Kardiovaszkuláris szövődmények krónikus vesebetegségben

Doktori (Ph.D.) értekezés

Dr. Késői István

Klinikai doktori iskola vezetője:

Prof. Dr. Komoly Sámuel

Programvezető:

Prof. Dr. Wittmann István

Témavezető:

Prof. Dr. Nagy Judit és Dr. Kovács Tibor

PTE ÁOK II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrologiai Centrum, Pécs

2012.

Tartalomjegyzék

1. Rövidítések jegyzéke……....4. o.

2. Bevezetés, alapfogalmak……..6. o.

2.1. Az artériás érfalmerevség……..9. o.

2.1.1. Az artériás érfalmerevséget jellemző főbb paraméterek……..11. o.

2.1.1.1. Pulzushullám terjedési sebesség (Pulse wave velocity, PWV)……..……...12. o.

2.1.1.2. Augmentációs index (AIx)……12. o.

2.2. Új nem-tradicionális rizikófaktor: Az autonóm idegrendszer elváltozásai……15. o.

2.3. Krónikus vesebetegség és a kardiovaszkuláris rizikófaktorok kapcsolata……..16. o.

2.3.1. Krónikus vesebetegség és artériás érfalmerevség……16. o.

2.3.2. Krónikus vesebetegség és a szívfrekvencia-visszatérés……....17. o.

2.4. Vizsgált vesebetegség típusok……..18. o.

2.4.1. IgA-nefropátia……...18. o.

2.4.2. Policisztás vesebetegség……....19. o.

3. Célkitűzések……19. o.

4. Vizsgálataink……....21. o.

4.1. Artériás érfalmerevség vizsgálata krónikus vesebetegségekben……...21. o.

4.1.1. Artériás érfalmerevség vizsgálata IgA-nefropátiában. A metabolikus tényezők…...21. o.

4.1.1.1. Beteganyag és módszer……...21. o.

4.1.1.2. Statisztikai analízis……..24. o.

4.1.1.3. Eredmények……25. o.

4.1.2. Az artériás érfalmerevség összehasonlítása homogén vesebeteg csoportokban:

policisztás vesebetegségben és IgA-nefropátiában……..…….33. o.

4.1.2.1. Beteganyag és módszer……...33. o.

4.1.2.2. Statisztikai analízis……..34. o.

4.1.2.3. Eredmények……34. o.

4.1.3. Megbeszélés……...41. o.

4.2. A szívfrekvencia-visszatérés jelentősége IgA-nefropátiában……...47. o.

4.2.1. Beteganyag és módszer……..47. o.

4.2.2. Statisztikai analízis……49. o.

4.2.3. Eredmények……...……49. o.

4.2.4. Megbeszélés……...55. o.

5. Összefoglalás……...59. o.

5.1. A dolgozat főbb megállapításai……....59. o.

5.2. Konklúziók, a jövő feladatai……60. o.

6. Köszönetnyilvánítás……61. o.

7. Irodalomjegyzék……..62. o.

8. A szerző publikációinak jegyzéke…… .68. o.

1 Rövidítések

ABPM	ambuláns vérnyomás monitorozás
ACEI	angiotenzin konvertáló enzim inhibítor
ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative
AIx	augmentációs index
ARB	angiotenzin receptor blokkoló
BMI	testtömeg (body mass) index
C	compliance
CABG	coronary artery bypass grafting
CH	szénhidrát (carbohydrate)
CKD	krónikus vesebetegség (chronic kidney disease)
D	pulzushullám által megtett út
DVP	digitális pulzusvolumen (digital volume pulse)
E	elaszticitás (elastance)
EF	ejekciós frakció
eGFR	becsült glomeruláris filtrációs ráta
HDL-C	magas denzitású lipoprotein koleszterin
HRR	szívfrekvencia visszatérés (heart rate recovery)
IgAN	IgA nefropátia
ISZB	iszkémiás szívbetegség
MetS	metabolikus szindróma
NO	nitrogén-monoxid
NYHA	New York Heart Association
OGTT	orális glükóz tolerancia teszt
P	nyomás (pressure)

P1	előremenő pulzushullám amplitúdó
P2	visszaverődő pulzushullám amplitúdó
PC	polycystin
PKD	policisztás vesebetegség (polycystic kidney disease)
PP	pulzusnyomás (pulse pressure)
PWV	pulzushullám terjedési sebesség (pulse wave velocity)
RAAS	renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer
RR	vérnyomás
SD	standard deviáció
SI_{DVP}	stiffness index
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
t	idő
V	volumen

2 Bevezetés, alapfogalmak

A krónikus vesebetegségben (chronic kidney disease, CKD) szenvedő egyének gyakori és korai halálozásának az oka elsősorban nem a veseelégtelenség, hanem a betegség lefolyása során kialakuló kardiovaszkuláris megbetegedések[1]. Jól ismert a krónikus vesebetegek extrém fokú kardiovaszkuláris rizikója[2]. CKD-ban szenvedő betegek több mint 50 %-a szív és érrendszeri betegségben hal meg, még a dialízis megkezdését megelőzően[3]. Emellett egyre több megfigyelés utal arra, hogy a szív- és érrendszeri megbetegedésekben is gyakran alakul ki másodlagosan a vesék károsodása, mely szignifikánsan növeli e betegek rövid és hosszú távú halálozását. Magyarországi adatok is alátámasztják a perifériás érbetegség súlyosságának összefüggését a renális diszfunkció mértékével[4].

A szív-érrendszert és a veséket egyaránt érintő úgynevezett kardiorenális betegségeknek az áttekintésére, osztályozására 2008 szeptemberében Velencében egy több napos ülést tartott az „Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) konszenzus csoport. Ajánlásukat 2010-ben közölték, és javasolták a vese és a szív kölcsönhatásait tükröző kardiorenális szindróma alábbiakban részletezett osztályozását[5].

A kardiorenális szindróma a szív és a vesék együttes megbetegedése. Ezekben az esetekben az egyik szervnek az akut vagy krónikus morfológiai és/vagy funkcionális károsodása a másik szervben másodlagosan akut vagy krónikus morfológiai és/vagy működési zavart okoz. Egy adott betegben a betegség lefolyása alatt az elváltozások ok-okozati kapcsolata változhat.

A kardiorenális szindrómának öt típusa van:

1-es típus: Akut kardiorenális szindróma

A kardiális funkció akut csökkenése, mely a vesék morfológiai és/vagy funkcionális károsodásához vezet. Vesekárosodás leggyakrabban a krónikus szívelégtelenség akut dekompenzációja esetén fordul elő, új keletű szívelégtelenséget mindössze az esetek 15-30 %-ban ismertettek. A veseelváltozásokat okozó akut szívelégtelenség leggyakoribb okai a következők: akut koronáriaszindróma, kardiogén sokk, szívsebészeti beavatkozás során kialakuló alacsony perctérfogat szindróma, aritmiák (leggyakrabban pitvarfibrilláció), rosszul kezelt hipertónia, infekciók, valamint a krónikus szívelégtelenség miatt kezelt betegek együttműködésének hiánya[6].

2-es típus: Krónikus kardiorenális szindróma

A tünetegyüttes krónikus szívbetegségekben alakul ki – pl. krónikus pangásos szívelégtelenségben, idült iszkémiás szívbetegségben (ISZB), krónikus bal kamra elégtelenségben, idült, nem kellően kontrollált pitvarfibrillációban. Ez a krónikus kardiális funkciózavar a vesék – általában lassan progrediáló – morfológiai és/vagy funkcionális károsodásához vezet[7].

3-as típus: Akut renokardiális szindróma

A vesefunkció hirtelen romlása (akut veseelégtelenség) idézi elő a szív morfológiai és/vagy funkcionális elváltozásait. Az akut veseelégtelenség számos módon károsíthatja a szívet. A csökkent diurézis miatt kialakuló hipervolémia tüdőödémához vezethet. A hiperkalémia súlyos bradikardiát, szívmegállást okozhat. Az acidózis miatt

vazokonstrikció alakulhat ki a tüdőben, mely jobb szívfél elégtelenség kialakulását segítheti elő[8]. Kétoldali arteria renalis szűkület, esetleges elzáródás esetén a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) aktivációját figyelték meg nátrium- és vízretencióval, következményes hipertóniával, az intenzív perifériás vazokonstrikció pedig akut miokardialis iszkémiát okozhat[9].

4-es típus: Krónikus renokardiális szindróma

A tünetegyüttest primer krónikus vesebetegség jellemzi, mely a szív morfológiai és/vagy funkcionális károsodásához vezet. Ennek során bal kamra hipertrófia, csökkenő szisztolés és/vagy diasztolés bal kamra funkció, egyéb kedvezőtlen kimenetelű kardiovaszkuláris események (pl.: szívinfarktus, szívelégtelenség, stroke) fokozott kockázatát írták le[7].

5-ös típus: Szekunder kardiorenális szindróma

Olyan akut vagy krónikus szisztémás betegségekben (pl. szisztémás lupus erythematosus, amyloidosis, diabétesz) figyelhetők meg, melyek egyidőben vezetnek a szívben és a vesékben megjelenő szerkezeti, vagy működési elváltozásokhoz. Az akut szisztémás betegségek közül súlyos szepszisben figyelhető meg egyre gyakrabban a két szerv együttes megbetegedése[7, 10].

A szív, az érrendszer és a vesék működése tehát nem függetleníthető egymástól; mind hemodinamikai, mind neurohumorális szempontból szerves egységet képeznek[11].

Vizsgálatainkat a 4-es típusú krónikus renokardiális szindrómára fókuszáltuk. Ezekben az esetekben a veseműködés romlásával létrejövő változások egyrészt érfalkárosodást hoznak létre, fokozván a vaszkuláris kalcifikációt, másrészt a miokardium funkcióját is rontják:

növelik az aritmiahajlamot, továbbá a bal kamra szisztolés és diasztolés diszfunkciójához vezetnek. A krónikus vesebetegek extrém fokú kardiovaszkuláris kockázata a vesefunkció károsodásával egyenes arányban nő[12]. Egy metaanalízis szerint a CKD súlyossága, valamint a kardiovaszkuláris szövődmények előfordulásának valószínűsége és a bármely okból bekövetkező, valamint a kardiovaszkuláris halálozás is szignifikáns kapcsolatban van egymással. A CKD-ben szenvedő betegekben 10-20-szor nagyobb a kardiális halálozás kockázata, mint a korban és nemben illesztett nem vesebeteg kontroll személyek csoportjában[13]. A kardiovaszkuláris szövődmények és az idült vesebetegség kapcsolatának ugyanakkor nem minden részlete tisztázott. A tradicionális rizikófaktorok (hipertónia, diabétesz, lipidanyagcsere-zavar, elhízás, életkor) idült veseelégtelenségben is ronthatják a prognózist. Újabb adatok arra utalnak, hogy a komplett metabolikus szindróma (MetS) jelenléte az egyes faktoroktól függetlenül, addicionálisan az ateroszklerózis, ill. a kialakuló veseelégtelenség rizikófaktora lehet[14, 15].

Egyre elfogadottabb, hogy a kardiovaszkuláris szövődmények kialakulásában olyan új nem-tradicionális rizikótényezők is szerepet játszhatnak, melyek nagy részét szubklinikai célszervkárosodásként is definiálhatjuk. Itt említhetjük meg pl. az artériás érfalmerevség fokozódását, a vegetatív idegrendszer autonóm diszfunkcióját, a bal kamra hipertrófiáját, az arteria carotis intima-média vastagságának fokozódását, a mikroalbuminuriát, sőt magát a krónikus vesebetegséget is.

2.1 Az artériás érfalmerevség

Az artériás érrendszernek kettős – egymással összefüggő – funkciója van: (i) megfelelő vérmennyiséget továbbít csőhálózatán keresztül a szívtől egészen a perifériás szövetekig és

(ii) a szív intermittáló pumpálását, valamint a vérnyomás következményes oszcillációját csillapítva egyfajta tároló funkciót is ellát rugalmas falrendszere segítségével. A legnagyobb artériáknak, különösen az aortának a fala dominálóan rugalmas rostokat tartalmaz, mely igen alacsony áramlási ellenállást okoz. A perifériás, ún. muszkuláris típusú artériák rezisztenciája miatt a verőtérfogat közel 50 %-ban a nagy artériák falában „raktározódik", és a diasztolé ideje alatt továbbítódik a periféria felé, csaknem folyamatos véráramlást biztosítva. Amennyiben eme érfalrendszer rigiditása fokozódik, a véráramlás egyre inkább a szisztolé időtartamára korlátozódik, a diasztolés vérnyomás és véráramlás lecsökken, a pulzusnyomás megnő. Mindezzel a rendszer hatékonysága lecsökken, a bal kamrára jóval nagyobb megterhelés hárul.

Az artériáknak a bal kamra által kilövellt volumen hatására történő alkalmazkodóképességét tágulékonyság, rugalmasság, compliance, vagy érfalmerevség, stiffness fogalmakkal jellemezzük. A folyamatokat a következő képletekkel írhatjuk le:

$$C = \Delta V / \Delta P$$

Ahol C a compliance-t jelöli, és az egységnyi nyomásváltozásra bekövetkező volumenváltozás hányadosaként határozzuk meg. Ennek reciproka az elaszticitás (elastance, E) vagy stiffness. Képlete:

$$E = \Delta P / \Delta V$$

A fokozott érfali merevség létrejöttében kétfajta vaszkuláris elváltozásnak együttesen van szerepe[16]:

(i) Ateroszklerózis

Klasszikus formája az ateromatózus plakk. Kialakulásában az oxidált LDL-koleszterinnel szembeni gyulladásos folyamat játszik kulcsszerepet, mely az endotéliumra ill. a subendoteliális régióra korlátozódik. A folyamat előrehaladtával a lipid depozíciót kalcifikáció követi. A folyamat lokális artériás érszűkület, ill. elzáródás kialakulásához vezethet, mindez a célszerv iszkémiáját idézheti elő.

(ii) Arterioszklerózis

A folyamat a lumen szűkületével nem, csak az érfal megvastagodásával jár együtt, érinti az intimát és a mediát egyaránt, és az életkor előrehaladtával az elváltozás fokozódik. Zömmel a rugalmas, un. elasztikus típusú nagyartériákat érinti, de a kisebb, muszkuláris típusú artériákban, arteriolákban is felfedezhető. A stiffness fokozódásával a mediában az elasztikus rostok dezorganizálódnak, fibrotikus elemek és mész lerakódása figyelhető meg[17]. Mindezek következtében az artéria fent említett ún. szélkazán funkciója károsodást szenved.

2.1.1 Az artériás érfalmerevséget jellemző főbb paraméterek

Számos módszer létezik az artériás érfalmerevség (stiffness) mérésére, a hétköznapi gyakorlatban két paramétert határoznak meg a leggyakrabban: a pulzushullám terjedési sebességét, valamint a pulzus kontúr analíziséből származó augmentációs indexet.

2.1.1.1 Pulzushullám terjedési sebesség (Pulse wave velocity, PWV)

A szisztolében a vér kiáramlásával szimultán egy hullám fut végig az artériás rendszeren, mely meghatározható a

$$PWV = D / t$$

képlettel, ahol D a pulzushullám által megtett utat, t pedig azt az időt jelzi, mely alatt a hullám az utat megtette. A PWV értéke általában 5-15 m/s között változik, a nagyobb értékek fokozott artériás érfalmerevséget tükröznek. A PWV nem tévesztendő össze az artériás véráramlás sebességével, melynek maximuma a bal kamrából az aortabillentyűn át az aortába történő kiáramláskor normálisan kb. 1 m/s, mely sebesség a periféria felé haladva fokozatosan cm/s nagyságrendűvé csökken.

2.1.1.2 Augmentációs index (AIx)

A pulzus nyomáshulláma végighaladva az artériás rendszeren bizonyos érelágazódásokról (mint pl. az aorta bifurkációjáról) visszaverődik, és a pulzushullám formáját az előremenő és ezen visszaverődő hullám együttesen alakítja ki, az eredeti pulzushullám amplitudóját módosítva, augmentálva, felerősítve. Az augmentációs index (AIx) értékét a következő módon számítjuk:

$$AIx\ (\%) = (P2 - P1) / PP \times 100$$

ahol P1 az előremenő, P2 a visszaverődő pulzushullám amplitudóját, azaz vérnyomását jelzi, PP pedig a pulzusnyomást. Kellően rugalmas aortában a pulzushullám relatíve lassabb terjedése miatt a visszaverődő hullám az előremenő hullám leszálló szárára rakódik rá. Mindezzel segít az aorta optimális vérnyomásának fenntartásában, megfelelő vérellátást biztosítva a koszorúereknek, melyek dominálóan a diasztolében telődnek. Gyors pulzushullám terjedésnél a hamar visszatérő hullám rárakódva az előremenőre annak amplitudóját növeli, a csökkenő diasztolés hullám azonban kedvezőtlen a koronáriák számára. Az AIx tehát egy összetett paraméter, mely együttesen jelzi a periferiás érrendszer reflexiós képességét és a nagy artériák rugalmasságát. A PWV és az AIx – bár korrelálnak, de – egymással nem helyettesíthető, vagy kicserélhető fogalmak.

A stiffness mérésére számos eszközt fejlesztettek ki az utóbbi néhány évtizedben. A legelterjedtebbeket az **1. táblázat** tartalmazza[18] (DeLoach és Townsend nyomán).

A táblázatból kitűnik, hogy a stiffnesst minden szempontból ideálisan vizsgáló módszer nem létezik. A legtöbb tapasztalat a carotis-femoralis pulzusgörbe felvételével és kiértékelésével kapcsolatban született; a longitudinális vizsgálatok alapján azon vizsgálómódszerek preferálandók, melyek a centrális PWV meghatározására képesek.

Eszköz	Mit mér?	Fő jellemző	Hátrány
SphygmoCor	PWV applanációs tonometria útján	Centrális PWV-t és AIx-et mér	Technikai nehézségek, artéria deformálódás
Colin VP-1000	PWV, Aix, ABI	Centrális AIx-et mér	Nem mér centrális PWV-t
Hem9000 AI	Radiális AIx	Perifériás stiffnesst mér	Centrális AIx-et nem mér, alacsony prediktív érték
HDI/PW CR-2000 **CV Profilor DO-2020**	Kis- és nagyér elaszticitást	Külön méri a kis és nagyér stiffnesst	Érmérettől függő complinace érték
DynaPulse 2000	A. brachialis tágulékonyság	Perifériás artériás disztenzibilitást ír le	Nem tükrözi a centrális stiffnesst
Complior	PWV	Centrális PWV-t mér carotis-femoralis görbét szimultán véve	Nehézségek a digitalizált jel értékelésében
PulseTrace system	PWV meghatározás fotopletizmográfiával	Centrális PWV analógját méri (stiffness index)	Nehezebb reprodukálhatóság, kevés hosszmetszeti adat

1. táblázat. Az artériás érfalmerevség leggyakrabban használt vizsgálómódszerei és néhány tulajdonságuk

2.2 Új nem-tradicionális rizikófaktor: Az autonóm idegrendszer elváltozásai

Az autonóm idegrendszer a szimpatikus és paraszimpatikus hatások kellő egyensúlya révén szabályozza a szív optimális működését. Az elmúlt két évtizedben bizonyítottá vált, hogy a szimpatikus tónus fokozódása befolyásolja a szív elektrofiziológiai paramétereit, összességben aritmiára hajlamosít. Mind a szimpatikus hatás túlsúlya, mind a csökkent vagus tónus vegetatív imbalance kialakulásához vezethet, mely fokozza a kardiovaszkuláris mortalitást hipertóniában, koszorúérbetegségben és szívelégtelenségben egyaránt. Újabb vizsgálatok krónikus vesebetegségben is fokozott szimpatikus aktivitásról számoltak be.

Néhány gyakran használt, az autonóm idegrendszer állapotát leíró marker, ill. vizsgálómódszer:

- **szívfrekvencia:** Bár számos egyéb tényező (pl. sinus csomó állapota, gyógyszerek) befolyásolja, egyszerűen vizsgálható markere a szimpato-vagális egyensúly állapotának. Az emelkedett szívfrekvencia a kardiovaszkuláris mortalitás független prediktív faktora;
- **szívfrekvencia-variabilitás**: Az egyes szívütések közötti időtávok változékonyságát írja le. Csökkenése a szimpatikus túlsúly jelzője és kardiovaszkuláris aritmiahalál előrejelzője;
- **baroreceptor-szenzitivitás:** Akut vérnyomásemelkedésre bekövetkező baroreceptor reflex, mely a vagus tónus növelése révén csökkenti a szívfrekvenciát. Beszűkült volta malignus aritmiára való hajlamot jelezhet szívbetegségekben;

- **szívfrekvencia-visszatérés:** Ergometria során a terhelés csúcsától kezdve a pihenő, ún. „cool-down” periódus első (néhány) percében észlelt frekvenciacsökkenés mértéke, mely szintén a szimpatiko-vagális egyensúly állapotától függ. Csökkent volta ugyancsak fatális kardiovaszkuláris események előrejelzője lehet.

2.3 Krónikus vesebetegség és a kardiovaszkuláris rizikófaktorok kapcsolata

2.3.1 Krónikus vesebetegség és artériás érfalmerevség

Epidemiológiai hosszmetszeti vizsgálatok igazolták diabéteszes, hipertóniás, ill. az átlagpopulációban a fokozott artériás érfalmerevség prediktív értékét a kardiovaszkuláris kimenetelre[19-22]. Korábbi tanulmányok alapján az is ismert, hogy krónikus veseelégtelenségben a kardiovaszkuláris mortalitás sokszorosan felülmúlja az átlagpopulációét. Mindez különösen igaz fiatalkorban[2, 12]. Azok az intervenciók, melyek sikeresek a fatális kimenetel megelőzésére jó veseműködésű kardiovaszkuláris betegségekben (vérnyomáscsökkentés, antilipémiás terápia, stb.), gyakran sikertelenek dializált populációban[12]. Az elmúlt évtized vizsgálatai alapján általánosan elfogadottá vált, hogy végstádiumú vesebetegségben, ill. dialízis kezelésben részesülő betegekben az artériás stiffness fokozott[16, 23-27]. Szoros összefüggés mutatható ki urémiás betegekben a centrális PWV valamint a kardiovaszkuláris és összmortalitás között egyaránt[28, 29]. Blacher és mtsai vizsgálatai során minden 1 m/s PWV emelkedés 14 %-os kardiovaszkuláris és összmortalitással járt e populációban[28].

A fenti, bizonyítottnak tekinthető összefüggést az artériás stiffness és a kardiovaszkuláris szövődmények tekintetében azonban jórészt végstádiumú veseelégtelenségben vizsgálták;

jóval kevesebb adat áll rendelkezésre még nem urémiás betegpopulációban. Újabb eredmények arra utalnak, hogy már a mérsékelten beszűkült vesefunkció, ill. a mikroalbuminuria jelenléte is fokozott artériás érfalmerevséggel járhat együtt[18, 30-32]. Azonban e közleményekben tárgyalt betegek egy része is végstádiumú veseelégtelenségben szenvedett, továbbá a fenti vizsgálatokban a vesebeteg populációk a vesebetegség eredetére nézve sem voltak homogének.

A mechanizmus, mely krónikus vesebetegségben a stiffness fokozódásához vezet, nem tisztázott. Feltételezik a krónikus volumentúlterhelésnek, idült gyulladásos folyamatoknak, lipid-peroxidációnak, a nitrogén-monoxid (NO) szintézis zavarának, szimpatikus túlterhelésnek, valamint a RAAS hiperaktivitásának szerepét egyaránt[33, 34].

2.3.2 Krónikus vesebetegség és a szívfrekvencia-visszatérés

A terheléses EKG vizsgálómódszereknek nemcsak az idült koronáriabetegség diagnosztikájában van szerepük, hanem a kardiovaszkuláris rizikó is jósolható egyes EKG elváltozások, ill. a terhelési kapacitás alapján[35, 36]. A terhelést követő szívfrekvencia-visszatérés (heart rate recovery, HRR), mely a szimpatikus és paraszimpatikus tónus egyensúlyát jelzi, ugyancsak előrejelzője lehet a kardiovaszkuláris eseményeknek[37-39]. Korábbi vizsgálatok a HRR beszűkült voltát az összhalálozás és a hirtelen halál független markerének találták koronáriabetegségben, szívelégtelenségben, bal kamrai diszfunkció fennálltakor és koronária bypass (CABG) műtét után[40-45]. A kardiovaszkuláris kockázat a vesefunkció beszűkülésével fokozódik[46, 47], azonban a HRR-nek a vesefunkcióval való kapcsolatát idült vesebetegségben eddig még nem vizsgálták.

2.4 Vizsgált vesebetegség típusok

Vizsgálataink tárgyául két homogén, de eredetét nézve eltérő vesebetegség típust választottunk: egy immun-patogenezisű idült vesebetegséget, az IgA-nefropátiát és egy nem immun-patogenezisű vesebajt, a policisztás vesebetegséget. Választásunkat magyarázza az a tény, hogy mindkettőnek gyakori az előfordulása a populációban. További szándékunk volt a különböző patogenezis esetleges befolyásoló szerepét vizsgálni egy kardiovaszkuláris szövődményre, az artériás érfalmerevségre.

2.4.1 IgA-nefropátia

Az IgA-nefropátia (IgAN) a leggyakoribb primer glomerulonefritisz forma. A diagnózis alapja a vesebiopszia: a glomerulus mezangiumában történő granuláris IgA és C3 lerakódás és sejtszaporulat jellemzi a kórképet. Patogenezisében a megváltozott, kóros szerkezetű IgA1 molekulának van szerepe, mely aggregálódva és lerakódva a mezangiumban hematúriát és/vagy proteinúriát okozhat. Az elváltozás nemritkán tünetszegény. Tipikusan a fiatal felnőttkorban derül rá fény, és bár kimenetele gyakran benignus, mintegy 40 %-ban 20 év leforgása alatt végstádiumú veseelégtelenséghez vezet[48-50]. Mivel a betegség általában lassan progrediál, fontosnak tűnik a betegség kialakulását és progresszióját meghatározó faktorok minél pontosabb megismerése, és ennek alapján a terápiás és prevenciós stratégiák kidolgozása.

2.4.2 Policisztás vesebetegség

A policisztás vesebetegség (polycystic kidney disease, PKD) a leggyakoribb öröklődő vesebetegség, előfordulása a populációban 1-2,5 ‰-re tehető. A betegség az esetek többségében autoszomális domináns öröklésmenetet mutat: a polycystin 1 (PC1) és polycystin 2 (PC2) gén mutációja tehető felelőssé. Az esetek kb 85 %-ában a PC1 gén mutációja okozza a fő klinikai elváltozást, a vesék fokozatos cisztás degenerációját, mely évtizedek alatt a vesefunkció fokozatos beszűküléséhez vezet és általában végstádiumú veseelégtelenség alakul ki. A PC2 gén mutációja mintegy 15 %-ban mutatható ki, az okozott betegség klinikailag benignusabb, a cisztás degeneráció folyamata lassabb[51]. A betegség gyakran szövődik kardiovaszkuláris manifesztációkkal: artériás aneurizma a legjellemzőbb forma. Igen gyakori a hipertónia, a bal kamra hipertrófia és a billentyű elváltozás. A betegek túlnyomó többsége kardiovaszkuláris okból hal meg.

3 Célkitűzések

Ismert, hogy a krónikus vesebetegek több mint fele szív- és érrendszeri szövődményben hal meg, gyakran még az urémiás stádium kialakulását megelőzően. Vizsgálataink kezdetekor nem állt rendelkezésre sem krónikus – nem urémiás – vesebetegségre, sem homogén etiológiájú vesebeteg csoportra vonatkozó adat az artériás stiffness alakulását illetően, sem pedig összehasonlító vizsgálat nem mérte fel az artériás stiffness mértékét különböző eredetű vesebetegségben szenvedő homogén betegcsoportok között, és nem vizsgálta összefüggését az aktuális vesefunkcióval. Nem volt tisztázott továbbá az autonóm kardiális diszfunkciót

jelző HRR kapcsolata a vesefunkcióval vesebetegségben, különösen nem homogén vesebeteg csoportban.

Mindezek alapján klinikai vizsgálataink céljául tűztük ki néhány nem tradicionális rizikófaktor krónikus vesebetegségben történő előfordulásának megállapítását, és szerepének tisztázását a kardiovaszkuláris elváltozások létrejöttében.

Vizsgálatainkat 3 területre koncentráltuk:

- Az artériás stiffness felmérése egy homogén etiológiájú vesebeteg-csoportban: IgAN-ban, és összefüggés keresése egyrészt a vesefunkcióval, másrészt a kardiovaszkuláris rizikófaktorokkal, különösen a metabolikus tényezőkkel.
- Az artériás stiffness vizsgálata és összehasonlítása két homogén etiológiájú vesebeteg-csoportban: IgAN-ban és PKD-ben.
- A HRR felmérése IgAN-ban és összefüggés keresése a vesefunkcióval és rizikófaktorokkal.

4 Vizsgálataink

4.1 Artériás érfalmerevség vizsgálata krónikus vesebetegségekben

4.1.1 Artériás érfalmerevség vizsgálata IgA-nefropátiában. A metabolikus tényezők szerepe

4.1.1.1 Beteganyag és módszer

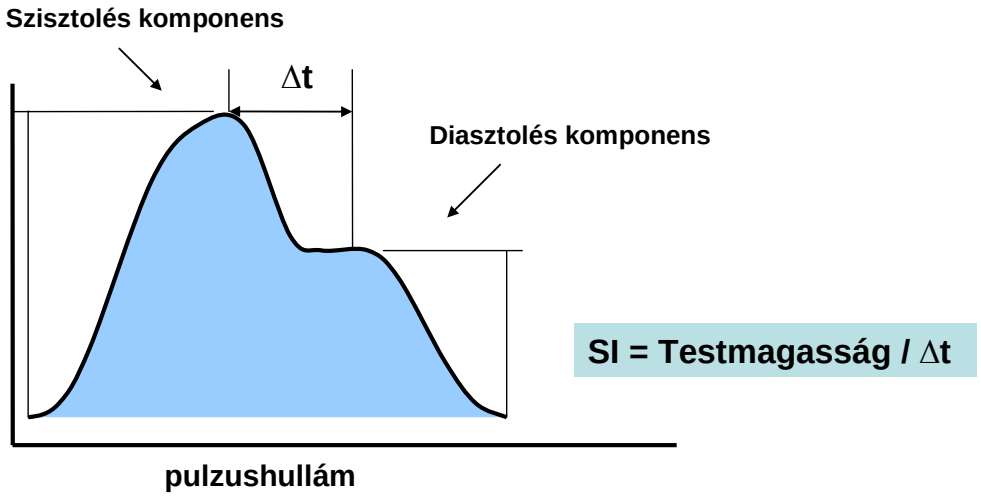
105 vesebiopsziával igazolt, végstádiumú veseelégtelenségben még nem szenvedő IgA nephropathiás beteget vizsgáltunk (68 férfi, 37 nő, átlagéletkor: 45±11 év). Kizárási kritériumok voltak: bármilyen akut betegség (lázas állapot, heveny gyulladásos megbetegedés, stb.), instabil koronáriabetegség, nem kellően kontrollált vérnyomás (RR>180/110 Hgmm), felborult szénhidrát (CH) háztartás, pitvarfibrilláció, gyakori pitvari vagy kamrai ektópiás tevékenység. A betegek dokumentációjában rögzítettük és értékeltük a tradicionális kardiovaszkuláris rizikófaktorokat (kor, nem, dohányzás, hipertónia, diabétesz, diszlipidémia, obezitás). Kiemelt figyelmet szenteltünk a metabolikus paramétereknek. Valamennyi beteg esetében 24 órás ambuláns vérnyomás monitorozás (ambulatory blood pressure monitoring, ABPM) vizsgálat történt (ABPM-IV. Meditech, Magyarország), melynek során nappal 15, éjjel 30 percenként történt vérnyomásmérés. Hipertóniásnak akkor tartottuk a beteget, ha ez irányú anamnézise pozitív volt, emiatt kezelésben részesült, vagy 24 órás ABPM során az átlagvérnyomása a 130/80 Hgmm-t meghaladta. Szénhidrát anyagcserezavarnak tekintettük az ismert diabetest, a csökkent glukóz toleranciát, (OGTT során a kétórás vércukorérték 7,8 mmol/l-t) vagy az emelkedett éhgyomri vércukorszintet (vércukor ≥ 6,1 mmol/l). Meghatároztuk a body mass indexet (BMI, testtömeg/testmagasság négyzete). Obezitást véleményeztünk, ha a BMI a 30 kg/m^2-t meghaladta. Diszlipidémiásnak

tartottuk a beteget, ha a szérumban a HDL-C kisebb volt 0,9 mmol/l-nél (ffi), 1,0 mmol/l-nél (nő), és/vagy a triglycerid szint meghaladta az 1,7 mmol/l-t, vagy ha a beteg lipidcsökkentő terápiában részesült. A metabolikus szindrómát a WHO ajánlás kritériumait figyelembe véve definiáltuk[52]. A betegek gyűjtött vizeletmintájából határoztuk meg a 24-órás fehérjeürítést. A vérvételek éhgyomorral, reggel 7 és 9 óra között történtek, legalább 12 órás éhezést követően. A szérum kreatinin meghatározása módosított Jaffe-módszerrel történt. A vesefunkciót a becsült glomeruláris filtrációs rátával (eGFR) jellemeztük, (értékét ml/min/1,73m^2-ben adtuk meg, meghatározása a Cockroft-Gault formula alapján történt[53]. A kontroll csoportba (n=35) olyan vesebetegségben nem szenvedő normális vesefunkciójú egyéneket választottunk, akiket háziorvos kollégák irányítottak a klinika járóbeteg-szakrendeléseire a kardiovaszkuláris státusz felmérésére ill. egyéb konzultáció céljából.

A vesebetegeket a vonatkozó ajánlásokat figyelembe véve[54] vesefunkciójuk alapján három csoportra osztottuk: 1. csoport: (eGFR ≥ 90 ml/min, krónikus vesebetegség - CKD1 stádium, n=45); 2. csoport: (eGFR 60-89 ml/min, CKD2 stádium, n=37); 3. csoport: (eGFR 15-59 ml/min, CKD3-4 stádium, n=23). Végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegeket (eGFR<15 ml/min), ill. vesepótló kezelésben részesülőket (dialízis, vagy vesetranszplantáció) nem vontunk bele a vizsgálatba.

Az artériás stiffness meghatározása

Az artériás érfalmerevség vizsgálatát fotopletizmográfiás technika alkalmazásával a Pulse Trace system segítségével végeztük (Micro Medical, Gilingham, Kent, UK). A vizsgálat során a domináns kéz mutatóujjára elhelyezett infravörös egység az ujj artériájának volumenváltozását az ún. digitális pulzusvolument (digital volume pulse, DVP) érzékeli, melynek alapján történik a stiffness index (SI_{DVP}) meghatározása (**1. ábra**).



ujjpletizmográf

1. ábra. A Pulse Trace system. Felül látható a pulzushullám görbe vázlatos rajza, alul pedig az ujjpletizmográfiás készülék vizsgálat közben. SI = stiffness index.

A DVP egy szívcikluson belül két egymástól elkülöníthető hullámot tartalmaz: egy korai szisztolésat, mely a bal kamra ejekciójakor keletkező nyomáshullám következtében érzékelhető az ujj artériájában, melyet egy második csúcs követ, ennek okozója a perifériásabb szakaszról, leginkább az aorta bifurkációjától visszaverődő hullám. A testmagasságot az előremenő és visszaverődő pulzushullámok csúcsainak időkülönbségéhez viszonyítva kapjuk a stiffness indexet: SI_{DVP} (m/s) = testmagasság / Δt. Habár a DVP alakulása helyi tényezőktől is függ, mint pl. a hőmérséklettől vagy a kéz ujjainak

vérellátásától, a felvett pulzusgörbe alakja elsősorban a nagy artériák pulzushullám terjedési sebességének a függvénye[55]. Irodalmi adatok szerint az eredmény kiválóan korrelál a más módszerrel, centrálisan az aortában mérhető PWV-vel[56, 57]. A magasabb SI_{DVP} értékek fokozódó érfalmerevséget jeleznek[25, 57]. A vizsgálatok azonos napszakban, délelőtti órán (9-12 óra között) történtek, ezzel szándékoztuk kiküszöbölni az SI_{DVP} értékének esetleges cirkadián variabilitását. Megkértük a betegeket, hogy a vizsgálat napján könnyű reggelit fogyasszanak, kávét ne igyanak, és ne dohányozzanak, szokásos reggeli gyógyszereiket vegyék be. A vizsgálatot megelőzően legalább 10 percet nyugalomban töltöttek. Megfelelő kalibrálást követően ülő testhelyzetben végeztük a méréseket. A készülék 30 másodpercen keresztül felvett pulzushullámokat átlagolt. Öt mérést végeztünk, a szélső értékek kiesését követően a maradék hármat átlagoltuk, az SI_{DVP} értékét m/s-ban adtuk meg.

4.1.1.2 Statisztikai analízis

Az összes érték kifejezése átlag±SD formában történt, hacsak nem jeleztük másképp. A különböző vesefunkciójú betegek és a kontroll csoport klinikai paraméterei közti különbséget varianciaanalízissel (ANOVA) vizsgáltuk. A kategorikus változók esetében Chi-négyzet próbát alkalmaztunk. A vesefunkció és a stiffness index közti kapcsolatot korrelációanalízissel értékeltük. Uni- és multivariancia-analízissel kutattuk a vesebetegeknél a stiffness indexet befolyásoló független paramétereket. A $p<0,05$ értéket tartottuk statisztikailag szignifikánsnak. A számításokat SPSS programcsomag 13.0 verziója segítségével végeztük.

4.1.1.3 Eredmények

Az IgAN betegek főbb klinikai adatait a **2. táblázatban** foglaltuk össze:

	CKD1 n=45	**CKD2 N=37**	**CKD3-4 n=23**	**Kontroll n=35**
Férfi n (%)	30 (67)	24 (65)	16 (70)	21 (60)
Kor [a,b]	38±11	49±9	51±12	43±12
Hipertónia n (%) [a,b,d]	25 (56)	29 (78)	21 (91)	20 (57)
Szisztolés RR (Hgmm, ABPM)	120±11	125±15	127±18	126±11
Diasztolés RR (Hgmm, ABPM)	72±9	75±8	76±8	76±9
Pulzusnyomás (Hgmm, ABPM)	48±7	49±9	51±16	50±8
BMI (kg/m^2)	26,7±5,0	26,6±4,5	27,6±4,1	27,3±5,2
Diszlipidémia n (%)*	27 (59)	25 (66)	18 (78)	12 (34)
CH anyagcserezavar n (%)	11 (24)	12 (32)	8 (34)	12 (35)
ISZB n (%)	8 (18)	8 (22)	5 (22)	6 (17)
eGFR (ml/min)[a,b,c,d]	116±18	74±8	39±17	106±18
ACEi/ARB-t szedő n (%)*	15 (33)	33 (89)	18 (78)	12 (34)
Ca-antagonistát szedő n (%)*	5 (11)	13 (35)	8 (35)	5 (14)
Béta-blokkolót szedő n (%)	10 (22)	9 (24)	9 (39)	13 (37)
Statint szedő n (%)*	9 (20)	13 (34)	13 (57)	4 (11)

[a] $p<0,05$ CKD1 vs. CKD2

[b] $p<0,05$ CKD1 vs. CKD3-4

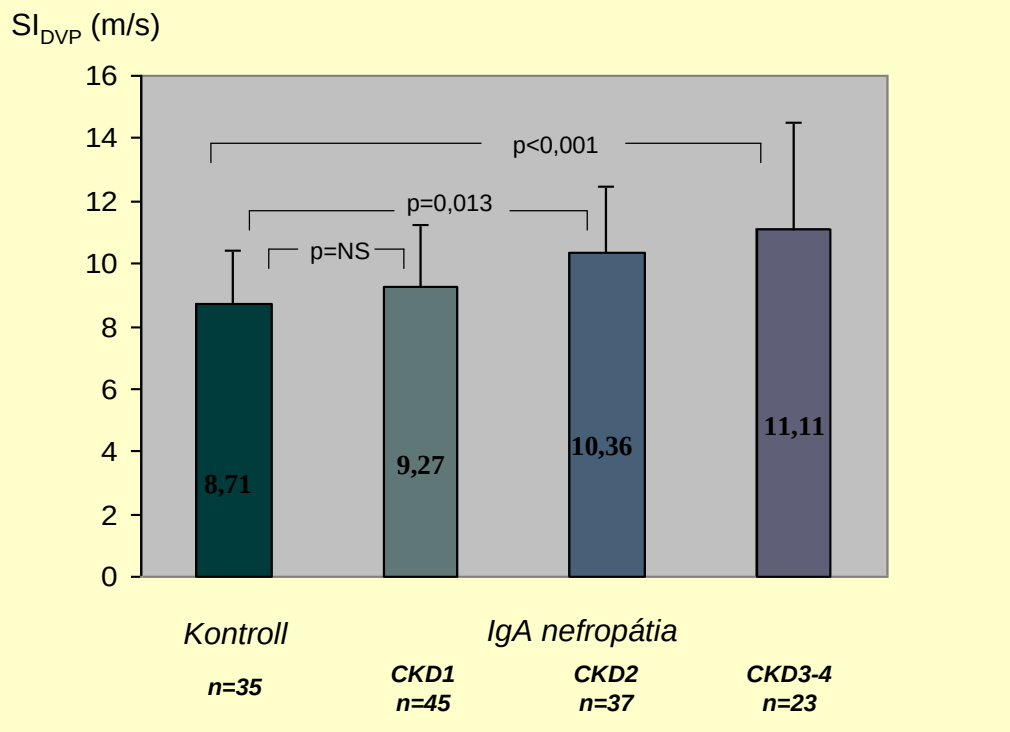
[c] $p<0,05$ CKD2 vs. CKD3-4

[d] $p<0,05$ Kontroll vs. CKD2 és CKD3-4

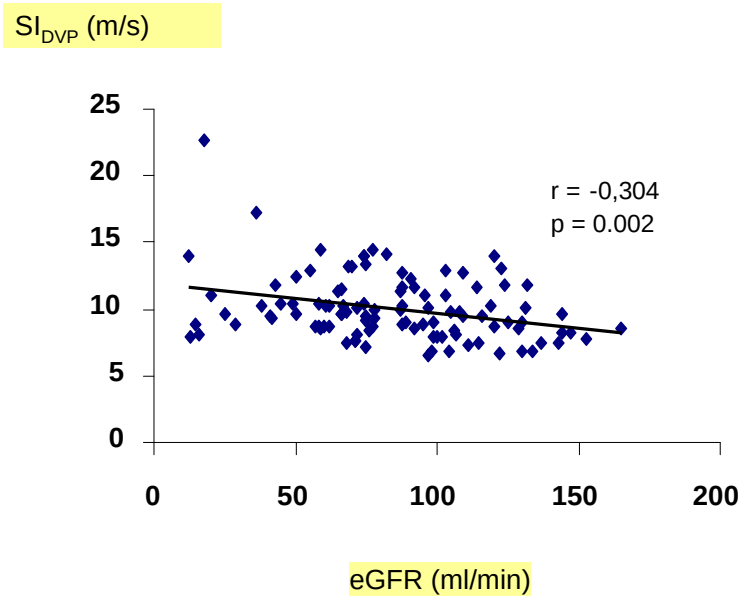
*chi négyzet teszt $p<0,05$

Az egyes csoportok nemenkénti eloszlása hasonló volt. A beszűkült vesefunkciójú CKD2 és CKD3 csoport tagjainak átlagos életkora magasabb volt, mint a jó vesefunkciójú és a kontroll csoporté. Mindegyik csoportban jelentős számban voltak hipertóniás, ill. diabéteszes vagy csökkent glükóz toleranciás betegek. A CH anyagcserezavar előfordulásának tekintetében az egyes csoportok szignifikánsan nem különböztek. A beszűkült vesefunkciójú betegek között több volt a hipertóniás. A betegek túlnyomó többsége mindegyik csoportban szedett legalább egyfajta antihipertenzívumot. Gyógyszerszedés tekintetében szignifikáns különbség az ACEi/ARB és a Ca-antagonisták esetében volt: a csökkent vesefunkciójú csoportok betegei nagyobb arányban szedték ezen gyógyszereket a normál vesefunkciójú csoportok betegeihez képest. Az ABPM-mel mért szisztolés, diasztolés átlagvérnyomás és a pulzusnyomás is hasonló volt az egyes csoportokban.

A stiffness indexek tekintetében szignifikáns különbség mutatkozott a nem vesebeteg kontroll és a CKD3-4 IgAN betegek között (8,71 m/s vs. 11,11 m/s; $p < 0,001$), valamint a kontroll és a CKD2 csoport között (8,71 m/s vs. 10,36 m/s; $p = 0,013$). A különbség a kontroll csoport és a CKD3-4 csoport között az életkorra történt korrigálást követően is szignifikáns maradt ($p = 0,026$). Nem volt statisztikailag értékelhető különbség ugyanakkor a kontroll és a normális veseműködésű CKD1 csoport között (8,71 m/s vs. 9,27 m/s, p = NS, **2. ábra**). A 105 vesebeteg esetében elvégzett korrelációanalízis életkorra illesztve is szignifikáns negatív összefüggést igazolt az eGFR és az SI_{DVP} között : $r = -0,304$; $p = 0,002$**; 3. ábra**).

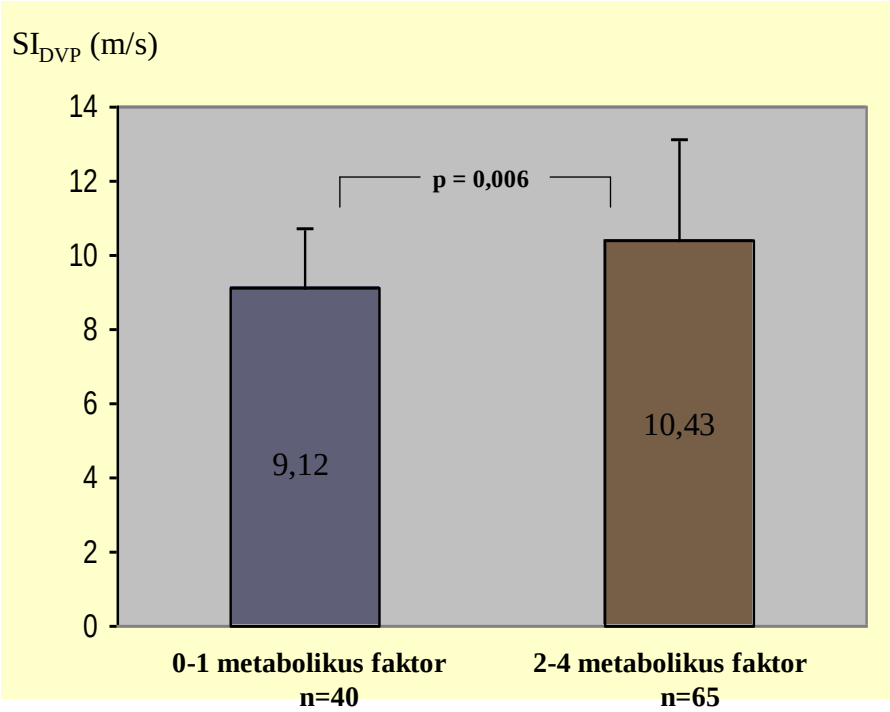


2. ábra. Az SI_{DVP} a kontroll és a különböző vesefunkciójú vesebeteg csoportokban



3. ábra. Az SI_{DVP} és a vesefunkció közötti korreláció a 105 IgAN betegben (életkorra illesztve)

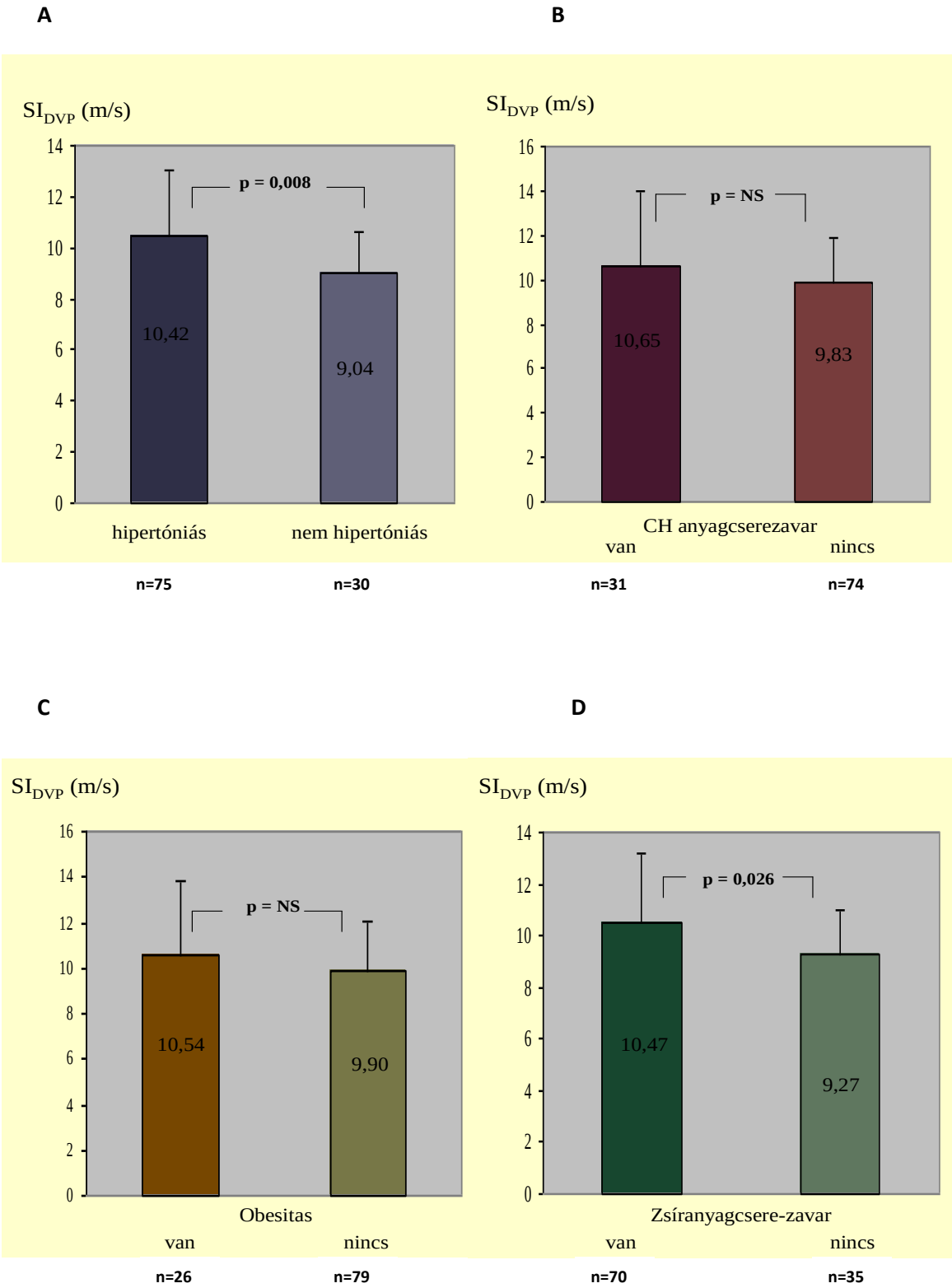
Komplett MetS a 105 vesebetegből 29-nél volt megállapítható (28%). A MetS betegek átlagos stiffness indexe (10,65 m/s) magasabb volt, mint a nem MetS személyeké (9,83 m/s), de a különbség nem volt szignifikáns (p = 0,331). A főbb metabolikus paramétereket ugyanakkor külön-külön is értékeltük (hipertónia, CH anyagcserezavar, diszlipidémia, obezitás). Ezen paraméterek közül legalább kettővel rendelkező betegekben az SI_{DVP} értéke szignifikánsan magasabb volt, mint azokban, akiknek nem, vagy csak egy metabolikus elváltozásuk volt (10,43 m/s, vs. 9,12 m/s; p = 0,006, **4. ábra**).



Metabolikus rizikófaktorok: hipertónia, CH anyagcserezavar, elhízás és zsíranyagcsere-zavar

4. ábra. A SI_{DVP} a klasszikus metabolikus rizikófaktorok számának függvényében

Megvizsgáltuk az egyes paraméterek összefüggését külön-külön is az SI_{DVP}-vel. Azt találtuk, hogy a hipertónia, valamint a diszlipidémia voltak azok, melyek statisztikailag szignifikáns kapcsolatot mutattak az SI_{DVP}-vel, a CH anyagcserezavar, valamint az obezitás nem mutatott szignifikáns összefüggést az érfalmerevséggel (**5. ábra**).



5. ábra. Az egyes metabolikus rizikófaktorok hatása az érfalmerevségre

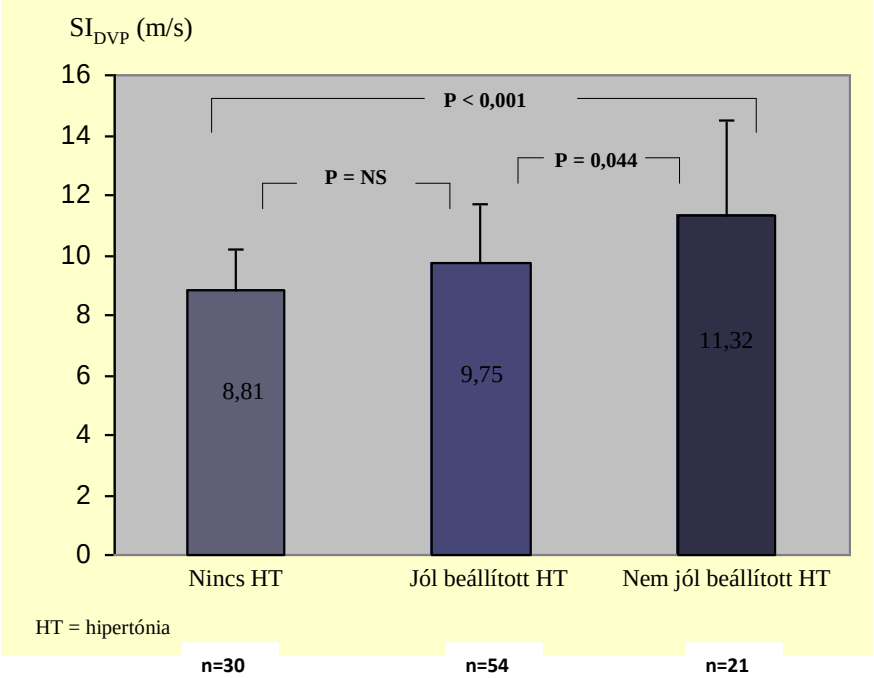
A: hipertónia, **B:** CH anyagcserezavar, **C:** elhízás, **D:** zsíranyagcsere-zavar

Összesen 11 olyan faktort vizsgáltunk univariációs modellel, melyek összefüggésben állhatnak az érfalmerevséggel (nem, életkor, dohányzás, hipertónia, CH anyagcserezavar, szívfrekvencia, diszlipidémia, BMI, eGFR, szérum hemoglobin szint, proteinúria). A stiffness index értékét szignifikánsan befolyásoló változók voltak: a beteg életkora, hipertónia, a eGFR, és a diszlipidémia. Multivariancia-analízissel az SI_{DVP} értékét függetlenül meghatározó paraméternek a betegek életkora, valamint a hipertónia bizonyult **(3. táblázat).**

	univariancia-analízis		multivariancia-analízis	
Változók	**R^2**	**p**	**β**	**p**
Nem	0,019	0,106	--	--
Életkor	0,366	< 0,001	0,581	< 0,001
Dohányzás	0,002	0,719	--	--
Hipertónia	0,115	< 0,001	0,229	0,029
CH anyagcserezavar	0,016	0,197	--	--
Szívfrekvencia	0,018	0,188	--	--
Zsíranyagcsere-zavar	0,052	0,019	0,125	0,184
BMI	0,010	0,333	--	--
eGFR	0,096	0,003	0,023	0,804
Hemoglobin	0,001	0,805	--	--
Proteinuria	0,004	0,546	--	--

3. táblázat. Az SI_{DVP}-t befolyásoló faktorok elemzése uni- és multivariancia-analízissel

A teljes vizsgált populációban a pácienseket felosztottuk nem hipertóniásokra, jól kezelt hipertóniásokra (RR átlag az ABPM-en ≤ 130/80 Hgmm) és nem jól kezelt hipertóniásokra (RR átlag > 130/80 Hgmm). A nem jól kezelt csoport stiffness indexe (11,32 m/s) szignifikánsan magasabb volt, mint a normotenziósaké (8,81 m/s, p = 0,001), ill. a jól beállított hipertóniásoké (9,75 m/s, p = 0,044, **6. ábra**)



6. ábra. Az SI_{DVP} az aktuális vérnyomásbeállítás függvényében

4.1.2 Az artériás érfalmerevség összehasonlítása homogén vesebeteg csoportokban: policisztás vesebetegségben és IgA nefropátiában

4.1.2.1 Beteganyag és módszer

Keresztmetszeti vizsgálatunkba 120 krónikus, CKD1-4 stádiumú vesebeteget vontunk be: 60 IgAN-ban és 60 PKD-ben szenvedő beteget, akik a PTE II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum gondozott betegei voltak. Végstádiumú veseelégtelenség (CKD5), ill. vesepótló kezelés, vagy vesetranszplantáció az anamnézisben kizáró tényező volt. A vesefunkciót az eGFR-rel jellemeztük, melyet, ill. a további kizárási kritériumokat a 4.1.1.1. pontban taglaltuk. A két vesebeteg csoport adatait 50 kontroll személyével hasonlítottuk össze, akikben a 4.1.1.1 pontban leírtaknak megfelelően értékeltük a klinikai rizikófaktorokat, beleértve az ABPM vizsgálatokat is.

Az artériás stiffness meghatározása

Az artériás érfalmerevség vizsgálatát fotopletizmográfiás technika alkalmazásával a Pulse Trace system segítségével végeztük (Micro Medical, Gilingham, Kent, UK) és az SI_{DVP} értékét határoztuk meg. A vizsgálat kivitelezése mindenben megegyezett a 4.1.1.1 pontban vázoltakkal.

4.1.2.2 Statisztikai analízis

Valamennyi érték kifejezése átlag ± standard deviáció formában történt, hacsak nem jeleztük másként. Az IgAN, PKD és kontroll csoportok klinikai paramétereinek az összehasonlítása ANOVA-val történt. Pearson-féle chi-négyzet ill. Fisher-teszt segítségével értékeltük a kategorikus változókat. A vesefunkció, a vérnyomás, ill. az SI_{DVP} közötti összefüggés meghatározását korrelációanalízissel végeztük. Az egyes csoportok közötti SI_{DVP} változásának a differenciáját az életkor előrehaladtával multinomial logit analízissel vizsgáltuk. Uni- és multivariancia analízissel kerestük az SI_{DVP} értékét függetlenül meghatározó faktorokat. Statisztikailag szignifikánsnak a $p<0,05$ értéket tartottuk. A számításokat SPSS programcsomag 13.0 verziója segítségével végeztük.

4.1.2.3 Eredmények

A CKD betegek és a kontroll csoport betegeinek demográfiai és klinikai paraméterei

A főbb demográfiai és klinikai adatokat a **4. táblázat** tartalmazza. A klasszikus kardiovaszkuláris rizikófaktorok, úgymint a hipertónia (beleértve a 24-órás szisztolés és diasztolés átlagvérnyomást, pulzusnyomást is), CH anyagcserezavar, diszlipidémia, elhízás, életkor, dohányzás előfordulása nem különbözött az egyes csoportokban. A PKD-ban szenvedő betegek között szignifikánsan több volt a nő, mint a másik két populációban. A betegek túlnyomó többsége szedett valamilyen vérnyomáscsökkentőt. A Ca-antagonista szedése gyakoribb volt a PKD-ban szenvedő betegek esetében, a többi vérnyomáscsökkentő használata nem különbözött az egyes csoportokban. A kontroll csoport tagjai vesebetegségben nem szenvedtek, eGFR értékük normális volt, a két vesebeteg csoport eGFR értéke

szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kontroll csoport betegeié. Az IgAN-ban és a PKD-ban szenvedő betegek vesefunkciója nem különbözött egymástól.

	PKD csoport n=60	IgAN csoport n=60	Kontroll csoport n=50	p
Férfi n (%) *	21 (35%)	36 (60%)	30 (60%)	<0.05
Kor (év)	45±11	46±13	45±13	NS
Hipertónia n (%)	49 (82)	49 (82)	31 (62)	NS
Szisztolés RR (Hgmm ABPM)	131±18	126±15	127±14	NS
Diastolés RR (Hgmm ABPM)	80±10	76±8	76±10	NS
Pulzusnyomás (Hgmm ABPM)	51±11	50±12	51±9	NS
Szívfrekvencia (1/min, ABPM)	74±10	76±11	73±6	NS
Obezitás n (%)	23 (38)	19 (32)	19 (38)	NS
BMI (kg/m^2)	28,0±6,2	27,4 ±5,1	27,9±5,1	NS
Diszlipidémia n (%)	27 (45)	30 (50)	27 (54)	NS
CH anyagcserezavar n (%)	13 (22)	19 (32)	17 (34)	NS
Dohányzás n (%)	22 (37)	17 (28)	14 (28)	NS
eGFR (ml/min) #	70±37	72±35	108±19	<0.05
Terápia				
ACEI /ARB n (%)	46 (77)	50 (83)	31 (62)	NS
Ca-antagonista n (%) *	31 (52)	12 (20)	18 (36)	<0.05
Béta-blokkoló n (%)	21 (35)	16 (27)	19 (38)	NS
Alfa-receptor blokkoló n(%)	5(8)	3(5)	3(6)	NS
Centrális hatású gyógyszer (%)	2(3)	2(3)	3(6)	NS
Diuretikum n (%)	7(12)	5(8)	5(10)	NS
Statin n(%)	22(37)	21(35)	23(46)	NS

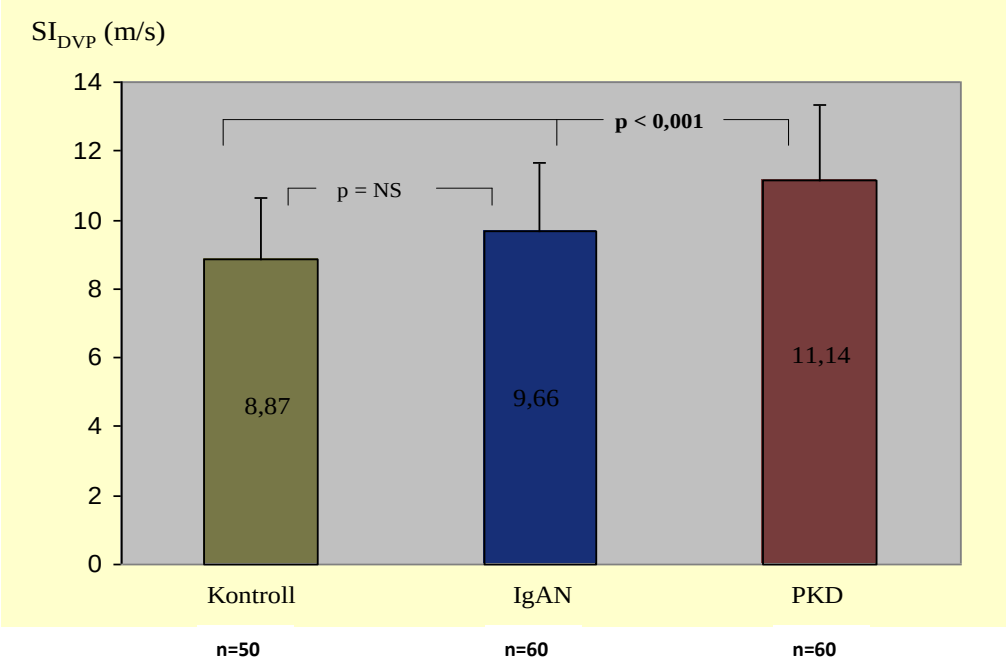
p < 0,05 PKD vs. IgAN és Kontroll csoport

# p < 0,05 PKD és IgAN csoport vs. Kontroll csoport

4. táblázat A PKD és IgAN betegek, valamint a kontrollok főbb klinikai paraméterei

SI_{DVP} összehasonlítása a CKD csoportokban és a kontrollokban

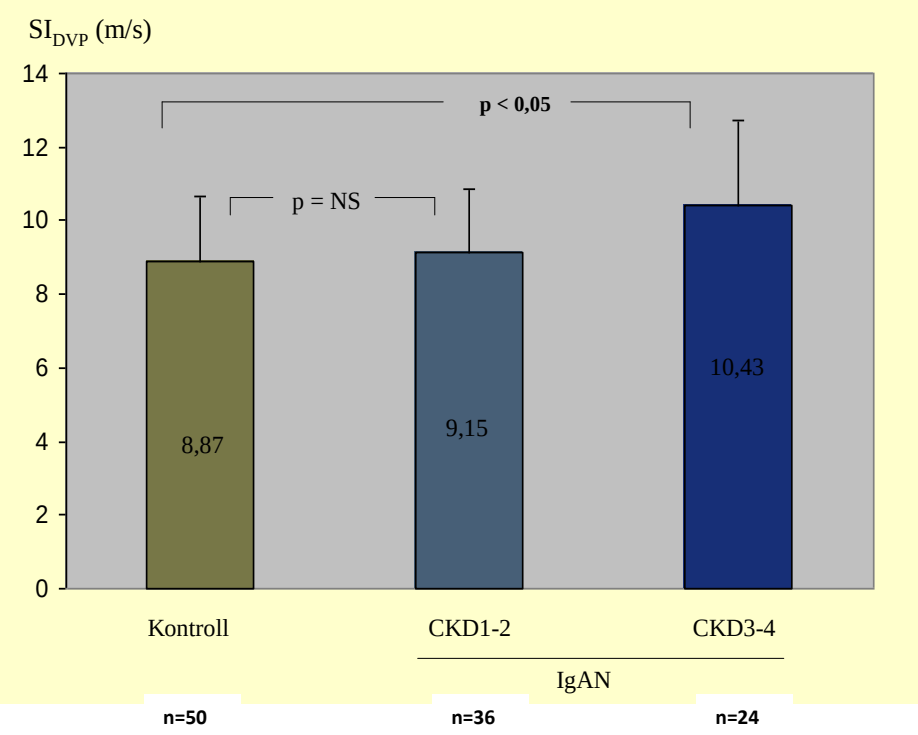
Az SI_{DVP} magasabb volt a teljes vesebeteg populációban (IgAN+PKD, n=120), mint a kontroll csoportban (10,39 m/s vs. 8,87 m/s, p = 0,008). A két vesebeteg csoportot szétválasztva a PKD-ban szenvedő betegek SI_{DVP} értéke (11,14 m/s) szignifikánsan magasabb volt, mint az IgAN-ban szenvedőké (9,66 m/s), ill. a kontroll csoporté (8,87 m/s), p < 0,001 mindkét relációban, ugyanakkor az IgAN és kontroll csoport SI_{DVP} értéke nem különbözött egymástól statisztikailag (**7. ábra**). Mivel az IgAN és PKD csoportokban a nemek aránya eltérő volt, megvizsgáltuk a férfiak és nők SI_{DVP} értékét a két csoportban, azonban az nem tért el egymástól sem az PKD-ban (11,19 m/s vs. 11,11 m/s), sem az IgAN-ban (9,57 m/s vs. 9,80 m/s) szenvedők esetében (P = NS mindkét relációban).



7. ábra. Az SI_{DVP} a kontroll csoportban, az IgAN, ill. a PKD csoportban

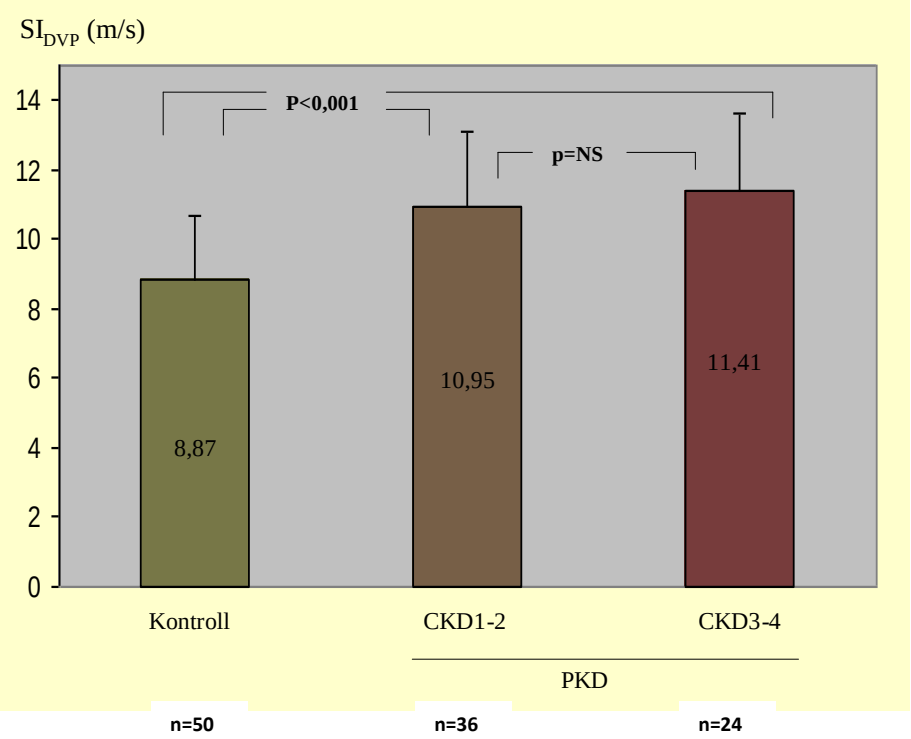
SI_{DVP} a vesefunkció függvényében az egyes vesebeteg csoportokban

A két vesebeteg csoport eGFR értéke nem különbözött. A vesefunkció súlyossága szerint alcsoportokat képezve mind a PKD, mind az IgAN csoportokban 24-24 főnek volt idült veseelégtelensége (CKD3-4 alcsoport), 36-36 fő pedig a CKD1-2 alcsoportba volt sorolható. Az IgAN-ban szenvedők közül a CKD3-4 stádiumúak SI_{DVP} értéke szignifikánsan magasabb volt, mint a kontrolloké (10,43 m/s vs. 8,87 m/s, $p < 0,05$), míg a CKD1-2 stádiumban az SI_{DVP} nem különbözött a kontrollokétól (9,15 m/s vs. 8,87 m/s, p = NS). IgAN-ban a CKD1-2 és CKD3-4 alcsoport stiffnesse nem különbözött statisztikailag (**8. ábra**).



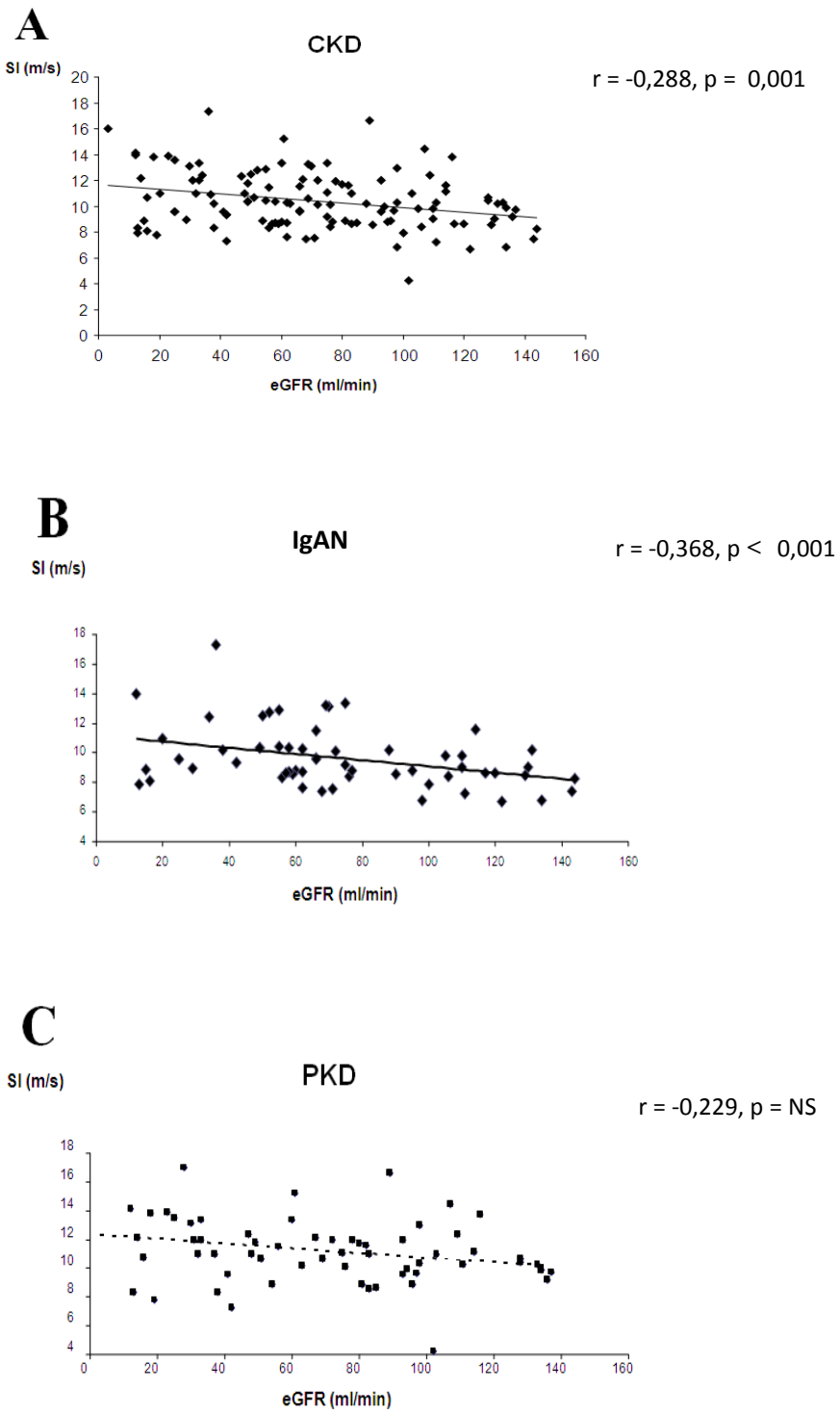
8. ábra. Az IgAN betegeket két csoportra osztva a CKD1-2 és a CKD3-4 csoport, valamint a kontroll csoport SI_{DVP} értékei összehasonlítva

PKD-ban szenvedők közül mind a CKD3-4, mind a CKD1-2 alcsoportok SI_{DVP} értéke szignifikánsan magasabb volt, mint a kontrolloké (11,41 m/s ill. 10,95 m/s vs. 8,87 m/s, $p < 0,001$ mindkét relációban, **9. ábra**).



9. ábra. A PKD betegeket két csoportra osztva a CKD1-2 és a CKD3-4 alcsoportok, valamint a kontroll csoport SI_{DVP} értékei összehasonlítva

Szignifikáns negatív korrelációt találtunk az SI_{DVP} és az eGFR között a teljes vesebeteg populáció (IgAN+PKD) tekintetében: $r = -0,288$, $p = 0,001$. Az IgAN csoport esetében is szignifikánsan negatív volt a korreláció: $r = -0,368$, $p < 0,001$, míg a PKD csoport esetében nem találtunk szignifikáns korrelációt: $r = - 0,229$, $p = NS$ (**10. A-C ábrák**).



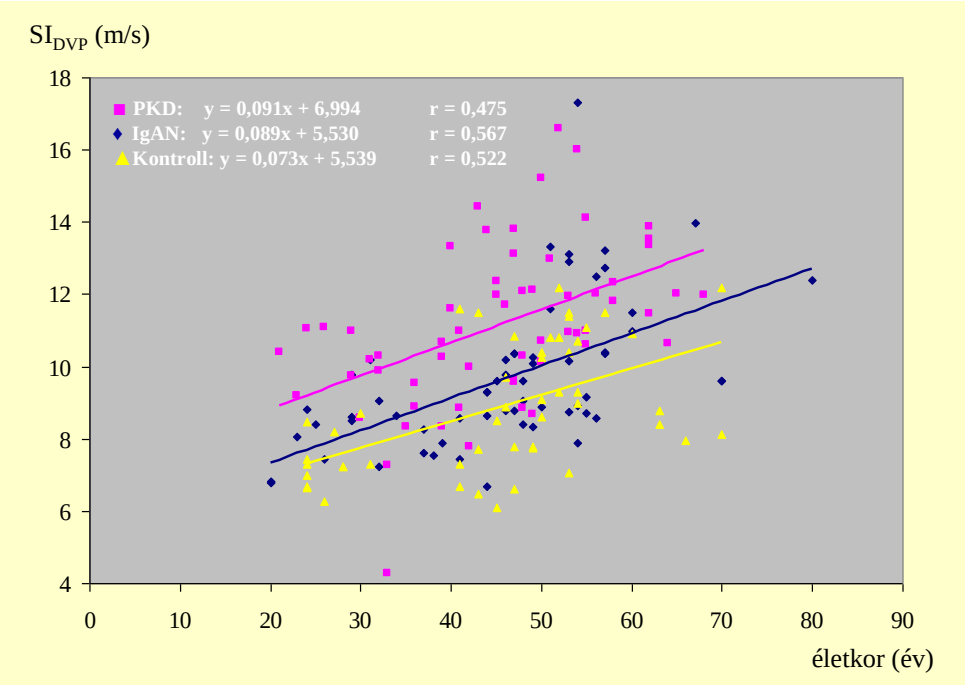
10. ábra. Korreláció az SI_{DVP} és a vesefunkció között: A: a teljes vesebeteg populációban (IgA+PKD); B: IgAN-ban; C: PKD-ban.

SI_{DVP} és rizikófaktorok összefüggése

Univariancia analízissel kerestük azokat a faktorokat (kor, nem, 24-órás szisztolés és diasztolés átlagvérnyomás, CH anyagcserezavar, diszlipidémia, obezitás, hiperurikémia, eGFR) a vizsgált összes vesebetegben (IgAN+PKD) melyek az SI_{DVP} értékét befolyásolhatták. Közülük a kor, 24 órás átlagvérnyomások, valamint az eGFR mutattak szignifikáns kapcsolatot az SI_{DVP}–vel. Multivariancia analízissel a kor és a 24-órás szisztolés átlagvérnyomás bizonyult önálló független SI_{DVP}-t befolyásoló tényezőnek.

Életkor és SI_{DVP}

Tekintettel a már korábban bebizonyosodott és általunk is tapasztalt SI_{DVP} és az életkor közötti szoros kapcsolatra, megvizsgáltuk az életkor emelkedésével történő stiffness változást az egyes csoportokban. Multinomial logit analízissel mind az IgAN-ban, mind a PKD-ban szenvedők esetében az életkor emelkedésével az SI_{DVP} jobban fokozódott, mint a kontroll csoportban: PKD vs. kontroll csoport: 0,091-0,073 > 0, béta: 0,814, 95% CI: 1,682-3,028, p < 0,001; IgAN vs. kontroll csoport: 0,089-0,073 > 0, béta: 0,313, 95% CI: 1,059-1,764, p < 0,05) (**11. ábra**).



11. ábra. A stiffness index változása az életkor előrehaladtával IgAN-ban, PKD-ban és a kontrollokban. Mindhárom csoportban az SI_{DVP} szorosan korrelál az életkorral, de a két vesebeteg csoportban az SI_{DVP} szignifikánsan meredekebben emelkedik.

4.1.3 Megbeszélés

Korábbi tanulmányok számos betegpopulációban (hipertóniában, diabéteszben, idült iszkémiás szívbetegségben és végstádiumú veseelégtelenségben) igazolták a fokozott artériás stiffness prognosztikai jelentőségét. Vizsgálataink elsősorban az artériás érfalmerevség rutinszerű, preszimptomatikus felmérésére irányultak, még nem urémizálódott homogén vesebeteg csoportokban, mint IgAN-ban és PKD-ben. Célunk volt e betegek közül kiszűrni azokat, akik kockázata fokozottnak ítélhető volt kardiovaszkuláris elváltozások irányában.

Ugyanakkor el kívántuk kerülni az urémia okozta faktorok artériás stiffnessre gyakorolt hatását, mint pl. a folyadéktúlterhelést, vagy a kálcium-foszfát anyagcsere zavarait.

Vizsgálatainkkal elsőként mutattuk ki két, etiológiailag homogén, nem urémizálódott vesebeteg csoportban, hogy az artériás érfalmerevség a betegség lefolyása során már akkor fokozott, amikor jelentős vesefunkció károsodás még nem mutatható ki. A 105 IgAN-ban szenvedő beteget vizsgálva csak a jó vesefunkciójú (eGFR > 90 ml/min) CKD1 stádiumú egyének stiffnesse volt hasonló a vesebetegségben nem szenvedőkéhez képest, a CKD2 betegek SI_{DVP} értéke magasabb volt, mint a kontroll betegeké, és a különbség az életkorra történt korrekció után is szignifikáns maradt. További progressziót igazoltunk a glomeruláris funkció fokozatos romlásával párhuzamosan (**2. ábra**). Eredményeink hasonlóak Wang és mtsai megfigyeléseihez, ők azonban más módszerrel – applanációs tonometriával – vizsgálták az érfalmerevséget, továbbá a vizsgált beteganyaguk a vesebetegség eredete szempontjából vegyes volt, krónikus glomerulonefritiszes betegeiknek az aránya kevesebb volt 20 %-nál[32]. Azon további vizsgálatok francia, egyesült királyságbeli, ill. holland populációi, melyek érfalmerevsége összefüggést mutatott a vesefunkcióval, kisebb létszámúak voltak, veseelégtelenségük jóval előrehaladottabbnak mutatkozott és a vesebetegség eredete sem volt megemlítve[31, 58, 59].

Betegeink vizsgálata ugyanakkor aláhúzza, hogy a stiffness fokozódásának két további meghatározó tényezője IgAN-ban az életkor, valamint a hipertónia. Multivariancia-analízissel vizsgálva ezen tényezők mutatkoztak olyan független változónak, melyek szoros kapcsolatban vannak az SI_{DVP}–vel. A hipertónia tekintetében fontosnak tűnik az, hogy a páciens vérnyomása kellően kontrollált-e. Ismert, hogy az IgAN progressziót nem csak a hipertónia megléte, hanem kezelésének hatékonysága is befolyásolhatja[60]. Nem meglepő, hogy vizsgálatunk azt bizonyította, hogy a rosszul beállított hipertónia fokozott érfalmerevséggel jár együtt. Ez a tény kiemeli a jó vérnyomáskontroll jelentőségét IgAN-ban.

Ismert az idült vesebetegség és a metabolikus szindróma kapcsolata[61], melyet hipertenzív és általános populációban egyaránt leírtak[33, 56]. Jelentős volt a metabolikus szindróma előfordulása beteganyagunkban (27,6%). Bár a komplett metabolikus szindrómás betegek SI_{DVP} értéke nem volt szignifikánsan magasabb, a metabolikus komponensek száma összefüggésbe volt hozható az érfalmerevség fokozódásával (**4. ábra**). Egyenként elemezve a főbb paramétereket azt találtuk, hogy a hipertónia és a zsíranyagcsere-zavar azok a tényezők, melyek szignifikáns kapcsolatban vannak a SI_{DVP} értékével, az elhízás, továbbá a CH anyagcserezavar kevésbé fontos szerepet játszanak külön-külön **(5. ábra).**

Az irodalom ugyanakkor nem képvisel egységes álláspontot az érfalmerevség és a vesefunkció összefüggésével kapcsolatban enyhe-mérsékelt veseelégtelenségben. Upadhyay és mtsai a Framingham Heart Study kohorsz keretében elvégzett keresztmetszeti vizsgálatukban nem találtak szignifikáns összefüggést az eGFR és a stiffness között a korra és nemre történt korrigálást követően, csak a microalbuminuria korrelált az érfalmerevséggel[30]. Az általuk vizsgált 2682 fős populáció 6,7 %-ának volt krónikusan beszűkült vesefunkciója (eGFR < 60 ml/min), ez kissé alacsonyabb a más felmérésekben tapasztalt 10 % körüli értéknél, ugyanakkor zömükben CKD3 stádiumú betegek voltak, 51 ml/min átlagos eGFR-rel. Multivariációs modelljükben ők a saját vizsgálatunkhoz hasonlóan a fő kardiovaszkuláris rizikófaktorokat (CH anyagcsere-zavar, hipertónia, BMI, lipidek, dohányzás, szívfrekvencia), valamint a gyógyszeres terápiát értékelték, és ugyancsak nem találták a vesefunkciót az artériás stiffness független meghatározó tényezőjének.

Vizsgálataink ugyanakkor arra is rávilágítottak, hogy különböző eredetű vesebetegségek eltérő hatást gyakorolhatnak az artériás érfalmerevségre. Tanulmányunkban 60 IgAN-ban és 60 PKD-ban szenvedő beteg stiffnessét hasonlítottuk össze kontrollokéval. A PKD csoport SI_{DVP} értéke sziginifikánsan magasabb volt, mint az IgAN csoporté. Igazoltuk az idült vesebetegek (IgAN + PKD) vesefunkciójának fokozott érfalmerevséggel való

korrelációját, mely összefüggés izoláltan az IgAN-ban szenvedő betegekre is igaz volt, ugyanakkor PKD-ban szenvedők esetében nem találtunk szoros kapcsolatot az artériás stiffness és a vesefunkció között. A kontrollokkal összehasonlítva a policisztás betegek érfalmerevsége már akkor jelentősen fokozott volt, amikor a vesefunkciójuk még megtartott volt (CKD1-2 stádium). IgAN-ban viszont krónikus veseelégtelenség (CKD3-4 stádium) kialakulására volt szükség a fokozott artériás stiffness kialakulásához, a CKD1-2 betegek SI_{DVP} értéke nem különbözött a kontrollokétól. PKD-ban szenvedők esetében tehát a merevebb artériák már korán, normális vesefunkció és fiatal kor mellett is megfigyelhetők voltak (**11. ábra**). Mindez megerősíti a Borresen és mtsai által leírtakat, akik fiatal policisztás betegeikben már fokozott érfalmerevségre utaló elváltozásokat észleltek[62]. Ecder és Schrier már megállapította, hogy policisztás vesebetegségben gyakran fordulnak elő kardiovaszkuláris elváltozások, mint pl. a szív diasztolés diszfunkciója, endotél diszfunkció, megnövekedett intima-média vastagság, koronária áramlási rezerv kapacitás csökkenés, vagy szívbillentyű-elváltozás; mindezek már fiatal korban észlelhetők, mielőtt még a vesefunckiójuk érdemben károsodna[63]. Az általunk elvégzett multinomiális logit analízis is azt mutatta, hogy már fiatalabb korban is fokozott a vesebetegek artériás stiffnesse, melynek progressziója az életkor emelkedésével kifejezettebb a vesebetegekben, mint a kontrollokban (**11. ábra**).

A korai kardiovaszkuláris elváltozások etiológiája policisztás vesebetegségben nem tisztázott. A betegség hátterében a policisztinek (PC1 és PC2) mutációja áll. A PC1 és PC2 membránfehérjék, melyek a szervezetben a primer ciliumokban helyezkednek el, így pl. a vese epitélsejtjein, de másutt is megtalálhatók, pl. a vaszkuláris simaizomsejteken. A sejt-differenciálódásban és intracelluláris kálcium-forgalom szabályozásában lehet szerepük. A gének mutációja a cilium genezis károsodása útján a sejt-differenciálódás zavarához, ezen keresztül a vesékben cisztaképződéshez vezethet[51]. Megfigyelték, hogy a RAAS már igen

korán aktiválódik PKD-ban felnőttekben és gyermekekben egyaránt, még a hipertónia és a veseelégtelenség kialakulását megelőzően[64-67]. Ennek egyik lehetséges magyarázata a ciszták növekedése által okozott lokális renális iszkémia[68]. Policisztás betegek műtét során eltávolított veséiben a juxtaglomeruláris apparátus renin termelő sejtjeinek hiperpláziáját figyelték meg, mely szintén a RAAS aktivitásának lehetséges kóroki szerepét vetíti elő[69].

Egyes szerzők véleménye szerint a RAAS aktivitásának nemcsak PKD-ban lehet kulcsszerepe[70]. ACE-inhibitor, ill. angiotenzin receptor blokkoló (ARB) terápia szignifikánsan javította az érfali rugalmasságot az átlagpopulációban, hipertóniában, és krónikusan dializáltakban[34]. Vizsgált vesebetegeink között is jelentős számban fordultak elő hipertóniások, és a legtöbbjük RAAS-gátló kezelésben is részesült (**4. táblázat**). Az IgAN-ban szenvedő betegeink szignifikánsan, a PKD-ban szenvedők tendenciaszerűen nagyobb számban részesültek RAAS-gátló kezelésben, mint a kontrollok (**2. és 4. táblázat**), ennek ellenére a terápia nem védte meg őket a stiffness fokozódásától. Talán a korai, még a hipertónia megjelenése előtt indított ACE-inhibitor, ARB kezelés – esetleg kombinálva aldoszteron antagonistával – az érfalmerevség lassabb progresszióját eredményezhetné.

Az artériás érfalmerevséget jelző PWV prognosztikai jelentősége számos betegségben ma már nem vitatható. Ugyanakkor továbbra is probléma, hogy nem választható szét egyértelműen a normális és a kóros érték. Ennek egyik oka az, hogy a PWV értéke az életkorral folyamatosan nő, a másik pedig, hogy a különböző vizsgálómódszerek bizonyos mértékig eltérően határozzák meg a PWV-t. A legtöbb prognosztikai értékkel bíró longitudinális vizsgálat carotis-femoralis pulzusgörbe rögzítésével történt, így ezt a módszert tekintik általában arany standardnak. Az általunk alkalmazott digitális pulzusvolumen mérésén alapuló módszert 1941-ben alkalmazták először; Dillon és Hertzmann már akkor eltérő pulzushullám görbét írtak le hipertóniás és arterioszklerotikus betegekben egészséges egyénekkel összehasonlítva[71]. Az SI_{DVP} elsősorban az aorta pulzushullám terjedési

sebességétől függő paraméter, és irodalmi adatok alapján kiválóan korrelál az egyéb módszerekkel meghatározott PWV-vel[56, 57, 72]. Alty és mtsai 461 szívbetegségtől mentes egyénen elvégzett összehasonlító vizsgálatukban az SI_{DVP} átlagos értékét valamivel alacsonyabbnak találták (9,4 m/s), mint a carotis-femoralis módszerrel mért 10,4 m/s-os PWV-t[55]. Módszerünk fő előnye az egyszerű kivitelezhetőség, jó reprodukálhatóság, nem igényel speciálisan képzett vizsgálókat, mint más módszerek, melyek esetében előrement érelmeszesedésben szenvedőkön pl. a femorális pulzus detektálása akadályokba ütközhet.

Vizsgálataink korlátai

Ritkán a DVP regisztrálása során is előfordulhatnak nehézségek: különösen idősekben jelenthet problémát a szisztolés és a visszaverődő hullám csúcsainak biztonságos elkülönítése, és ezzel az SI_{DVP} meghatározása. Vizsgálataink keresztmetszeti jellegűek voltak, ezért nem állíthatjuk teljes bizonyossággal, hogy a stiffness fokozódása és a vesebetegség típusa, ill. a vesefunkció romlása ok-okozati összefüggésben áll egymással. Mivel mind az IgAN, mind a PKD 20-30 éven át, vagy még tovább tartó, általában lassan progrediáló betegség, longitudinális adataink nincsenek. A betegek követése azonban jelenleg is zajlik, és terveink között szerepel a 10 éves követés elérése után újabb vizsgálatok végzése, és az adatok birtokában prognosztikai következtetések levonása a módszerünkkel. Mivel nem álltak rendelkezésre minden betegben GFR-re vonatkozó mért adatok, a glomeruláris vesefunkció meghatározása becsléssel történt a Cockroft-Gault formula segítségével. Végül a vizsgált populáció lélekszáma viszonylag kicsinynek mondható, ennek oka a homogén betegcsoportra való törekvésünk volt.

4.2 A szívfrekvencia-visszatérés jelentősége IgA-nefropátiában

4.2.1 Beteganyag és módszer

Keresztmetszeti tanulmányunkban 107 biopsziával igazolt IgAN-ban szenvedő beteget vizsgáltunk (71 férfi, 36 nő, átlagéletkoruk 45±11 év volt). A résztvevők között normális és enyhe-mérsékelt fokban csökkent glomeruláris funkciójú betegek egyaránt voltak (CKD1-4 stádium). Végstádiumú veseelégtelenségben szenvedőket, vagy vesepótló kezelésben részesülőket nem vontunk be a vizsgálatba. A vesefunkció meghatározására az eGFR-t alkalmaztuk, melyet a Cockroft-Gault képlet segítségével határoztunk meg. A stádiumbeosztás a korábban leírtaknak megfelelően történt[54]. A 107 beteget a vesefunkciójuk alapján osztottuk az egyes csoportokba: CKD1: n=46, CKD2: n=38, CKD3-4: n=23. A klasszikus kardiovaszkuláris rizikófakorokat is felmértük (hipertónia, CH anyagcserezavar, túlsúly, zsíranyagcsere-zavar), ezen vizsgálatok a 4.1.1.1. fejezetben leírtak szerint zajlottak. Valamennyi betegnél echocardiográfiás vizsgálat is történt, melynek során felmértük a bal kamra szisztolés funkcióját. M-módú vizsgálattal történt az ejekciós frakció (EF) meghatározása a Quinones-módszer szerint. Kizárási kritérium volt az ejekciós frakció 35 % alatti értéke.

Terheléses EKG kivitelezése

Valamennyi betegünknél frekvencia-limitált járószalagos ergometriát végeztünk (Marquette CENTRA készülék; Minnesota, USA). A célfrekvenciát 220-életkor (év) értéken határoztuk meg. Minden vizsgálat a délelőtti órákban történt. A betegek könnyű reggelit fogyaszthattak előtte. Megkértük őket, hogy a vizsgálatot megelőzően két órával ne

dohányozzanak, és ne fogyasszanak kávét. Szokásos reggel esedékes gyógyszereiket bevehették, kivéve a nitrát tartalmú gyógyszereket, valamint a béta-blokkolókat, melyeket a vizsgálat előtt 48 órára kihagyattunk. A vizsgálat során folyamatos 12 elvezetéses EKG monitorozás zajlott, továbbá percenként nyomtatott EKG felvétel történt, beleértve a teljes visszatérési, ill. megnyugvási periódust a terhelés csúcsától számítva legalább 10 percig. A terhelési kapacitást másodpercekben fejeztük ki, és a terhelés kezdetétől a megszakítás pillanatáig számoltuk. Folyamatosan monitoroztuk a betegek vérnyomását és szívfrekvenciáját is. A terhelés kezdetét megelőzően legalább kétperces bemelegítés zajlott lassú sétával (1,6 km/h sebességgel), majd a vizsgálatot a Bruce-protokoll szerint végeztük[73], 3 percenként emelve a terhelés sebességét és a járószalag meredekségét. A vizsgálatot az életkori maximális szívfrekvencia eléréséig végeztük, hacsak valamilyen egyéb megszakítási indikáció nem állt fenn (angina, súlyos kamrai ritmuszavar, frissen fellépő pitvarfibrilláció, 20 Hgmm-t meghaladó szisztolés vérnyomásesés, 3 mm-t elérő horizontális vagy descendáló ST depresszió, ill. bármilyen okból a beteg kérésére történő terminálás). A megszakítást követően a levezető fázisban a járószalag vízszintes állapotában 1,6 km/h sebességgel sétáltak a betegek. A szívfrekvencia visszatérést (heart rate recovery, HRR) a következőképpen számoltuk: a terhelés csúcsán észlelt szívfrekvencia értékéből kivontuk a megszakítást követő 60. másodpercben észleltet, és az értéket ütés/másodperc-ben határoztuk meg. Miokardiális iszkémia szempontjából pozitívnak tartottuk a vizsgálatot, amennyiben két összetartozó elvezetésben észleltünk 1 mm-t elérő, vagy azt meghaladó horizontális, vagy descendáló ST-depressziót legalább 1 percen keresztül, továbbá ha frissen megjelenő bal Tawara-szár block mutatkozott.

A vesebetegek kontrollját 29 olyan egyén képezte, akinek ismert vesebetegsége nem volt, és vesefunkciója normálisnak mutatkozott (eGFR ≥ 90 ml/min). Valamennyi kontroll

betegnél is megtörtént a fent részletezett járószalagos ergometria, a vizsgálat indikációja a terhelési kapacitás felmérése, ill. feltételezett koronáriabetegség volt.

A vizsgálatból történő kizárási kritérium volt a fentieken túlmenően: pitvarfibrilláció, gyakori szupraventrikuláris vagy ventrikuláris ektópiás aktivitás, bal Tawara-szár block a nyugalmi EKG-n, NYHA III-IV stádiumú szívelégtelenség, ill. pangásos tünetek a megelőző fizikális vizsgálat során, jelentős anémia (Hb: < 100 g/l), továbbá zajló akut infekció.

4.2.2 Statisztikai analízis

Minden eredmény kifejezése átlag ± standard deviáció értékben történt, hacsak nem jeleztük másképp. A csoportok klinikai paraméterei közötti viszonyt ANOVA segítségével vizsgáltuk. Pearson-féle Chi-négyzet próba ill. Fisher-féle teszt szolgált a nem paraméteres változók összehasonlításának alapjául. Korrelációanalízissel vizsgáltuk a vesefunkció és a HRR összefüggését. Uni- és multivariancia analízis történt a HRR-t függetlenül meghatározó változók azonosítása céljából. A $p<0,05$ értéket tartottunk szignifikánsnak. A statisztikai analízist SPSS 13.0 programcsomag segítségével végeztük.

4.2.3 Eredmények

A főbb klinikai paramétereket az **5. táblázatban** részleteztük.

	CKD1	CKD2	CKD 3-4	Kontroll
	n=46	n=38	n=23	n=29
Férfi n (%)	30 (65)	25 (66)	16 (70)	16 (55)
Kor (év) [a]	38±11	48±10	51±12	46±14
Terhelési kapacitás (s)	605±192	560±143	483±230	601±218
ISZB (pozitív ergometria) n (%)	7 (16)	8 (21)	4 (19)	3 (10)
Metabolikus szindróma (MetS)	11 (24)	11 (29)	7 (30)	6 (21)
MetS egyes elemei				
Hipertónia n (%) *	25 (56)	29 (78)	21 (91)	18 (62)
Szisztolés RR (Hgmm ABPM)	120±11	125±15	127±18	124±13
Szisztolés diurn. index (%)	10,8±6,9	9,8±7,3	8,5±4,9	6,6±5,2
Diasztolés RR (Hgmm ABPM)	72±9	75±8	76±8	74±10
Diasztolés diurn. index (%)	14,6±9,6	13,0±6,0	12,8±5,7	10,2±8,6
Pulzusnyomás (Hgmm)	48,2±6,8	50,0±9,1	51,2±14,7	50,1±7,0
Szívfrekvencia (ABPM)	74±9	70±9	74±11	73±8
Obezitás: BMI (kg/m2)	26,5±5,0	26,6±4,5	27,6±4,6	27,0±5,6
Diszlipidémia n (%) *	17 (37)	18 (47)	14 (61)	7 (24)
CH anyagcserezavar n (%)	11 (24)	12 (32)	7 (30)	6 (21)
Bal kamrai ejekciós frakció (%)	61,3±6,1	65,0±6,1	61,3±6,9	61,1±5,9
Dohányzás n (%)	6 (13)	6 (16)	5 (22)	4 (14)
Hemoglobin (g/l) [c]	14,3±1,4	13,6±1,4	12,6±1,8	14,2±1,4
eGFR (ml/min) [d]	116±18	74±9	39±17	102±18
Terápia				
ACEi /ARB n (%) *	32 (70)	34 (89)	21 (91)	12 (41)
Ca-antagonista n (%)*	5 (11)	14 (37)	8 (35)	8 (28)
Béta-blokkoló n (%)	10 (22)	9 (24)	10 (43)	8 (28)
Statin n (%) *	9 (20)	12 (32)	12 (52)	2 (7)

* $p < 0,05$ [a] $p<0,01$ CKD1 vs. CKD2 és CKD3-4 csoport

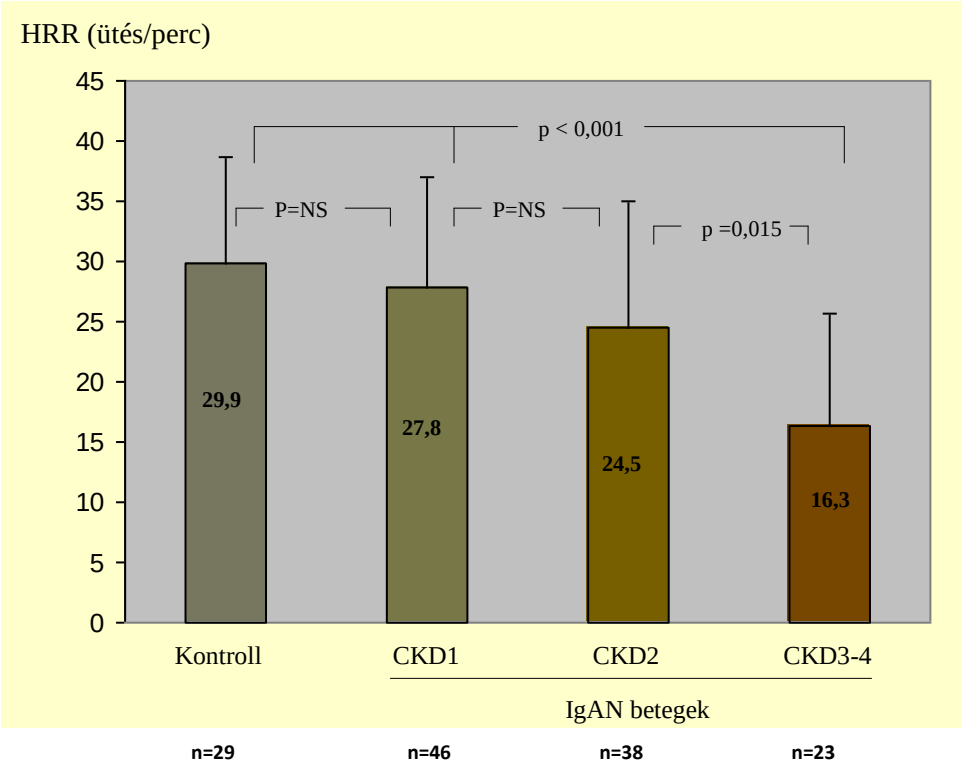
[b] $p<0,05$ CKD2 vs. összes többi csoport [c] $p<0,01$ CKD3-4 vs. CKD1 és kontroll csoport.

[d] $p<0,01$ az egyes csoportok között, kivéve CKD1 vs. kontroll csoport, ahol p=NS

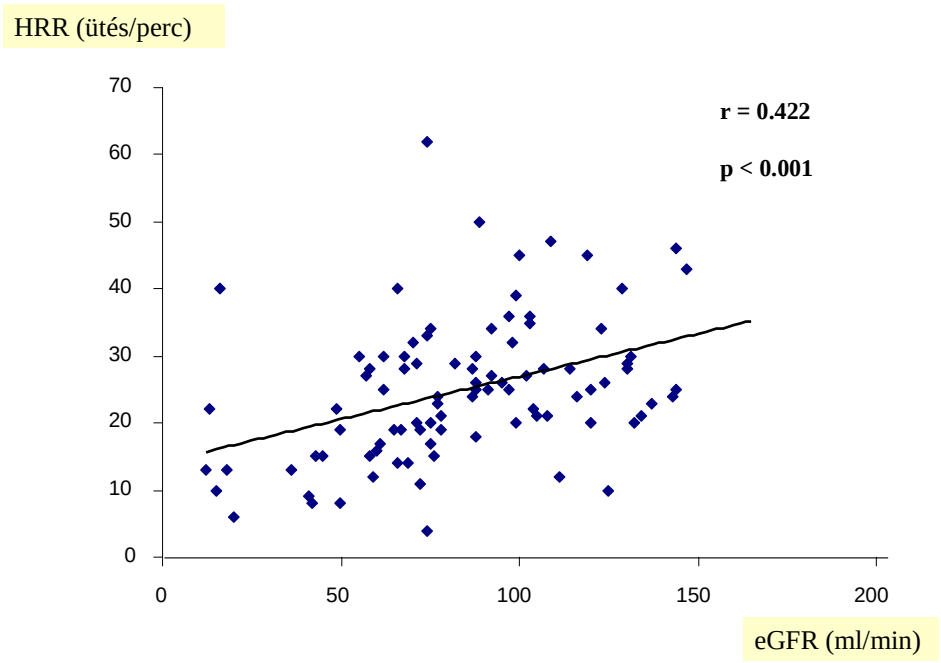
5. táblázat. A különböző vesefunkciójú IgAN csoportok és a kontrollok főbb klinkai adatai

A jó vesefunkciójú CKD1 csoport életkora a másik két vesebeteg csoporténál alacsonyabb volt, ugyanakkor nem találtunk különbséget a nemek arányában. Bár a hipertóniások aránya a vesefunkció romlásával fokozatosan nőtt, az ABPM-mel mért szisztolés és diasztolés értékek, diurnális indexek és a pulzusnyomás tekintetében nem volt szignifikáns különbség az egyes csoportok között. Valamennyi vizsgált csoportban az átlag vérnyomásérték alacsonyabb volt 130/80 Hgmm-nél; mindez kellő vérnyomáskontrollra utal. A koronáriabetegség előfordulása, szívfrekvencia és a terhelési kapacitás ugyancsak hasonló volt az egyes csoportokban. A CKD2 csoport bal kamrai ejekciós frakciója ugyan nagyobb volt a többi csoporténál, de az átlagértékek valamennyi csoportban a normál tartományba estek.

A CKD3-4 csoportban a HRR értéke (16,3 ütés/perc) szignifikánsan alacsonyabb volt a többi csoporténál (CKD2: 24,5 ütés/perc, $p = 0,015$; CKD1: 27,8 ütés/perc, $p < 0,001$; kontollok: 29,9 ütés/perc, $p < 0,001$, **12. ábra**). A kontroll csoport, a CKD1 és CKD2 csoportok HRR értéke statisztikailag nem különbözött egymástól. A teljes vesebeteg populációt vizsgálva szoros szignifikáns korrelációt mutatott a HRR értéke az eGFR-rel ($r = 0,422$; $p < 0,001$, **13. ábra**).



12. ábra. Az egy perces HRR érték a kontrollokban, ill. a különböző vesefunkciójú IgAN csoportokban.



13. ábra. A HRR és a vesefunkció közötti korreláció.

A 107 vesebetegből a WHO kritériumok alapján 29-nél (27%) lehetett igazolni metabolikus szindrómát. Az ő átlagos HRR értékük szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a nem metabolikus szindrómás betegeké (19,6±10,1 ütés/perc vs. 25,8±10,4 ütés/perc, p = 0,007). Uni- és multivariancia analízist végeztünk a HRR értékét lehetségesen befolyásoló összesen 23 paraméterrel, melyek a következők voltak: nem, életkor, koronáriabetegség, terhelési kapacitás, metabolikus szindróma, hipertónia, ABPM-mel mért szisztolés és diasztolés átlagvérnyomás, diurnális indexek és pulzusnyomás, szívfrekvencia, BMI, diszlipidémia, CH anyagcsere-zavar, bal kamrai ejekciós frakció, dohányzás, hemoglobin szint, eGFR, továbbá a gyógyszeres terápia (RAAS gátló, statin, béta-blokkoló, kálcium-antagonista). Azok a faktorok, melyek szignifikáns összefüggést mutattak a HRR értékével, a következők voltak: életkor, metabolikus szindróma, ABPM-mel mért szisztolés átlagvérnyomás, szisztolés

diurnális index és pulzusnyomás, BMI, diszlipidémia, CH anyagcserezavar, RAAS-gátló és statin terápia. Multivariancia analízis azonban e faktorok közül kizárólag az eGFR-t találta a HRR független meghatározó tényezőjének **(6. táblázat)**.

Változók	R^2	p	β	P
Kor	0,071	0,006	-0,023	0,827
MetS	0,080	0,004	-0,181	0,411
Szisztolés RR (ABPM)	0,074	0,006	0,061	0,707
Szisztolés diurn. index (ABPM)	0,049	0,027	0,114	0,252
Pulzusnyomás (ABPM)	0,054	0,021	-0,086	0,559
BMI	0,092	0,002	-0,177	0,109
Diszlipidémia	0,071	0,007	-0,110	0,264
CH anyagcserezavar	0,056	0,016	0,111	0,607
eGFR	0,138	<0,001	0,237	**0,031**
ACEi/ARB terápia	0,090	0,002	-0.156	0,129
Statin terápia	0,046	0,030	-0,064	0,523

6. táblázat. Multivariancia analízis. A HRR értékével univariancia analízis során összefüggést mutató változók vizsgálata.

4.2.4 Megbeszélés

Vizsgálatunk legfontosabb megállapítása, hogy szoros önálló összefüggés áll fenn a csökkenő HRR és a beszűkülő vesefunkció között egy homogén krónikus vesebeteg csoportban, IgAN-ban. Korábbi tanulmányok a HRR prognosztikus jelentőségét igazolták koronáriabetegségben és szívelégtelenségben[38, 41, 42]. Vizsgálatunkban azt találtuk, hogy a 60 ml/min eGFR alatti IgAN-ban szenvedő betegek HRR értéke szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a 60 ml/min felettieké. Azon túlmenően, hogy a HRR csökkenés szívbetegségben a teljes és kardiovaszkuláris mortalitás prognosztikai tényezője, az autonóm diszfunkció erősebb előrejelzője lehet a halálozásnak idült koronáriabetegségben, mint az ateroszklerotikus elváltozások anatómiai súlyossága[42, 43]. McManus és mtsai iszkémiás szívbeteg populációban vizsgálták a HRR és a vesefunkció közti összefüggést[74]. Azt találták, hogy a romló vesefunkciót jelző szérum cystatin C emelkedés lineárisan arányos volt a csökkenő terhelési kapacitással, továbbá a HRR értékével. Vizsgálatunk alapján hasonló megállapításra juthatunk egy idült glomeruláris vesebetegségben, IgAN-ban is.

A keringési rendszer autonóm funkciózavara a szimpatikus hiperaktivitás és a csökkent paraszimpatikus tónus eredménye egyaránt lehet. Számos adat bizonyítja a krónikus vesebetegségben fennálló szimpatikus túlműködést. Korábbi tanulmányok végstádiumú veseelégtelenségben, vesetranszplantációt követően, ill. még nem urémiás policisztás betegekben is igazolták a fokozott szimpatikus aktivitást[75-77]. Campese és mtsai patkányokon végzett kísérleteiből tudjuk, hogy krónikus veseelégtelenségben a veséből származó szimpatikus afferentáció szimpatikus hiperaktivitást és hipertóniát okoz[78]. Converse és mtsa igazolták, hogy a vesekárosodás szimpatikus aktivációt okoz[75]. Vizsgálataikban a végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegeknél kétoldali veseeltávolítást követően alacsonyabb vaszkuláris rezisztenciát mértek és a szimpatikus idegi aktivitás is csökkent.

Úgy tűnik, hogy a vesekárosodás önmagában jobban lehet felelős a szimpatikus túlműködésért krónikus veseelégtelenségben, mint maguk az urémiás toxinok. Hausberg és mtsai nem találtak különbséget a kiváló graft funkcióval bíró veseátültetettek és az urémiás dializált betegek között a szimpatikus aktivitás tekintetében[77].

Vizsgálatunk arra utal, hogy csökkent vesefunkciójú (CKD3-4 stádiumú) IgAN–ban szenvedő betegeinkben szimpatikus hiperaktivitás áll fent. Eredményeink alapján a klasszikus kardiovaszkuláris rizikófaktorok, mint pl. a hipertónia, az aktuális vérnyomás, a CH és zsíranyagcsere-zavar, az életkor, az obezitás, ill. maga a metabolikus szindróma mind összefüggenek a szimpatikus aktivitással; metabolikus szindrómás IgAN-ban szenvedő betegeink HRR értéke alacsonyabb volt, mint azoké, akiknek nem volt metabolikus szindrómájuk. Hasonló eredményre jutottak Spies és mtsai, akik a metabolikus tünetegyüttes, terhelési tolerancia és HRR összefüggését vizsgálták koronáriabetegeken[79]. A metabolikus szindróma megjelenése gyorsabb HRR csökkenést idézett elő Kizilbash és mtsai követéses vizsgálatában[80]. Mindazonáltal vesebetegeinkben nem tudtuk a metabolikus szindróma független összefüggését igazolni a HRR értékével, kizárólag a vesefunkció romlása volt szignifikáns kapcsolatban a szimpatikus aktivitás fokozódásával. Lehetséges, hogy modellünkben a veseelégtelenség módosító hatása eredményezte mindezt. Ugyanakkor eredményeink arra utalnak, hogy a csökkent eGFR szorosabb összefüggést mutat a szimpatikus hiperaktivitással IgAN-ban szenvedő betegekben, mint a diabétesz, hipertónia, vagy egyéb klasszikus rizikófaktorok.

Felmerül a kérdés, hogy vajon lehet-e befolyásolni a szimpatikus aktivitást krónikus vesebetegségben. Teoretikusan a RAAS gátló gyógyszerektől és a béta-adrenoceptor blokkolóktól várhatunk ilyen terápiás hatást. Klein és mtsai enalapril és losartan kezelés hatására csökkenő szimpatikus aktivitásról számoltak be krónikus vesebetegeikben[81]. Penne és mtsai ugyanakkor átlagosan 78 hónapig követtek hipertóniás krónikus veseelégtelenségben

szenvedőket, akik ACEi vagy ARB terápiában részesültek[82]. A kezelés ellenére is a magasabb szimpatikus aktivitás kedvezőtlenül befolyásolta a halálozás és a kardiovaszkuláris események előfordulását. A béta-receptor blokkolók széles körben használatosak hipertóniában és szívelégtelenségben. Krónikus vesebetegségben a vazodilatátor hatással is rendelkező carvedilol, ill. nebivolol kedvezőbb hatást gyakorol a renális hemodinamikára, és a GFR csökkenésére, ezért preferálandók a hagyományos szerekkel (metoprolol, atenolol) szemben[83]. Új ígéretes lehetőségnek tűnik rezisztens hipertóniában a renális szimpatikus denerváció katéterablációs módszerrel[84].

A vizsgálat korlátai

A járószalagos ergometria egy egyszerű, széles körben alkalmazható módszer a HRR mérésére, azonban a frekvencia-visszatérés időtartama nem egységes az irodalomban, és a „cool-down" periódus is protokollonként eltérő lehet (pl. lassú séta, vagy azonnali lefekvés, stb.). Vizsgálatunkban a talán leggyakrabban alkalmazott 1 perces HRR-t határoztuk meg, ennek sincs azonban nemzetközileg elfogadott normál értéke. A koronáriabetegség diagnózisát túlnyomórészt a klinikai tünetek, ill. noninvazív vizsgálatok alapján állítottuk fel, ugyanis ezeknek a betegeknek csak kisebb hányadában történt koronarográfia. Nem igazolódott szignifikáns összefüggés a terhelési kapacitás, a koronáriabetegség megléte és a HRR között IgAN-ban szenvedő betegeink esetében, mindezt a viszonylag kis esetszám mellett az egyes csoportokban a terhelési kapacitás értékének meglehetősen nagy szórása is okozhatta. Mivel vizsgálatunk keresztmetszeti jellegű volt, ezért a csökkent HRR érték prognosztikai jelentőségére vonatkozóan nem vonható le következtetés a vizsgált populációnkban, továbbá a RAAS-gátló, ill. egyéb gyógyszeres terápia esetleges protektív

hatása sem értékelhető. Bár csak IgAN-ban szenvedő betegeket vizsgáltunk, a homogén betegcsoport megállapításaink erejét növelheti.

Tanulmányunk alapján megállapíthatjuk, hogy a beszűkült vesefunkció szoros független kockázati tényezője a csökkent szívfrekvencia-visszatérésnek, mely utóbbi egyaránt markere és prognosztikai tényezője a kardiovaszkuláris morbiditásnak és mortalitásnak. Követéses vizsgálatok tisztázhatják az ok-okozati viszonyt krónikus vesebetegségben. További kutatások hivatottak megtalálni azokat a gyógyszeres és eszközös beavatkozásokat, melyek csökkenthetik a kardiovaszkuláris kockázatot idült vesebetegségben.

5 Összefoglalás

5.1. A dolgozat főbb megállapításai

1. IgA-nefropátiában a vesefunkció beszűkülése korrelál a stiffness index által jellemzett artériás érfalmerevség fokozódásával. A metabolikus tünetegyüttes krónikus vesebetegségben az érfalmerevség fokozódásával jár.

2. Eltérő etiopatogenezisű vesebetegségek esetében azonos glomeruláris vesefunkció romlás eltérő mértékű érfalkárosodással járhat. Policisztás vesebetegségben hamarabb alakul ki fokozott artériás érfalmerevség, mint IgA-nefropátiában.

3. Krónikus IgA-nefropátiában már a vesefunkció mérsékelt beszűkülése is a szimpatikus tónus fokozódásával jár együtt, függetlenül egyéb kardiovaszkuláris rizikófaktoroktól.

5.2. Konklúziók, a jövő feladatai

Az utóbbi évek klinikai kutatásai alapján egyértelművé vált, hogy a vese és a szív-érrendszer bonyolult integrációja az emberi szervezet hemodinamikáját, a volumen- és elektrolit-háztartását együttesen szabályozza. Egymásra hatásuk eredményeképpen mind a szív- és érrendszeri betegségek, mind a vesebetegségek kimenetelét a másik szervrendszer állapota döntő mértékben befolyásolja. A hosszútávú prognózis meghatározásában újabban olyan úgynevezett nem tradicionális rizikófaktorok is segíthetnek, melyek egyben szubklinikus célszervkárosodásként is definiálhatók, mint pl. az artériás érfalmerevség, vagy az autonóm idegrendszer állapota, a szimpatikus túlsúly mértéke.

Vizsgálataink újabb adatokat szolgáltattak egyes idült homogén jellegű vesebetegségekben a kardiovaszkuláris elváltozások jelentőségéről. Aláhúztuk, hogy krónikus vesebetegségekben már kezdeti, akár tünetmentes stádiumban is kimutathatók a szív-érrendszer elváltozásai, melyeknek prognosztikai jelentőségük lehet. Mindezek alapján fontosnak tartjuk krónikus vesebetegségben a kardiovaszkuláris rizikófaktorok, valamint a kialakult szív- és érrendszeri betegségek korai felmérését és kezelését, mely egyben egy általános vesevédő stratégia részét is képezi.

Vesebetegeink részletes kardiovaszkuláris státuszát csaknem 10 éve követjük. Ezen adatok alapján a közeljövőben fogjuk vesebetegeinkben a régi és nem-tradicionális rizikófaktorok és szubklinikus célszervkárosodás prognosztikai jelentőségét megbecsülni, részben a vesebetegség, részben a kardiovaszkuláris elváltozások szempontjából. Megfigyeléseink egy egyénre szabott terápiás stratégia meghatározását segíthetik elő.

6. Köszönetnyilvánítás

A dolgozat alapjául szolgáló közlemények a TÁMOP 422B tudományos műhelyek támogatása pályázat segítségével a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Doktori Iskolájának (vezető: Prof. Dr. Komoly Sámuel, nefrológiai programvezető Prof. dr. Wittmann István, témavezető: Prof. Dr. Nagy Judit) keretén belül készültek.

Külön köszönettel tartozom Prof. Dr. Nagy Juditnak, akinek értékes tanácsai, útmutatásai nélkül ez a dolgozat nem készülhetett volna el.

Köszönöm Prof. Dr. Wittmann Istvánnak minden segítségét, mellyel munkámat támogatta.

A PTE ÁOK. II. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum minden munkatársának köszönöm segítő közreműködését, különösen Dr. Sági Balázsnak, Dr. Vas Tibornak, valamint Dr. Kovács Tibornak, akik munkájukkal a vizsgálatok elvégzésében tevékeny szerepet játszottak, tanácsaikkal pedig munkámat segítették.

7 Irodalomjegyzék

1. Berl T, Henrich W. Kidney-heart interactions: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;1:8-18
2. Go AS, Chertow GM, Fan DJ, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *New England Journal of Medicine*. 2004;351:1296-1305
3. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Archives of Internal Medicine*. 2004;164:659-663
4. Farkas K, Kolossváry E, Járai Z, Kiss I. A tünetmentes érbetegség felismerése: Az ÉRV program és ÉRV regiszter új eredményei. *Hypertonia és Nephrologia.* 2010;14:149-152
5. Ronco C, McCullough PA, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, Bellomo R, Berl T, Bobek I, Cruz DN, Daliento L, Davenport A, Haapio M, Hillege H, House A, Katz NM, Maisel A, Mankad S, Zanco P, Mebazaa A, Palazzuoli A, Ronco F, Shaw A, Sheinfeld G, Soni S, Vescovo G, Zamperetti N, Ponikowski P, Acute Dialysis Quality I. Cardiorenal syndromes: An executive summary from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). In: Ronco C, Bellomo R, McCullough PA, eds. *Cardiorenal Syndromes in Critical Care*. 2010:54-67.
6. Ponikowski P, Ronco C, Anker SD. Cardiorenal syndromes - recommendations from clinical practice guidelines: The cardiologist's view. *Cardiorenal Syndromes in Critical Care*. 2010;165:145-152
7. Ronco C. Cardiorenal syndromes: Definition and classification. *Fluid Overload: Diagnosis and Management*. 2010;164:33-38
8. Figueras J, Stein L, Diez V, Weil MH, Shubin H. Relationship between pulmonary hemodynamics and arterial pH and carbon-dioxide tension in critically ill patients. *Chest*. 1976;70:466-472
9. Gandhi SK, Powers JC, Nomeir A, Fowle K, Kitzman DW, Rankin KM, Little WC. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2001;344:17-22
10. Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S, Arabi Y, Dodek P, Wood G, Ellis P, Guzman J, Marshall J, Parrillo JE, Skrobik Y, Kumar A, Cooperative Antimicrobial T. Acute kidney injury in septic shock: Clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Medicine*. 2009;35:871-881
11. McCullough PA. Cardiovascular disease in chronic kidney disease from a cardiologist's perspective. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2004;13:591-600
12. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 1998;32:S112-S119
13. Johnson DW, Craven AM, Isbel NM. Modification of cardiovascular risk in hemodialysis patients: An evidence-based review. *Hemodial Int*. 2007;11:1-14
14. Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005;16:2134-2140
15. Ryu S, Chang Y, Woo HY, Lee KB, Kim SG, Kim DI, Kim WS, Suh BS, Jeong C, Yoon K. Time-dependent association between metabolic syndrome and risk of CKD in korean men without hypertension or diabetes. *American Journal of Kidney Diseases*. 2009;53:59-69
16. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: Impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2003;18:1731-1740

17. Zoungas S, Asmar RP. Arterial stiffness and cardiovascular outcome. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2007;34:647-651
18. Townsend RR, Wimmer NJ, Chirinos JA, Parsa A, Weir M, Perumal K, Lash JP, Chen J, Steigerwalt SP, Flack J, Go AS, Rafey M, Rahman M, Sheridan A, Gadegbeku CA, Robinson NA, Joffe M. Aortic PWV in chronic kidney disease: A CRIC ancillary study. *American Journal of Hypertension*. 2010;23:282-289
19. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37:1236-1241
20. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, Boutouyrie P. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke*. 2003;34:1203-1206
21. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance - an integrated index of vascular function? *Circulation*. 2002;106:2085-2090
22. Hansen TW, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*. 2006;113:664-670
23. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F. Arteriosclerosis, vascular calcifications and cardiovascular disease in uremia. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2005;14:525-531
24. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation*. 2001;103:987-992
25. Sollinger D, Mohaupt MG, Wilhelm A, Uehlinger D, Frey FJ, Eisenberger U. Arterial stiffness assessed by digital volume pulse correlates with comorbidity in patients with ESRD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2006;48:456-463
26. Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJA. Arterial stiffness in renal patients: An update. *American Journal of Kidney Diseases*. 2005;45:965-977
27. Othmane TE, Nemcsik J, Fekete BC, Deak G, Egresits J, Fodor E, Logan AG, Nemeth ZK, Jarai Z, Szabo T, Szathmari M, Kiss I, Tisler A. Arterial stiffness in hemodialysis: Which parameter to measure to predict cardiovascular mortality? *Kidney & Blood Pressure Research*. 2009;32:250-257
28. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999;99:2434-2439
29. Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, London GM. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2002;39:735-738
30. Upadhyay A, Hwang SJ, Mitchell GF, Vasan RS, Vita JA, Stantchev PI, Meigs JB, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Fox CS. Arterial stiffness in mild-to-moderate CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;20:2044-2053
31. Briet M, Bozec E, Laurent S, Fassot C, London GM, Jacquot C, Froissart M, Houillier P, Boutouyrie P. Arterial stiffness and enlargement in mild-to-moderate chronic kidney disease. *Kidney International*. 2006;69:350-357
32. Wang MC, Tsai WC, Chen JY, Huang JJ. Stepwise increase in arterial stiffness corresponding with the stages of chronic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 2005;45:494-501
33. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Pannier B. Arterial stiffness: Pathophysiology and clinical impact. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2004;26:689-699
34. Gusbeth-Tatomir P, Covic A. Causes and consequences of increased arterial stiffness in chronic kidney disease patients. *Kidney & Blood Pressure Research*. 2007;30:97-107
35. Myers J, Froelicher V. Exercise capacity and mortality - reply. *New England Journal of Medicine*. 2002;347:289-289

36. Jouven X, Zureik M, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P. Long-term outcome in asymptomatic men with exercise-induced premature ventricular depolarizations. *New England Journal of Medicine*. 2000;343:826-833
37. Arai Y, Saul JP, Albrecht P, Hartley LH, Lilly LS, Cohen RJ, Colucci WS. Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *American Journal of Physiology*. 1989;256:H132-H141
38. Imai K, Sato H, Hori M, Kusuoka H, Ozaki H, Yokoyama H, Takeda H, Inoue M, Kamada T. Vagally mediated heart-rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart-failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994;24:1529-1535
39. Buchheit M, Gindre C. Cardiac parasympathetic regulation: Respective associations with cardiorespiratory fitness and training load. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2006;291:H451-H458
40. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *New England Journal of Medicine*. 1999;341:1351-1357
41. Watanabe J, Thamilarasan M, Blackstone EH, Thomas JD, Lauer MS. Heart rate recovery immediately after treadmill exercise and left ventricular systolic dysfunction as predictors of mortality - the case of stress echocardiography. *Circulation*. 2001;104:1911-1916
42. Vivekananthan DP, Blackstone EH, Pothier CE, Lauer MS. Heart rate recovery after exercise is a predictor of mortality, independent of the angiographic severity of coronary disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42:831-838
43. Chen MS, Blackstone EH, Pothier CE, Lauer MS. Heart rate recovery and impact of myocardial revascularization on long-term mortality. *Circulation*. 2004;110:2851-2857
44. Jouven X, Empana JP, Ducimetiere P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death - reply. *New England Journal of Medicine*. 2005;353:734-735
45. Lipinski MJ, Vetrovec GW, Gorelik D, Froelicher VF. The importance of heart rate recovery in patients with heart failure or left ventricular systolic dysfunction. *Journal of Cardiac Failure*. 2005;11:624-630
46. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, Bleyer AJ, Manolio TA, Tracy RP, Furberg CD, Psaty BM. Cardiovascular disease risk status in elderly persons with renal insufficiency. *Kidney International*. 2002;62:997-1004
47. Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lameire N, Grp EUW. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005;20:1048-1056
48. Floege J, Feehally J. IgA nephropathy: Recent developments. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2000;11:2395-2403
49. Syrjanen J, Mustonen J, Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2000;15:34-42
50. Myllymaki J, Syrjanen J, Helin H, Pasternack A, Kattainen A, Mustonen J. Vascular diseases and their risk factors in IgA nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006;21:1876-1882
51. Y P. Diagnosis and screening of autosomal dominant polycystic kidney disease. 2010;17:140-152
52. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a who consultation. *Diabet Med*. 1998;15:539-553
53. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41
54. Stevenson KB, Hannah EL, Lowder CA, Adcox MJ, Davidson RL, Mallea MC, Narasimhan N, Wagnild JP. Epidemiology of hemodialysis vascular access infections from longitudinal

infection surveillance data: Predicting the impact of NKF-DOQI clinical practice guidelines for vascular access. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002;39:549-555
55. Alty SR, Angarita-Jaimes N, Millasseau SC, Chowienczyk PJ. Predicting arterial stiffness from the digital volume pulse waveform. *Ieee Transactions on Biomedical Engineering*. 2007;54:2268-2275
56. Chowienczyk PJ, Kelly RP, MacCallum H, Millasseau SC, Andersson TLG, Gosling RG, Ritter JM, Anggard EE. Photoplethysmographic assessment of pulse wave reflection - blunted response to endothelium-dependent beta(2)-adrenergic vasodilation in type II diabetes mellitus. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;34:2007-2014
57. Millasseau SC, Kelly RP, Ritter JM, Chowienczyk PJ. The vascular impact of aging and vasoactive drugs: Comparison of two digital volume pulse measurements. *American Journal of Hypertension*. 2003;16:467-472
58. Lacy P, Carr SJ, O'Brien D, Fentum B, Williams B, Paul SK, Robinson TG. Reduced glomerular filtration rate in pre-dialysis non-diabetic chronic kidney disease patients is associated with impaired baroreceptor sensitivity and reduced vascular compliance. *Clinical Science*. 2006;110:101-108
59. Konings C, Dammers R, Rensma PL, Kooman JP, Hoeks APG, Kornet L, Gladziwa U, van der Sande FM, Leunissen KML. Arterial wall properties in patients with renal failure. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002;39:1206-1212
60. Nagy J, Kovacs T, Wittmann I. Renal protection in IgA nephropathy requires strict blood pressure control. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005;20:1533-1539
61. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C, Conference P. Definition of metabolic syndrome - report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109:433-438
62. Borresen ML, Wang D, Strandgaard S. Pulse wave reflection is amplified in normotensive patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease and normal renal function. *American Journal of Nephrology*. 2007;27:240-246
63. Ecder T, Schrier RW. Cardiovascular abnormalities in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*. 2009;5:221-228
64. Gabow PA, Chapman AB, Johnson AM, Tangel DJ, Duley IT, Kaehny WD, Mancojohnson M, Schrier RW. Renal structure and hypertension in autosomal dominant polycystic kidney-disease. *Kidney International*. 1990;38:1177-1180
65. Fick GM, Duley IT, Johnson AM, Strain JD, Mancojohnson ML, Gabow PA. The spectrum of autosomal-dominant polycystic kidney-disease in children. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1994;4:1654-1660
66. Harrap SB, Davies DL, Macnicol AM, Dominiczak AF, Fraser R, Wright AF, Watson ML, Briggs JD. Renal, cardiovascular and hormonal characteristics of young-adults with autosomal dominant polycystic kidney-disease. *Kidney International*. 1991;40:501-508
67. Barrett BJ, Foley R, Morgan J, Hefferton D, Parfrey P. Differences in hormonal and renal vascular-responses between normotensive patients with autosomal-dominant polycystic kidney-disease and unaffected family members. *Kidney International*. 1994;46:1118-1123
68. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*. 2007;369:1287-1301
69. Graham PC, Lindop GB. The anatomy of the renin-secreting cell in adult polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 1988;33:1084-1090
70. Mahmud A. Arterial stiffness and the renin-anglotensin-aldosterone system. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2004;5:102-108
71. Dillon JB, Hertzmann A. The form of the volume pulse in the finger pad in health, arteriosclerosis and hypertension. 1941;21:172-190
72. Millasseau SC, Kelly RP, Ritter JM, Chowienczyk PJ. Determination of age-related increases in large artery stiffness by digital pulse contour analysis. *Clinical Science*. 2002;103:371-377

73. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, Mark DB, McCallister BD, Mooss AN, O'Reilly MG, Winters WL, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: Summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee to update the 1997 exercise testing guidelines). *Circulation*. 2002;106:1883-1892
74. McManus D, Shlipak M, Ix JH, Ali S, Whooley MA. Association of cystatin c with poor exercise capacity and heart rate recovery: Data from the Heart and Soul study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2007;49:365-372
75. Converse RL, Jacobsen TN, Toto RD, Jost CMT, Cosentino F, Fouadtarazi F, Victor RG. Sympathetic overactivity in patients with chronic-renal-failure. *New England Journal of Medicine*. 1992;327:1912-1918
76. Klein I, Ligtenberg G, Oey PL, Koomans HA, Blankestijn PJ. Sympathetic activity is increased in polycystic kidney disease and is associated with hypertension. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2001;12:2427-2433
77. Hausberg M, Kosch M, Harmelink P, Barenbrock M, Hohage H, Kisters K, Dietl KH, Rahn KH. Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation*. 2002;106:1974-1979
78. Campese VM, Kogosov E. Renal afferent denervation prevents hypertension in rats with chronic-renal-failure. *Hypertension*. 1995;25:878-882
79. Spies C, Otte C, Kanaya A, Pipkin SS, Schiller NB, Whooley MA. Association of metabolic syndrome with exercise capacity and heart rate recovery in patients with coronary heart disease in the Heart and Soul study. *American Journal of Cardiology*. 2005;95:1175-1179
80. Ali Kizilbash M, Carnethon MR, Chan CL, Jacobs DR, Sidney S, Liu K. The temporal relationship between heart rate recovery immediately after exercise and the metabolic syndrome: The CARDIA study. *European Heart Journal*. 2006;27:1592-1596
81. Klein I, Ligtenberg G, Oey PL, Koomans HA, Blankestijn PJ. Enalapril and losartan reduce sympathetic hyperactivity in patients with chronic renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003;14:425-430
82. Penne EL, Neumann J, Klein IH, Oey PL, Bots ML, Blankestijn PJ. Sympathetic hyperactivity and clinical outcome in chronic kidney disease patients during standard treatment. *Journal of Nephrology*. 2009;22:208-215
83. Hart PD, Bakris GL. Should beta-blockers be used to control hypertension in people with chronic kidney disease? *Seminars in Nephrology*. 2007;27:555-564
84. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, Walton A, Sievert H, Thambar S, Abraham WT, Esler M. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: A multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009;373:1275-1281

8 A szerző publikációinak jegyzéke

1) **Késői I.,** Goják I., Enyezdi J. és Deák G.: Többszörös jobb szívfél thrombussal szövődött arrhythmogen jobb kamrai cardiomyopathia. Orv. Hetil. 1997;138:3185-88.

2) Wittmann I., Wagner Z., Wagner L., Mazák I., **Késői I.,** Molnár G. és Nagy J.: A diabéteszes nephropathia jelentősége és korszerű kezelése – a genetikai kutatásoktól a betegágyig. Háziorvos Továbbképző Szemle. 2002;(6):291-292.

3) Nagy Judit, **Késői István,** Kovács Tibor, Wittmann István: A felnőttkori krónikus vesebetegség korai felismerése és hatákony gondozása. Hippocrates 2005;VII/3:178-181.

4) Vágási Katalin, Degrell Péter, **Késői István,** Kovács Tibor, Pintér István, Molnár Béla, Cseh Judit, Nagy Judit, Wittmann István: Növényi kivonat okozta akut veseelégtelenség. Orv Hetil 2007;148(9):421-424.

5) Nagy Judit, **Késői István,** Wittmann István, Kovács Tibor: A hyperurikaemia, mint kardiovaszkuláris rizikótényező és kezelési lehetőségei. Metabolizmus 2007;5(1):10-14.

6) **Késői István,** Sági Balázs, Vas Tibor, Kovács Tibor, Wittmann István, Nagy Judit: Korai artériás érfalmerevség krónikus IgA nephropathiában – a metabolicus paraméterek szerepe. Hypertonia és Nephrologia 2007;11(2):77-84.

7) Nagy Judit, Kovács Tibor, Vas Tibor, Balázs Endre, **Késői István,** Pintér István, Sági Balázs, Wittmann István: Metabolikus szindróma és a vesék. Hypertonia és Nephrologia 2008;12(5):173-177.

8) Vas Tibor, Degrell Péter, Pintér István, **Késői István**, Kovács Tibor, Nagy Judit: Focalis segmentalis glomerulosclerosis. Orv Hetil 2008;149:243-8.

9) **Késői I,** Sági B, Vas T, Kovács T, Wittmann I, Nagy J: Heart rate recovery after exercise is associated with renal function in patients with a homogenous chronic renal disease. Nephrol Dial Transplant. 2010 Feb;25(2):509-13. **IF: 3,657.**

10) **Késői I,** Sági B, Tóth I. O., Vas T, Fazekas A, Kovács T, Pintér T, Wittmann I, Nagy J.: Different Effect of IgA Nephropathy and Polycystic Kidney Disease on Arterial Stiffness. Kidney Blood Press Res. 2011;34:158-166. **IF: 1,714.**

11) **Késői István,** Sági Balázs, Vas Tibor, Pintér Tünde, Kovács Tibor, Wittmann István, Nagy Judit: Cardiorenalis szindrómák. Orv Hetil 2011;152:1520-1527.

12) Vas Tibor, Kovács Tibor, **Késői István**, Sági Balázs, Degrell Péter, Wittmann István, Nagy Judit: Az IgA-nephropathia terápiája. Orv Hetil 2011;152:2039-2046.

Kongresszusi előadások, poszterek jegyzéke

1) **Késői I.,** Goják I., Enyezdi J. és Deák G.: Többszörös jobb szívfél thrombussal szövődött arrhythmogen jobb kamrai cardiomyopathia. Abstract Card. Hung. 1995.

2) **Késői I.,** Szigeti J., Hermesz K., Pintér T., Vajda G. és Habon L.: R amplitúdó változások értéke coronariabetegekben. Abstract. Card. Hung. 1998. p19

3) **Késői I.,** Guth E., Kovács T., Vas T., és Nagy J.: A vesefunctio romlásának összefüggése az ABPM-mel ellenőrzött vérnyomás-paraméterekkel és a szívfrekvencia-variabilitással IgA-nephropathiában. Abstract. MHT X. kongresszusa, Hypertonia és Nephrologia, előadáskivonatok, 2002. Budapest.

4) **Késői I.,** Sági B., Vas T., Kovács T., Wittmann I., Nagy J.: Korai artériás érfalmerevség krónikus IgA nephropathiában. Abstract. MHT XIII. kongresszus Budapest. Hypertonia és Nephrologia 2005; 9 (S5): p168.

5) **Késői I.,** Sági B., Vas T., Kovács T., Wittmann I., Nagy J.: Arterial stiffness in IgA nephropathy. The role of metabolic parameters. Abstract. XIV. European Meeting on Hypertension, Madrid. J Hypert 2006;24(S4):S118.

6) **Késői, I.,** Sági B., Vas T., Kovács T., Wittmann I., Nagy J.: Heart rate recovery after exercise testing associated with renal function in IgA nephropathy. Abstract. Congress of European Society of Cardiology/World Society of Cardiology, Barcelona. Eur Heart J 2006; 27(S1):p245.

7) **Késői I.,** Sági B., Vas T., Kovács T., Wittmann I., Nagy J.: Metabolicus paraméterek és korai artériás érfalmerevség krónikus IgA nephropathiában. Abstract. MNT XXIII. Nagygyűlése Eger. Hypertonia és Nephrologia 2006; (10) S5: p69.

8) Sági B., **Késői I.,** Vas T., Kovács T., Wittmann I., Nagy J.: Az ergometria utáni szívfrekvencia-visszatérés együtt csökken a romló vesefunkcióval IgA-nephropathiában. Abstract. MNT XXIII. Nagygyűlése Eger. Hypertonia és Nephrologia 2006; (10) S5: p71.

9) **Késői I.,** Sági B., Vas T., Kovács T., Wittmann I., Nagy J.: Artériás érfalmerevség felmérése IgA-nephropathiában (két módszer összehasonlítása: ujjpletizmográfia és oscillometria). III. Nemzetközi Artériás Stiffness szimpózium és a Magyar Artériás Stiffness Társaság I. Kongresszusa. 2007. Budapest.

10) Sági, B**., Késői, I.,** Vas, T., Kovács, T., Wittmann, I., Nagy, J.: Effect of the renal function and metabolic syndrome on heart rate recovery after exercise testing in IgA nephropathy. Abstract. ERA-EDTA Congress Barcelona 2007.

11) **Késői István,** Sági Balázs, Vas Tibor, Kovács Tibor, Wittmann István és Nagy Judit: Diasztolés diszfunkció és artériás érfalmerevség krónikus vesebetegségben. Abstract. Card. Hung.2008;38:B58.

12) **Késői, I.,** Sági B., Tóth I.O., Vas T., Kovács T., Wittmann I., Nagy J.: Different effect on arterial stiffness of autosomal dominant polycystic kidney disease and IgA nephropathy. Abstract. 19th European Meeting on Hypertension, Milano. June12-16, 2009.

13) **Késői István,** Sági Balázs, Tóth Ilona Orsolya, Fazekas Attila, Vas Tibor, Kovács Tibor, Wittmann István, Nagy Judit: A polycystás vesebetegség és az IgA nephropathia különböző hatása az artériás érfalmerevségre. Abstract. MHT XVII. Kongresszusa Budapest. Hypertonia és Nephrologia 2009;13(S3):p213.

14) **Késői István,** Sági Balázs, Vas Tibor, Zibotics Hilda, Kovács Tibor, Wittmann István, Nagy Judit: Artériás érfalmerevség összehasonlítása idült obstructiv tüdőbetegségben és krónikus vesebetegségben. Abstract. MHT XVIII. Kongresszusa Budapest. Hypertonia és Nephrologia 2010;14(S2):p131.

15) Vas T., Kövesdy P.Cs., **Késői I.,** Sági B., Wittmann I., Kovács T., Nagy J.: Cardiovascularis rizikófaktorok hatása az IgA-nephropathia kórlefolyására. Abstract. A Magyar Nephrológiai Társaság XXVIII. Naggyűlése. Hypertonia és Nephrologia 2011;15(S1):p38.

16) Vas T., Kövesdy P.Cs., **Késői I.,** Sági B., Wittmann I., Kovács T., Nagy J.: Metabolic syndrome and prorgression of IgA nephropathy. Abstract. American Society of Nephrology Kidney Week 2011. November 10-13, Philadelphia, MA, USA.

Könyvfejezet

1) Nagy Judit, **Késői István**: Vírusinfekciók és glomeruláris megbetegedések. In: Nephrologia. Szerk: Rosivall László, Kiss István, p562-63, Medintel, 2003.