proc*, 32: 542 (2000)



Iktatószám: DEENKÉTK/98/2014.
Tételszám:
Tárgy: Ph.D. Publikációs Lista

Jelölt: Fedor Roland
Neptun kód: IMTGVZ
Doktori Iskola: Laki Kálmán Doktori Iskola
Mtmt azonosító: 10038841

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Fedor, R.**, Asztalos, L., Lőcsey, L., Szabó, L., Mányiné, I.S., Fagyas, M., Lizanecz, E., Tóth, A.:
Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme predicts left ventricular hypertrophy after renal transplantation.
Transplant. Proc. 43 (4), 1259-1260, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.03.064>
IF:1.005
2. **Fedor, R.**, Asztalos, L., Lőcsey, L., Szabó, L., Mányiné, I.S., Fagyas, M., Lizanecz, E., Tóth, A.:
Insertion/Deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme as a risk factor for chronic allograft nephropathy.
Transplant. Proc. 42 (6), 2304-2308, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.05.020>
IF:0.993





További Közlemények

3. Uri, K., Fagyas, M., Mányiné Siket, I., Kertész, A., Csanádi, Z., Sándorfi, G., Clemens, M., **Fedor, R.**, Papp, Z., Édes, I., Tóth, A., Lizanecz, E.: New perspectives in the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) IV: Circulating ACE2 as a biomarker of systolic dysfunction in human hypertension and heart failure.
PLoS One. 9 (4), 32 p., 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0087845>
IF:3.73 (2012)
4. Bene, L., Ungvári, T., **Fedor, R.**, Sasi Szabó, L., Damjanovich, L.: Intensity correlation-based calibration of FRET.
Biophys. J. 105 (9), 2024-2035, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpj.2013.09.041>
IF:3.668 (2012)
5. Lócsey L., Seres I., Sztanek F., Harangi M., Padra J., Kovács D., **Fedor R.**, Asztalos L., Paragh G.: Relationship Between Serum Paraoxonase and Homocysteine Thiolactonase Activity, Adipokines, and Asymmetric Dimethyl Arginine Concentrations in Renal Transplant Patients.
Transplant. Proc. 45 (45), 3685-3687, 2013.
IF:0.952 (2012)
6. Kovács, D., Szabó, L., **Fedor, R.**, Laczik, R., Soltész, P., Lócsey, L., Asztalos, L.: Prospective Study of Changes in Arterial Stiffness among Kidney-Transplanted Patients.
Transplant. Proc. 43 (4), 1252-1253, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.03.074>
IF:1.005
7. Lócsey L., Szlanka B., Borbás B., Ménes I., Asztalos L., Szabó L., **Fedor R.**, Kovács D., Lőrincz I.: Összefüggések az augmentációs index, a pulzus hullám terjedési sebesség valamint a metabolikus eltérések között vesetranszplantált betegekben.
É- K-mo. Orv. Szle. 11, 5-15, 2010.
8. Lócsey, L., Szlanka, B., Borbás, B., Szabó, L., Dán, A., Asztalos, L., **Fedor, R.**, Ménes, I., Lőrincz, I.: Arterial stiffness in chronic renal failure and after renal transplantation.
Transplant. Proc. 42 (6), 2299-2303, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.05.017>
IF:0.993



DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR
PUBLIKÁCIÓK



9. Asztalos, L., Olvasztó, S., **Fedor, R.**, Szabó, L., Balázs, G., Lukács, G.: Renal Artery Aneurysm at the Anastomosis After Kidney Transplantation.
Transplant. Proc. 38 (9), 2915-2918, 2006.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2006.08.115>
IF:0.962

10. Asztalos L., Kincses Z., Berczi C., Szabó L., **Fedor R.**, Lócsey L., Balázs G.: Vesetranszplantált betegek akut hasnyálmirigy-gyulladása =Acute pancreatitis after kidney transplantation.
Magyar Seb. 54 (12), 91-94, 2001.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 13.308

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 1.998

A DEENK Kenézy Élettudományi Könyvtár a Jelölt által a Publikációs Adatbázisba feltöltött adatok bibliográfiai és tudánymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2014.05.06



Cím: 4032 Debrecen, Egyetem tér 1. □ Postacím: 4010 Debrecen, Pf. 45. □ Tel.: (52) 518-600
E-mail publikaciok@lib.unideb.hu □ Honlap: lib.unideb.hu

Tárgyszavak

Vesetranszplantáció – Renal transplantation

Angiotenzin-konvertáló enzim – Angiotensin-converting enzyme

I/D polymorphismus – I/D polymorphism

Krónikus allograft nefropátia – Chronic allograft nephropathy

Bal kamrai hipertrófia – Left ventricular hypertrophy

Summary

Renal transplantation provides longer life expectancy in patients with renal failure. Nonetheless, this improved life expectancy is still shorter than that for the general population. The main cause of death in renal transplant patients is cardiovascular disease. Chronic allograft nephropathy (CAN) is the most significant cause of graft loss. Genetical polymorphisms of the renin angiotensin system (RAS) has been implicated in both CAN and fatal cardiovascular diseases.

The long term goal of our efforts is to improve the survival of renal transplanted patients. We aimed to identify new biomarkers which correlate with the survival of the transplant organ and the recipient with a special attention to the elements of the RAS.

A retrospective clinical trial was performed involving 72 renal transplanted patients. We have determined the angiotensin-converting enzyme (ACE) I/D genotype and activity, kidney function and morphological properties of the heart. A significant positive correlation was found between ACE DD genotype and CAN, moreover, ACE DD also predicted severe left ventricular hypertrophy.

In summary, our results suggest that ACE I/D genotype predicts the expected survival not only the transplanted organ, but also the patient. Patients with ACE DD genotype are more susceptible for transplant failure. These patients should be identified and a special attention should be made on their pharmacological treatment (RAS inhibition), and their compliance should also be maintained.

Köszönetnyilvánítás

Hálás köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Tóth Attilának, aki mindig nyugalommal és segítőkészen állt hozzám. Tudta mikor kell munkára sarkallni és mikor kell hagyni szunnyadni bennem az alkotó „erőt”. Stílusa és szakértelme a mindennapokban is példaként szolgált számomra.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Édes István és Prof. Dr. Damjanovich László intézetvezetőknek, akik lehetővé tették, hogy munkámat a Kardiológiai és a Sebészeti Intézetben is végezhessem.

Nagyrabecsülésemet és hálámat kell kifejeznem Dr. Asztalos László főorvosnak és Prof. Dr. Papp Zoltánnak, akik pártolták és segítették munkámat a Transzplantációs Centrumban és a Klinikai Fiziológiai Tanszéken.

A minták és az adatok gyűjtésében óriási segítséget nyújtott Miskuly Mária és Zabolai Csabáné.

Szavakkal nem kifejezhető az a segítőkészség és szeretet, amit a Klinikai Fiziológiai Tanszék munkatársaitól kaptam. Soha nem fogom tudni meghálálni Dr. Fagyas Miklós, Mányiné Siket Ivetta és Pásztorné Tóth Enikő türelmét, segítségét és azt a jó hangulatot, ami egyszerre inspirált és szórakoztatott.

Köszönetet érdemel a Vesetranszplantációs Osztály (Tanszék) új vezetője, Dr. Nemes Balázs, és minden dolgozója, aki hozzájárult ezen munka elkészültéhez.

Az elmúlt évek minden napján, a munka minden fázisában bátran támaszkodhattam feleségem és szerető családom támogatására. Ők biztosították a nyugodt háttérrel és sokszor az erőt, kitartást is a munkához, amit nem lehet elégszer megköszönni.

Ez a munka a Magyar Kormány és az Európai Unió támogatásával készült (TÁMOP 4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0045).



Nemzeti Fejlesztési Ügynökség
www.ujsechenyiterv.gov.hu
06 40 638 638



A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósul meg.