

Dr. Vas Tibor

**AZ IGA NEPHROPATHIA HAZAI JELLEMZŐI ÉS A
PROGRESSZIÓJÁT MEGHATÁROZÓ TÉNYEZŐK VIZSGÁLATA -
ADATBÁZISKEZELŐ RENDSZER SEGÍTSÉGÉVEL**

PHD ÉRTEKEZÉS

Témavezetők:

Dr. Nagy Judit és Dr. Kovács Tibor

Programvezető:

Dr. Nagy Judit

Klinikai Doktori Iskola Vezető:

Dr. Nagy Judit

Pécsi Tudományegyetem,
II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum,

Pécs, 2007. július 6.

TARTALOMJEGYZÉK

	Oldal
1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	4
2. ÖSSZEFOGLALÁS	5
3. BEVEZETÉS	7
3.1. <i>Az IgA nephropathia adatbázis</i>	7
3.1.1. Az IgAN adatbázis szerepe	7
3.1.2. Az IgAN adatbázis felépítése	7
3.1.3. Az adatbázis felhasználási lehetőségei	10
3.2. <i>Az IgA nephropathia</i>	11
3.2.1. Definíció	11
3.2.2. Epidemiológia	11
3.2.3. Diagnózis, szövetteni kép	12
3.2.3.1. Fénymikroszkópos kép	12
3.2.3.2. Immunhisztológiai kép	12
3.2.3.3. Elektronmikroszkópos kép	13
3.2.4. Klinikai kép	13
3.2.4.1. Hematúria	13
3.2.4.2. Proteinúria	14
3.2.4.3. Hipertónia	14
3.2.4.4. Egyéb, ritka klinikai képek	15
3.2.5. Patogenezis	15
3.2.5.1. A humán immunglobulin A (IgA) és az IgA rendszer	16
3.2.5.2. A vírus és táplálkozási antigének szerepe az IgAN-ban	19
3.2.5.3. Az IgA1 csökkent clearance-e	20
3.2.5.4. A lektinek szerepe.	20
3.2.5.5. Genetikai tényezők szerepe	21
3.2.5.6. Az IgAN kapcsolata más betegségekkel.	21
3.2.5.7. A vesétültetés és az IgA nephropathia	23
3.2.6. Terápia	24
4. HYPOTÉZIS ÉS CÉLKITŰZÉSEK	26
4.1. <i>A klinikánkon gondozott IgAN-s betegek epidemiológiai adatai</i>	26
4.2. <i>Az IgAN progresszióját befolyásoló tényezők vizsgálata</i>	26
4.2.1. A visszatérő húgyúti infekciók.	26
4.2.2. Tonsillectomia	27
4.2.3. A 24 órás vérnyomásmonitorozás és az IgAN progressziója	28
4.2.4. Az eltérő támadáspontú és hatástartamú antihipertenzív készítmények és az IgAN progressziója	29
4.2.5. Oxidatív stressz és nem enzimátikus glikáció kapcsolata IgAN-ban.	30
4.2.6. Hisztomorfológiai és hisztomorfolometriai vizsgálatok és az IgAN progressziója	31
4.2.7. A metabolikus szindróma és az IgAN progressziója	32

5. MÓDSZEREK ÉS EREDMÉNYEK	32
5.1. <i>A klinikánkon gondozott IgAN-s betegek epidemiológiai adatai</i>	33
5.2. <i>Az IgAN progresszióját befolyásoló tényezők vizsgálata</i>	35
5.2.1. A visszatérő húgyúti infekciók. (VIII)	35
5.2.2. Tonsillectomia	38
5.2.3. A 24 órás vérnyomásmonitorozás és az IgAN progressziója (VII)	40
5.2.4. Az eltérő támadáspontú és hatástartamú antihipertenzív készítmények és az IgAN progressziója (VI)	43
5.2.5. Oxidatív stressz és nem enzimátikus glikáció kapcsolata IgAN-ban. (I-IV)	46
5.2.6. Hisztomorfológiai és hisztomorfometriai vizsgálatok és az IgAN progressziója	54
5.2.7. A metabolikus szindróma és az IgAN progressziója (V)	62
6. MEGBESZÉLÉS	66
6.1. <i>A klinikánkon gondozott IgAN-s betegek epidemiológiai adatai</i>	66
6.2. <i>Az IgAN progresszióját befolyásoló tényezők vizsgálata</i>	66
6.2.1. A visszatérő húgyúti infekciók.	66
6.2.2. Tonsillectomia	68
6.2.3. A 24 órás vérnyomásmonitorozás és az IgAN progressziója	69
6.2.4. Az eltérő támadáspontú és hatástartamú antihipertenzív készítmények és az IgAN progressziója	71
6.2.5. Oxidatív stressz és nem enzimátikus glikáció kapcsolata IgAN-ban.	73
6.2.6. Hisztomorfológiai és hisztomorfometriai vizsgálatok és az IgAN progressziója	75
6.2.7. A metabolikus szindróma és az IgAN progressziója	78
7. TÉZISEK, ÚJ EREDMÉNYEK	79
8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	81
9. A PhD ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ PUBLIKÁCIÓK	82
10. EGYÉB PUBLIKÁCIÓK	82
11. IRODALOMJEGYZÉK	93

Megjegyzés: a római számok a PhD értekezés alapjául szolgáló publikációkat jelzik az irodalomjegyzékben.

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ABPM	- 24 órás vérnyomásmonitorozás (ambulatory blood pressure monitoring)
ACE	- angiotensin konvertáz enzim
ACEi	- angiotensin konvertáz enzim inhibitor
AGE	- előrehaladott glikációs végtermékek (advanced glycation endproducts)
ASGPR	- asialoglicoprotein receptor
BMI	- testtömeg index (body mass index)
CCB	- Ca-csatorna blokkolók
cGMP	- ciklikus guanozin-monofoszfát
CML	- N ^ε -carboxymethyl-lysine
CMV	- cytomegalovírus
CRP	- C-reaktív protein
DM	- diabetes mellitus
EBV	- Epstein-Barr vírus
ET	- endothelin
FPG	- éhgyomri vércukor (fasting plasma glucose)
HZV	- herpes zoster vírus
IFG	- kóros éhgyomri vércukor (impaired fasting glucose)
iNOS	- indukálható nitrogén-monoxid szintetáz
IgAN	- IgA nephropathia
NO	- nitrogén-monoxid
NOx	- NO ₂ ⁻ /NO ₃ ⁻
NP	- nephropathia
NS	- nem szignifikáns
SD	- standard deviatio
SLE	- systemás lupus erythematosus
TBARS	- thiobarbitursav reaktív anyagok (thiobarbituric acid reactive substances)

2. ÖSSZEFOGLALÁS

Az IgA nephropathia (IgAN) – melyet leírójáról az irodalomban Berger kórnak is neveznek - a leggyakoribb primer glomerulonephritis. Fiatal korban kezdődik, a diagnózisa csak vesebiopsziás minta immunhisztológiai vizsgálatával állítható fel. Az IgAN progressziója lassú, de a korábban jóindulatúnak tartott betegség hosszabbtávú követése alapján a betegek 20-50%-a a diagnózis felállítása után 20 évvel már vesepótló kezelésre szorul. Ezért igen nagy jelentőségű a betegség progressziójához hozzájáruló lehetséges tényezők vizsgálata, korai felismerése. A betegek viszonylag nagy száma és az évtizedeken át növekvő mennyiségű, a betegekkel, betegséggel kapcsolatos megfigyelések ehhez jó háttérrel szolgáltathatnak, azonban a klinikai adatok mélyreható elemzése a betegek kórlapjai és az eddig alkalmazott – többnyire csak adattárolást lehetővé tevő – számítógépes rendszerekkel nehezen volt megvalósítható.

A fentiekből kiindulva olyan adatbázis létrehozását tűztük ki célul, mely ezt a munkát gyorsabbá, áttekinthetőbbé, megbízhatóbbá teszi és kompatibilis a napjainkban széles körben használt táblázatkezelő, prezentációkészítő és statisztikai programcsomagokkal. Az adatbázist továbbra is bővítjük. Munkánk az első nagy beteganyag adatbázisán alapuló hazai felmérés az IgAN epidemiológiájáról, jellegzetességeiről.

Felsőlégtűi fertőzéseket, tonsillitiseket követően gyakran észleljük hematuria jelentkezését. A tonsillectomiának, a krónikus antigénforrás eliminálásával kedvező hatása lehet az IgAN progressziójára. Vizsgálatainkkal ezt azonban nem tudtuk megerősíteni.

A krónikus renoparenchymás betegségekben megjelenő hipertónia kedvezőtlen a prognózis szempontjából. Az IgAN-s betegek hipertóniájának 24 órás vérnyomásmonitorral történt rendszeres vizsgálata során rámutattunk a prognózis szempontjából kedvezőtlen, normo- és hypertoniás betegekben egyaránt észlelt diurnális ritmus eltűnésére, valamint a „fehérképeny hipertónia” megjelenésére. Ezek korai felismerése, valamint a már kialakult magasvérnyomás kezelése során a rövidhatású antihipertenzív gyógyszerkészítményekről hosszútávú hatású szerekre való áttérés a progresszió szempontjából is kedvező hatású.

Ismert, hogy már az IgAN viszonylag korai stádiumában inzulinrezisztencia észlelhető, a fokozott oxidatív stressz pedig, mely vizsgálataink alapján már a megtartott vesefunkciójú IgAN-s betegekben is fellép, a vasculáris károsodások patomechanizmusában játszik szerepet. Elsőként igazoltuk, hogy a progresszióban ugyancsak szerepet játszó ún. nem-enzimatis glikációs végtermékek szérumszintje viszont csak a vesefunkció beszűkülésével párhuzamosan kezd el emelkedni.

Ugyancsak a hosszútávú követéses vizsgálatok során elemeztük a prognózis szempontjából igen kedvezőtlen metabolikus szindrómának (ill. egyes komponenseinek) a betegség kezdetén, ill. lefolyása során való megjelenését, gyakoriságát, hozzájárulását az IgAN-s betegek vesefunkciójának romlásához.

A betegek hosszútávú követése során a – sokszor tünetmentes – húgyúti infekciók gyakori előfordulását figyeltük meg. Ezek korai felismerése és kezelése magyarázhatja, hogy az ilyen betegeknek sem rosszabb a prognózisa.

Irodalmi adatok alapján a szövettani elváltozások közül a tubulointerstitiális károsodások súlyosságának meghatározó szerepe van az IgAN hosszútávú prognózisában. A klinikánkon végzett vesebiopsziák eredménye és az adatbázis klinikai adatainak felhasználásával végzett hosszútávú követéses vizsgálataink is megerősítették ezt a megfigyelést.

3. BEVEZETÉS

3.1. Az IgA nephropathia adatbázis

3.1.1 Az IgA nephropathia adatbázis szerepe

Az IgA nephropathia (IgAN) viszonylag lassú progressziója miatt a betegek éveken évtizedeken keresztül járnak gondozásra, ellenőrzésre. Állapotuktól függően, az évente 2-4 alkalommal történő vizsgálatok során, a betegség lefolyására vonatkozóan igen jelentős mennyiségű adat gyűlik össze. Az ellenőrzéshez, kezeléshez szükséges adatokat a kezelőorvos – sokszor évekre visszamenően – a beteg kórlapjainak, ambuláns lapjainak és egyéb orvosi dokumentációjának tanulmányozásával ismerheti meg. Ez rendkívül nehézkes, időigényes és sok hibalehetőséget rejtő módszer. Ennek az igen nagy mennyiségű, évtizedeken át növekvő mennyiségű (jelenleg több millió) adatnak a feldolgozása, átláthatóvá tétele, visszakeresésének szükségessége vetette fel egy olyan adatbázis-kezelő rendszer létrehozásának gondolatát, melynek segítségével az adatok tárolásán túl azok tetszőleges feltételek szerinti visszakeresése, összesítése és egyéb, pl. statisztikai programcsomagok számára történő könnyű továbbíthatósága, matematikai analízise válik lehetővé. Ez az eddig használt, többnyire csak adattárolást lehetővé tevő rendszerekkel nem volt megvalósítható.

Ezért célul tűztük ki, hogy az IgAN-s betegek minden rendelkezésre álló orvosi dokumentációját felhasználva olyan számítógépes adatbázist hozzunk létre, amely ezt a munkát lényegesen gyorsabbá, biztonságosabbá és áttekinthetőbbé teszi. 2006 végéig 287 IgAN-s beteg orvosi dokumentációját dolgoztuk fel ilyen módon (átlagos követési idő $9,89 \pm 8,84$ év) ők képezik a disszertáció tárgyát. Az adatbázist továbbra is folyamatosan bővítjük.

3.1.2. Az IgA nephropathia adatbázis felépítése

Az adatbázis minden betegre vonatkozóan egy statikus adatlapból és egy ún. változó adatlapból áll (mely azonban több, ún. táblára oszlik), melyek a következő adatokat tartalmazzák:

Statikus adatlap:

- Személyi adatok (név, születési hely, idő, TAJ szám, irányítószám, lakcím)
- Az első tünetek jelentkezésének éve
- Az IgAN diagnózisának (a vesebiopsziának) éve
- A beteg anamnézise benne a követés alatt fellépő egyéb betegségeinek diagnózisával és annak évével
- Rizikófaktorok folyamatos rögzítése (alkohol, dohányzás, metabolikus szindróma elemei stb.)
- Családi anamnézis

Változó adatlap (minden bentfekvés, vagy ambuláns megjelenés alkalmával)

Anamnesztikus adatok

- A bentfekvés/ambuláns megjelenés/vizsgálat/vérvétel ideje
- Aktuális rizikófaktorok
- Az előző megjelenése óta eltelt anamnézis, az ebben bekövetkezett változások (pl. tonsillectomia stb).
- Vitális paraméterek (testsúly, testmagasság, BMI, vérnyomás)

Laboratóriumi vizsgálatok:

Teljes vérből és szérumból végzett vizsgálatok:

- Vérkép, vérsüllyedés, Astrup, ionok, CRP
- Carbamid nitrogén, creatinin
- Májfunkcióra, lipidanyagcserére, vasanyagcserére vonatkozó laboratóriumi vizsgálatok
- Orális vércukortherelés (NaF-os vagy oxalátos alvadásgátolt vérplazmából) adatai, inzulinszintekkel.

- Haemorrheológiai vizsgálatok (TCT aggregáció K3-EDTA-val alvadástól vérből szeparált thrombocita dús plazmából (PRP), vörösvértest aggregáció, plasma és vérviszkozitás, filtráció, fibrinogén)

Vizeletvizsgálat adatai:

- Vizeletrutin (fajsúly, fehérje, genny, cukor, aceton)
- Vizeletüledék, Addis szám
- Proteinúria kvantitatív mérése
- Vizelet mikrobiológiai vizsgálata
- Vizelet creatinin

Vesefunkciós vizsgálatok

- Koncentrálás/hígítás, savanyítás adatai
- Creatinin clearance

Diagnosztikus/eszközös vizsgálatok (minden esetben a vizsgálat ideje és eredménye is)

- Hasi UH (veseméret, parenchyma állapota, stb.)
- A. renalis Doppler vizsgálat
- A. carotisokban az intima-media vastagság mérése (IMI)
- Kamerarenographia/vesescintigraphia
- Vérnyomásmonitorozás (ABPM)
- Egyéb elvégzett diagnosztikus/eszközös vizsgálatok
- Egyéb konziliáriusi vizsgálatok

Gyógyszerelés

- Tartalmazza a beteg által az adott időpontban szedett gyógyszerek nevét, dózísát, a kezelés elkezdésére vagy elhagyására, valamint dózismódosításra vonatkozó információkat.

Diéta

- A kezelőorvos által előírt diéta (fehérje, energia, szénhidrát, sótartalom)

Az IgAN adatbázis jelenleg mintegy 2480929 elemi adatot tartalmaz.

3.1.3. Az adatbázis felhasználási lehetőségei

Az adatbázis lehetővé teszi az ok-okozati összefüggések vizsgálatát az adatok biostatistikai módszerekkel történő analizálásával. Ezt segíti, hogy az adatbázis kompatibilis a jelenleg használatos, széles körben elterjedt adatbáziskezelő, táblázatkezelő, prezentációkészítő, valamint statisztikai programcsomagokkal (pl. SPSS for Windows), gyakorlatilag korlátlanul bővíthető adatokkal, valamint igény esetén egyszerűen alkalmassá tehető a fentiekén kívül bármilyen más típusú adat tárolására. A tárolt adatok kívánt feltételek szerint visszakereshetők, csoportosíthatók és exportálhatók statisztikai feldolgozás, analízis, prezentációkészítés stb. céljára.

A gondozott IgAN-s betegek hosszú távú követési eredményeinek elemzésével az IgAN progressziójában igazoltan, vagy feltételezhetően szerepet játszó tényezők komplex vizsgálatára nyílik lehetőség. A vizsgálatok fontosságát jelzi, hogy az IgAN oka, pontos patomechanizmusa a napvilágot látott számos elmélet és kutatás ellenére teljes egészében máig sem ismert. Különösen fontos ez annak a fényében, hogy a betegek 30-40 %-a 20-25 éves követés után már veseptőlő kezelésre szorul.

Az adatbázis struktúrájának általánossá tétele, minél több nephrológiai centrumban való alkalmazása, az egységes elvek szerint történő adatgyűjtés és azok elektronikus tárolása, klinikusok, kutatók számára biztosított elérhetősége tágabb körben, esetleg országosan megalapozhatná és a jelenleginél sokkal szélesebb alapokra helyezhetné a kutatást.

3.2. Az IgA nephropathia

3.2.1. Definíció

Az IgAN leírása Berger és Hinglais nevéhez fűződik, leírójáról az irodalomban Berger kórnak is nevezik (1). Az IgAN a fejlett országokban a leggyakoribb primer glomerulonephritis, melyre IgA molekuláknak a vese glomerulusok mesangiumában észlelhető diffúz lerakódása jellemző (2, 73, 85). Néhány más systemás betegségben (Henoch-Schonlein purpura, systemas lupus erythematosus, alkoholos májbetegség, stb.) is leírtak hasonló szövettani elváltozásokat (2).

3.2.2. Epidemiológia

Az IgAN fiatal korban (20-40 év között) kezdődik. A betegség kialakulása, kezdete azonban ennél valószínűleg korábbra tehető. Ennek az az oka, hogy a betegség kialakulása és az első tünetek jelentkezése, valamint a diagnózis között hosszabb idő telhet el (2).

Az IgAN férfiak között gyakoribb, a férfiak:nők aránya általában 2:1 - 6:1 között változik. Egyes népcsoportokban azonban egyenlő arányban fordul elő mindkét nemben (Zulu indiánok), vagy a nőknél valamivel gyakoribb előfordulást figyeltek meg (mint például afrikai nők esetén).

Az IgAN százalékos előfordulása a primer glomeruláris betegségek között jelentős különbségeket mutat a különböző földrajzi régiókban. Irodalmi adatok szerint a gyakorisága a primer glomerulonephritisek között Észak-Európában 10-20 %, az európai mediterrán országokban (Olaszország, Franciaország, Spanyolország) 20 - 40% között változik, Ázsiában 29,2 %, Ausztráliában 12 %, Észak Amerikában 10-15 %. Az eltérő adatok részben magyarázhatók etnikai, genetikai különbségekkel, azonban az a tény, hogy az IgAN gyakran tünetmentes, az egészséges populáció szűrő jellegű vizeletvizsgálatának fontosságára utal. Emellett a különböző munkacsoportokban a vesebiopszia indikációjának köre is jelentősen befolyásolja az észlelt előfordulási gyakoriságot (3). Azokban az országokban tehát, ahol konzervatívabb szemléletű a vesebiopszia indikációjának a köre, ahol csak a súlyosabb tünetekkel (makrohematúria, jelentősebb proteinúria) jelentkező betegeknek végeznek vesebiopsziát, valamint ahol nincs, vagy ritkábban végeznek szűrővizsgálatot az egyébként tünetmentes lakosságnál, ott az IgAN kisebb előfordulása valószínű.

3.2.3. Diagnózis, szövettani kép

Az IgAN diagnózisa a vesebiopsziás minta immunhisztológiai vizsgálatával állítható csak fel.

3.2.3.1. Fénymikroszkópos kép

Fénymikroszkópos vizsgálattal diffúz, vagy göcös mezangiális sejt és mátrix proliferáció látható, de kevésbé gyakran a glomerulusokban adhézió, diffúz, fokális szklerózis, valamint elvétve crescent képződés is megfigyelhető. A tubulusokban atrófia, interstitialis kereksejtes beszűrődés, interstitialis fibrózis látható néha, amelyek nem specifikusak a betegségre, azonban a kórkép progresszióját a tubulointerstitium állapota nagymértékben befolyásolja (4). A fent leírt glomeruláris és tubuláris elváltozások alapján különböző szerzők számos klasszifikációt javasoltak (5). Ilyen például a WHO által javasolt, öt stádiumot elkülönítő osztályozás, vagy az ún. Haas-féle klasszifikáció.

Az IgAN lefolyása során a szövettani kép változásának megítélésére csak kevés rebiopsziát végeztek. A betegség súlyosbodása miatt készült vesebiopsziákban a változatlan glomeruláris sejtproliferáció mellett a mezangiális mátrix felszaporodását figyelték meg. Fokozódott a glomeruláris szklerózis, az interstitialis fibrózis, a kereksejtes beszűrődés és a tubuláris atrófia előfordulása is.

3.2.3.2. Immunhisztológiai kép

Immunhisztológiai vizsgálattal IgA granuláris típusú lerakódása figyelhető meg a glomerulusokban, főleg a mezangium területén. A lerakódott immunglobulin csaknem kizárólag IgA1, dominálón λ könnyűláncal. Az IgA depozitumok egyaránt megfigyelhetők a fénymikroszkóposan egyébként károsodott, de még nem teljesen szklerotikus és „ép” glomerulusokban is. Régebben csak a mezangiális lerakódást mutató eseteket sorolták az IgAN-ba, ma azonban a kapilláris kacsokban lévő, domináló IgA lerakódással járó eseteket is ebbe a betegcsoportba tartozónak tekintik. A betegek nagy részénél (több mint 90 %-nál) komplement 3-as faktor (C₃) depozitum is jelen van a glomerulusokban az IgA-hoz hasonló

elhelyezkedéssel, és a betegek 50-60%-nál IgG és IgM is megfigyelhető. A C1q és C4 depozíció, ami a komplement rendszer aktiválódásának klasszikus útjára utalna, meglehetősen ritka IgAN-ban. Alternatív komplement út aktiváció kapcsán azonban kialakul a tubulointerstitialis progresszióval a terminális komplement C5-9 (membrane attack complex) „non-lyticus” depozíciója DAF (CD55), MCP (CD46) és HRF (CD59) védőfaktorok gátlása alatt is (77). Fibrint, fibrinogént az esetek 30-40 %-ban mutattak ki, részben a fülholdakban.

3.2.3.3. Elektronmikroszkópos kép

Elektronmikroszkópos vizsgálattal mezangiális, paramezangiális depozitumok és a mezangiális mátrix felszaporodása figyelhető meg. Immunelektronmikroszkópiával is igazolva, ezek a lerakódások IgA-t, IgG-t, C3-at tartalmaznak. A mezangiális, paramezangiális depozitumok a kapilláris kacsok lumenét beszűkíthetik és így a kapilláris keringést tovább ronthatják, ezáltal akár a betegség progresszióját is gyorsíthatják.

3.2.4. Klinikai kép

A leggyakrabban előforduló tünetek a mikro, ill. makrohematúria, a proteinúria és a hipertónia (68).

3.2.4.1. Hematúria

Szinte egyenlő mértékben fordul elő az epizodikusan jelentkező makrohematúria és az állandó mikrohematúria. A csak intermittálóan jelentkező mikrohematúria ritka. A vizeletüledékben látott vörösvértestek egy része ún. dysmorph. azaz morfológiája alapján glomeruláris eredetre utaló vörösvértest, jellemző a Mickey-mouse fejre emlékeztető alakja.

A hematúria első jelentkezése, vagy felismerése általában 15-30 év közötti életkorra tehető. A makroszkópos hematúriás epizódok főleg infekciók, vakcinációk, műtéti vagy fizikai megterhelést követően jelentkeznek (3.1 Táblázat) 12-72 órán belül, ami lényegesen rövidebb idő, mint a posztinfekciós glomerulonephritis esetén az infekció és a vesztünetek közötti észlelési idő 1-6 hét. A makrohematúria legfeljebb 3 napig tart, a vizelet jellegzetesen sötétbarna, vagy „cola”-

szinű. A betegség korábbi szakaszában viszonylag gyakrabban jelentkeznek, az életkor előrehaladtával az epizódjainak a száma mindkét nemben fokozatosan csökken. Előfordulása az IgAN-s betegek között gyakoribb Észak-Amerikában (56%), Ausztráliában (46.5%), Európában (39,7%), mint Ázsiában (11,5%) (2).

Felső légúti infekciók	Peritonitis	Mumpsz
Tonsillitis	Pneumonia	Herpesz zoster
Pharyngitis	Erysipelas	Tonsillectomia
Bronchitis	Staphylococcus sepsis	Appendectomia
Akut gastroenteritis	Typhus abdominalis	Erős fizikai aktivitás
Hepatitis A/B	Brucellosis	Vakcináció
Periostitis	Mononucleosis infekciósa	Rubeola
Staphylococcus osteomyelitis		Influenza
Septikus arthritis		

3.2.4.2. Proteinúria

A proteinúria mértéke általában mérsékelt fokú, az 1g/nap értéket csak ritkán haladja meg és a betegség természetes lefolyása során viszonylag állandó. Átmenetileg fokozódhat a makrohematúriás epizódok alatt, lázas betegség esetén. Rosszabb prognózisra számíthatunk a fokozódó, vagy tartósan fennálló jelentősebb (> 1g/nap) proteinúria esetén. Nefrózis szindróma képében ritkán jelentkeznek a kórkép (2,8-7,5%).

3.2.4.3. Hipertónia

Az IgAN-ban fellépő szekunder hipertónia megjelenése szoros összefüggést mutat a vesefunkció beszűkülésével, a betegség progressziójával, a maradék működő nefronok számával, az életkorral és az atheroszklerózis súlyosságával. Gyakrabban észlelhető hipertónia azokban a betegekben, akikben 35 éves koruk után manifesztálódott a betegség. Átlagosan a betegek harmada már a diagnózis idején hipertóniás, és a betegek kétharmada hipertóniássá válik a betegség lefolyása során, még a veseelégtelenség kifejlődése előtt.

3.2.4.4. Egyéb, ritka klinikai képek

Néhány esetben a betegség akut veseelégtelenség (3%) képében jelentkezhet, főként a makroszkópos hematúriával, vörösvértest cilinderekkel jelentkező betegségek esetében. Ezeknek az eseteknek a prognózisa jó. A poststreptococcalis glomerulonephritishez hasonlóan a makroszkópos hematúriás epizódokat emelkedett szénus karbamid, creatinin érték, hipertónia kíséri. Elvetve felholdképződéssel járó, veseelégtelenségig progrediáló nephritis képében is jelentkezhet. Annál a kisszámú betegnél, akinél a vesebiopsziás mintában 40 % felett fordulnak elő szklerotikus glomerulusok, a vesefunkció beszűkülése már irreverzibilis. Ezeket az eseteket „malignus IgA nephropathiának” is nevezi az irodalom.

Összefoglalva a betegség több jellemző formában jelentkezhet:

A betegek 30-40%-ban makroszkópos hematuria és/vagy enyhe, átmeneti proteinúriát látunk. Ezeket a betegeket gyakran csak szűrővizsgálatokon, véletlenszerűen vesszük észre.

A betegek 40-50 %-ban makrohematúriával jelentkeznek a betegség (provokáló tényezőket ld. 3.1 táblázat). A jellemző panaszok miatt a betegek előbb fordulnak orvoshoz, részben ezért ezeket az eseteket hamarabb felfedezik.

Ritkán nefrotikus mértékű (> 3,5 g/nap) proteinúriával, vagy akut veseelégtelenséggel kezdődik a betegség.

3.2.5. Patogenezis

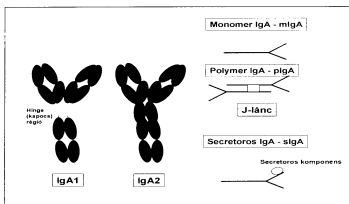
Az IgAN első leírása óta eltelt évtizedekben számos kísérletes és humán megfigyelés látott napvilágot, ennek ellenére a betegség pontos patogenezise mindmáig nem tisztázott. Az IgA mezangiális deposíciójához vezető patogenetikai folyamatok és a klinikai tünetek kialakulása évekig tartó folyamat eredménye, esetenként a betegség valódi kezdete 7-10 évvel az első manifesztálódó klinikai tünetek elé tehető (2). Fiatal felnőttkorban kezdődik és az esetek többségében lassan progrediál. Ezért a betegség kialakulását és progresszióját meghatározó

tényezők vizsgálata, megismerése és az ez alapján lehetséges terápiás vagy megelőző lépések kidolgozása igen fontos.

3.2.5.1. A humán immunglobulin A (IgA) és az IgA rendszer

Az IgA molekulák szerkezete

Az emberben az IgA molekulák két altípusa fordul elő. Az IgA1 és IgA2 között az egyik lényeges különbség az, hogy az IgA1 molekulák tartalmaznak egy ún. kapocs (hinge) régiót, amelyik hiányzik az IgA2 molekulákból. Erre a régióra jellemző annak nagyfokú glikoziláltsága (8). Mindkét molekula előfordulhat monomer formában (mIgA), vagy pedig egy ún. J-lánccal összekapcsolódva, polymert alkotva (pIgA) (3.1 Ábra).



3.1 Ábra: A humán IgA molekula szerkezete.

A mucosában képződik az IgA molekulák döntő többsége. Ezek mindig polymer formában vannak jelen (pIgA), és kapcsolódik hozzájuk egy ún. szekretoros komponens is (sIgA), mely az immunglobulinnak a nyálkahártya felszínre való kerülését segíti elő. Az IgA molekulák fő feladata az, hogy megakadályozzák a különböző mikroorganizmusok és toxinok direkt károsító hatását, valamint meggátolják a nyálkahártyákon történő felszívódásukat és így a szervezetbe való bejutásukat. Jelentőségét mutatja, hogy a szervezetben termelődő immunglobulinok közül az IgA termelődik a legnagyobb mennyiségben. Az IgA rendszer alapvető funkciója tehát a belső környezet első vonalbeli védelme a nagyszámú mikrobális, tápanyag és környezeti antigénnel

szemben. Mivel az IgA kevésbé hatásos a komplement aktiválásban és az opszonizációban, tehát a szisztémás immunvédekezésben, ezért az antigén és az IgA kapcsolódását nem követi a neutrofilek, makrofágok aktivációja.

Az IgA molekulák termelődése és szabályozása

A szervezetben lévő IgA 2/3-a mucosalis eredetű. 1/3-a pedig a csontvelőben képződik. Fehérje természetű antigének hatására inkább IgA1 termelődik, szénhidrát típusú antigének főleg IgA2 választ váltanak ki. A csontvelőben 90 %-ban IgA1 termelődik, míg a mucosában a lokalizációtól függően eltérő mértékben termelődik IgA1 és IgA2. Az IgA immunglobulin két altípusának aránya pl. a légutakban 85:15 %, a gastrointestinális rendszeren belül a duodenumban 80:20 %, a colonban 35:65 %.

A csontvelő eredetű IgA többségében monomer, ezzel szemben a mucosa eredetű IgA 95 %-a polymer, melyhez szekretoros komponens is kapcsolódik. IgAN-ban csak a monomer IgA1 depozíciója figyelhető meg, mely csontvelői eredetre utal. Feltételezhető, hogy a mucosalis pIgA termelés csökkenése mellett a csontvelői és a tonsilláris pIgA termelődés – feltételezhetően kompenzatórikusan – fokozódik.

A szérumban IgA szint csupán az IgAN-s betegek felében magasabb a normálisnál. Az emelkedett IgA szintért az IgA1 nagyobb mennyisége felelős, míg a szérumban IgA2 szintje nem változik. A kórképben a nagyobb molekulású (tehát a polymer, vagy más fehérjékkel komplexet alkotó) IgA-k aránya emelkedik, még normál szérumban IgA szint esetén is. Az IgA molekulák szerkezetét vizsgálva további különbség, hogy az IgAN-ban szenvedőkben az IgA molekulák anionosabb természetűek, λ könnyüláncban gazdagabbak, és kevésbé glikoziláltak.

A szervezet védekezőképességének a zavarát jelzi, hogy IgAN-ban számos antigénnel történő stimulációra mind a mucosalis, mind a csontvelői immunrendszer is fokozott IgA termeléssel válaszol (7). A betegek tonsilláiban megnövekedett az IgA1-et termelő sejtek száma. Ezekben a betegekben a tonsillák fontos forrásai lehetnek a keringő és a lerakódott IgA-nak.

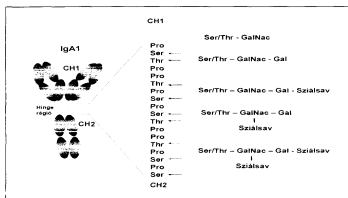
Valószínűleg a mucosa-csontvelő tengely IgA termelést szabályozó, összehangolt működése károsodott, ennek következménye, hogy a nyálkahártyák antigén stimulációja a csontvelői immunkompetens sejtek fokozott IgA termeléséhez vezet. A perifériás vér T- és B-lymphocytá alcsoportok részéről mi is kimuattunk „autoimmun” jellegű regulációs eltéréseket. (78. 70)

Az IgA fokozott mezangiális depozíciója

Az IgAN-s betegek felében észlelt emelkedett IgA szint nem ad magyarázatot annak mezangiális lerakódására. Magas polyclonális IgA szérumszinttel járó betegségekben, mint pl. IgA myelomában és HIV/AIDS-es betegekben sem figyelték meg az IgA molekulák fokozott mezangiális depozícióját, azaz IgAN gyakoribb kialakulását. Immunkomplexek passzív kitapadását, vagy mezangiális antigénnel, vagy neoantigénnel szemben kialakuló immunfolyamatokat sem sikerült bizonyítani. Az IgA molekulák fent vázolt eltérései miatt inkább az IgA molekula megváltozott fiziko-kémia eltéréseivel kapcsolatos kutatások kerültek előtérbe (8. 69).

Az IgA károsodott glikozilációja

Az IgA1 molekulák henge régiójában található szerin (Ser) és threonin (Thr) aminosavakhoz O-kötéssel N-acetilgalaktózamin (GalNAc) kötődik. Ehhez még változatos elrendezésben szialsav, valamint galaktóz (Gal) kapcsolódhat (3.2 Ábra).



3.2 Ábra: Az IgA1 glikozilációja.

Több munkacsoport egymástól eltérő metodikával igazolta, hogy az IgAN-s betegekben származó IgA₁ molekulák hinge régiója kevesebb szialsavat és galaktózt tartalmaz, mint az egészségeseké. Többben leírták a β 1-3 galaktoziltransferáz enzim csökkent aktivitását. Ennek az enzimnek a feladata a galaktóz kapcsolódásának katalizálása. Egycélre még nem világos, hogy a csökkent aktivitásért az enzim termelésének csökkenése, funkciójának károsodása, vagy a stabilitását biztosító molekuláris cheperon (ún. Cosme) a felelős. A csökkent glikozilációjú IgA₁ molekulák többféle patofiziológiai folyamaton keresztül is okozhatják az IgA₁ molekulák mezangiális lerakódását:

1. A csökkent glikozilációjú hinge régió epitópként viselkedve IgA vagy IgG antitestek termelődését váltja ki, és velük immunkomplexet képez.
2. Az IgA₁ molekulák a terminális galaktóz és szialsav molekulák hiánya miatt erősebben kötődnek a mezangiális mátrixhoz és nem specifikusan a mezangiális sejtekhez (70).
3. A csökkent glikozilációjú IgA molekulák hajlamosabbak makromolekuláris komplexek képződésére és azok kitapadására.
4. A csökkent glikozilációjú IgA₁ molekulák clearance is csökkenhet, mert a hepatociták asialoglycoprotein receptorához (ASGPR) való affinitásuk a csökkent szialsav tartalom miatt kisebb.

A lerakódott IgA alternatív úton aktiválja a komplementet. A komplement aktiváció következménye a mezangiális proliferáció, a mezangiális sejtek citokin termelése, növekedési és egyéb szabályozó faktorok (ICAM-1, TGFB, PDGF, TNF α) fokozott felszabadulása, ami máig sem teljesen tisztázott módon mezangiális sejtproliferációhoz és fokozott mezangiális mátrix képződéshez vezethet (82, 83, 84, 90).

3.2.5.2. A virális és táplálkozási antigének szerepe az IgA nephropathiában.

A betegség patomechanizmusának hatterében az IgA molekula kémiai-típusi tulajdonságainak megváltozása mellett vírusok és különböző táplálkozási antigének lehetséges

szerepe is felmerült. A vírusok lehetséges szerepére utal, hogy a betegség gyakran infekciókkal kezdődik. Klinikánk gondozott IgAN-s betegek szérumban nagy százalékban találtunk megnövekedett anti-EBV, anti-CMV és/vagy anti-HSV vírus IgA-antitest titert, de vírus antigént nem tudunk kimutatni a glomerulusokban (9).

Munkacsoportunk leírta a bélnyálkahártya tartósan megnövekedett permeabilitását és a táplálék antigének provokáló szerepét is IgAN-ban (11). Ismert továbbá az IgAN és egyes gastrointestinalis betegségek, mint pl. a coeliakia, colitis ulcerosa, Crohn betegség gyakoribb együttes előfordulása (10).

A nyálkahártyák csökkent védekezőképessége miatt felmerül, hogy a tünetekkel járó, vagy tünetmentesen zajló húgyúti infekciók a tubulointerstitium károsításával kedvezőtlenül befolyásolják a betegség progresszióját.

3.2.5.3. Az IgA1 csökkent clearance-e

Az IgA molekulák eliminációja a keringésből receptor mediálta folyamatokon keresztül valósul meg. Ez részben a keringő myeloid sejtek Fc α -receptorán (CD 89) keresztül történik. Az elimináció másik útja a hepatociták ASGPR-ain, valamint a Kuppfer sejtek Fc α -receptorain (CD 89) keresztül zajlik. Az IgA1 lerakódásához hozzájárulhat a megváltozott szerkezetű IgA1 eliminációjának csökkenése (ennek azonban részben ellene szólnak a vesetransplantationál megfigyelt változások, ld. később). A kóros szerkezetű IgA1 nagyobb mennyiségű keletkezéséhez hozzájárulhat az is, hogy a kóros szerkezetű IgA1-et nem érzékeli az antitest termelés feed-back mechanizmusa, ezáltal okozva IgA túlprodukción.

3.2.5.4. A lektinek szerepe.

Az IgA glomeruláris lerakódásának mechanizmusa nem ismert, de valószínűleg az IgA és a mezangium specifikus kölcsönhatásaival magyarázható. Az IgA sokkal erősebben glikozilált, mint az IgG és olyan endogén és exogén lektínt tartalmaz, amelyek elősegítik a mezangiumhoz való kötődését. Adatok vannak arra is, hogy a fibronectin – egy szénhidrát kötő

glikoprotein, amely a mezangium állományában igen nagy mennyiségben fordul elő – képes az IgA megkötésére. Exogén, multivalens lektinek képesek kapcsolatot létesíteni a mezangium glikozil maradványai és az IgA molekulák között, ezáltal a glomerulusba irányítva az IgA immunkomplexeket vagy IgA aggregátumokat.

3.2.5.5. Genetikai tényezők szerepe

Az IgAN többnyire sporadikusan fordul elő, azonban néhány megfigyelés felveti genetikai tényezők szerepét a kórképben (6, 12):

- Az IgAN előfordulásának földrajzi, rasszok és nemek közti különbségei
- Az IgAN egyidejű létrejöttét észlelték egypetéjű ikerpárokban.
- IgAN-s betegek családtagjaiban gyakrabban fordulnak elő vizeleteltérések (hematúria, proteinúria)
- Több helyen (Olaszországban, USA-ban) észlelték az IgAN családi halmozódását.

A betegség előfordulása két vagy több családtag esetén valamilyen öröklődő tulajdonságra utal, mely jelen lehet egyes családokban és amely hozzájárulhat az IgAN kialakulásához. Egy 30 IgAN-s családot magában foglaló tanulmány a 6q22-23 locussal talált szoros kapcsolatot a familiáris IgAN-ban szenvedők 60 %-nál (13).

Valószínű, hogy a familiáris IgAN egy multifaktoriális betegség, ahol egy vagy több gén környezeti faktorokkal együtt lehet felelős az IgAN kialakulásáért.

Az IgAN familiáris formájának pontos prevalenciája azonban nehezen megbecsülhető, mert csak kevés nephrológiai központban végeznek rendszeres vizeletvizsgálatot az IgAN-s betegek családtagjai körében, az IgAN pontos diagnózisához pedig vesebiopsziára van szükség.

3.2.5.6. Az IgA nephropathia kapcsolata más betegségekkel

Számos olyan tanulmány látott napvilágot, amelyben az IgAN és a Henoch –Schönlein purpura közös patogenezisét tételezik fel. Mindkét betegséget az IgA és a C3 mezangiális

depozíciója jellemzi, továbbá a renális tünetek és a vesebiopsziás kép is hasonló a két kórképben. Az IgA nephropathiás betegekben is jelentkezhetnek extrarenális tünetek, mint arthralgia, hasi fájdalom, atipikus exanthemák. A Henoch-Schönlein purpurás betegek harmadában pedig nephritis alakul ki, hematuria, proteinúria lép fel. Klinikai szempontból jól ismert a felsőlégúti infekciók és a IgAN kapcsolata. Hasonló összefüggést figyeltek meg a Henoch-Schönlein purpura és a felsőlégúti (főként streptococcális) infekciókat tekintve is (14). Az a feltételezés, mely szerint a Henoch-Schönlein purpura valójában az IgAN szisztémás formája lenne, továbbra sem bizonyított.

IgAN és májbetegségek

Leggyakrabban alkoholos májcirrhosis, nem cirrhotikus portális fibrózis, vírusos hepatitis, schistosomiasis esetén írták le mezangiális IgA lerakódást, melyet a primer IgAN-nal megfigyelthez viszonyítva ritkábban, és kevésbé kifejezett módon kísér más immunglobulin, vagy komplement lerakódása. Többnyire tüneteizények, mikroszkópos hematuria, mérsékelt proteinúria jellemzi. Cadaver vesék szövettani vizsgálata során májbetegségek esetén 50-100 %-ban észleltek glomeruláris abnormalitást is. Makroszkópos hematuria ritkább, mint primer IgAN-ban, veseelégtelenség sem olyan gyakori és kevésbé mutat összefüggést a glomeruláris elváltozások súlyosságával. Tekintve, hogy májcirrhosisban és portális hypertóniában a magasvérnyomás ritka, ennek észlelése a háttérben lévő veseérintettségre hívhatja fel a figyelmet.

Magasabb IgA szintet a betegek 77-91 %-ban találtak, bár a cirrhotikus betegek 54 %-ában emelkedett IgA szint észlelhető vesebetegség nélkül is. A cirrhotikus betegek vérében keringő immunkomplexek IgA1-et és IgA2-t egyaránt tartalmaznak és a szintjük nincs közvetlen összefüggésben az észlelt pathológia elváltozások súlyosságával.

A májbetegségekben létrejövő renális elváltozások mechanizmusa nem tisztázott. Az alkohol toxikus hatása miatt károsodott mukózán átjutó táplálkozási antigének az intestinális plasmasejtek által termelt IgA-val immunkomplexet képezhetnek, melyek a keringéssel juthatnak

el a glomerulusokhoz. Májbetegségekben az IgA2 molekulák eliminációja is csökkenhet a máj ASGP receptorain keresztül a receptor diszfunkciója miatt (2).

IgAN és cöliakia

A cöliakia gyakran társul IgAN-val. Feltételezik, hogy a megnövekedett permeabilitású vékonybélből származó keringő immunkomplexek a felelősek a vesebetegségért. Az emelkedő titerű gliadin ellenes IgA antitestek alapján felmerül, hogy az IgAN-s betegek egy része cöliakiában is szenved. Gluténmentes diéta mellett néhány betegben a proteinúria csökkenését, a vesefunkció javulását észlelték.

IgAN és más szisztémás betegségek

Számos betegségben az IgA immunrendszer diszfunkciója a szérumban pIgA és IgA immunkomplexek emelkedett szintje figyelhető meg az immunkomplexek glomeruláris lerakódásával. Ezekben az esetekben az IgAN valójában csak az IgA depozíció renális manifesztációja az extrarenális erekben történő IgA immunkomplex lerakódás mellett. Ez főként olyan immunológiai és szisztémás betegségeken figyelhető meg, mint spondylosis ankylopoietica, arthritis psoriatica, juvenilis rheumatoid arthritis, valamint dermatitis herpetiformis, mycosis fungoides.

Emelkedett IgA szint más proliferatív és immunológiai kórképekben is előfordul, mint cryoglobulinaemia, Sjögren szindróma és immunothrombocytopaenia (2).

Vesecarcinómában szenvedő 60 beteg esetén 18%-ban találtak IgAN-ra jellemző szövettani eltérést (80).

3.2.5.7. A veseátültetés és az IgA nephropathia

A krónikus veseelégtelenség miatt transzplantált IgAN-s betegeknél a betegség újbóli megjelenésének nagy a valószínűsége (~50%). A kiütlés veszélve főleg az élő hozzátartozókból átültetett vesék esetén nagy, amely megerősíti genetikai faktorok lehetséges szerepét. Több

esetben a donor vesék biopsziája során („null-biopszia”) derült ki, hogy eredetileg fel nem ismert, tünetszegény IgAN-s betegekből származó veséket ültettek át (81). A nem IgAN-s betegekbe átültetett IgAN-s veséknél a későbbi biopsziák során az IgA immundepozitumok eltűnését észlelték (15, 71, 88).

A fenti megfigyelések megerősítik azt a hipotézist, mely szerint az IgAN valójában olyan szisztémás betegség, mely a vesékben manifesztálódik és közvetett módon az IgA képződésének és lebontásának a zavara a primer kóroki tényező. Az IgAN kialakulásában, az IgA molekulák mezangiális lerakódásában valószínűleg több tényező együttesen vesz részt. További vizsgálatok szükségesek a háttérben álló patomechanizmus tisztázásához és oki terápiás lehetőségek kidolgozásához.

3.2.6. Terápia

Az IgAN-nak az oka máig nem ismert, ezért kezelésében jórészt csupán aspecifikus, általános vesevédő terápiát alkalmazhatunk (67). Az alábbi lehetőségek jönnek szóba:

Angiotenzin konvertáz enzim gátlók (ACEi), angiotenzin receptor blokkolók (ARB), antihipertenzív és antiproteinuriás kezelés

Az angiotenzin II-nek többszörös direkt és indirekt hatása van a mezangiális sejtekre, így glomeruláris termelődése hatással lehet az IgA tartalmú immunkomplexek mezangiális akkumulációjára, a proteinúria és glomeruláris szklerózis kifejlődésére is.

Az ACE gátlók és ARB-k a szisztémás vérnyomás csökkentésén túl az a. efferens tágitásával csökkentik a glomeruláris nyomást. Vérnyomáscsökkentő hatásuktól függetlenül azonban további jelentős renoprotectiv hatásuk van a vérnyomást hasonló mértékben csökkentő más antihipertenzív szerekkel összehasonlítva. Így ACE gátló, ARB alkalmazása után szignifikáns proteinúria csökkenés figyelhető meg majd minden proteinúriával járó glomeruláris megbetegedésben, így az IgAN-ban is (16, 87).

Szteroid és az immunszuppresszív terápia

A nefrotikus tartományba eső (>3,5 g/nap) proteinuriás IgAN-s betegek esetében, ha az általános vesevédő kezelés nem effektív, szteroid terápia javasolt. Mérsékelt fokú szövettani eltérést és enyhe proteinúriát (1-3 g/nap) mutató, jó vagy csak mérsékeltlen beszűkült vesefunkciójú betegek esetén 6 hónapig tartó szteroid terápia hatására a proteinúria tartós csökkenését észlelték, valamint a betegség progressziójának üteme is mérsékeltlen. de szignifikánsan különbözött a kontroll csoporttól az 5 éves követés során. Kérdés azonban, hogy ha a kontroll csoport teljes vesevédő kezelést kapott volna, a különbség akkor is megfigyelhető lett volna? Az erre vonatkozó vizsgálatok folyamatban vannak (72).

A szteroid terápia cyclophosphamiddal, vagy azathioprinrel való kombinációja előnyösnek bizonyult a súlyosabb, rosszabb prognózisú esetekben, azonban a progresszió szempontjából alacsonyabb rizikójú betegekben a jelentős mellékhatások miatt nem javasolt az adásuk. Mycophenolat mofetil használatával kapcsolatban még kevés a tapasztalat (16, 89).

Diétás megfontolások

A nagyobb mennyiségű fehérje bevitel a glomerulusban az a. afferens tágitásával növeli az intraglomeruláris nyomást. Az alacsony fehérjetartalmú étrend mellett csökken a proteinúria nagysága, mérséklődik a hematuria és a progresszió mértéke. A halolaj antiinflammatorikus és a renális hemodinamikára gyakorolt jótékony hatása miatti kezdeti optimizmust követően jelenleg megoszlanak a vélemények a hatásosságáról. Glutenmentes, alacsony antigéntartalmú (glutén, tej, tejterméket, tojást, húst nem tartalmazó) diéta mellett a proteinúria és a mezangiális IgA és komplement lerakódás csökkenését észlelték néhány betegben. Elsősorban a cöliakiában is szenvedő betegek kezelésében lehet szerepe. Esszenciális zsírsavak és E-vitamin hatására a proteinúria csökkenését és a glomeruláris filtrációs ráta növekedését figyelték meg.

Tonsillectomia

A *tonsillectomia* csökkentheti az infekciókhoz, főleg a felsőlégúti infekciókhoz társuló makrohaematurias epizódok számát, azonban jótékony hatása egyelőre nem bizonyított. úgy tűnik, nem befolyásolja hosszútávon a vesebetegség progressziójának ütemét (16).

Egyéb terápiás lehetőségek.

Fokozott plasma viszkozitású betegekben *pentoxiphyllin* adásától várhatunk kedvező eredményt, mely részben a szabadgyök képződést csökkentő, részben antiproliferatív hatásával magyarázható. A *nagy adagú i.v. immunglobulin* kezelés mellett a proteinúria és a betegség progressziójának csökkenése figyelhető meg súlyos állapotú IgAN-s betegekben (86). Ennek hátterében valószínűleg az immunglobulinak az IgA termelést csökkentő hatása áll. A *thrombocyta-aggregáció gátlók*, az *urokináz* és a *dapsone* hatásossága IgAN-ban kérdéses.

4. HYPOTÉZIS ÉS CÉLKITŰZÉSEK

4.1. A klinikánkon gondozott IgAN-s betegek epidemiológiai adatai

Az IgA nephropathia adatbázis segítségével a következő kérdésekre kerestünk választ:

- milyen a betegség gyakorisága, mekkora az incidenciája Baranya megyében
- milyen gyakorisággal észlelhető a kórkép a vesebiopsziás mintákban
- a betegek életkorának megoszlása a betegség diagnózisa idején
- a betegség jelentkezésekor észlelt klinikai tünetek gyakorisága, megoszlása

4.2. Az IgAN progresszióját befolyásoló tényezők vizsgálata

4.2.1. A visszatérő húgyúti infekciók

Bohle és mtsainak (29) vizsgálataiból ismert, hogy krónikus glomerulonephritisekben és diabeteses nephropathiában a vesefunkció romlásának foka – amint a bevezetőben is említettük – elsősorban a tubulointerstitialis elváltozások (tubuláris atrófia, interstitialis kereksejtes beszűrődés,

interstitialis fibrózis) súlyosságával mutat összefüggést és nem a primer glomeruláris eltérésekkel. Hasonló megfigyelést tett munkacsoportunk is IgAN-s betegek vizsgálata során (77). A nyálkahártya csökkent védekezőképessége miatt feltételezhető, hogy a tünetekkel járó, vagy tünetmentesen zajló chronicus húgyúti infekciók, vagy szignifikáns bakteriuriák veszélye fokozottabb, előfordulásuk gyakoribb IgAN-ban. A mucosa csökkent védekezőképessége miatti, lárváltan zajló húgyúti infekciók a tubulointerstitium károsításával hozzájárulhatnak az IgAN progressziójához.

Fenti elgondolás alapján IgAN-s betegeinket rendszeresen, évente 3-4 alkalommal vizsgáltuk pyuria, bakteriúria irányában is húgyúti infekcióra utaló panaszoktól függetlenül is. Bakteriúria esetén célzott antibiotikus kezelést végeztünk 7-10 napig. Retrospektív módon értékeltük a szignifikáns bakteriuriák előfordulását, klinikai tüneteit, lefolyását.

Vizsgálatainkkal a következő kérdésekre kerestünk választ:

- Milyen gyakori a szignifikáns bakteriúria és a húgyúti infekció az IgAN-s betegek körében?
- Melyek a jellemző kórokozók?
- Milyen arányban okoznak tüneteket a húgyúti infekciók?
- Befolyásolják-e a húgyúti infekciók a betegség progresszióját?
- Célzott antibiotikus kezeléssel kivédhető-e a húgyúti infekciók progresszióra gyakorolt kedvezőtlen hatása?

4.2.2. Tonsillectomia

Az IgAN-ban felsőlégúti infekciókat és tonsillitist követően gyakran észleljük a hematuria fokozódását, esetenként makroszkópos hematuria jelentkezését. Munkacsoportunk és Bencé vizsgálata alapján IgAN-s betegek krónikus tonsillitis miatt eltávolított tonsilláiban az IgA-t termelő plasmasejtek aránya jelentősen megnőtt az IgG-t termelőkéhez viszonyítva (17, 76). Ezen megfigyelések alapján a tonsillectomia ésszerű lépésnek tűnik az IgA tartalmú immunkomplexek

keletkezésének csökkentésében, a krónikus antigénforrás eliminálásában, ezáltal az IgAN progressziójára is kedvező hatása lehet. Az eddig megjelent közlemények eredményei azonban a tonsillectomia hatásosságával kapcsolatban ellentmondásosak.

A tonsillectomia hatásának vizsgálatára tonsillectomián átesett és át nem esett IgA nephropathiás betegek kórfolyását hasonlítottuk össze hosszabb távon, retrospektív módon.

A következő kérdésekre kerestünk választ:

Hogyan változott a tonsillectomiát követően a betegek:

- vizeletlelete (proteinúria és hematuria)
- vesefunkciója (creatinin-clearance)
- progressziója

a tonsillectomia előtti adatokhoz képest?

4.2.3. A 24 órás vérnyomásmonitorozás és az IgAN progressziója

A krónikus renoparenchymás megbetegedésekben, így az IgAN-ban is megjelenő magasvérnyomás kialakulásában számos tényező szerepet játszhat, de a pontos patomechanizmusa máig sem tisztázott. A magas vérnyomás korai felismerése és hatékony terápiája különösen fontos krónikus glomerulonephritisekben, így IgA nephropathiában is, hiszen a hipertónia és a vesebetegségek progressziója közötti kapcsolat régóta ismert. IgAN-ban is több munkacsoport kimutatta, hogy a hipertóniás IgAN-s betegek renális túlélése rosszabb, mint a nem hipertóniás IgAN-s betegeké (18, 75).

Az ABPM vizsgálat átfogóbb képet ad a napi vérnyomás alakulásáról, mint az egyedi vérnyomásmérések, felismerhető az ún. fehérvköpeny hipertónia és a diurnális ritmus beszűkülése is (fiziológiai körülmények között az éjszakai vérnyomások átlaga legalább 10 %-al kisebb a nappal mért értékeknél) (19). Jól ismert, hogy az egyszerű vérnyomásmérések során kapott vérnyomáscittek és a bal kamra hypertrophia (mint a célszervkárosodás korai jelzője) között

nincs szoros kapcsolat. Az összefüggés viszont jelentős, ha a bal kamra hypertrophia mértékét az ABPM-el kapott vérnyomásátlagokkal hasonlítjuk össze (20).

Az IgAN-s betegek ABPM vizsgálatai során nyert adatok elemzése során a következő kérdésekre kerestünk választ:

- Különböznek-e egymástól az ABPM során kapott 24 órás vérnyomásátlagok és az esti vérnyomásértékek az IgAN-s betegekben?
- Megtartott-e a diurnális ritmus az IgAN-s betegek körében?
- Milyen gyakori a fehérképeny jelenség előfordulása IgAN-s betegekben?
- Milyen hatékony az antihypertenzív terápia az IgAN-s betegekben (az ABPM eredményeinek felhasználásával).
- Van-e kapcsolat az ABPM-el kapott eredmények (a fehérképeny hipertónia hatása, a diurnális ritmus hiánya, vagy megléte) és az IgAN progressziója között?

4.2.4. Az eltérő támadáspontú és hatástartamú antihypertenzív készítmények és az IgAN progressziója

A krónikus glomerulonephritisekben a működő veseállomány pusztulásával párhuzamosan ma még nem pontosan ismert módon szekunder hipertónia alakul ki, mely kedvezőtlen kardiovaszkuláris hatásai mellett tovább károsítja a még működő nephronokat. A nephronok jelentős számának pusztulása esetén, kísérletes körülmények között, a még működő glomerulusokban az intraglomeruláris nyomás növekedését, hyperfiltrációt figyeltek meg. Ez a megnövekedett intraglomeruláris nyomás is szerepet játszhat a nephronok további pusztulásában.

Ezen adatok alapján nem meglepő, hogy a krónikus glomerulonephritises betegekben a veseelégtelenség progresszióját lassító tényezők közül a fehérjeszegény diétának (melynek hatására csökken a fehérjék okozta hyperfiltráció és a fehérjelebomlási termékek kiválasztása) és hipertónia esetén a vérnyomás normalizálásának van a legnagyobb jelentősége (21). Az ACEi-k

és a nem dihidropiridin kalcium-csatorna blokkolók (CCB) különösen előnyösek e szempontból, mert renoprotektív hatásuk nagyobb, mint a más hatástani csoportba tartozó, de a szisztémás vérnyomást ugyanolyan hatékonyan csökkentő antihipertenzív szereké (21). Az ACEi-k egyéb hatásai mellett a perifériás vaszkuláris rezisztenciát csökkentik, valamint a vesékben az afferens dilatációját okozzák. A CCB-k viszont közvetlen arteriola tágulatot okoznak és a vesékben általában az afferens tónusát csökkentik. Ez a kedvezőtlen hatás azonban kevesbé jellemző a nem dihidropiridin CCB-ra.

A hosszú hatású (naponta 1-2x adandó) szereknek számtalan előnye van a rövid hatású (naponta 3-4x adandó) készítményekkel szemben: nő a betegek compliance, egyenletesebb a gyógyszerhatás, melynek következtében a célszervkárosodás mértéke is csökkenhet.

A következők vizsgálatát tűztük ki célul:

- a rövid és a hosszú hatású vérnyomáscsökkentők egymáshoz viszonyított hatásainak vizsgálata ugyanazon betegeken
- a rövid és hosszútartású ACEi és CCB szerek renoprotektív hatásának összehasonlítása IgAN-s betegeinkben.

4.2.5. Oxidatív stressz és nem-enzimátikus glikáció kapcsolata IgAN-ban

A nem-enzimátikus glikáció a szervezetben folyamatosan végbemenő folyamat, melynek során glukóz eredetű keton és aldehid csoportok reagálnak szabad aminosavakkal (22). Az első lépésben ún. Schiff bázis képződik, melyekből spontán ún. Amadori termékek, majd további molekulán belüli átrendeződés során az ún. előrehaladott glikációs végtermékek képződnek (advanced glycation end products, AGEs). Az AGE-k fontos szerepet játszanak a vesebetegségek progressziójában, illetve a krónikus veseelégtelenség és a cukorbetegség szövődésének kialakulásában is.

Az ún. N^ε-carboxymethyl-lysine (CML) az AGE-k egyik képviselője. Ismert, hogy az AGE-k (így a CML is) oxidatív stressz során is képződhetnek (23). Az AGE-k szintje fokozott

képződés és csökkent elimináció következtében egyaránt megemelkedhet. Csökkent vesefunkció esetén a keringő AGE-k szintje nő, mivel eltávolításuk fő útja a renális kiválasztás (22).

Az LDL oxidációja során létrejövő oxidatív stressz különösen fontos a vaszkuláris betegségek pathomechanizmusában. A lipoproteinek nagymértékű oxidációját igazolták krónikus vesebetegségekben (24) bár az adatok ellentmondásosak. Az LDL oxidatív rezisztenciájában fontos szerepet játszik az α -tocopherol tartalma és zsírsav összetétele. Az LDL oxidációja során konjugált diének, lipid hydroxiperoxidok és thiobarbitursav reaktív substanciák (TBARS) halmozódnak fel a lipid partikulán belül.

Ismert, hogy már az IgAN viszonylag korai stádiumában az inzulin rezisztencia fokozódása figyelhető meg (25). Az IgAN és a diabetes mellitus együttes előfordulása sem ritka. Azonban napjainkig viszonylag kevés adattal rendelkezünk a szérumban AGE szintekről és az oxidatív stresszről IgAN-ban.

Munkánk során a következő kérdésekre kerestünk választ:

1. Milyen mértékű a nem enzimátikus glikáció folyamata IgAN-ban (a keringő fluorescáló AGE termékek és a szérumban CML szintjének mérésén keresztül)?
2. Milyen fokú az oxidatív stressz nagysága (TBARS) IgAN-ban?
3. Milyen mértékű az LDL oxidatív rezisztenciája és az oxidatív modifikációja (TBARS és α -tocopherol stb. tartalmának változása)?

4.2.6. Hisztomorfológiai és hisztomorfometriai vizsgálatok és az IgAN progressiója.

Az IgAN szöveti képe a fénymikroszkópos vizsgálatok alapján nem egységes: a minimális laesiótól kezdve a leggyakoribb fokális mezangiális proliferatív GN-en keresztül a diffúz proliferatív, akár félholdas GN-ig minden forma előfordulhat. Ezen elváltozások elkülönítésére többféle osztályozás is ismert. Ezek közül a legismertebbek: a Lee (26) szerinti, mely a Meadow (27) féle Schönlein-Henoch nephritisre kialakított klasszifikáció módosítása; Churg-Sobin (28) ajánlása, melyet a WHO is elfogadott, illetve Haas (5) beosztása. A különböző klasszifikációk szerinti betegcsoportok, a vese funkcionális állapota és a vesebetegség prognózisa között

számos szerző keresett összefüggést (26, 5). A szövettani mintákat hisztomorfometriai módszerekkel is elemezték (glomeruláris, tubuláris, vaszkuláris indexek) és vizsgálták a vesefunkcióval való kapcsolatukat (29, 30).

Vizsgálatainkban a következő kérdésre kerestünk választ:

- az IgAN különböző hisztomortologiai klasszifikációja, és a vese funkcionális állapota között van-e kapcsolat a vesebiopszia idején?
- A vesefunkció változása és a szövettani elváltozások között milyen kapcsolat áll fenn?

4.2.7. A metabolikus szindróma és az IgAN progressziója

A metabolikus szindróma alkotóelemeinek első ismertetése Reaven nevéhez fűződik (31). A szénhidrátanyagcsere zavar, a diszlipidémia, az emelkedett vérnyomás okának elsősorban az inzulinrezisztenciát és a hyperinzulinaemiát tartotta. A metabolikus szindróma részeit egyenként is fokozott kardiovaszkuláris kockázatot jelentenek, együttes hatásuk még fokozottabb veszélyt jelent. A vesebetegségek progressziójára gyakorolt hatásuk azonban nem volt ismert vizsgálataink megkezdésekor.

Vizsgálatainkkal a következőkre kerestünk választ:

- milyen a metabolikus szindróma és egyes komponenseinek előfordulási gyakorisága IgAN-s betegekben a diagnózis idején és a lefolyás során?
- a metabolikus szindróma, vagy komponensei befolyásolják-e az IgAN progresszióját?

5. MÓDSZEREK ÉS EREDMÉNYEK

A vizsgálatból kizártuk a szekunder IgAN-kat, így Henoch-Schönlein purpurát, szisztémás lupus erythematosust, továbbá a májcirrosist és vesekarcinoma mellett, illetve a transzplantált vesékben kialakult IgAN-t. Az egyes vizsgálatokhoz tartozó módszereket és eredményeket – a jobb áttekinthetőség miatt – fejezetenként külön-külön tárgyaljuk.

Az adatok feldolgozását és a statisztikai számításokat az SPSS statisztikai programcsomag (SPSS for Windows, SPSS Inc., Chicago, Ill. USA, version 10.0) felhasználásával végeztük. A statisztikai számítások során szignifikánsnak a $p < 0,05$ értéket tekintettük. Az eredményeket átlag \pm szórás formában adtuk meg, ha csak másként nem jelöltük.

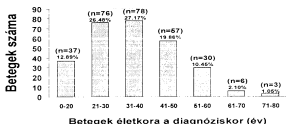
5.1 A klinikánkon gondozott IgAN-s betegek epidemiológiai adatai

A klinikánkon 2002-2005 között végzett vesebiopsziák adatainak feldolgozása alapján a vesebiopsziák 17,5 %-ban, a primer glomerulonephritisek között 32,4 %-ban találtunk IgA nephropathiát, ez a vizsgált időszakban összesen 61 újonnan felismert IgAN-s beteget jelent.

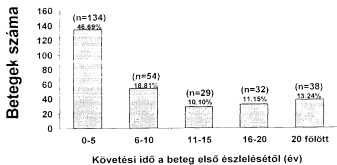
Klinikánkon 1970 óta gondozunk IgAN-s betegeket, jelenleg közel 200-at. A szövettani laboratóriumunkban diagnosztizált esetek száma ennél lényegesen több, azonban számításainkban csak az ellenőrzésre rendszeresen járó betegek szerepelnek. A vizsgálatainkba bevont IgAN-s betegek megoszlását a diagnóziskor észlelt életkoruk alapján a 5.1-es Ábra mutatja.

Az IgAN diagnózisa óta eltelt idő alapján csoportosítottuk a beteget az 5.2-es Ábrán. Az átlagos követési idő 12 ± 7 évnél bizonyult. Az adatbázis jelenleg 287 beteg (209 férfi, és 78 nő) adatait tartalmazza, tehát a nő / férfi arány $1 / 2,68$.

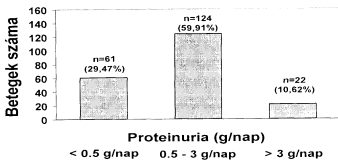
Az IgAN diagnózisakor a betegek megoszlását a proteinúria, valamint a vizeletüledékben észlelt vörösvértestek alapján a 5.3 és az 5.4 Ábra szemlélteti. A betegek első jelentkezésekor 119 fő (41,46 %) már hipertóniás volt (5.5 Ábra).



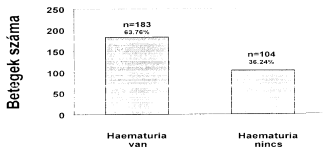
5.1 Ábra: Az IgA nephropathiás betegek megoszlása a betegség diagnózisakor



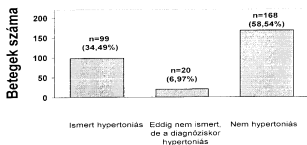
5.2 Ábra: Az IgA nephropathiás betegek megoszlása a követési idejük alapján



5.3 Ábra: Az IgA nephropathiás betegek megoszlása az első jelentkezéskor észlelt proteinúria nagysága alapján.



5.4 Ábra: Az IgAN-s betegek megoszlása az első jelentkezéskor a vizeletüledékben észlelt vörösvértestek alapján.



5.5 Ábra: Az IgAN-s betegek megoszlása az első jelentkezéskor észlelt hipertónia alapján.

5.2. Az IgAN progresszióját befolyásoló tényezők vizsgálata

5.2.1. A visszatérő húgyúti infekciók

Módszerek

A klinikánkon gondozott betegek közül 76 olyan IgAN-s beteg adatait elemeztük retrospectív módon, akik legalább 3 éve álltak klinikánk gondozásában. A betegek rendszeresen, átlagosan 3-6 havonta jártak ellenőrzésre. Az ambuláns vizsgálatok során minden alkalommal a

rutin vizelet vizsgálatok (hematúria, proteinúria, pyuria, vizeletüledék vizsgálat) mellett bakteriális vizsgálat is történt a panaszoktól függetlenül. A vizelet vizsgálatára gondos dezinficiálás után nyert, steril esőbe ürített, középsugárból vett, ún. toilettes vizeletet használtunk. A fenti 76 betegből 19 esetben találtunk bakteriológiai vizsgálattal igazolt bakteriuriát. csíraszám $\geq 10^4$ csíra/ml (a esőkelet nyálkahártya védekezésű betegeknel a 10^1 csíra/ml mennyiségű bakteriuriát már szignifikánsnak ítéltük).

A szignifikáns bakteriurián átesett csoporthoz néhány paraméter (nem, életkor, követési idő) alapján 19 tagú kontroll csoportot képeztünk a húgyúti infekción át nem esett betegek közül (5.1 Táblázat). A két csoportban a követési idő kezdetétől ½-1 évente rögzítettük a szérum creatinin, szérum carbamid nitrogén, a creatinin clearance, a vérsüllyedés, szérum kálium és véryomás értékét, a hematúria, proteinúria mértékét. A hipertóniás betegek mindkét csoportban ACE gátló + CCB kezelésben részesültek. A húgyúti infekción átesett és át nem esett csoport adatait retrospektív módon elemeztük, az eredményeket egy és kétmintás t-próbával hasonlítottuk össze a „SOLO” statisztikai programcsomag felhasználásával.

Eredmények

A vizsgálatba bevont 76 betegből 19-ben volt kimutatható 1-5 alkalommal szignifikáns bakteriúria és húgyúti infekció (25 %). A megfigyelési idő alatt a bakteriúria gyakorisága 0,21/fő/év volt, azonban a bakteriúria előfordulási gyakorisága betegenként is nagy változatosságot mutatott. A kimutatott 33 bakteriúria közül 29 lárváltan zajlott, a betegeknek panaszja nem volt és csak a vizeletleoltás és a rutinszerűen végzett vizeletvizsgálat során kerültek felismerésre. Húgyúti infekciót pyuriával mindössze 6 esetben észleltünk, ebből 2 esetben szubjektív panaszok nélkül. Az újabb fertőzést 10 esetben ugyanaz a kórokozó okozta. A vizeletből kimutatott kórokozók megoszlását az 5.2 Táblázatban foglaltuk össze.

A betegség progressziója és a szignifikáns bakteriúria, ill. a húgyúti infekciók kapcsolata

A megfigyelési idő (átlag 8,42 év) alatt mindkét csoportban csökkent a creatinin clearance értéke, az infekciós csoportban $102,82 \pm 37,6$ ml/min-ről $88,07 \pm 30,47$ ml/min-re, a kontroll csoportban $98,69 \pm 37,74$ ml/min-ről $72,49 \pm 34,21$ ml/min-re (5.6 Ábra). A csökkenés mértékében a két csoport között nem volt értékelhető különbség. A két csoport között az azonos időtartamra vonatkozó átlagos creatinin clearance értéke között sem volt statisztikailag értékelhető különbség.

Egyéb klinikai paraméterek

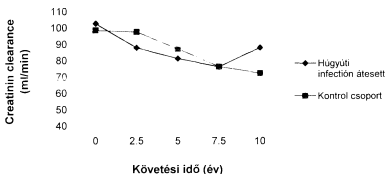
Sem a vérsüllyedés, sem a szérum kálium értékei nem mutattak szignifikáns különbséget a követési idő alatt a két csoport között. A systolés vérnyomás átlaga a szignifikáns bakteriurián átesett csoportban a követési idő elején $134,72 \pm 15,87$ Hgmm, 10 év múlva $131,55 \pm 9,52$ Hgmm, a kontroll csoportban $137,68 \pm 26,46$ Hgmm, illetve $148,65 \pm 10,85$ Hgmm volt. A diastolés vérnyomásátlagok az infekción átesettek között a követési idő elején $91,63 \pm 14,38$ Hgmm, 10 év múlva $91,00 \pm 5,93$ Hgmm, a kontroll csoportban $88,1 \pm 23,76$ Hgmm, illetve $100,65 \pm 12,15$ Hgmm voltak. Szignifikáns különbség az azonos időtartamra vonatkozó átlagos értékek között itt sem volt. A proteinúria, hematuria, hipertónia előfordulása, súlyossága és a betegség progressziója nem mutatott szignifikáns kapcsolatot az infekciók előfordulásával.

	Húgyúti infekción átesett	Húgyúti infekción át nem esett
Férfi/nő arány	15/4	15/4
Életkor (év)	$46,1 \pm 8,9$	$47,2 \pm 10,5$
Életkor a betegség kezdetén (év)	$32,3 \pm 6,9$	$32,5 \pm 11,4$
Követési idő (év)	$8,6 \pm 4,0$	$8,1 \pm 3,2$
Hipertóniások aránya	14/19 (73 %)	13/19 (68 %)
Hematúriások aránya	12/19 (63 %)	13/19 (68 %)
Proteinúriások aránya	8/19 (42 %)	8/19 (42 %)

5.1. Táblázat: A betegcsoportok jellemző adatai.

Baktérium	Esetszám	(%)
<i>Escherichia coli</i>	15/33	45,6
<i>Enterococcus spp.</i>	6/33	18,2
<i>Streptococcus agalactiae</i>	6/33	18,2
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	2/33	6,0
<i>Proteus spp.</i>	2/33	6,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	1/33	3,0
<i>Klebsiella spp.</i>	1/33	3,0

5.2. Táblázat: A vizelet bakteriológiai vizsgálatával kimutatott mikroorganizmusok megoszlása a szignifikáns bakteriurián átesett IgAN-s betegekben.



5.6. Ábra: a creatinin-clearance változása a követési idő alatt.

5.2.2. Tonsillectomia

Módszer

Rendszeresen gondozott betegeink közül 110 primer IgAN-s beteg (78 férfi, 32 nő) körlefolyását vizsgáltuk. Krónikus tonsillitisek miatt a 110-ből 50 beteg esett át tonsillectomián. A krónikus tonsillitis diagnózisát a betegek döntő többségében fül-orr-gégész szakorvos állította fel az anamnézisben szereplő torokfájás, a hypertrophisált és gyulladós tonsillák (esetenként megnagyobbodott lakunákkal és/vagy gennycsapokkal) alapján. A betegek többsége az IgAN diagnózisának felállítását követően 1 éven belül esett át a tonsillectomián. A kontroll csoportot 60 olyan tonsillectomia nem esett IgAN-s beteg alkotta, akiknek az életkora, neme, a biopszia idején számított creatinin clearance értéke, követési ideje és a hipertónia előfordulási gyakorisága

hasonló volt, mint a tonsillectomián átesett betegeké. A biopszia idején mért proteinúria, hematuria, hipertónia, creatinin clearance és a szérum creatinin értékeit kategórikus változónak tekintettük. Hipertóniásnak akkor tekintettünk egy beteget, ha antihipertenzív terápiára szorult. Tekintettel arra, hogy néhány esetben a követési idő meghaladta a 20 évet, nem volt minden betegnél adatunk a biopszia idején észlelt 24 órás fehérjeürítés számszerű értékére vonatkozóan. Ezért a vizeletanalízis során a fehérjeürítés mértékét a szulfószalicilsavval történt vizsgálat alapján kvalitatív módon „-” -tól „4+” -ig adtuk meg. Néhány esetben makroszkópos hematuria is szerepelt az anamnézisben. Minden ambuláns kontrollvizsgálat során mértük a szérum creatinin értékét, a creatinin clearance nagyságát a Cockcroft-Gault képlet segítségével számítottuk ki.

A tonsillectomián átesett és az át nem esett IgAN-s betegek esetén a vesék túlélésének kumulatív valószínűségét Kaplan-Meier analízis segítségével számítottuk ki. A túlélésszámítás kezdetének a vesebiopszia idejét tekintettük. Az első végpont a creatinin clearance értékének a normálérték alá történő csökkenéséig eltelt idő (creatinin clearance < 80 ml/min/1,73m²), második végpont pedig a végstádiumú veseelégtelenség eléréséig eltelt idő volt. A fenti független változók hatását a betegség kimenetelére Cox-féle regresszió analízis segítségével vizsgáltuk.

Eredmények

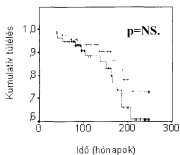
Az átlagos túlélési idő a vesebiopsziától a creatinin clearance értékének a normálérték alá történő csökkenéséig (creatinin clearance < 80 ml/min/1,73m²) a tonsillectomián átesett betegek esetén 143,8±13,9 hónap, a tonsillectomián át nem esett betegek esetén 117,9±12,4 hónap volt. A különbség bár jelentős (26 hónap), nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak. A túlélési időkben mutatkozó enyhe különbség megmaradt, amikor a vesebiopsziától a végstádiumú veseelégtelenség kialakulásáig eltelt időt vizsgáltuk (a tonsillectomián átesett csoportban 229,9±8,4 hónap, a kontroll csoportban 208,2±9,2 hónap, 5.7 ábra).

A Cox regressziós analízis eredményét a két végpont esetén a 5.3 Táblázatban foglaltuk össze. A kezdeti kisebb fehérjeürítésnek és a tonsillectomiának szignifikáns hatása volt a betegség kedvezőbb kimenetelére, amennyiben a vesebiopsziától a creatinin clearance értékének a

normálérték alá történő esőkkennésőg (creatinin clearance < 80 ml/min/1,73m²) eltelt időt vizsgáltuk. A végstádiumú veseelégtelenség kialakulásáig eltelt időt figyelembe véve a Cox regressziós analízissel a vérnyomás nagysága, a makroszkópos hematúria hiánya és a proteinúria bizonyult a vesefunkció romlása szempontjából szignifikáns rizikófaktornak.

	Szignifikancia szint a vesék túlélésére (végpont: creatinine clearance < 80 ml/min/1,73 m ² , p =)	Szignifikancia szint a vesék túlélésére (végpont: végstádiumú veseelégtelenség, p =)
Tonsillectomia	0,01	0,12
Makroszkópos hematúria hiánya	0,22	0,01
Systoles vérnyomás	0,50	0,01
Diastoles vérnyomás	0,96	0,05
Alacsonyabb vizelet fehérje	0,02	0,008

5.3 Táblázat: A multivariancia analízis eredménye a két különböző végpont esetén.



- **Tonsillectomian átesett betegek:**
229,9 ± 8,4 hónap
- **Kontroll csoport:**
208,2 ± 9,2 hónap

5.7 Ábra: A vesebiopsziától a végstádiumú veseelégtelenség kialakulásáig eltelt idő összehasonlítása a tonsillectomián átesett és a kontroll csoportban.

5.2.3. A 24 órás vérnyomásmonitorozás és az IgAN progressziója

Módszer

126 vesebiopsziával igazolt IgAN-s beteget vontunk be a vizsgálatba. 55 beteg (36 férfi/19 nő) normotóniás (átlagéletkor 37,7 ± 10 év, átlag ± SD), 71 beteg (57 férfi/14 nő) hipertóniás volt

(átlagéletkor 46.4 ± 12 év, átlag \pm SD). A normotonia és a hipertónia meghatározása a WHO kritériumok alapján történt. A vérnyomásméréseknél Meditech ABPM 02-03 típusú vérnyomásmérő monitorokat alkalmaztunk, melyek programozására és a mérési adatok leolvasására az ABPMBASE Meditech software-t használtuk. A vérnyomásmérés 24 órán keresztül történt, a betegek nem domináns karján. Nappali (06.00 és 22.00 óra között) 15 percenként, éjszaka 20 percenként történtek a mérések. Az eseti vérnyomásméréssel kapott érték három, különböző alkalommal, 5 perces pihenést követően, illetve végzett mérés átlagát jelenti az ABPM-el közel egyidőben. ACEi monoterápiában 43 fő részesült, CCB-val kombinációban 28 beteg kapta. A „fehérköpeny hipertónia” definíciója az irodalmi ajánlás alapján a következő volt: az ambuláns rendelésben mért eseti vérnyomás $> 140/90$ Hgmm, a vérnyomásmonitorozással kapott 24 órás vérnyomásátlag $< 135/85$ Hgmm (19). A vérnyomásingadozás napszaki ritmusát akkor tekintettük megtartottnak („dipper betegek”), ha az éjszakai vérnyomás a nappali vérnyomásátlagoknál legalább 10 %-al kisebb volt. A „non-dipper” betegek esetén az éjszakai vérnyomáseszkökenés 10 % alatt maradt, vagy az éjszakai vérnyomásátlagok magasabbak voltak (32).

Eredmények

Az ABPM-el mért és az eseti vérnyomásértékek összehasonlítása.

Az IgAN-s betegekben az eseti vérnyomásértékek átlaga ($135.7 \pm 14.0 / 87.8 \pm 8.8$ Hgmm) magasabb volt, mint az ABPM-el mért 24 órás ($126.3 \pm 10.2 / 82.3 \pm 8.8$ Hgmm), nappali ($127.2 \pm 10.2 / 83.3 \pm 9.5$ Hgmm) és éjszakai vérnyomásértékek átlaga ($123.6 \pm 14.8 / 79.1 \pm 11.5$ Hgmm, $p < 0,005$).

A vérnyomás napszaki ingadozása

A normotenzív betegek 82 %-a „dipper” volt (41/55), a hipertóniás IgAN-s betegek 93 %-a (66/71) azonban non-dippernek bizonyult.

Fehérköpeny hipertónia

Tíz normotenzív IgAN-s betegnél, akiket az eseti vérnyomásmérések alapján hipertóniásnak gondoltunk (véryomásátlag $149 \pm 7/96 \pm 8$ Hgmm), ABPM-el szignifikánsan alacsonyabb, gyakorlatilag normális véryomásátlagokat észleltünk (véryomásátlag $127 \pm 6/83 \pm 5$ Hgmm, $P < 0,05$, (5.4 Táblázat). A „fehérköpeny” efféktust 14 kezelt hipertóniás betegnél is észleltük (eseti véryomásmérésnél a véryomásátlag: $152 \pm 8/98 \pm 6$ Hgmm, 24 órás véryomásmonitorozással a véryomásátlag: $130 \pm 4/85 \pm 8$ Hgmm, $P < 0,05$).

Az antihipertenzív terápia hatásossága

A normotóniás és kezelt hipertóniás IgAN-s betegek ABPM-el mért nappali véryomásátlagai nem különböztek egymástól. A normotóniás betegeknek azonban szignifikánsan alacsonyabb éjszakai véryomásátlagai voltak, a kezelt hipertóniás betegekhez viszonyítva.

A vesebetegség progressziója és a véryomás

A megfigyelési idő elején és végén a különböző csoportokban észlelt vesefunkciós értékeket az 5.5 Táblázatban foglaltuk össze.

Az ABPM idején a hipertóniás betegek vizelet fehérje ürítése ($0,79 \pm 0,56$ g/nap) magasabb volt, mint a normotóniás betegeké ($0,68 \pm 0,42$ g/nap), de statisztikailag nem szignifikáns mértékben. Az 55 normotóniás beteg közül 6 főnek (11%), a 71 hipertóniás betegből 11 főnek (15 %) a napi vizelet fehérje ürítése 1,5 g/nap fölött volt.

	N=	Eseti véryomás (Hgmm, átlag \pm SD)	p =	24 órás véryomásátlag (Hgmm, átlag \pm SD)
Normotóniások (n=55)	10 (18%)	$149 \pm 7/96 \pm 8$	$< 0,05$	$127 \pm 6/83 \pm 5$
Hipertóniások (n=71)	14 (20%)	$152 \pm 8/98 \pm 6$	$< 0,05$	$130 \pm 4/85 \pm 8$

5.4 Táblázat: „Fehérköpeny effektus” a normotóniás és a kezelt hipertóniás IgAN-s betegekben.

	Szérum creatinin az ABPM mérés idején (umol/l, átlag±SD)	p =	Szérum creatinin 36 ± 4,1 hónappal az ABPM után (umol/l, átlag ± SD)
Normotóniás (n=43)	89 ± 17	n.s.	93 ± 22
Hipertóniás (n=52)	101 ± 28	P<0.05	124 ± 32
„Dipper” normotóniás (n=35)	81 ± 14	n.s.	84 ± 18
„Non-dipper” normotóniás (n=8)	89 ± 18	P<0.05	106 ± 17
„Valódi” normotóniás (n=33)	90 ± 16	n.s.	89 ± 22
„Fehérköpeny” hipertóniás (n=10)	88 ± 19	p<0.05	105 ± 19

5.5 Táblázat: Az IgAN-s betegek szérum creatinin értéke a követési idő elején és végén

5.2.4. Az eltérő támadáspontú és hatástartamú antihipertenzív készítmények és az IgAN progressziója

Módszer

Klinikánk 22 olyan hipertóniás, szövettani vizsgálattal igazolt IgAN-s betegének adatait (férfi/nő = 18/4, átlagéletkoruk a betegség kezdetekor $32,45 \pm 9,53$ év; az átlagos követési idő $7,25 \pm 2,36$ év) dolgoztuk fel, akiknél legalább 3 éves rövid hatású ACEi (captopril, n=20) és/vagy dihydropiridine típusú CCB (nifedipine, n=13) terápiát követően hosszú hatású ACEi-re (enalapril, n=18, cilazapril, n=4) és/vagy nem-dihydropiridine típusú CCB-re (diltiazem hydrochlorid, n= 16) történt átállítás. A rövidhatású antihipertenzív szereket naponta 3 alkalommal, a hosszúhatású készítményeket naponta 2 alkalommal, reggel és este kapták a betegek. A gyógyszercserére előtt csak rövidhatású ACEi-t kapott 9 beteg, 2 fő csak CCB-t, 11-en mind a két szert kapták. A hosszúhatású készítmények esetén csak ACEi-t kapott 5 beteg, 1 fő csak CCB-t, 16-an mind a két szert kapták. A betegek rendszeresen, átlagosan 3-4 havonta jártak ellenőrzésre. A gyógyszercserét megelőző és követő években minden ambuláns kontrollvizsgálat során rögzítettük a szérum creatinin, a creatinin clearance és a proteinúria értékét is. Közvetlenül a hosszúhatású készítményekre való átállítás előtt, majd ezt követően 3 év múlva ABPM vizsgálat

is történt (ABPM-02 Meditech készülékkel) és ezzel egyidőben meghatároztuk a proteinúria nagyságát és az endogén creatinin clearance értékét is. Négy beteg sem a vizsgálat elején, sem annak a végén nem volt proteinúriás, így náluk a proteinúria változását nem vizsgáltuk.

Az ABPM vizsgálat során nappal (06-22 óráig) 15 percenként, éjszaka (22-06 óráig) 30 percenként történt vérnyomásmérés. Az ABPM paraméterek közül a systoles és a diastolés vérnyomás, továbbá a hipertóniás időindex, a hyperbariás impact, a diurnális index és az átlagos artériás vérnyomás (MAP) értékét elemeztük.

A vizelettel ürített fehérje mennyiségét Biuret-módszerrel határoztuk meg. A szérum és a vizelet creatinin meghatározása Jaffe-módszerrel, az endogén creatinin clearance kiszámolása a Cockcroft-Gault képlet segítségével történt.

Ismert, hogy a szérum creatinin reciprok értékeiből meghatározott egyenesek meredeksége érzékenyebben jelzi a vesebetegség krónikus progresszióját (primér és szekunder vesebetegség esetén is), mint a szérum creatinin értékek önmagában. Ezért a krónikus IgAN-s betegeink progressziójának megítélésére a rövid és hosszúhatású antihipertenzív terápia 3-3 éve alatt mért szérum creatinin értékekből az idő függvényében az $1/\text{creatinin}$ által meghatározott egyenesek meredekségét (iránytangensét) is kiszámoltuk.

A statisztikai számításokat a „SOLO” statisztikai programcsomag felhasználásával, egymintás t-próbával végeztük.

Eredmények

Vérnyomás

A systolés, a diastolés vérnyomás, a hipertóniás időindex, a hyperbariás impact és a diurnális index adatainak változását a kétféle terápia alatt a 5.6 Táblázatban tüntettük fel. Szignifikáns különbséget csak a 24 órás diastolés vérnyomás, a diastolés hipertóniás időindex és a diastolés hyperbariás impact esetén kaptunk. Az idő függvényében ábrázolt $1/\text{creatinin}$ egyenesek iránytangense a rövidhatású és/vagy CCB-k szedése alatt $-5,28 \times 10^{-5} \pm 1,16 \times 10^{-4}$ volt, a hosszúhatású készítményekre történt átállás után az egyenesek meredeksége szignifikánsan

csökkent, az iránytangens értéke $1.03 \times 10^{-1} \pm 2.05 \times 10^{-1}$ -re változott ($p < 0.05$) (5.8 Ábra, 5.7 Táblázat).

Proteinúria

A fennmaradó 18 beteg proteinúriájára a hosszúhatású készítményekre történt átállítás előtt 1.18 ± 0.94 g/nap volt, a hosszúhatású készítmények szedése után 3 évvel szignifikánsan csökkent, 0.69 ± 1.08 g/napra ($p < 0.05$).

Creatinin clearance

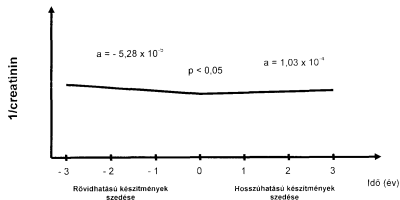
A rövidhatású ACEi-k, ill. CCB-k szedése alatt a creatinin clearance 69.87 ± 20.44 ml/min, a hosszúhatású készítmények szedése után 3 évvel 74.35 ± 26.86 ml/min volt (5.7 Táblázat).

		Rövidhatású antihipertenzív készítmények szedése alatt	Hosszúhatású antihipertenzív készítmények szedésének megkezdése után 3 évvel	p
24 órás vérnyomásátlag (Hgmm)	Syst.	128,81 ± 11,57	126,19 ± 11,67	n.s.
	Diast.	84,15 ± 7,94	79,78 ± 7,17	p<0,05
Nappali vérnyomásátlag (Hgmm)	Syst.	131,93 ± 11,63	130,82 ± 13,57	n.s.
	Diast.	86,84 ± 9,05	83,02 ± 9,93	n.s.
Éjszakai vérnyomásátlag (Hgmm)	Syst.	122,33 ± 16,32	119,59 ± 12,55	n.s.
	Diast.	78,53 ± 9,89	74,41 ± 9,09	n.s.
24 órás hipertóniás időindex (%)	Syst.	32,48 ± 22,49	25,68 ± 20,16	n.s.
	Diast.	43,58 ± 23,57	25,61 ± 20,1	p<0,05
24 órás hyperbariás impakt	Syst.	126,12 ± 15,82	69,11 ± 64,61	n.s.
	Diast.	114,71 ± 81,9	51,51 ± 51,4	p<0,05
Diurnális index	Syst.	6,26 ± 9,41	9,07 ± 6,57	n.s.
	Diast.	7,98 ± 10,79	11,44 ± 9,21	n.s.

5.6 Táblázat: Az ABPM-el nyert eredmények összehasonlítása a rövid és hosszúhatású antihipertenzív készítmények szedése alatt és után

	Rövidhatású antihipertenzív készítmények szedése alatt	Hosszúhatású antihipertenzív készítmények szedésének megkezdése után 3 évvel	p
1/creatinin egyenesek iránytangense	$-5,28 \times 10^{-5} + 1,16 \times 10^{-1}$ (n=22)	$1,03 \times 10^{-1} + 2,05 \times 10^{-1}$ (n=22)	$p > 0,05$
Proteinuria (g/nap)	$1,18 \pm 0,94$ (n=18)	$0,69 \pm 1,08$ (n=18)	$n < 0,05$
Creatinin clearance (ml/min)	$69,87 \pm 20,44$ (n=22)	$74,35 \pm 26,86$ (n=22)	n.s.

5.7 Táblázat: Az 1/creatinin egyenesek iránytangense, a proteinúria és a creatinin clearance értéke a rövid és hosszúhatású készítmények szedése alatt.



5.8. Ábra: Az 1/creatinin egyenesek meredeksége a rövid és hosszúhatású gyógyszerkészítmények szedése alatt.

5.2.5. Oxidatív stressz és nem enzimátikus glikáció kapcsolata IgAN-ban

Módszer

A vizsgálatba 88 IgAN-s beteget vontunk be. A betegek klinikai adatait a 5.8 Táblázat mutatja. Egy beteg sem kapott steroid terápiát a vizsgálat idején, vagy azt megelőzően 1 évvel, mindannyian csak általános vesevédő kezelésben részesültek. A 88 betegből 62 beteg (70.5 %) hipertóniás volt. A magasvérnyomásuk kezelésére a következő gyógyszereket kapták: A 62-ből 54 beteg (87.1 %) kapott ACE gátlót, főként enalapril, 34 beteg (54.8 %) kapott nem – dihidropiridin calcium csatorna blokkolót (diltiazem), 12 beteg (19.4 %) kapott diuretikumokat, főleg furosemidet, 8 beteg (12,9 %) kapott béta-blokkolót (metoprolol), 8 beteg (12,9 %) kapott alfa-blokkolót (prazosin) és 2 beteg kapott (3,2 %) direkt vazodilatátort is (dihydralazin). A 62

hipertóniás betegből 25 (40,3 %) csak egyféle antihipertenzív szert kapott, 20 beteg (32,3 %) kettős, 12 beteg (19,4 %) hármas, 3 beteg (4,8 %) négyes és 2 beteg (3,2 %) ötös kombinációt kapott.

A betegeket a vesefunkciójuk alapján 2 csoportra osztottuk. A normál vesefunkciójú (creatinin clearance ≥ 80 ml/min) betegek (creatinin clearance 106 ± 22 ml/min, n=54) alkotják az 1. csoportot, a csökkent vesefunkciójú betegek (creatinin clearance 51 ± 19 ml/min, n= 34) a 2. csoportot. A kontroll csoportot jó vesefunkciójú, egészséges, önként jelentkezők alkották (creatinin clearance 102 ± 24 ml/min, 18 nő, 44 férfi, átlagéletkor 32 ± 11 év).

A betegek cukoranyagcseréjét orális glükóz tolerancia teszttel (OGTT) vizsgáltuk. A vizsgálat reggelén éjszakai éhezést követően 75 g glükózt fogyasztottak, megelőző három napban átlagos fizikai aktivitást végeztek. Az eredmények alapján besorolásuk az Amerikai Diabetes Társaság ajánlása alapján történt (33). Az OGTT alapján 21 betegnek volt károsodott a szénhidrát anyagcseréje (IGT, IFG vagy DM-a).

A szérum AGE szintet az AGE asszociált fluorescentia, (AGE-FL) és a CML meghatározásával mértük. Az AGE-FL mérése fluorescens spektrofotométerrel (Hitachi F-4500) történt 370 nm-es excitációs és 440 nm-es emissziós hullámhosszon. A résszélesség 10 nm volt mindkét esetben. A CML-t a Roche Diagnostics által kifejlesztett kompetitív ELISA módszerrel, anti-CML monoclonális antitest felhasználásával (Alteon Inc., New York, NY, USA) határoztuk meg (34). Minden mintát 3 alkalommal mértünk, a mérések átlagával számoltunk. A CML meghatározás előtt a szérum mintákat poteináz K-val enzimatikusan emésztettük. A mintákat 20-szorosára hígítottuk. A CML abszolút koncentrációjának meghatározására a N-(carboxymethyl)-amino-kapronsav szolgált standardként a korábban publikált módon.

Az oxidatív stressz mérése a TBARS szinteket mértük fluorescens spektrofotométerrel 532 nm-es excitációs és 553 nm-es emissziós hullámhosszon a Jentsch által leírt módszerrel (35).

A vesefunkció meghatározására a szérum kreatinin és a creatinin clearance értékeit használtuk, utóbbit az ismert Cockcroft-Gault képlettel számoltuk ki. Az LDL heme-mediált

oxidatív modifikációját. α -tocopherol tartalmát a korábban publikált módszerrel, a Debreceni Egyetem Nephrológiai Kutatólaboratóriumában kollaborációban végeztük (vezető: Prof. Dr. Balla József) (36).

	I Controll csoport n=62	IgAN-s betegek		1 vs. 2 P=	1 vs. 3 P=	2 vs. 3 P=
		2 normál vesefunkciójával n=54	3 csökkent vesefunkciójával n=34			
Ffi/nő	44/18	36/18	21/13	N.S.	N.S.	N.S.
Kor (év)	32.1±11.5	40.5±12.3	48.6±12.7	<0.001	<0.001	0.006
Creatinin clearance (ml/min)	102.3±24.3	106.3±21.6	50.5±19.3	N.S.	<0.001	<0.001
Szérum creatinin (μmol/l)	91.9±12.4	84.9±15.9	190.9±136.1	N.S.	0.001	<0.001
Szérum koleszterin (mmol/l)	4.56±0.25	5.42±1.62	5.85±1.47	0.001	0.04	N.S.
Szérum triglicerid (mmol/l)	0.83±0.42	1.56±1.05	1.89±1.27	0.01	0.04	N.S.
HDL-C (mmol/l)	1.68±0.25	1.32±0.36	1.24±0.31	0.01	0.01	N.S.
LDL-C (mmol/l)	2.82±0.18	3.39±1.33	3.75±1.26	0.001	0.001	N.S.
Proteinúria (g/nap)	N.D.	0.49±0.62	0.85±1.01	N.A.	N.A.	0.052
AGE-FL (a.u.)	1770±521	2026±704	2659±958	N.S.	0.001	0.005
CML (ng/ml)	396±107	439±137	563±215	N.S.	<0.001	0.002
TBARS (μmol/l)	0.44±0.26	1.00±0.62	1.16±0.61	<0.001	<0.001	N.S.
α-tocopherol LDL-ben (mol/mol ApoB)	10.31±1.77	8.99±1.76	8.64±1.81	N.S.	N.S.	N.S.
TBARS LDL-ben (μmol/g protein)	0.295±0.067	1.223±0.305	1.248±0.302	0.001	0.001	N.S.
Az LDL oxidatív rezisztenciája (sec)	3425±287	2894±389	2876±416	0.04	0.001	N.S.

5.8 Táblázat: Az IgAN betegek és a kontroll csoport klinikai adatai, valamint az oxidatív stressz és glikáció adatai a normál és csökkent vesefunkciójú IgAN betegekben (életkorra korrigálva, átlag±SD).

Az AGE-FL, TBARS és a CML IgAN-s és kontroll csoportban mért értékei közötti különbséget varianciaanalízissel határoztuk meg (ANOVA) életkorra és kreatinin clearance-re korrigálva (5.8 Táblázat). Az AGE-FL, TBARS, CML szérumszintjeit a normál (kreatinin clearance > 80 ml/min) és a csökkent vesefunkciójú (kreatinin clearance < 80 ml/min) csoportban külön-külön is összehasonlítottuk a kontroll csoporttal variancia analízis felhasználásával, életkorra való korrigálás után. Az AGE-FL, TBARS, CML és a vesefunkció közötti kapcsolat vizsgálatára az ún. parciális korrelációs együtthatót vizsgáltuk.

Eredmények

Oxidatív stressz/glikációs paraméterek vs. vesefunkció

A normál és csökkent vesefunkciójú betegekben is a plasmában és az LDL-ben is szignifikánsan emelkedett TBARS szinteket ($p < 0.001$), valamint ezzel párhuzamosan az LDL csökkent oxidatív rezisztenciáját észleltük ($p < 0.04$, 5.8 Táblázat). A normál vesefunkciójú IgAN-s betegekben az AGE-FL és a CML szintek nem különböztek szignifikánsan a kontroll csoporttól. Azonban a csökkent vesefunkciójú betegekben szignifikánsan magasabb AGE-FL és a CML szintek voltak megfigyelhetők (5.8 Táblázat, 5.9 Ábra).

Oxidatív stressz/glikációs paraméterek vs. cukoranyagcsere

Az AGE szinteket és az oxidatív stressz paramétereit a betegek kezdődő szénhidrát anyagcserezavara csak kismértékben befolyásolta. Az LDL oxidatív rezisztenciája szignifikánsan csökkent volt mind a normál, mind a károsodott anyagcserejű IgAN-s betegekben, ha a kontroll csoporttal hasonlítottuk azokat össze életkorra és vesefunkcióra való korrigálás után (5.9a Táblázat). Az oxidatív stressz és glikáció paramétereinek nagyságát a cukoranyagcsere és vesefunkció függvényében az IgAN-s betegekben valamint a kontroll csoportban az 5.9b és 5.9c

Táblázat tünteti fel. Az IgAN-s betegek károsodott glukózyagacseréjű csoportjában (n=21) az AGE-FL és a CML szintek csak a csökkent vesefunkciójú betegekben voltak magasabbak, ha a kontroll csoporthoz hasonlítottuk őket. Azonban a kóros cukoranyagacseréjű IgAN-s betegekben a plasma TBARS szintje szignifikánsan magasabb volt mind a normális, mind a kóros vesefunkciójú betegek esetén, ha a kontroll csoporthoz hasonlítottuk őket (5.9 b. Táblázat).

Hasonló módon, a normál cukoranyagacseréjű IgAN-s betegekben (n=67) az AGE-FL és a CML szintek csak a csökkent vesefunkciójú betegek esetén voltak magasabbak a kontroll csoporthoz viszonyítva. A normális glukózyagacseréjű IgAN-s betegekben a TBARS szintek magasabbak voltak mind a normális, mind a kóros vesefunkciójú IgAN-s betegekben (5.9c Táblázat).

Az AGE-k és a vesefunkció közötti összefüggés

Minden vizsgált IgAN-s beteget tekintve (n=88), életkorra való korrigációt követően szignifikáns korrelációt találtunk a creatinin clearance és az AGE-FL és CML között (5.9 Ábra).

Az LDL oxidatív rezisztenciája és az α -tocopherol tartalma közötti összefüggés.

Mivel az LDL oxidatív rezisztenciája és az LDL asszociált TBARS a normális és csökkent vesefunkciójú IgAN-s betegcsoportban ugyanakkora volt, és az α -tocopherol tartalma az LDL-nek széles határok között változott (5,2 – 13,1 mol/mol ApoB), valamint mivel ismert, hogy az LDL oxidatív rezisztenciája szorosan összefügg az α -tocopherol tartalmával, ezért az LDL oxidatív rezisztencia jelentőségének tanulmányozására két csoportra osztottuk az IgAN-s betegeket az LDL-jük α -tocopherol tartalma alapján: az átlagnál alacsonyabb (< 8,34 mol/mol ApoB, átlag: $7,32 \pm 1,02$ mol/mol ApoB, n = 49) és átlagnál magasabb α -tocopherol tartalmú betegekre (> 8,34 mol/mol ApoB, átlag $9,54 \pm 1,39$ mol/mol ApoB, n = 39).

Az LDL oxidatív rezisztenciája és TBARS tartalma, valamint az LDL α -tocopherol tartalma közötti összefüggést a 5.9d Táblázat szemlélteti. Az LDL oxidatív rezisztenciája

szignifikánsan alacsonyabb volt és az LDL TBARS tartalma szignifikánsan magasabb volt az alacsony α -tocopherol tartalmú IgAN-s betegekben, ha a kontrollokhoz és a magas α -tocopherol tartalmú IgAN-s betegekhez viszonyítottuk őket. Az LDL TBARS tartalma szignifikánsan magasabb volt a magas α -tocopherol tartalmú IgAN-s betegekben, mint a kontroll csoportban.

Mivel az α -tocopherol lipidoldékony, ezért szükséges az LDL α -tocopherol tartalmát az LDL lipidtartalmára korrigálni. Ezt követően szignifikánsan magasabb α -tocopherol/IG ($58,4 \pm 12,3$ vs. $42,3 \pm 12,2$ $\mu\text{mol}/\text{mmol}$, $p < 0,001$) és α -tocopherol/koleszterin ($4,21 \pm 0,68$ vs. $3,19 \pm 0,74$ $\mu\text{mol}/\text{mmol}$) arányt találtunk az olyan IgAN-s betegekben, akikben az LDL α -tocopherol tartalma magas volt. Ez az LDL α -tocopherol tartalombeli különbségével magyarázható, mert nem találtunk különbséget az LDL triglicerid ($0,13 \pm 0,04$ vs. $0,14 \pm 0,04$ mmol/l) és koleszterin ($1,80 \pm 0,28$ vs. $1,76 \pm 0,30$ mmol/l) tartalmában a különböző csoportok között. Nem különböztek a különböző betegcsoportok az életkorban, a nemek megoszlásában, a testsúlyban, a szérum creatininben, és a szérum lipidekben a HDL-t kivéve, amely magasabb volt a magas α -tocopherol tartalmú betegekben ($1,25 \pm 0,24$ vs. $1,06 \pm 0,23$ mmol/l , $p < 0,02$).

Mivel a lipidek zsírsavösszetételében számos változás figyelhető meg az oxidatív modificáció során, ezért meghatároztuk az IgAN-s betegekben az LDL zsírsavösszetételét. Nem volt különbség a zsírsav összetételben a magas α -tocopherol tartalmú betegek és a kontroll csoport között. Azonban az alacsony α -tocopherol tartalmú IgAN-s betegek LDL-jének zsírsav összetétele szignifikánsan különbözött a magas α -tocopherol tartalmú betegektől. Az egyik legfontosabb megfigyelés az volt, hogy az LDL alacsony α -tocopherol tartalmát szorosan kísérte egy magasabb telített zsírsavtartalom (SFA) és csökkent többszörösen telítetlen zsírsav tartalom (PUFA). A magasabb SFA az LDL nagyobb mennyiségű palmitinsav tartalmával ($24,6 \pm 12,3$ vs. $13,9 \pm 4,35$ %, $p < 0,02$) volt magyarázható. Noha az egyszerűen telítetlen zsírsavak az alacsony α -tocopherol tartalmú IgAN-s betegekben nem különböztek a magas α -tocopherol tartalmú betegektől, néhány különbséget lehetett észlelni az egyedi zsírsavtartalomban. Az antiatherogén

olajsav alacsonyabb koncentrációban volt jelen (10.2+6.8 vs. 16.0+ 3.33 %, $p < 0.04$) az alacsony, mint a magas α -tocopherol tartalmú IgAN-s betegekben. Szignifikánsan csökkent mennyiségű PUFA volt található az alacsony α -tocopherol tartalmú IgAN-s betegek LDL-jében. Ezt a PUFA megoszlásának számos egyedi változása kísérte. Kevesebb mennyiségű linolsav (20.7 ± 14.4 vs. 38.1 ± 6.2 %), eicosapentansav (0.24 ± 0.12 vs. 0.48 ± 0.21 %) és docosahexensav (0.2 ± 0.26 vs. 2.13 ± 2.2 %, $p < 0.01$) volt található, míg linolsavat (0 vs. 1.13 ± 1.03 %, $p < 0.02$) nem találtunk az alacsony α -tocopherol tartalmú IgAN-s betegek LDL-jében, szemben a magas α -tocopherol tartalmú IgAN-s betegekkel.

	1 Kontroll csoport n=62	IgAN-s betegek		1 vs. 2 P=	1 vs. 3 P=	2 vs. 3 P=
		2 norm. glükóz metabolizmus n=67	3 Károsodott szénhidrát anyagcsere n=21			
AGE-FL (a.u.)	1770±521	2239±916	2351±677	N.S.	N.S.	N.S.
CML (ng/ml)	396±107	487±176	487±199	N.S.	N.S.	N.S.
TBARS ($\mu\text{mol/l}$)	0.44±0.26	1.04±0.61	1.12±0.66	<0.001	<0.001	N.S.
α -tocopherol az LDL-ben (mol/mol ApoB)	10.31±1.77	9.09±2.89	8.26±1.86	N.S.	0.02	N.S.
TBARS az LDL- ben ($\mu\text{mol/g}$ protein)	0.295±0.067	1.382±0.586	1.226±0.379	0.001	0.001	N.S.
Az LDL oxidatív rezisztenciája (sec)	3425±287	2890±486	2861±433	0.02	0.03	N.S.

5.9a Táblázat: Az oxidatív stressz és glikáció paraméterei az IgAN-s betegek glükózyangcserejébe függvényében (életkorra, vesefunkcióra korrigálva, átlag \pm SD).

	1 Kontroll csoport n=62	IgAN, károsodott cukoranyagcsere		1 vs. 2 p=	1 vs. 3 p=	2 vs. 3 p=
		2 Normál vesefunkció n=12	3 Csökkent vesefunkció n=9			
AGE (a.u.)	1770±521	2137±460	2636±833	N.S.	0.021	N.S.
CML (ng/ml)	396±107	403±107	599±242	N.S.	0.008	0.006
TBARS (umol/l)	0.44±0.26	1.08±0.69	1.17±0.64	<0.001	<0.001	N.S.

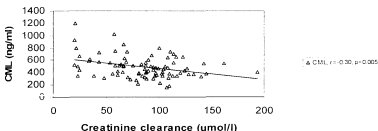
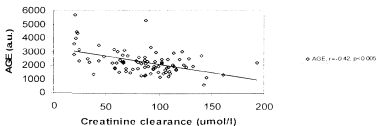
5.9b Táblázat: Az oxidatív stressz és glikáció paramétereit a károsodott cukoranyagcserejű IgAN-s betegekben és a kontroll csoportban.

	1 Kontroll csoport n=62	IgAN, Normál cukoranyagcsere		1 vs. 2 p=	1 vs. 3 p=	2 vs. 3 p=
		2 Normál vesefunkció n=42	3 Csökkent vesefunkció n=25			
AGE (a.u.)	1770±521	1994±761	2668±1017	N.S.	0.006	0.020
CML (ng/ml)	396±107	449±143	551±208	N.S.	0.001	0.045
TBARS (umol/l)	0.44±0.26	0.98±0.61	1.15±0.61	<0.001	<0.001	N.S.

5.9c Táblázat: Az oxidatív stressz és glikáció paramétereit a normál cukoranyagcserejű IgAN-s betegekben és a kontroll csoportban.

	1 Kontroll csoport	IgAN-s betegek, az LDL α - tocopherol tartalma (mol/mol ApoB)		1 vs. 2 p=	1 vs. 3 p=	2 vs. 3 p=
		2 Átlag alatti	3 Átlag feletti			
Az LDL oxidatív rezisztenciája (sec)	3425±287	2500±164	3258±676	p<0.01	N.S.	p<0.03
TBARS az LDL-ben (umol/g protein)	0.295±0.067	1.85±1.16	1.05±0.31	p<0.001	p<0.01	p<0.05
LDL α -tocopherol tartalma (mol/mol ApoB)	10.31±1.77	7.32±1.02	9.54±1.39	p<0.05	N.S.	p<0.05

5.9d Táblázat: Az LDL oxidatív rezisztenciája és TBARS tartalma, valamint az LDL α -tocopherol tartalma közötti összefüggés.



5.9 Ábra: Szignifikáns korreláció az IgAN-s betegekben a creatinin clearance, valamint a szérum AGE és CML szintek között (életkorra korrigálva, n=88).

5.2.6. Hisztomorfológiai és hisztomorfometriai vizsgálatok és az IgAN progressziója

Módszer

Csak a minimum 6 glomerulust tartalmazó biopsziás eseteket vizsgáltuk. Ezeknek a kritériumoknak a klinikánkon 1975-2000 között végzett vesebiopsziákból 128 felelt meg. A direct immunfluorescens vizsgálat mellett paraffinba ágyazott anyagból készített metszeteken hamatoxilín-eosin, Masson féle trichrom festéseket, Jones ezüst impregnációt és perjódsvav-Schiff (PAS) reakciót alkalmaztunk.

Hisztomorfológiai feldolgozásra a WHO klasszifikációt (I-V.) (28) alkalmaztuk. Grade I: A glomerulusok többsége fénymikroszkóposan normalis. Enyhe mezangiális kiszélesedés van kis területeken: = minimal changes. Grade II: A glomerulus kevesebb, mint 50 %^a mutat mezangiális proliferációt: = minor changes. Tubuláris és interstitialis lézió a I-el megegyezően

nincs. Grade III.: Diffúz mezangiális proliferáció és kiszélesedés fokális és szegmentális variációkkal: = FSGN. Fokális interstitialis oedema és enyhe infiltratio lehet. Grade IV.: Mindegyik glomerulus diffúz mezangiális proliferációt és szklerózist mutat és gyakori a heges glomerulus: = diffúz mezangiális proliferatív GN. Tubuláris atrófia és interstitialis gyulladás egyértelmű. Grade V.: Ugyanaz, mint grade IV, csak sokkal súlyosabb, ebben a csoportban szegmentális és/vagy globális szklerózis, hyalinosis és capsularis adhesiok is vannak. A glomerulusok több, mint 50 %-a mutat félholdakat: diffúz szklerotizáló GN-re jellemző elváltozás. A tubuláris és interstitialis elváltozások még súlyosabbak, mint a grade IV.-ben.

Hisztomorfometriai vizsgálatok: a tubulointerstitium vizsgálatát (TI) Risdon (37) leírása alapján végeztük: 400x nagyítással 10 látóteret vizsgáltunk. Értékelés: Interstitialis kereksejtes beszűrődés és/ vagy fibrózis és tubulus atrófia nincs: 0 pont, van:1 pont. A *tubulointerstitiális index* (TI) meghatározásához a kapott pontokat összeadtuk. A *glomeruláris indexet* (GI) Kusumoto (38) szerint vizsgáltuk. A glomerulusokat egyenként értékeltük: ép glomerulus, vagy minimális glomeruláris lézió: 0 pont. Göcös és/vagy diffúz mezangiális sejtproliferáció a matrix felszaporodása nélkül: 2 pont. Göcös és/vagy diffúz mezangiális sejtproliferáció göcös hyalinosisal és/vagy szklerózissal a glomerulus területének kevesebb, mint 50 %-át érintve: 5 pont. Mint az előző, de a glomerulus területének több, mint 50 %-át érintve, de egész glomerulus még nem halt el: 7 pont. Globálisan elhalt glomerulus: 10 pont. A glomerulusonként kapott pontokat összeadtuk és elosztottuk a vizsgált glomerulusok számával. A *vaszkuláris indexet* (VI) Bader (39) szerint vizsgáltuk. Az ereket egyenként értékeltük: ép érfal: 1 pont. Arteriola hyalinosis és/vagy szklerózis az érfal kevesebb, mint 50 %-át érintve: 2 pont. Mint az előző, de az érfal több, mint 50 %-át, de kevesebb, mint 100 %-át érintve: 3 pont. Mint az előző, de az érfal 100 %-át érintve, az érlumen szűkülétével: 4 pont. A pontokat összeadtuk és elosztottuk a vizsgált erek számával. A *quantitativ glomeruloszklerotikus index* (qGI) meghatározását a Vleming (40) által leírt módszer módosításával végeztük. Masson trichrommal festett metszeteket videofejes (Ikegami) mikroszkópba téve (eredeti nagyítás:40x) monitorra vetítettük, a kapott képet

kinagyítottuk és négyzethálón keresztül vizsgáltunk minden glomerulust. Glomerulusonként két értéket adtunk meg: "A": a glomerulus teljes területe: hány négyzetet /= mezőt/ foglal el. "B": a szklerotikus mezők száma. A qGI kiszámolása: A szklerotikus mezők (B) száma osztva a glomerulus teljes mezőszámával: B/A. A glomerulusonként kiszámított B/A értékeket átlagoltuk. A qGI értékelésénél két alcsoportot alakítottunk ki: az egyiknél kihagytuk az elhegesedett glomerulusokat (qGI-A), a másik csoportba beszámítottuk (qGI-B). A 128 vizsgált szövettan mintából 99-nél tudtuk a qGI-t is megvizsgálni.

Interstitialium számítógépes képelemzése (cTI): A Masson-féle trikómmal megfestett metszetekről digitális kamerával (Ikegami) készítettünk képeket. Minden esetben az interstitiumból 10-10 látóteret 400x nagyítással rögzítettünk. A felvételek nem tartalmaztak glomerulusokat, arteriákat, cisztikusan tágult tubulusokat. Adobe PhotoShop (Adobe Incorporated Inc. USA) programmal mindegyik felvételen a kék színt jelöltük ki, mely terület az interstitiumnak felelt meg. Ezután a képeket Scion Image program segítségével mértük. A teljes képfelszint megmérve, azt állandó értékűnek vettük. Megmértük az interstitium területét. Ezeket az értékeket átlagoltuk, így kaptuk meg egy-egy eset számítógéppel mért interstitialis indexét (cTI). A hisztomorfológiai klasszifikációt és hisztomorfometriai méréseket a klinikai-laboratóriumi adatok ismerete nélkül patológus közreműködésével végeztük.

Klinikai adatok között szerepeltettük a betegek nemét, életkorát, a creatinin clearance értéket (ml/min) a vesebiopszia idején, továbbá a betegség diagnosztizálásától kezdve a creatinin clearance 80 ml/min alá történő csökkenéséig, ill. a szérum creatinin 200 $\mu\text{mol/l}$, ill. 500 $\mu\text{mol/l}$ fölé emelkedéséig (a végstádiumú veseelégtelenség kialakulásáig) eltelt időt.

Statistikai módszer

Az esetszámok egyenlőtlen eloszlása miatt a vesebiopsziás indexek nagysága alapján a betegeket csoportokba soroltuk az alábbiak szerint: a WHO klasszifikációt tekintve a WHO 4 és WHO 5-ös csoportot összevontuk. A vesebiopsziás indexek nagysága alapján képzett csoportok

határai: a *T1* esetén: **TI1:** $T1 \leq 2$, **TI2:** $2 < T1 \leq 5$, **TI3:** $5 < T1 \leq 8$, **TI4:** > 8 . *GI* esetén: **GI1:** $GI \leq 2,5$, **GI2:** $2,5 < GI \leq 4$, **GI3:** $4 < GI < 5,8$, **GI4:** $5,8 \leq GI < 7$, **GI5:** $GI \geq 7$. *VI* esetén: **VI1:** $VI < 2$, **VI2:** $2 \leq VI < 3$, **VI3:** $VI \geq 3$. *A qGI-A* esetén: **qGI-A 1:** $qGI-A \leq 0,2$, **qGI-A 2:** $0,2 < qGI-A \leq 0,36$, **qGI-A 3:** $0,36 < qGI-A \leq 0,52$, **qGI-A 4:** $qGI-A > 0,52$. *A qGI-B* esetén: **qGI-B 1:** $qGI-B \leq 0,2$, **qGI-B 2:** $0,2 < qGI-B \leq 0,36$, **qGI-B 3:** $0,36 < qGI-B \leq 0,52$, **qGI-B 4:** $qGI-B > 0,52$. A vesebiopszia idején számított creatinin clearance értékeket variancia analízissel (ANOVA) hasonlítottuk össze a különböző csoportokban. A betegség diagnosztizálásától kezdve a választott végpontig a (szérum-creatinin 200 és 500 $\mu\text{mol/l}$ fölé emelkedéséig, ill. a creatinin clearance 80 ml/min alá csökkenéséig) eltelt, hónapokban kifejezett időtartamokat Kaplan-Meier analízis és log-rank teszt segítségével hasonlítottuk össze a különböző csoportokban. A különböző végpontokig eltelt időt befolyásoló faktorokat Cox féle regressióanalízissel is vizsgáltuk.

Eredmények

A férfi/nő arány 98/28, az életkor $33,64 \pm 11,60$ év, a creatinin clearance $88,3 \pm 25,3$ ml/min/1,73 m^2 volt a vesebiopszia idején. A vesebiopsziás indexek alapján csoportokra osztott betegek életkorát, creatinin clearance-ét, valamint az átlagos túlélési időket az egyes végpontok esetén a 5.10-15 Táblázatokban tüntettük fel. A WHO klasszifikáció alapján végzett csoportosítás szerint a vesebiopszia időpontjától a creatinin clearance 80 ml/min alá csökkenéséig eltelt időtartamok fokozatosan csökkentek, azonban szignifikáns alacsonyabb csak a WHO 4-5 csoport végpontig eltelt időtartama volt, ha a WHO 1, WHO 2 vagy WHO 3 csoporthoz hasonlítottuk. A se-creatinin 200 $\mu\text{mol/l}$ fölé történő emelkedéséig eltelt idő a WHO 3. és 4. csoportban is szignifikánsan rövidebb lett az 1. csoporthoz viszonyítva. Míg a tényleges urémia kialakulásáig eltelt időben a csoportok között különbségek már nem voltak megfigyelhetők (5.10 Táblázat).

A hisztomorfometriai vizsgálatok közül a *T1*-ek alapján végzett csoportosításban a tubulointerstitialis elváltozások súlyosbodásával a vesebiopsziától a különböző végpontig eltelt

időszakok fokozatosan rövidülnek (5.11 Táblázat). A vaszkuláris index vizsgálata is hasonló tendenciát mutatott (5.13 Táblázat).

A GI 1. csoport túlélése mindegyik végpontot tekintve hosszabb volt mint a GI 2-5 csoportokban, míg a GI 2-5 csoportok között a glomeruláris elváltozások nagy különbsége ellenére sem volt statisztikailag értékelhető különbség a vesefunkció változásában (5.12 Táblázat).

A 98 vizsgált esetből 43-ban találtunk teljesen elhegesezett glomerulust is. Mind a szklerotikus glomerulusok figyelmen kívül hagyásával (qGS.I.-A), illetve mind a figyelembevételével (qGS.I.-B) kapott eredményeket az 5.14 és 5.15 Táblázatban tüntettük fel. Mindkét vizsgálat során a qGS.I. emelkedésével párhuzamosan csökkent a vizsgált végpontokig eltelt idő. Szignifikánsan azonban csak a qGS.I.-A 4 illetve qGS.I.-B 4 csoportokban lévő betegek túlélési adatai különböztek a többi csoporttól, mindhárom végpont esetén. A qGS.I.-A 3 illetve qGS.I.-B 3 csoport betegeinél a creatinin clearance 80 ml/min alá csökkenéséig eltelt idő már szignifikánsan rövidebb volt mint a qGS.I.-A 1, qGS.I.-A 2, illetve qGS.I.-B 1 és qGS.I.-B 2-ben.

A vesebiopszia idejétől a se-creatinin $265 \mu\text{mol/l}$ fölé („point of no return”) emelkedéséig eltelt időt a Cox-féle regressió analízis alapján szignifikáns mértékben befolyásolta a TI ($p<0.001$), a VI ($p=0.03$), valamint a qGS.I.-A ($p<0.001$), a qGS.I.-B ($p<0.03$) és a CTI. ($p=0.001$). a creatinin clearance $<80 \text{ ml/min}/1.73 \text{ m}^2$ alá történő csökkenéséig eltelt időt pedig a VI ($p=0.005$), a qGS.I.-A ($p<0.02$), valamint a qGS.I.-B ($p<0.05$). A szérum creatinin $>500 \mu\text{mol/l}$ fölé történő emelkedéséig eltelt időre már csak a TI-nek volt szignifikáns hatása ($p<0.001$).

	WHO 1	WHO 2	WHO 3	WHO 4-5
Esetszám (n=)	14	31	42	39
Életkor (év)	36,79 ± 9,10	31,87 ± 12,82	30,07 ± 8,86	37,77 ± 12,73
Szérum creatinin (umol/l)	95,86 ± 16,10	94,16 ± 23,38	97,33 ± 21,00	123,61 ± 93,70
Creatinin clearance (ml/min/1,73 m²)	93,43 ± 16,30	92,13 ± 23,25	95,68 ± 19,65	75,45 ± 30,40
Creatinin clearance < 80 ml/min/1,73 m²-ig eltelt idő (hónap)	158 ± 135	146 ± 139	125 ± 116	71 ± 112 ^a
Szérum creatinin > 200 umol/l-ig eltelt idő (hónap)	- ^c	234 ± 128	206 ± 130 ^b	231 ± 175 ^b
Szérum creatinin > 500 umol/l-ig eltelt idő (hónap)	- ^c	256 ± 95	228 ± 123	256 ± 180

^a vs. WHO 1-3, p < 0,05, ^b vs. WHO 1, p < 0,05, ^c Egy beteg sem érte el a végpontot

5.10 Táblázat: A WHO klasszifikáció alapján csoportokra osztott betegek adatai a vesebiopszia idején, valamint a különböző végpontokig eltelt idő hónapokban (átlag ± SD)

	T.I. 1 T.I. = 2	T.I. 2 2 < T.I. ≤ 5	T.I. 3 5 < T.I. ≤ 8	T.I. 4 T.I. < 8
Esetszám (n=)	57	26	20	23
Életkor (év)	29,72 ± 10,11	39,15 ± 8,77	33,5 ± 12,73	37,26 ± 13,60
Szérum creatinin (umol/l)	88,82 ± 16,46	99,76 ± 16,94	133,45 ± 116,82	122,61 ± 53,49
Creatinin clearance (ml/min/1,73 m²)	99,00 ± 18,95	84,1 ± 17,44	85,3 ± 29,63	69,1 ± 30,17
Creatinin clearance < 80 ml/min/1,73 m²-ig eltelt idő (hónap)	185 ± 120 ^a	76 ± 86 ^b	66 ± 89	36 ± 95
Szérum creatinin > 200 umol/l-ig eltelt idő (hónap)	254 ± 113 ^d	262 ± 132 ^b	169 ± 160	120 ± 153
Szérum creatinin > 500 umol/l-ig eltelt idő (hónap)	276 ± 83 ^c	286 ± 127 ^b	203 ± 165	120 ± 134

^a vs. T.I. 2-4, p < 0,001, ^b vs. T.I. 4, p < 0,05, ^c vs. T.I. 3-4, p < 0,05, ^d vs. T.I. 3-4 p < 0,01

5.11 Táblázat: A tubulointerstitiális indexek alapján csoportokra osztott betegek adatai a vesebiopszia idején, valamint a különböző végpontokig eltelt idő hónapokban (átlag ± SD)

	G.I. 1 G.I. ≤ 2,5	G.I. 2 2,5 < G.I. ≤ 4	G.I. 3 4 < G.I. ≤ 5,8	G.I. 4 5,8 ≤ G.I. < 7	G.I. 5 G.I. ≥ 7
Esetszám (n=)	29	26	27	16	28
Életkor (év)	32,21 ± 10,63	31,23 ± 1,60	35,22 ± 12,99	34,31 ± 10,34	35,46 ± 12,89
Szérum creatinin (umol/l)	89,83 ± 13,74	97,81 ± 18,11	100,11 ± 29,99	111,38 ± 29,77	126,41 ± 109,44
Creatinin clearance (ml/min/1,73 m²)	95,66 ± 13,95	95,97 ± 24,25	87,10 ± 26,54	85,25 ± 22,67	76,44 ± 31,49
Creatinin clearance < 80 ml/min/1,73 m²-ig eltelt idő (hónap)	193 ± 118 ^a	99 ± 127	84 ± 88	107 ± 128	93 ± 132
Szérum creatinin > 200 umol/l-ig eltelt idő (hónap)	266 ± 80	186 ± 142 ^b	213 ± 83	145 ± 124 ^b	221 ± 185 ^b
Szérum creatinin > 500 umol/l-ig eltelt idő (hónap)	276 ± 64	235 ± 127 ^b	230 ± 72	169 ± 108 ^b	230 ± 185 ^b

^a vs. G.I. 2-5, p < 0,05, ^b vs. G.I. 1, p < 0,05

5.12 Táblázat: A glomeruláris indexek alapján csoportokra osztott betegek adatai a vesebiopszia idején, valamint a különböző végpontokig eltelt idő hónapokban (átlag ± SD)

	V.I. 1 V.I. < 2	V.I. 2 2 ≤ V.I. < 3	V.I. 3 G.I. ≥ 3
Esetszám (n=)	82	32	12
Életkor (év)	30,95 ± 10,55	38,84 ± 12,95	38,17 ± 9,05
Szérum creatinin (umol/l)	93,23 ± 20,09	130,97 ± 99,37	108,58 ± 32,94
Creatinin clearance (ml/min/1,73 m²)	95,48 ± 22,24	75,33 ± 24,70	73,75 ± 28,69
Creatinin clearance < 80 ml/min/1,73 m²-ig eltelt idő (hónap)	157 ± 135	59 ± 84 ^a	43 ± 69 ^a
Szérum creatinin > 200 umol/l-ig eltelt idő (hónap)	271 ± 153	179 ± 124 ^a	141 ± 100 ^a
Szérum creatinin > 500 umol/l-ig eltelt idő (hónap)	298 ± 126	192 ± 118 ^a	161 ± 96 ^a

^a vs. V.I. 1, p < 0,05

5.13 Táblázat: A vaszkuláris indexek alapján csoportokra osztott betegek adatai a vesebiopszia idején, valamint a különböző végpontokig eltelt idő hónapokban (átlag ± SD)

	qGS.I.-A 1 qGS.I.-A 1 ≤ 0,2	qGS.I.-A 2 0,2 < qGS.I.-A 1 ≤ 0,36	qGS.I.-A 3 0,36 < qGS.I.-A 1 ≤ 0,52	qGS.I.-A 4 qGS.I.-A 1 > 0,52
Esetszám (n=)	31	32	22	13
Életkor (év)	32,00 ± 10,21	31,16 ± 12,42	37,64 ± 11,95	34,08 ± 11,67
Szérum creatinin (umol/l)	86,68 ± 11,02	96,66 ± 29,83	109,73 ± 24,06	130,92 ± 64,34
Creatinin clearance (ml/min/1,73 m²)	95,06 ± 17,29	99,69 ± 23,30	80,16 ± 19,75	67,38 ± 22,75
Creatinin clearance < 80 ml/min/1,73 m²-ig eltelt idő (hónap)	155 ± 133	150 ± 129	82 ± 103 ^a	32 ± 57 ^a
Szérum creatinin > 200 umol/l-ig eltelt idő (hónap)	266 ± 111	231 ± 135	205 ± 107	119 ± 104 ^b
Szérum creatinin > 500 umol/l-ig eltelt idő (hónap)	282 ± 83	264 ± 113	227 ± 103	135 ± 108 ^b

^a vs. qGS.I.-A. 1-2, p < 0,05, ^b vs. qGS.I.-A. 1-3, p < 0,05

5.14 táblázat: A kvantitatív glomeruloszklerotikus index A alapján csoportokra osztott betegek adatai a vesebiopszia idején, valamint a különböző végpontokig eltelt idő hónapokban (átlag ± SD)

	qGS.I.-B 1 qGS.I.-B 1 ≤ 0,2	qGS.I.-B 2 0,2 < qGS.I.-B 1 ≤ 0,36	qGS.I.-B 3 0,36 < qGS.I.-B 1 ≤ 0,52	qGS.I.-B 4 qGS.I.-B 1 > 0,52
Esetszám (n=)	25	25	22	26
Életkor (év)	30,80 ± 10,82	30,80 ± 12,12	35,64 ± 11,12	36,0 ± 12,02
Szérum creatinin (umol/l)	86,12 ± 9,45	89,48 ± 17,31	101,91 ± 28,33	125,54 ± 50,05
Creatinin clearance (ml/min/1,73 m²)	95,24 ± 17,28	103,48 ± 16,99	89,64 ± 22,40	70,88 ± 23,06
Creatinin clearance < 80 ml/min/1,73 m²-ig eltelt idő (hónap)	181 ± 135	165 ± 120	93 ± 89 ^b	35 ± 76 ^a
Szérum creatinin > 200 umol/l-ig eltelt idő (hónap)	258 ± 120	262 ± 105	245 ± 46	123 ± 107 ^b
Szérum creatinin > 500 umol/l-ig eltelt idő (hónap)	278 ± 85	289 ± 65	245 ± 46	160 ± 122 ^a

^a vs. qGS.I.-B. 1-3, p < 0,05, ^b vs. qGS.I.-B. 1-2, p < 0,05

5.15 táblázat: A kvantitatív glomeruloszklerotikus index B alapján csoportokra osztott betegek adatai a vesebiopszia idején, valamint a különböző végpontokig eltelt idő hónapokban (átlag ± SD)

5.2.7. A metabolikus szindróma és az IgAN progressziója

Módszer

163 IgAN-s beteget vontunk be a vizsgálatba. A követési idő 157±92 (36 - 444) hónap volt, a betegek átlagéletkora a diagnózis idején 33,4±10,2 év. A betegek rendszeresen, átlagosan 3-4 havonta jártak kontroll vizsgálatra. A IgAN diagnózisakor és ezt követően minden kontrollvizsgálat során többek között a következő klinikai paramétereket is rögzítettük: vérnyomás, a szérum triglicerid, HDL-koleszterin, LDL-koleszterin, húgysav és az éhgyomri vércukor értékeit. A vesefunkciót a szérum creatinin és a Cockcroft-Gault képlettel számolt creatinin clearance értékkel jellemeztük.

Minden egyes betegnél külön-külön meghatároztuk, hogy a vesebiopszia idején észlelhető volt-e a metabolikus szindróma előfordulása, ill. az egyes komponenseinek a számát. A vizsgált komponensek a következők voltak:

1. **Károsodott glukóz metabolizmus** (emelkedett éhgyomri glukóz, csökkent glukóz tolerancia, vagy diabetes mellitus)
2. **Hipertónia** (kezelt, vagy a vérnyomás $\geq 140/90$ Hgmm ismételt eseti vérnyomásméréssel a WHO kritériumok alapján).
3. **Diszlipidémia** (szérum triglicerid ≥ 1.7 mmol/l, összkoleszterin > 5.2 mmol/l, LDL > 3.4 mmol/l, vagy HDL < 1.0 mmol/l).
4. **Obezitás** (testtömeg index ≥ 27 kg/m²).

A metabolikus szindróma diagnózisát a WHO meghatározása alapján állítottuk fel. A vesefunkció esökkenéséig (creatinin clearance < 80 ml/min) eltelt időket összehasonlítottuk a különböző számú metabolikus szindróma komponensekkel bíró IgAN-s betegekben. A

vesetülést Kaplan-Meier analizissel vizsgáltuk, a statisztikai különbséget a különböző betegcsoportok túlélési görbéi között log-rank teszttel értékeltük.

Eredmények

A diagnózis időpontjában a 163 betegből 50-nek (30,7%-nak) volt metabolikus szindrómája. Az 5.16 Táblázatban az egyes metabolikus komponensek előfordulási gyakoriságát tüntettük fel a betegség diagnózisa idején.

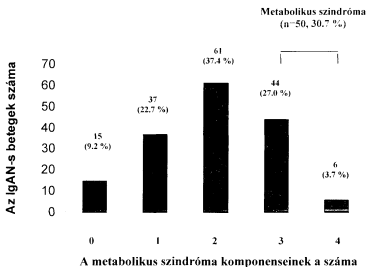
A 5.10 Ábrán a különböző számú (0-4) metabolikus komponenssel bíró IgAN-s betegeket oszlopdiagramokon tüntettük fel. Fontos kiemelni, hogy a betegek 68,1 %-a a metabolikus szindróma komponensei közül már legalább 2-vel rendelkezett a diagnózis idején. Látható az az előzőleg már említett tény is, hogy a betegek 30 %-nak a diagnóziskor már metabolikus szindrómája volt. Különösen fontos ez annak a tükrében, hogy a betegség diagnózisakor az átlagéletkoruk még csak $33,4 \pm 10,2$ év volt.

A 5.11 Ábrán látható, hogy a 0-1 metabolikus komponenssel rendelkező IgAN-s betegnekél szignifikánsabb hosszabb idő telt el a creatinine clearance < 80 ml/min alá csökkenéséig, mint a 2-4 metabolikus szindróma komponenssel bíró IgAN-s betegek esetén. A két csoport között a különbség a túlélési időkben 64 hónap volt.

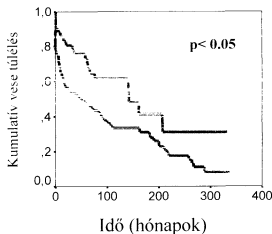
A 5.12 Ábrán a végstádiumú veseelégtelenség kialakulásáig eltelt túlélési idők összehasonlítása látható a 0-1 és 2-4 metabolikus szindróma komponenssel bíró IgAN-s betegek között. A vesebiopszia idején már legalább 2 komponenssel rendelkező betegek vesetülése (a betegek 68,1 %-a, ld. 5.10 Ábra) a végstádiumú veseelégtelenség eléréséig eltelt időt tekintve jelentősen rosszabb volt, mint a legfeljebb 1 metabolikus komponenssel rendelkező IgAN-s betegeké.

Metabolikus szindróma komponens	n = (%)
Károsodott glükóz metabolizmus	15 (9.2 %)
Hipertónia BP \geq 140/90 mmHg	57 (35.0 %)
Diszlipidémia Triglycerid \geq 1.7 mmol/l Koleszterin > 5.2 mmol/l LDL > 3.4 mmol/l HDL < 1.0 mmol/l	72 (44.2 %) 99 (60.7 %) 66 (40.5 %) 24 (14.7 %)
Obезitás BMI \geq 27 kg/m ²	57 (35.0 %)

5.16 Táblázat: Az egyes metabolikus komponensek előfordulása az IgAN-s betegekben a betegség diagnózisa idején (n=163).



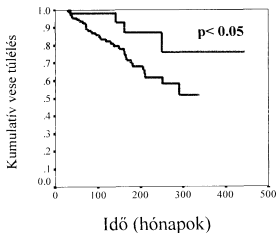
5.10 Ábra: A különböző számú metabolikus komponensű IgAN-s betegek aránya a diagnózis idején.



- 0-1 metabolikus szindróma komponenssel rendelkező betegek (166 ± 25 hónap, n=52)
- 2-4 metabolikus szindróma komponenssel rendelkező betegek (102 ± 11 hónap, n=111)

A két csoport között a túlélési időkben 64 hónap (5.3 év) volt!

5.11 Ábra: A creatinine clearance < 80 ml/min alá csökkenésig eltelt túlélési idők összehasonlítása a 0-1 és a 2-4 metabolikus szindróma komponenssel bíró IgAN-s betegek között (mean±SD)



- 0-1 metabolikus szindróma komponenssel rendelkező betegek (383 ± 201 hónap, n=52)
- 2-4 metabolikus szindróma komponenssel rendelkező betegek (251 ± 126 hónap, n=111)

A két csoport között a túlélési időkben 132 hónap (11 év) volt!

5.12 Ábra: A végstádiumú veseelégtelenségig eltelt túlélési idők összehasonlítása a 0-1 és a 2-4 metabolikus szindróma komponenssel bíró IgAN-s betegek között.

6. MEGBESZÉLÉS

6.1 A klinikánkon gondozott IgAN-s betegek epidemiológiai adatai

Ismert, hogy az IgAN főleg fiatal életkorban jelentkezik. Hazai adat a vesebiopsziák vizsgálata alapján diagnosztizált IgAN gyakoriságáról nem ismert. Klinikánkon 1977 óta összesen 314 beteget diagnosztizáltunk. A vesebiopszia idején a klinikánkon észlelt IgAN-s betegek 2/3-a 40 év alatti volt, és csupán a betegek 3.13 %-a volt 60 éves, vagy idősebb a diagnózis idején. A betegség viszonylag lassú progressziója miatt a progressziót meghatározó tényezők vizsgálata során igen nagy jelentőségű a betegek hosszútávú kóveteése. Betegeink több, mint felét (53.3%) legalább 5 évig gondoztuk, és gondozzuk ma is, az összes IgAN-s beteg negyede (24.4%) pedig már legalább 15 éve jár klinikánkra ellenőrzésre.

A betegségre jellemző a mikroszkópos hematuria, valamint infekciókat követően legfeljebb 1-2 nappal makroszkópos hematuria jelentkezése. A klinikánkon első alkalommal jelentkező betegek közel 2/3-ánál (63,76 %) észleltünk mikroszkópos vagy makroszkópos haematuriát az első vizsgálat során, ami hasonló az irodalom adataihoz. Amint a bevezetőben is említettük, irodalmi adatok szerint (73) jelentős proteinúria nem jellemző a betegek többségére, mi is csupán a betegeink 10.62 %-nál észleltünk jelentős, 3 g/nap fölötti proteinúriát az első jelentkezéskor. A betegek közel fele (41.46 %) már az első jelentkezéskor hipertóniás volt, ami fiatal életkorukat is figyelembe véve igen jelentős arány.

6.2. Az IgAN progresszióját befolyásoló tényezők vizsgálata

6.2.1. A visszatérő húgyúti infekciók

Az IgAN-ban megfigyelt csökkent nyálkahártya védekezőképesség felveti azt az eddig még nem vizsgált lehetőséget, hogy az IgAN-s betegekben gyakrabban fordul elő szignifikáns bakterériuria mint az egészséges populációban és a következményesen kialakuló lárváltan zajló krónikus húgyúti infekciók a tubulointerstitium folyamatos károsításán keresztül a kórkép

progresszióját gyorsíthatják. Klinikai tapasztalatok szerint a nyálkahártya infekciók (pl. felsőlégúti infekciók, tonsillitisek) gyakoribbak IgAN-ban. Gyakori, krónikussá váló, tünetekkel, vagy azok nélkül zajló szignifikáns bakteriúriára, ill. húgyúti infekcióra utaló adatokat IgAN-s nephropathiás betegekkel kapcsolatban eddig nem közöltek. Mi a legalább 3 évig, retrospektív módon követett betegeink 25 %-ában észleltünk a követési idő alatt legalább egy alkalommal szignifikáns bakteriúriát, ill. húgyúti infekciót. A húgyúti fertőzéseket elsősorban Gram-negatív bélbaktériumok okozták (41). Több, nem IgAN-s betegekkel foglalkozó közlemény szerint azonban kisebb számban Gram-pozitív baktériumok, köztük B csoportú Streptococcusok (*S. agalactiae*) is húgyúti kórokozóként szerepelhetnek, melyet vizsgálatunk IgAN-ban is megerősített.

A húgyúti infekciós IgAN-s csoportot egy korban, nemben és a betegség időtartamában megegyező kontroll betegcsoporttal összehasonlítva a vesefunkció romlása az infekciós csoportban nem volt gyorsabb. Ennek magyarázata az lehet, hogy a korán elkezdett specifikus terápia (célzott antibiotikus kezelés legalább 7-10 napig, de ismétlődő infekciók esetén fenntartó adagban hónapokig) kivédte az infekciók krónikussá válását, ami krónikusan károsíthatja volna a tubulointerstitiumot.

Bár a két csoport között szignifikáns különbség nem volt, érdemes megemlíteni, hogy a várttal ellentétben a szignifikáns bakteriúriás betegcsoportban a követési idő alatt a creatinin-clearance csökkenése még lassúbb is volt, mint a húgyúti infekción át nem esett betegekben. Mindez ismét felveti azt a régi gondolatot, hogy az esetek egy részében az IgAN-t okozó immunkomplexeket alkotó antigének antibiotikumokkal kezelhető infekciókból származnak és a krónikus antibiotikum kezelés az antigén kínálatot és így az immunkomplexek keletkezését is csökkentheti.

A szérum creatinin értéke nem csökkent a megfigyelési idő alatt, mely azt az irodalmi adatot erősíti meg, hogy a nephronok jelentős pusztulása után kezd csak emelkedni a szérum creatinin, így a betegség korai progressziójának megítélésére nem alkalmas.

A tubulointerstitialis elváltozások szerepet játszhatnak a szekunder hipertónia kialakulásában. A systolés és diastolés vérnyomásátlagok mindkét betegcsoportban emelkedtek a megfigyelési idő alatt, de szignifikáns különbség a két csoport között nem volt.

Adataink alapján elmondható, hogy a követési idő alatt a betegek jelentős részénél jelentkezik húgyúti infekció, általában tünetmentes bakteriúria formájában. Ennek felismerése (vizeletüledék vizsgálata, bakteriológia), korai specifikus terápiája hozzájárulhat ahhoz, hogy ezen betegeknél a vesebetegség prognózisa ne legyen rosszabb, összehasonlítva a húgyúti infekción át nem esettekével.

A proteinúria, hematuria, hipertónia előfordulása, súlyossága és a betegség progressziója nem mutat szignifikáns kapcsolatot az infekciók előfordulásával, melynek oka lehet a korán elkezdett specifikus terápia, de lehet attól független.

Adataink arra utalnak, hogy a gyakori szűrővizsgálatokkal és a szükség szerinti célzott antibiotikumos kezeléssel valószínűleg kivédhető a visszatérő húgyúti infekciók kedvezőtlen, krónikus tubulointerstitiális károsodást okozó hatása, ami az IgAN progresszióját előidéző egyik fontos elemként ismert.

6.2.2. Tonsillectomia

IgAN-ban, különösen a felső légutak nyálkahártyáját érintő gyulladást követően gyakran figyelhető meg makroszkópos hematuria, vagy átmeneti vesefunkció romlás. Egy korábbi tanulmányunkban, más szerzőkhöz hasonlóan, a vizeleteltérések javulását észleltük tonsillectomiát követően IgAN-s betegkben (42). A Kaplan-Meier analízis eredménye alapján azonban felvethető, hogy a tonsillectomiának nincs statisztikailag kimutatható kedvező hatása a betegség progressziójára. A túlélési időkben mutatkozó kismértékű különbség, mely a creatinin clearance értékének $80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ alá történő csökkenése esetén figyelhető meg, gyakorlatilag eltűnt, ha a végpont a végstádiumú veseelégtelenség kialakulásáig eltelt idő volt. A Cox regressziós analízis során is csak akkor bizonyult kedvező hatásúnak a tonsillectomia, ha a

creatinin clearance értékének $80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ alá történő csökkenését tekintettük végpontnak. A multivariánciáanalízis alapján is hasonló eredményt figyeltünk meg. Ezek alapján feltételezhető, hogy a tonsillectomiának nincs jelentős hatása az IgAN hosszútávú kimenetére a hematuria és/vagy proteinuriára gyakorolt rövidtávon (1-2 év) észlelhető kedvező hatása ellenére sem. Valószínűtlennek látszik tehát az a feltételezés, hogy a gyakori felsőlégúti infekciók hozzájárulhatnak a végstádiumú veseelégtelenség kialakulásához. Hasonló következtetésre jutottak más vizsgálok is.

A makroszkópos hematuria jelen munkánkban észlelt kedvezőtlen hatása azonban ellentmond más szerzők megfigyeléseinek (43), akik a makroszkópos hematúriát kedvező prognosztikai jelnek találták. Esetleg a kisebb esetszámunk lehet az oka ennek az ellentétes megfigyelésünknek. Összefoglalva eredményeinket elmondhatjuk, hogy a tonsillectomia csak átmenetileg képes lassítani az IgAN progresszióját, de a betegség hosszú távú kimenetelét eredményeink alapján nem befolyásolja.

6.2.3. A 24 órás vérnyomásmonitorozás és az IgAN progressziója

Az eseti vérnyomásmérések során észlelt magasabb vérnyomásértékek és az IgAN progressziója közötti kapcsolatot több közlemény támasztja alá (44, 67, 73), ezért mind a hipertóniás, mind a normotóniás betegek 24 órás vérnyomásátlagainak és a vérnyomásmonitorozás során nyert különböző paramétereknek tanulmányozása igen értékes adatokat szolgáltat. A 24 órás vérnyomásmonitorozás elterjedésével nem csak a vérnyomás 24 órán keresztül történő mérésére nyílt lehetőség, hanem a „dipper”, „non-dipper” betegek, az ún. „fehérköpeny” hipertónia vizsgálatára, valamint az alkalmazott antihipertenzív kezelés hatékonyságának vizsgálatára mind a nappali, mind az éjszakai időszakban is. Az IgAN-s betegek 40 %-ban már a betegség kezdeti stádiumában is enyhén emelkedett vérnyomásértékeket, valamint diastolés balkamra funkciózavart észlelhetünk (45).

Vizsgálataink alapján a normotóniás betegek többségénél a vérnyomás napszaki ingadozása (diurnális ritmusa) megtartott. Más GN-ekben és szekunder hipertóniás betegekben észleltekhöz hasonlóan a hipertóniás IgAN-s betegek vérnyomásának napszaki ingadozása beszűkült, vagy eltűnt (2).

Vizsgálataink alapján a normotóniás IgAN-s betegekben a „dipper” jelenség az egészséges normotóniásokban megfigyelt arányhoz hasonló, szemben a hipertóniás IgAN-s betegekkel, akik döntő többsége (93 %) már a „non-dipperekhez” tartozik.

A „non-dipper” vérnyomásértékek kedvezőtlen kardiovaszkuláris hatása már ismert. Az ún. „fehérvörcsöny” hypertóniát már az esszenciális hipertónia enyhe formájában leírták. A jelenséget normotenzios betegek 18%-ánál mi is észleltük, amely arány hasonló az esszenciális hipertóniában leírt „fehérvörcsöny” effektus előfordulási arányához. Továbbá a „fehérvörcsöny” effektust a kezelt hipertóniás betegek 20 %-ánál is észleltük. Erre azért fontos a figyelmet felhívni, mert amennyiben elhanyagoljuk ennek a „fehérvörcsöny” hipertóniának a jelentőségét, fennáll annak a veszélye, hogy egyébként normotenzios betegeket antihipertenzív kezelésben részesítünk, vagy a kezelt hipertóniás betegek antihipertenzív szereinek szükséges dózist túlbecsüljük. A vérnyomás túlzott csökkentése, a hipotónia a glomerulusok filtrációs nyomásának csökkentésén keresztül elvileg a vesefunkció romlásának ütemét is gyorsíthatja. A hipertónia tudata sem mellékes pszichés tényező, továbbá a feleslegesen alkalmazott gyógyszerek ára sem.

A normotóniás és a kezelt hipertóniás IgAN-s betegeknek hasonló nappali vérnyomásátlagai voltak, azonban a normotóniásokban észlelt éjszakai vérnyomáscsökkenés a kezelt hipertóniásokban már nem volt megfigyelhető. Ez azt jelenti, hogy a hipertóniás betegeknek a normálisnál magasabbak az éjszakai és 24 órás vérnyomásértékei. Ez részben magyarázhatja a kezelt hipertóniás betegek vesefunkciójának gyorsabb romlását. Emiatt nagyobb gondossággal célszerű a vérnyomáscsökkentőket kiválasztani, különös tekintettel a gyógyszerek hatástartamára.

A vesebetegség romlásának üteme nagyobb a „non-dipper”, mint a „dipper” betegekben. Ez az éjszakai vérnyomáscsökkenésnek a célszervkárosodásban betöltött szerepét hangsúlyozza. A magasabb éjszakai vérnyomásátlagok, az éjszakai vérnyomáscsökkenés elmaradása mind a normotóniás, mind a hipertóniás betegek esetén jelentős szerepet játszhat a betegek vesefunkciójának romlásában. A korai, hatékony antihipertenzív terápia, a vérnyomás napszaki ritmusának visszaállítása a végstádiumú veseelégtelenség kialakulását késleltetheti.

A vesefunkció romlása a „fehérvörcsöny” jelenséget mutató IgAN-s betegek esetén gyorsabb volt, mint a normotóniás betegeké, sőt később náluk gyakrabban valódi hipertónia fejlődött ki, hasonlóan a nem vesebeteg, „fehérvörcsöny” jelenséget mutató emberekhez.

6.2.4. Az eltérő támadáspontú és hatástartamú antihipertenzív készítmények és az IgAN progressziója

Gansevoort és mtsai metaanalíziséből ismert, hogy a különböző támadáspontú vérnyomáscsökkentők (elsősorban ACEi, CCB, BB) azonos vérnyomáscsökkentő hatás mellett a krónikus GN-ben szenvedők proteinúriáját nem egyforma mértékben befolyásolják (21, 46). Az ACEi-, és ARB-k kiemelkedő jelentőségűek, mivel vérnyomás csökkentő hatásuk mellett renoprotektív hatásuk nagyobb, mint más hatástani csoportba tartozó, de a systemás vérnyomást ugyanolyan hatékonyan csökkentő antihipertenzív szereké. Ez részben a vérnyomás normalizálásától függetlenül jelentkező, ér protectív, citokin regulációt befolyásoló, proteinúriát csökkentő tulajdonságukkal is összefügghet.

Az ACEi-k a vérnyomást a perifériás vaszkuláris rezisztencia csökkentése útján normalizálják, emellett a peretérfogatot, a szívfrekvenciát és a glomerulus filtrációs rátát alig befolyásolják. A vesékben az a. efferens dilatációját okozzák, így csökkentik az intraglomeruláris nyomást, ill. javítják a prostglomeruláris – peritubuláris – vérkeringést, mely a tubulusok és az interstitium megfelelő vérellátásának biztosítása miatt fontos. Emellett a renoprotektív hatásban szerepet játszik az ACEi-k antiproliferatív hatása is. Lényegében hasonló hatásúak az ARB-k is.

A CCB-k egyrészt a vesékben az afferens arteriolák tónusát csökkentik, dilatációt okozva és így emelik az intraglomeruláris nyomást, mely magyarázza, hogy ugyanolyan mértékű vérnyomáscsökkenés ellenére miért nem csökken a proteinúria. A nem-dihidropiridin típusú szerek az a.afferens tónusát csökkentik, de hatnak az a. efferens tónusára is, így hatásukra az intraglomeruláris nyomás nem növekszik (47). A CCB-k közül a nifedipinről egyértelműen kiderült, hogy nincs proteinúriát csökkentő hatása. A többi vizsgált hosszúhatású CCB változó mértékben, de csökkenti a proteinúriát és a simaizomsejtek proliferációját is gátolja.

Az ACEi-k és egyes CCB-k mérséklik a mezangiális sejtek inzulin, angiotensin II és egyéb vaszkuláris mitogének adására bekövetkező proliferációját is.

Az 1980-as évek végétől a gyógyszergyárak gyártmányfejlesztési koncepciójában egyre nagyobb hangsúlyt kapott az elhúzódó hatású készítmények előállítása, melyet vagy a felszívódás kinetikájának megváltoztatásával – retard, slow release, mikropole készítmények – vagy jelentősen hosszabb hatású új vegyületek előállításával értek el. A hosszabb hatású (naponta max. 2x adagolandó) vérnyomáscsökkentők nem csak a betegek compliancénak növekedésével, hanem tartósabb, egyenletesebb hatásuk révén is hatékonyabbak, mint a napjában 3-4x adagolandó rövid hatású készítmények.

A rövid és hosszúhatású szereknek a vesebetegség progressziójára való hatását ugyanazon IgAN-s betegekben még nem vizsgálták. Eredményeink alapján az I/creatinin egyeneseknek a terápia megváltoztatására bekövetkező szignifikáns változása az IgAN progressziójának csökkenésére utal, melyet a hosszabb ideig ható gyógyszerek miatti egyenletesebb vérnyomáscsökkenés, ill. a betegek compliance-nek növekedése magyarázhat.

Jelen vizsgálataink szerint a hosszúhatású antihipertenzívumok szedése alatt a vérnyomásátlagok - napszaktól független – csökkenése figyelhető meg, bár szignifikáns változás csak a 24 órás diastolés átlagvérnyomás, valamint – az ebből számolt – 24 órás diastolés hipertóniás időindex és a 24 órás diastolés impakt esetén volt megfigyelhető. Eredményeink

alaján, a hosszúhatású készítményekkel arányaiban jelentősebb éjszakai vérnyomásnövekedés érhető el, melyet a diurnális index átlagának emelkedése jelzett. Így az éjszakai vérnyomásátlagok kedvező változása is szerepet játszhat a hosszúhatású vérnyomáscsökkentő kezelés alatt észlelt progresszió csökkenésben.

Az IgAN progresszióját befolyásoló faktorok elemzéséből a proteinúria prognosztikai szerepe közismert, melyet már a korábban idézett nagy metaanalízis is kiemelt (21). Jelen dolgozatnak nem volt célja a különböző csoportú és kinetikájú gyógyszerek proteinúriára kifejtett hatásának részletes elemzése. Azonban a proteinúria és a progresszió közti kapcsolatot adataink is alátámasztják, mivel a hosszúhatású készítmények szedése alatt mind a proteinúria, mind a vesebetegség progressziója szignifikánsan csökkent. Feltételezhető, hogy a vesebetegség progressziójának csökkenése részben a proteinúria csökkenésének tulajdonítható.

A vizsgálataink alapján az IgAN-s betegekben elsősorban a hosszúhatású ACEi-k és a nem-dihidropiridin típusú CCB készítmények (mely gyógyszercsoportok kiemelten előnyösek a renoparenchymás hipertónia kezelésében) adása ajánlható, de további nagyobb esetszámú randomizált tanulmányra lenne szükség ezen kérdés pontosabb megválaszolására, tudniillik, hogy a hosszúhatású készítmények csökkentik-e az IgAN progresszióját.

6.2.5. Oxidatív stressz és nem enzimátikus glikáció kapcsolata IgAN-ban.

Az oxidatív stresszt az oxido-redukciós folyamatok során képződő szabadgyökök okozzák. Normális körülmények között specifikus enzimátikus és nem-enzimátikus rendszerek vesznek részt a szabadgyökök eltávolításában. A szabadgyökök keletkezése és eliminálása közötti egyensúly felborulása szövetek, szervek károsodásával járhat. Az oxidatív stressz számos biológiai markerét használva több munkacsoport igazolta, hogy az urémia fokozott oxidatív stresszrel járó állapot (48). Néhány adat azonban arra utal, hogy a fokozott oxidatív stressz a krónikus vesebetegségekben már a végstádiumú veseelégtelenség előtt is megfigyelhető (49). IgAN-s betegekből izolált perifériás polymorfonukleáris sejtek fokozott mennyiségű

szabadgyököt termeltek. A nagyobb mennyiségű szabadgyök termeléssel párhuzamosan, az aggregálódott IgA Fc α receptor expressiót indukált leucocytaikon (51). IgAN-ban oxidált LDL elleni antitesteket is leírtak (52). Ezeknek a tanulmányoknak az eredménye megerősíti munkacsoportunk korábbi megfigyelését, amely szerint növekvő lipid peroxidáció, Hgb és GSH oxidáció és csökkent antioxidáns kapacitás volt megfigyelhető IgAN-s betegek perifériás vörösvértestjeiben (53). Jelen tanulmányunkban a szérum és az LDL TBARS tartalma szignifikánsan magasabb és az LDL oxidatív rezisztenciája szignifikánsan alacsonyabb volt az IgAN-s betegekben az egészséges kontrollesoporthoz viszonyítva. Ezt a fokozott oxidatív stresszt nem befolyásolta a betegek vesefunkciója és a cukoranyagcsere állapota. Fokozott oxidatív stresszt találtunk normál és károsodott cukoranyagcseréjű IgAN-s betegekben normál és csökkent vesefunkció mellett is.

Az AGE-eket eddig nem vizsgálták IgAN-ban. Jelen vizsgálatunkban az AGE-FL és a CML szintek nem voltak magasabbak a normál vesefunkciójú IgAN-s betegekben és nem volt kapcsolat a cukoranyagcsere és az AGE-FL és CML szintek között sem. Ugyanakkor az AGE-FL és CML szintek szignifikánsan magasabbak voltak a csökkent vesefunkciójú, mint a normál vesefunkciójú IgAN-s betegekben, vagy a kontroll csoportban. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy főleg a csökkent vesefunkció a felelős a magasabb AGE-FL és CML szintekért IgAN-ban. Korábban diabeteses betegek esetén csak a csökkent veseműködésükben találtunk emelkedett AGE-FL és CML szinteket (34). Ezek az eredmények párhuzamban vannak más szerzők eredményeivel, akik emelkedett szérum nem specifikus AGE szinteket (54) és ún. előrehaladott oxidációs protein termékeket (advanced oxidation protein products, AOPP) találtak csökkent vesefunkciójú diabeteses betegekben (55). Eredményeinkhez hasonlóan Sugiyama és mtsai (1998) (56) szignifikáns negatív korrelációt találtak AGE paraméterek és a GFR értéke között csökkent vesefunkciójú diabeteses betegekben.

Az LDL oxidatív modifikációjának centrális szerepe az atheroszklerózisban jól ismert. Az LDL oxidatív modifikációja egyes adatok szerint E-vitamin terápiával megelőzhető. Akár per os

E vitamin (57), akár E-vitamin által módosított dialízis membránok alkalmazása (58) csökkentette a lipidekben a TBARS képződését, megvédte a zsírsavakat az oxidatív modifikációtól (57) és csökkentette az LDL citotoxicitását végstádiumú vesebetegekben. Továbbá E-vitamin terápia során a proteinúria esökkenését figyelték meg (50). Jelen vizsgálataink is indirekte megerősítettek az E-vitamin szerepét az LDL oxidatív modifikációjának megelőzésében (pl. az oxidatív stressz csökkentésén keresztül). Az IgAN-s betegek LDL-jének magasabb α -tocopherol tartalma az LDL fokozott oxidatív rezisztenciájával társult a vesefunkciótól függetlenül. Fokozott oxidatív stressz nem csak IgAN-ban, hanem poststreptococcalis GN-ben (59), aktív Heymann nephritisben (60), antiglomeruláris bazálmembrán nephritisben (61), lupus nephropathiában (62) és más GN-ben (63) is leírtak.

Úgy tűnik, hogy az eredményeink nem specifikusak IgAN-ra, mivel emelkedett oxidatív stresszt más glomerulopathiak kezdeti stádiumában is leírtak, továbbá saját, jelenlegi és korábbi vizsgálataink alapján a csökkent vesefunkció esetén észlelt emelkedett szérum AGE szintek függetlenek az adott vesebetegség természetétől. További vizsgálatokra van szükség az antioxidáns terápia hatékonyságának megítélésére IgAN-ban.

6.2.6. Hisztomorfológiai és hisztomorfometriai vizsgálatok és az IgAN progressziója

Az IgAN egységes kórkép abban a tekintetben, hogy dominálónan IgA mutatható ki a glomerulusokban, elsősorban a mezangiumban. A fénymikroszkópos vizsgálatokkal azonban nagyon különböző lehet a szöveti kép. A minimális léziótól kezdve a leggyakoribbnak tartható fokális, szegmentális GN-en keresztül a diffúz proliferatív, akár félholdas GN-ig minden forma előfordulhat. Ez a nagy variáció egyben azt is magyarázhatja, hogy a korábban benignusnak vélt IgAN-t napjainkban a kevésbé jó prognózisú kórképekhez soroljuk. Összefüggést találni a vesebiopsziás mintákban észlelhető morfológiai elváltozások és a vese funkcionális állapota, valamint a vesebetegség prognózisa között nem könnyű. Az IgAN-ban az eddigi ilyen irányú vizsgálatokban két irányzat alakult ki:

I: elsősorban a glomeruláris elváltozások (minimális eltérések, fókális, vagy diffúz, proliferatív, vagy szklerotikus jelleg stb) alapján kialakított hisztomorfológiai osztályzások, grádígek (5, 26, 28).

A hisztomorfológiai eredmények értékelésére Lee (26), Churg és Sobin, a WHO által is elfogadott (28), valamint Haas (5) osztályozása is használható. Mindhárom klasszifikáció I-V. csoportot különít el. I. lényegében a Grade I., azaz normális glomeruláris szerkezet, vagy minimális elváltozások, a Grade IV.: diffúz proliferatív GN és a Grade V.: súlyos, előrehaladott szklerotizáló elváltozások mindhárom besorolásban hasonlóak. A Grade II.: melyben a glomerulusok kevesebb, mint fele mutat mezangiális proliferációt Lee (26) és Churg (28) szerint hasonló, míg Haas (5) ebbe a csoportba a fókális-szegmentális glomeruloszklerózis-szerű elváltozásokat sorolja. A grade III.: diffúz mezangiális proliferáció szegmentális és fókális variációkkal Lee és Churg beosztásában hasonló, míg Haas ide a fókális proliferatív GN-t sorolja be.

II: A glomeruláris, és/vagy a tubulointerstitialis és/vagy a vaszkuláris hisztomorfometriai vizsgálatok (29, 30, 37). Ez utóbbin belül egyes szerzők (30) a glomeruláris, mások (4, 37, 77) a tubulointerstitialis elváltozásoknak tulajdonítanak meghatározó szerepet a prognózis szempontjából és van aki mind a glomeruláris, mind a tubulointerstitialis károsodást azonos fontosságúnak találta (64).

Vizsgálataink alapján a creatinin clearance szignifikánsan gyorsabban csökkent a normális határ alá, ha a hisztomorfometriai vizsgálat súlyosabb tubulointerstitialis elváltozást, vagy magasabb glomeruloscleroticus indexet írt le. Risdon (37) erősen szignifikáns korrelációt észlelt a tubuláris károsodás mértéke és a vesefunkció között és kevésbé a glomeruláris struktúrális eltérések között. Bohle (29) IgAN-ban és más primer glomerulopathiákban a vesefunkció és a vesemegbetegedés progressziójának összefüggésében a tubulointerstitialis elváltozások – főleg az interstitialis fibrózis - jelentőségét hangsúlyozta a glomeruláris indexekkel szemben. Bohle-val

együtt feldolgozott saját, a jelenleginél kisebb számú IgAN-s anyagunkban hasonló megfigyelést tettünk (29).

IgAN-s vesebiopsziás anyagunkban mind a két morfológiai módszert (a hisztomorfológiai klasszifikációt (28) és a különböző hisztomorfometriai (I.I. V.I. G.I. qGS.A, qGS.B) vizsgálatokat) együtt alkalmaztuk. Így a különböző módszerekkel mért eredményeket ugyan a betegcsoporton hasonlíthattuk össze.

Eredményeink szerint a hisztomorfológiai - WHO szerinti - klasszifikáció alapján csoportosított betegeknél a vesebiopszia óta a creatinin clearance <80 ml/min/1.73 m² alá történő esőknéség eltelt időt figyelembe vevő szignifikáns különbség csak a WHO IV+V eseteiben volt (5.10 Táblázat). Adataink megegyeznek D'Amico (64) észlelésével. A WHO I-II-III csoportokban, bár a veseműködés romló tendenciája észlelhető, nem volt szignifikáns különbség a csoportok között. Ezt azzal magyarázhatjuk, hogy morfológiailag a WHO I és II egyértelműen enyhébb, egymástól csak mérsékelt eltérő glomeruláris elváltozások csoportja, A WHO III csoportba a sokszor nehezen prognosztizálható fokális szegmentális variációk tartoznak. Ugyanakkor a WHO IV és V csoportba az előzőektől jelentősen különböző, egymástól csak súlyossági fokozatban eltérő, azonos jellegű diffúz mezangioproliferatív glomerulonephritisek sorolandók. Adataink szerint prognosztikai szempontból a WHO I-V. beosztás két csoportra szűkíthető: az egyik a jobb prognózisú csoport (WHO I-III), a másik a rosszabb prognózisú csoport (WHO IV-V).

D'Amico multivariancia analizissel IgAN-s eseteiben a hisztológiai elváltozások közül a glomeruláris szklerózist és a tubulointerstitialis károsodást a rossz prognózis szempontjából egyenlő súlyosságúnak találta. Véleménye szerint a tubulointerstitialis károsodás szerepe legalább olyan jelentős a vesebetegség progressziójában, mint a kezdeti glomeruláris lézió, és ezáltal létrejön egy circulus vitiosus: interstitialis fibrózis → fokozott glomeruláris károsodás → fokozott interstitialis fibrózis. Saját eredményeink is erre utalnak. Howie (65) krónikus GN-ekben a glomeruláris és tubulointerstitialis károsodás kiterjedtségét együttesen gondolja a vesebetegség

progressziós markerének. Véleményünk szerint a progresszív vesecéltelenség a glomeruloszklerózis, a tubulointerstitialis fibrózis és a vaszkuláris szklerózis kombinációjának következménye. Arra a kérdésre, hogy ezek közül melyiknek van elsődleges szerepe, eredményeinkből arra következtethetünk, hogy a vesebetegség kezdeti időszakában a glomeruláris és a tubulointerstitialis elváltozások hasonló jelentőséggel bírnak, de a vesebetegség végső progressziójában, a vesecéltelenség kialakulásában a tubulointerstitiumnak van meghatározó szerepe. Erre utalnak Bohle (29) és más szerzők (4, 37, 77) vizsgálati eredményei is.

Az elhegesedett glomerulusok figyelembe vételének szükségessége a kvantitatív morfológiai vizsgálatok során nem eldöntött kérdés. Ezért a qGSI értékelésénél két alcsoportot alakítottunk ki. Az egyik csoportban kihagytuk az értékelésből az elhegesedett glomerulusokat (qGSI-A), a másik csoportba beszámítottuk (qGSI-B). Adataink szerint (5.15 Táblázat) a vesebetegség progressziója tekintetében a két alcsoport között nincs szignifikáns különbség, megegyezően Korbet más krónikus beteganyagon végzett vizsgálatával (66), tehát az elhegesedett glomerulusok figyelembe vétele nem befolyásolja a progresszió megítélését.

Fontosnak tartjuk kiemelni, hogy a TI meghatározása egy viszonylag egyszerű, speciális műszerezettséget nem igénylő eljárás és adataink, illetve az irodalom alapján nagyon hasznos a betegség kimenetelének megítélésében.

6.2.7. A metabolikus szindróma és az IgAN progressziója

A kórkép jelentőségét részben a gyakorisága, részben a fokozott oxidatív stressz, a társuló fokozott atheroszklerózis és az ez által okozott célszervkárosodások adják. A metabolikus szindróma alkotóelemei önmagukban is független kardiiovaszkuláris rizikófaktorok. Kezelésének alapvető feltétele a szindróma, vagy egyes komponenseinek korai felismerése, meglétük esetén a társítványok célzott keresése és hatásos kezelése. A metabolikus szindrómát sokan egy jéghegyhez hasonlítják, ahol a metabolikus szindróma komponensei, a jéghegy csúcsai, melyek a terápiás beavatkozás egy-egy pillérét képezik. A kezelése, a megelőzéshez hasonlóan elsősorban

nem gyógyszeres. A megfelelő fizikai aktivitás és a diéta alapvető fontosságú, a metabolikus eltérések, a hipertónia, diszlipidémia és a többi alkotó gyógyszeres kezelése ennek csak kiegészítését képezik.

A metabolikus szindróma gyakori előfordulását, ami a mai magyar populációra is jellemző, IgAN-s betegekben is megfigyeltük. Fontos kiemelni, hogy a betegek 30 %-ban már az IgAN diagnózisa idején is észlelhető metabolikus szindróma. A betegeknek a diagnóziskori alacsony átlagéletkorát és a metabolikus szindrómának a betegek körében az idő előrehaladtával fokozódó előfordulását is figyelembe véve a metabolikus szindróma jelentős mértékben hozzájárulhat a vesefunkció romlásához és a fokozott kardiovaszkuláris morbiditáshoz, mortalitáshoz. Vizsgálataink alapján egyértelműen igazolható volt, hogy a metabolikus szindróma - a bevezetőben leírt számos, összetett anyagcsere hatáson keresztül - kedvezőtlen hatást az IgAN progressziójára, jelentősen csökkentve mind a mérsékelt veseelégtelenség illetve a végstádiumú veseelégtelenség kialakulásáig eltelt időt is. Ez a kedvezőtlen hatás nem csupán a metabolikus szindróma megléte esetén, hanem már két metabolikus komponenssel rendelkező betegek esetén is megfigyelhető. Más szerzők is hasonló megfigyelést tettek a metabolikus szindróma egyes elemeinek előfordulásával kapcsolatban (74).

Eredményeink alapján a metabolikus szindróma jelentős, kedvezőtlen hatást gyakorol az IgAN progressziójára, mely a vesebetegség fokozott progressziójában mutatkozik meg. Ezért a metabolikus szindróma korai felismerése és az alkotóelemeinek kezelése különösen fontos.

7. TÉZISEK, ÚJ EREDMÉNYEK

1. Munkánk az első nagy beteganyag adatbázisán alapuló hazai felmérés az IgAN előfordulásáról, klinikai jellegzetességeiről.
2. Az IgAN-s betegekben visszatérő húgyúti infekciókat észleltünk, melyek korai felismerése és kezelése is magyarázhatja azt a tényt, hogy ezen betegeknek nem rosszabb a prognózisa.

3. Gyakori felsőlégtűi infekciók miatt végzett tonsillectomia a betegség hosszútávú kimenetelére nincs hatással.

4. A hipertónia korai felismerése és megfelelő kezelése döntő fontosságú a progresszió csökkentésében.

a) ABPM-el végzett vizsgálatainkkal elsőként írtuk le, az IgAN-s betegek hipertóniájának jellemző vonásait, melyek közül a prognózis szempontjából különösen fontos a diurnális ritmus eltűnése (normo és hipertóniás betegekben egyaránt) és a fehérképeny hipertónia megjelenése.

b) Elsőként igazoltuk IgAN-ban hogy a rövidhatású antihipertenzív szerekről hosszúhatású szerekre való áttérés egyenletesebb vérnyomáscsökkentő hatással egyidőben csökkenti a betegség progresszióját is.

5. Elsőként igazoltuk, megelőző vizsgálatainkat kiegészítve, hogy fokozott oxidatív stressz már normofunkciós IgAN-s betegekben fellép, a glikációs végtermékek szintje azonban csak a vesefunkció csökkenésével párhuzamosan kezd emelkedni. A betegek LDL-jének magasabb α -tocopherol tartalma azonban, a vesefunkciótól függetlenül, emeli az LDL oxidatív rezisztenciáját.

6. Régebbi vizsgálataink kiegészítésére részletesebben elemeztük különböző morfológiai módszerekkel a vesebiopsziákban észlelhető glomeruláris, tubulointerstitialis és vaszkuláris elváltozásokat. Újabb vizsgálataink is igazolták a tubulointerstitialis károsodások szerepét az IgAN hosszútávú prognózisában.

7. A betegek 30 %-ban már az IgAN diagnózisának felállításakor, további betegekben a lefolyás során alakul ki metabolikus szindróma, mely egyértelműen rossz prognózissal társul.

8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetet mondok témavezetőmnek és legfőbb oktatómnak Prof. Dr. Nagy Juditnak a szakmai irányításért, az általa nyújtott emberi segítségért. Hálával tartozom azért is Professzor Asszonynak, mert személyesen példát mutatott orvosi elhivatottságból, magatartásából és hallatlan munkabírásiával – példaképpül szolgálva – sokszor átsegített a esüggedés óráin.

Hasonló hálával és tisztelettel adózom Prof. Dr. Wittmann Istvánnak módszertani útmutatásaiért és a szakirodalom kezelésével kapcsolatos tanácsaiért.

Köszönetemet fejezem ki másik témavezetőmnek, Dr. Kovács Tibornak is, aki a klinikán töltött kezdő éveim óta felkarolt, szakmai és baráti segítségét élvezhettem, dolgozatom elkészítéséhez fontos – gyakran kritikus – észrevételeivel hatékony segítséget nyújtott.

Köszönöm Dr. Schmelcz Matildnak, hogy már egyetemista koromban biztató szavakkal támogatott és mint kezdő orvost hasznos tanácsokkal látott el.

Hálás vagyok Dr. Pótó Lászlónak a statisztikai analízis és informatika, Dr. Degrell Péternek a pathológia terén nyújtott segítségért.

Köszönettel tartozom Dr. Szelestei Tamásnak, Dr. Pintér Istvánnak, Dr. Wagner Lászlónak, Dr. Wagner Zoltánnak és Dr. Mazák Istvánnak a szakmai javaslatokért, észrevételekért. Továbbá köszönet illeti Dr. Sámikné Varga Ilonát, Heitmánné Lendvai Anikót, Szabó Miklósné Emiliát, Bodor Enikót és Golubicsné Pelencei Gabriellát.

9. A PhD ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ PUBLIKÁCIÓK

- I. **Vas T.**, Wagner Z., Jenei V., Varga Zs., Kovács T., Wittmann I., Schinzel R., Balla Gy., Balla J., Heidland A., Nagy J.: Oxidative stress and non-enzymatic glycation in IgA nephropathy. Clin Nephrol. 2005, 64 (5), 343-351. IF: 1,543
- II. Wagner Z., Molnár GA., Mazák I., **Vas T.**, Wagner L., Tamaskó M., Laczó B., Nagy J., Wittmann I.: Az előrehaladott glikációs végtermékekekkumulációja krónikus vesebetegségekből – a vesefunkció romlás, mint az atherosclerosis rizikófaktora. Metabolizmus. 2004, 4, 166-169.
- III. Wittmann I., Wagner Z., Mazák I., Póto L., Wagner L., Kovács T., **Vas T.**, Molnár GA., Nagy J.: A vesefunkció határozza meg az öregedést? Hypertonia és Nephrológia. 2002. 6. 222-227.
- IV. **Vas T.**, Wagner Z., Kovács T., Wittmann I., Schinzel R., Heidland A., Kientsch-Engel R., Nagy J.: Nem enzimátikus glikáció és oxidatív stressz IgA-nephropathiában. Hypertonia és Nephrológia. 2002, 6, 273-277.
- V. Nagy J., Kovács T., **Vas T.**, Wittmann I.: Az IgA nephropathiás betegek kezelési lehetőségei. Hypertonia és Nephrológia. 2001, 5 (1), 3-8.
- VI. **Vas T.**, Kovács T., Szelestei T., Csiky B., Nagy J.: A rövid és a hosszútávú antihypertenzív szerek renoprotectiv hatásának összehasonlító vizsgálata IgA nephropathiás betegekben. Orv Hetil 1999, 140(36), 1991-1995.
- VII. Csiky B., Kovács T., Wagner L., **T. Vas**, Nagy J.: Ambulatory blood pressure monitoring and progression in patients with IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant 1999, 14, 86-90. IF: 1,752
- VIII. **Vas T.**, Kovács T., Kocsis B., Nagy J.: A visszatérő szignifikáns bakteriúriák és az IgA nephropathia progressziója. Orv Hetil 1998, 139 (7), 349-352.

10. EGYÉB PUBLIKÁCIÓK

Könyvfejezet

I. Nagy Judit, **Vas Tibor**, Wagner László: „Minimal change” nephrosis syndroma és focalis segmentalis glomerulosclerosis. In: Rosivall László, Kiss István (ed.): Nephrológia – Elmélet és klinikum, dialysis, transplantatio. Budapest, Medintel, 2003, 519-528.

2. Kovács T, Harris S, **Vas T**, Seres I, Short C, Wittmann I, Paragh Gy, Mackness M, Mackness B, Durrington P, Nagy J, Brenchley P: Paraoxonase gene polymorphysm and serum paraoxonase activity in IgA nephropathy with or without progression. *Közlesre elfogadva*.
3. Wagner Z., Degrell P., Mazák I., **Vas T**, Molnár G., Wagner L., Laczy B., Tamaskó M., Nagy J., Wittmann I.: A metilglükózil sejtkárosító hatásának vizsgálata izolált vörösvértestekben - a glomeruláris típusú vörösvérsejtek képzodesenek modellje. *Hypertonia és Nephrológia* 2005. 9, 24-29.
4. Szönyi L., Dobos M., Vásárhelyi B., Hénonger E., **Vas T.**, Nagy J., Kovács T.: Prevalence of α 1-antitripsin phenotypes in patients with IgA nephropathy. *Clin. Nephrol.* 2004. 62 (6), 418-422. IF: 1,543
5. Kovács T, **Vas T**, Késői I, Nagy J: Újabb adatok az IgA-nephropathia pathogenesiséhez. *Hypertonia és Nephrológia*, 2004, 8 (3-4), 157-161.
6. Wagner Z., Molnár G., Mazák I., **Vas T.**, Wagner L., Tamaskó M., Laczy B., Nagy J., Wittmann I.: A nem enzimátikus glikáció aterogén hatásának mechanizmusa diabetes mellitusban és veseelégtelenségben. *Metabolizmus* 2004, 3, 130-134.
7. Wittmann I, Molnár G., Wagner Z., **Vas T.**, Wagner L., Meleg B., Laczy B., Nagy J.: Is ACE gene insertion/deletion polymorphysm one of the common determinants of the carbohydrate metabolism and hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus? *Diabetologia*. 2003, 46 (S2), 139-140.
8. Wagner Z., Degrell P., **Vas T.**, Wagner L., Mazák I., Molnár G.A., Laczy B., Nagy J., Wittmann I.: Glomeruláris haematuriára jellemző vörösvértest-morfológia kialakulása in vitro karbonil-stressz hatására Magyar Belorvosi Archivum Supplement 2003, S2, 119
9. Degrell P., Grama L., Kovács T., **Vas T.**, Kellermayer M.S.Z., Wittmann I., Nagy J.: A fibrinogén-fibrin pontos lokalizálása lézer pásztázó konfokális mikroszkóppal IgA nephropathiában és más vesebetegségckben *Hypertonia és Nephrológia* 2003.7 (S3), 66.
10. Wagner Z., Degrell P., **Vas T.**, Wagner L., Mazák I., Molnár G. A., Laczy B., Nagy J., Wittmann I.: Carbonyl stress in vitro induces dysmorphic red blood cell formation seen in glomerular haematuria. *Nephrology Dialysis Transplatation* 2003, 18 (S4), 640-644. IF: 1,752
11. Mazák I., Wittmann I., Wagner L., Wagner Z., Degrell P., **Vas T.**, Molnár G.A., Nagy J.: Cigarette smoke and its formaldehyde component inhibit bradykinin-induced calcium increase in pig aortic endothelial cells. *Endothelium* 2002, 9, 103-108. IF: 1,512
12. Wagner L., Wittmann I., Kovács T., Wagner Z., Mazák I., **Vas T.**, Csiky B., Molnár G., Nagy J.: Az L-arginin anyagcsere lehetséges útvonalai. *Hypertonia és Nephrológia*, 2002, 6 (2), 104-112.

13. Wagner L., Wittmann I., Kovács T., Wagner Z., Mazák I., **Vas T.**, Csiky B., Molnár G., Nagy J.: Az L-arginin adásának és megszorításának hatása egészséges és beteg vesére. *Hypertonia és Nephrológia*, 2002, 6 (2), 113-120.
14. Wittmann I., Mazák I., Pótv L., Wagner Z., Wagner L., **Vas T.**, Kovács T., Belágyi J., Nagy J.: Role of the iron in the interaction of red blood cells with methylglyoxal. Modification of L-arginine by methylglyoxal is catalysed by iron redox cycling. *Chem Biol Interact* 2001, 138, 171-187. IF: 1.706
15. Kovács T., **Vas T.**, Wagner L., Schmelczler M., Kocsis B., Nagy J.: The effect of smoking on urinary NOx and cGMP excretion in IgA nephropathy and in health. *Contrib Nephrol* 2000, 130, 124-129. IF: 1.707
16. Szelestei T., Bähring S., Kovács T., **Vas T.**, Salamon Cs., Busjahn A., Luft F.C., Nagy J.: Association of a urothoglobin polymorphism with rate of progression in patients with IgA nephropathy. *Am J Kid Dis*, 2000, 36, 468-473. IF: 3.646
17. Kovács T., Wagner L., **Vas T.**, Schmelczler M., Kocsis B., Nagy J.: A nitrogén monoxid, endothelin és a vérnyomás kapcsolata IgA nephropathiás betegekben. *Magy Belorv Arch* 1998, 51, 9-16.

Előadások, poszterek

18. Kovács T, Harris S, **Vas T**, Degrell P, Szelestei T, Short C, Nagy J, Brenchley P: TGF-beta1 and VEGF polymorphisms and histological alterations in IgA nephropathy. *Journal of Nephrology. ERA-EDTA Annual Congress 2006, Glasgow, United Kingdom (poszter)*. Abstract: *Nephrol Dial Transplant* 2006, 21 (S4), 385.
19. Késői I, Sági B, **Vas T**, Kovács T, Wittmann I, Nagy J: Metabolikus paraméterek és korai artériás érfalmelegség krónikus IgA nephropathiában. *Magyar Nephrologiai Társaság XXIII. Nagygyűlése. Eger, 2006*. Abstract: *Hypertonia és Nephrológia*. 2006, 10 (S5), 69.
20. Sági B, Késői I, **Vas T**, Kovács T, Wittmann I, Nagy J: Az ergometria utáni szívfrekvencia visszatérési idő együtt csökken a romló vesefunkcióval IgA nephropathiában. *Magyar Nephrologiai Társaság XXIII. Nagygyűlése. Eger, 2006*. Abstract: *Hypertonia és Nephrológia*. 2006, 10 (S5), 71.
21. Kovács T, Harris S, **Vas T**, Degrell P, Nagy J, Brenchley P: VEGF és TGF-β gének polymorphizmusa és a veseszöveti elváltozások kapcsolata IgA nephropathiában. *Magyar Nephrologiai Társaság XXIII. Nagygyűlése. Eger, 2006*. Abstract: *Hypertonia és Nephrológia*. 2006, 10 (S5), 98.
22. Wagner Z., **Vas T.**, Major L., Tóth T., Vaslaki L., Árkossy O., Molnár M., Nagy J., Csiky B.: Assessment of nutritional status with multifrequency bioimpedance analysis in patients on chronic haemodialysis. *ERA-EDTA Annual Congress 2005, Istanbul, Turkey (poszter)*. Abstract: *Nephrol Dial Transplant* 2005. 20 (S5), 138. (IF: 2,57).
23. Késői I, Sági B., **Vas T.**, Kovács T, Wittmann I, Nagy J: Korai artériás érfalmelegség krónikus IgA-nephropathiában. *Magyar Hypertoniás Társaság XIII. Kongresszusa. Budapest, 2005, 9 (S5), 121-184*.

24. Kovacs I., Meenakshi G., **Vas T.**, Szelestei I., Wittmann I., Nagy J.: Metiléntetrahidrofolát-reduktáz (MTHFR) gén polimorfizmusának (C677T) vizsgálata különböző vesebetegségekben és diabetes mellitusban. Magyar Nephrologiai Társaság XXII. Nagygyűlése. Sopron, 2005.
25. Tamaskó M., Mohás M., **Vas T.**, Kőszegi T., Molnár G. A., Laczó B., Wagner L., Wagner Z., Markó L., Pláviás E., Nagy J., Wittmann I.: A szérum laktát dehidrogenáz aktivitás prediktív értéke neptirosis syndromában. PTE ÁOK II.sz. Isegyógyászati Klinika és Nephrologiai Centrum és PTE ÁOK Laboratórium Medicina Intézet Pécs. Magyar Nephrologiai Társaság XIII. Kongresszusa Sopron, 2005. nov.3.
26. **Vas T.**, Kovács T., Nagy J.: Association between metabolic syndrome and the progression in IgA nephropathy. 10th International Symposium on IgA Nephropathy. Saint-Etienne, France, 2004.
27. Kovács T., **Vas T.**, Seres I., Szelestei T., Harris S., Short C., Wittmann I., Parragh Gy., Brenchley P., Nagy J.: Serum paraoxonase activity and its gene polymorphism in IgA nephropathy with or without progression. 10th International Symposium on IgA Nephropathy, Saint-Etienne, France, 2004.
28. Szelestei I., Kovács I., Meenakshi G., **Vas T.**, Nagy J.: Variants of selectin genes do not influence the development of IgA nephropathy in hungarian patients. 10th International Symposium on IgA Nephropathy, Saint-Etienne, France, 2004.
29. **Vas T.** Kovács T. Nagy J: A metabolikus syndroma és az IgA nephropathia közötti kapcsolat. Előadás: Magyar Nephrologiai Társaság nagygyűlése 2004. Eger, november 4-6. Hypertonia és Nephrológia. 2004, 8 (suppl 4), 90.
30. Szelestei T., Kovács T., Ghosh M., **Vas T.**, Wittmann I., Nagy J: a selectin gén variációi nem befolyásolják az IgA nephropathia kialakulását magyar betegekben. Előadás: Magyar Nephrologiai Társaság nagygyűlése 2004, Eger, november 4-6. Hypertonia és Nephrológia. 2004, 8 (suppl 4), 90.
31. Kovács T., **Vas T.**, Nagy J: Metabolikus syndroma jelentősége az IgA nephropathia progressiójában. Magyar Hypertonia Társaság Nagygyűlése. 2004. Budapest, december 3-5.
32. Karáton A., Horváth Zné. **Vas T.**: A maradék veseműködés jelentősége és változása CAPD-vel kezeltékben. Előadás: MNT 2003, Siófok, november 6-8. Hypertonia és Nephrológia. 2003, 7 (suppl 3), 59.
33. Degrell P., Grama L., Kovács T., **Vas T.**, Kellenmayer M.S.Z., Molnár G.A., Wittmann I., Nagy J.: A fibrinogén-fibrin pontos lokalizálása lézer pásztázó konfokális mikroszkóppal IgA nephropathiában és más vesebetegségekben. Előadás: MNT 2003, Siófok, november 6-8. Hypertonia és Nephrológia. 2003, 7 (suppl 3), 66.
34. Wagner Z., Degrell P., **Vas T.**, Wagner L., Mazák I., Molnár G.A., Laczó B., Nagy J., Wittmann I.: Glomeruláris hematuriaira jellemző vörösvértest-morfológia kialakulása in vitro karbonil stressz hatására. Előadás: MNT 2003, Siófok, november 6-8. Hypertonia és Nephrológia. 2003, 7 (suppl 3), 90.

35. Wagner Z., Degrell P., **Vas T.**, Wagner L., Mazák I., Molnár G.A., Laczy B., Nagy J., Wittmann I.: Glomeruláris hematuriára jellemző vörösvértest-morfológián kialakulása in vitro karbonil stressz hatására. Előadás: MNT 2003, Siófok, november 6-8. Magyar Belorv. Arch. 2003, S2, 119.
36. Csiky B., **Vas T.**, Nagy J.: Hypertonia és hyperhidratio hemodializált betegekben - bioimpedancia analízis. Előadás: MNT 2003, Siófok, november 6-8. Hypertonia és Nephrológia. 2003, 7 (suppl 3), 94.
37. **Vas T.**, Csiky B., Nagy J.: Dializált betegek tápláltsági állapotának meghatározása bioimpedancia analízis, anthropometria és hagyományos laboratóriumi paraméterek segítségével. Előadás: MNT 2003, Siófok, november 6-8. Hypertonia és Nephrológia. 2003, 7 (suppl 3), 95.
38. **Vas T.**, Csiky B., Nagy J.: Assessment of nutritional status in hemodialysis patients by bioimpedance, anthropometry and biochemistry. Poster: ERA-EDTA 2003, Berlin, Germany. Nephrol Dial Transplant 2003, 18 (suppl 4), 448.
39. Csiky B., **Vas T.**, Nagy J.: Hypertension and hyperhydration in haemodialysis patients assessed by multifrequency bioimpedance measurements. Poster: ERA-EDTA 2003, Berlin, Germany. Nephrol Dial Transplant 2003, 18 (suppl 4), 177.
40. Kovács T., **Vas T.**, Szelestei T., Williams S., Short C., Nagy J., Brenchley P.: Paraoxinase gen polymorphisms and the progression of IgA nephropathy. Előadás: ERA-EDTA 2003, Berlin, Germany. Nephrol Dial Transplant 2003, 18 (suppl 4), 336.
41. Wagner Z., Degrell P., **Vas T.**, Wagner L., Mazák I., Molnár G.A., Laczy B., Nagy J., Wittmann I.: Carbonyl stress in vitro induces dysmorphic red blood cell formation seen in glomerular haematuria. Poster: ERA-EDTA 2003, Berlin, Germany. Nephrol Dial Transplant 2003, 18 (suppl 4), 640.
42. **Vas T.**, Kovács T., Szelestei T., Williams S., Brenchley P., Short C., Wittmann I., Nagy J.: A paraoxinase gén polymorphysmusának hatása az IgA nephropathia progressziójára. Előadás: Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának Vándorgyűlése. Pécs 2003, július 26-28. Magyar Belorvosi Archivum 2003, suppl. 2, 115.
43. Molnár G.A., Wittmann I., Wagner Z., **Vas T.**, Wagner L., Melegh B., Laczy B., Nagy J.: Vajon az ACE-gén polymorphysmusa a közös meghatározója a szénhidrát metabolizmusnak és a hypertoniának 2-es típusú diabetesesekben? Előadás: Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának Vándorgyűlése. Pécs 2003, július 26-28. Magyar Belorvosi Archivum 2003, suppl. 2, 80-81.
44. Szelestei T., **Vas T.**, Bähring S., Kovács T., Luft F.C., Nagy J.: NOD2 és az IgA NP progressziója. Előadás: Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának Vándorgyűlése. Pécs 2003, július 26-28. Magyar Belorvosi Archivum 2003, suppl. 2, 104.
45. Wagner Z., Degrell P., **Vas T.**, Wagner L., Mazák I., Molnár G.A., Laczy B., Nagy J., Wittmann I.: Glomeruláris hematuriára jellemző vörösvértest-morfológia kialakulása in vitro karbonil stressz hatására. Előadás: Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának Vándorgyűlése. Pécs 2003, július 26-28. Magyar Belorvosi Archivum 2003, suppl. 2, 119-120.

46. Wagner Z., Degrell P., **Vas T.**, Wagner L., Mazák I., Molnár GA., Laczy B., Nagy J., Wittmann I.: A glomeruláris haematuria differenciál diagnosztikai jelentősége diabetes mellitusban. Előadás: Pécsi Diabetesek Nephropathiás Nap. Pécs. 2003. október 11.
47. Degrell P., Pintér I., **Vas T.**, Kovács T., Wagner Z., Wagner L., Wittmann I., Nagy J.: Az interstitialis terület színtélméréses computeres mérése és jelentősége az IgA nephropathia prognosztikájának megítélésében. Előadás: MNT 2002, Siófok, november 14-16. Abstract: Hypertonia és Nephrológia 2002, 6, 6.
48. **Vas T.**, Kovács T., Barta J., Nagy G., Wittmann I., Nagy J.: Connection between tonsillectomy and the progression of IgA nephropathy. Poster: ERA-EDTA 2002, Copenhagen, Denmark. Abstract: Nephrol Dial Transplant 2002, 17 (S1), 211, 179.
49. Kovács T., **Vas T.**, Williams S., Brenchley P., Short C., Wittmann I., Nagy J.: Paraoxonase gén polymorphismus és az IgA nephropathia progressziója. Előadás: MNT 2002, Siófok, november 14-16. Abstract: Hypertonia és Nephrológia 2002, 6, 23.
50. Késői I., Guth E., Kovács T., **Vas T.**, Nagy J.: A vesefunkció romlásának összefüggése az ABPM-mel ellenőrzött vérnyomás paraméterekkel és a szívfrekvencia variabilitással IgA nephropathiában. A Magyar Hypertonia Társaság X. Jubileumi Kongresszusa. Budapest. 2002, december 4-7.
51. Szelestei T., **Vas T.**, Bächring S., Kovács T., Luft CF., Nagy J.: NOD2 and the rate of progression in IgA nephropathy. Poster: Congress of the European Renal Association. (ERA-EDTA) 2002, Copenhagen, Denmark. Abstract: Nephrol Dial Transplant 2002, 17 (S1), 211, T76.
52. Wittmann I., Wagner Z., Mazák I., Póto L., Wagner L., Kovács T., **Vas T.**, Molnár GA., Nagy J.: A vesefunkció határozza meg az öregedést? Hypertonia és Nephrológia. 2002, 6, 222-227.
53. **Vas T.**, Wagner Z., Kovács T., Wittmann I., Schinzel R., Heidland A., Kientsch-Engel R., Nagy J.: Nem enzimátikus glikáció és oxidatív stressz IgA-nephropathiában. Hypertonia és Nephrológia. 2002, 6, 273-277.
54. Kovács T., **Vas T.**, Barta J., Nagy Gy., Wittmann I., Nagy J.: Tonsillectomia és az IgA nephropathia progressziója. Hypertonia és Nephrológia. 2002, 6, 228-231.
55. Szelestei T., Bächring S., Kovács T., **Vas T.**, Salamon Cs., Busjahn A., Luft F.C., Nagy J.: Uteroglobulin gén polymorphismus és az IgA nephropathia progressziója. Hypertonia és Nephrológia. 2002, 6, 245-249.
56. Mazák I., Wittmann I., Póto L., Wagner Z., Kovács T., Wagner L., **Vas T.**, Belágyi J., Nagy J.: Role of iron and methylglyoxal in diabetic nephropathy. In vitro model using red blood cells. Poster: ERA-EDTA 2001, Vienna, Austria, June 24-27. Abstract: Nephrol Dial Transplant 2001, 16 (6), A47.
57. **Vas T.**, Wagner Z., Kovács T., Wittmann I., Schinzel R., Heidland A., Nagy J.: A nem enzimátikus glycatio, az oxidatív stressz és az IgA nephropathia progressziója közötti kapcsolat. A Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának XI.VIII. Vándorgyűlése, Kaposvár, Magy Belorv Arch 2001, suppl. 2, 77.

58. **Vas T.**, Kovács T., Nagy Gy., Wittmann I., Nagy J.: A tonsillectomia szerepe az IgA nephropathia progressiójában – retrospectív kontrollált vizsgálata. A Magyar Beigyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának XLVIII. Vándorgyűlése. Kaposvár, Magy Belorv Arch 2001, suppl. 2. 44.
59. **Vas T.**, Wagner Z., Kovács T., Wittmann I., Schinzel R., Heidland A., Nagy J.: The role of non-enzymatic glycation and oxidative stress on the progression of IgA nephropathy. XXXVIII. Congress of the European Renal Association, European Dialysis and Transplant Association, 2001, Vienna.
60. Molnár G., Wagner Z., Mazák I., Wagner L., **Vas T.**, Kocsis B., Nagy J., Wittmann I.: Kóros szérum L-arginin és L-citrullin szintek 2-es típusú diabetes mellitusban. A Magyar Nephrológiai Társaság Nagygyűlése. 2001, Balatonaliga. Abstract: Hypertonia és Nephrológia 2001, 5 (suppl 3), 85.
61. **Vas T.**, Kovács T., Nagy Gy., Wittmann I., Nagy J.: Tonsillectomia IgA nephropathiában – retrospektív, kontrollált vizsgálat. A Magyar Nephrológiai Társaság Nagygyűlése. 2001, Balatonaliga. 2001, 5 (suppl 3), 101.
62. Kovács T., **Vas T.**, Nagy Gy., Wittmann I., Barta J., Nagy J.: Role of tonsillectomy in the progression of IgA nephropathy: Retrospective, case-control study. ASN/ISN World Congress of Nephrology. San Francisco. 2001. Abstract: American Society of Nephrology, San Francisco, 2001, A76.
63. Wagner Z., Wittmann I., Mazák I., **Vas T.**, Wagner L., Nagy J.: Comparison of pyrimidinlike molecules as carbonyl stress products in patients with diabetes mellitus and azotaemia. Poster: ERA-ADTA 2000, Nice, France, September 17-20. Abstract: Nephrol Dial Transplant 2000, 15 (9), A104.
64. Wittmann I., Wagner L., Pótó L., Wagner Z., Mazák I., **Vas T.**, Nagy J.: Low molecular weight carbonyl stress-products in the urine of diabetic patients. Poster: International Symposium on the Non-Enzymatic Glycation and Oxidative Stress in Diabetes Mellitus. 2000, Prague, Czech Republic. Abstract: Exp Clin Endocr Diab 2000, 108, A13.
65. Wagner Z., Wittmann I., Mazák I., **Vas T.**, Wagner L., Nagy J.: Comparison of pyrimidine-like molecules as carbonyl stress products in diabetic patients. Poster: International Symposium on the Non-Enzymatic Glycation and Oxidative Stress in Diabetes Mellitus. 2000, Prague, Czech Republic. Abstract: Exp Clin Endocr Diab 2000, 108, A13.
66. Mazák I., Wittmann I., Wagner Z., Wagner L., **Vas T.**, Nagy J.: Methylglyoxal evokes oxidative stress and calcium accumulation in red blood cells. Poster: International Symposium on the Non-Enzymatic Glycation and Oxidative Stress in Diabetes Mellitus. 2000, Prague, Czech Republic. Abstract: Exp Clin Endocr Diab 2000, 108, A6.
67. Wagner Z., Wittmann I., Mazák I., **Vas T.**, Wagner L., Nagy J.: Comparison of pyrimidine-like molecules as carbonyl stress products in patients with diabetes mellitus and azotaemia. Poster: ERA-EDTA 2000, Nice, France, September 17-20. Abstract: Nephrol Dial Transplant 2000, 15 (9), A104.

68. **Vas T., Wittmann I., Mazák I., Kovács T., Nagy J.:** Glikációs és oxidációs végtermékek szérumban és vizeletben mért szintjének vizsgálata IgA nephropathiában. A Magyar Nephrológiai Társaság Nagygyűlése, 2000. Budapest.
69. Mazák I., Wittmann I., Wagner Z., Wagner L., **Vas T., Nagy J.:** A hyperglikémia során keletkező metilglioxal szabad gyök képződést és kalcium beáramlást okoz humán vörösvértestekben. A Magyar Nephrológiai Társaság Nagygyűlése, 2000. Budapest.
70. Wittmann I., Wagner Z., Mazák I., **Vas T., Heiland A., Schinzel R., Póto L., Nagy J.:** Az ételek hőkezelése során keletkező glikációs végtermékek vesekárosító hatása. A Magyar Nephrológiai Társaság Nagygyűlése, 2000. Budapest.
71. Kovács T., Szelestei T., **Vas T., Bähring S., Salamon Cs., Busjahn A., Luft F.C., Nagy J.:** Az IgA nephropathia progressziójának és az uteroglobin gén polymorfismus kapcsolatának vizsgálata. A Magyar Nephrológiai Társaság Nagygyűlése, 2000. Budapest.
72. Wittmann I., Wagner L., Póto L., Wagner Z., Mazák I., **Vas T., Nagy J.:** Kis molekulásúlyú karbonil stressz termékek jelenléte miatt a Lowry-módszer alkalmatlan a vizeletben lévő fehérjék mennyiségének a meghatározására. A Magyar Diabetes Társaság XV. Nagygyűlése, 2000. Tihany.
73. Mazák I., Wittmann I., Wagner Z., Wagner L., **Vas T., Nagy J.:** Methylglyoxal produced in non-enzymatic glycation evokes oxidative stress and calcium accumulation in human blood cells. XXXVII. Congress of the European Renal Association, European Dialysis and Transplant Association, 2000, Nice. Abstract: Nephrol Dial Transplant 2000, 15 (9), A103.
74. Wittmann I., Wagner L., Póto L., Wagner Z., Mazák I., **Vas T., Nagy J.:** Analysis of low molecular weight carbonyl stress-products in the urine of patients with diabetes mellitus using the lowry method. XXXVII. Congress of the European Renal Association, European Dialysis and Transplant Association, 2000, Nice. Abstract: Nephrol Dial Transplant 2000, 15, A104.
75. Kovács T., **Vas T., Szelestei T., Csiky B., Nagy J.:** Renoprotective effect of short- and long-acting antihypertensive agents in IgA nephropathy. 15th Danubiosymposium on Nephrology, 2000, Linz, Austria.
76. Degrell P., Kovács T., **Vas T., Nagy J.:** A WHO morfológiai klasszifikáció és prognosztikai indexek jelentősége az IgA nephropathia diagnosztikájában 100 eset kapcsán. Előadás: MNT 1999, Szeged, október 14-16.
77. Wittmann I., Wagner L., Póto L., Wagner Z., Mazák I., **Vas T., Nagy J.:** Kismolekulásúlyú karbonil stressz termékek analízise a Lowry módszer felhasználásával. 5. Pécsi Diabetese Nephropathiás Nap (1999, Pécs)
78. Mazák I., Wittmann I., Wagner Z., Wagner L., **Vas T., Nagy J.:** A dohányzás szerepe a diabetese nephropathia progressziójában. A dohányfüst gátolja a bradikinin-kiváltotta kalcium beáramlást endothel sejtekbe. 5. Pécsi Diabetese Nephropathiás Nap, 1999, Pécs.

79. **Vas T., Wittmann I., Póto L., Wagner Z., Wagner L., Mazák I., Nagy J.:** Karbonil stressz termékek közötti összefüggések IgA nephropathiás betegekben. Glikációs végtermékek szoros kapcsolata az oxidatív stresszel. 5. Pécsi Diabéteses Nephropathiás Nap (1999, Pécs)
80. **Vas T., Wittmann I., Póto L., Wagner Z., Mazák I., Nagy J.:** Connection between oxidative stress and glycation in IgA nephropathy. XXXVI. Congress of the European Renal Association, European Dialysis and Transplant Association. 1999, Madrid. Abstract: *Nephrol Dial Transplant* 1999, 4 (9), A148
81. **Vas T., Kovács T., Wagner L., Schmelzer M., Kocsis B., Nagy J.:** The effect of smoking on urinary NOx and cGMP excretion in IgA nephropathy and in health. Seminar on Cigarette smoking and Kidney Involvement. Italy, Milan, 1999, October 9.
82. **Vas T., Wittmann I., Póto L., Wagner Z., Mazák I., Nagy J.:** Az oxidatív stressz és a glikációs folyamatok kapcsolata IgA-nephropathiás betegekben. *Magy Belorv Arch* 1999, 52 (S1), 68. A Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának XLVI. Vándorgyűlése, 1999, Alsópáhok.
83. **Vas T., Wittmann I., Póto L., Wagner Z., Mazák I., Nagy J.:** Van-e összefüggés az oxidatív stressz és a glikációs folyamatok között IgA nephropathiában? A Magyar Nephrológiai Társaság Nagygyűlése, 1999, Szeged.
84. Kovács T., **Vas T., Kocsis B., Nagy J.:** Effect of smoking on urinary NOx excretion in IgA nephropathy and health people. XVth International Congress of Nephrology, XIth Latinamerican Congress of Nephrology, Buenos Aires, Argentina, 1999, May 2-6.
85. Szelestei T., **Vas T., Kovács T., Barta J., Nagy J.:** Long term ACE inhibitor therapy, renal function and cardiac changes in IgA nephropathy. XVth International Congress of Nephrology, XIth Latinamerican Congress of Nephrology, Buenos Aires, Argentina, 1999, May 2-6.
86. Szelestei T., **Vas T., Kovács T., Barta J., Nagy J.:** ACE inhibitor therapy, renal function and cardiac changes in IgA nephropathy: 32 months follow-up. XXXVI. Congress of the European Renal Association, European Dialysis and Transplant Association. 1999, Madrid. Abstract: *Nephrol Dial Transplant* 1999, 4 (9), A67.
87. **Vas T., Kovács T., Szelestei T., Csiky B., Nagy J.:** Eltérő hatástartamú antihypertenzív szerek renoprotectiv hatásának összehasonlító vizsgálata IgA nephropathiás betegekben. *Magy Belorv Arch* 1998, 51 (S1), 13. A Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának XLV. Vándorgyűlése, Bükkfürdő, 1998.
88. Kovács T., Wagner L., **Vas T., Szelestei T., Nagy J.:** The connection between progression of IgA nephropathy and antihypertensive therapy with short- and long-acting ACE inhibitors and calcium channel blockers - 8th International IgA Nephropathy Symposium 1998, Noordwijkerhout, Hollandia.
89. Kovács T., Wagner L., **Vas T., Szelestei T., Nagy J.:** The connection between antihypertensive therapy and progression of igA nephropathy - 7th Annual spring Clinical nephrology Meetings, Nashville, Tennessee *Am J Kid Dis* 1998, 31 (3), A23.

90. Kovács T., Wagner L., **Vas T.**, Schmelczler M., Kocsis B., Nagy J.: Vizelet eGMP és NOx urites összehasonlítása IgA nephropathiában. *Hyperonia és Nephrológia* 1998, S2 (3), 72. Magyar Nephrológiai Társaság Nagygyűlése, Budapest, 1998. október 14-16.
91. Csiky B., Kovács T., Wagner L., **Vas T.**, Nagy J.: Ambulatory blood pressure monitoring and progression in IgA nephropathy patients - 8th International IgA Nephropathy Symposium 1998, Noordwijkerhout, Hollandia.
92. Kovács T., Wagner L., **Vas T.**, Nagy J.: Slowing down of the progression of IgA nephropathy after ambulatory blood pressure monitoring-guided blood pressure treatment. Poster: XIVth International Congress of Nephrology, Sydney, 1997. 05. 25-29. Abstract: *Nephrology*, 1997, 3 (1), 355.
93. Nagy J., Wagner L., **Vas T.**, Szelestei T., Kovács T.: Comparison of short- and long-acting angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) and calcium channel blockers (CCB) on the progression of IgA nephropathy. *American Society of Nephrology, 30th Annual Meeting*, San Antonio, Texas, 1997. 11. 02-05. Abstract: *J Am Soc Nephrol* 1997, 8, 319A, A1468.
94. Kovács T., Wagner L., **Vas T.**, Szelestei T., Kocsis B., Nagy J.: A dohányzás hatása IgA nephropathiás betegek vizelet NOx ürítésére. / The effect of smoking on the urinary excretion of NOx in IgA nephropathy patients. Oral presentation: MNT Nagygyűlése és III. Pécsi Diabeteses Nephropathiás Nap, Pécs, 1997. 11. 13-15.
95. **Vas T.**, Kovács T., Szelestei T., Wagner L., Nagy J.: Eltérő hatástartamú antihypertensívumok összehasonlító vizsgálata IgA nephropathiás betegekben. / Comparison of antihypertensive drugs, with different action-time in IgA nephropathy patients. Oral presentation: MNT Nagygyűlése és III. Pécsi Diabeteses Nephropathiás Nap, Pécs, 1997. 11. 13-15.
96. Wagner L., Kovács T., **Vas T.**, Szelestei T., Kocsis B., Nagy J.: A nitroglycerin és isosorbid-mononitrát NO-donor képességének összehasonlítása IgA nephropathiás betegekben. / Comparison of the NO-donor capability of nitroglycerin and isosorbid-mononitrate in IgA nephropathy patients. Poster: Magyar Hypertonia Társaság V. Kongresszusa és VII. ABPM Szimpózium, Budapest, 1997. 12. 04-06. Abstract: *Hypertonia és Nephrologia* 1997, 1 (S2), 54.
97. Kovács T., **Vas T.**, Szelestei T., Csiky B., Wagner L., Rövid- és hosszúhatású ACE gátlók és Ca-csatorna blokkolók renoprotektív hatásának összehasonlítása IgA nephropathiás betegekben. / Comparison of the renoprotective effect of short- and long-acting ACE-inhibitors and calcium channel blockers in IgA nephropathy patients. Poster: Magyar Hypertonia Társaság V. Kongresszusa és VII. ABPM Szimpózium, Budapest, 1997. 12. 04-06. Abstract: *Hypertonia és Nephrologia* 1997, 1 (S2), 37.
98. Kovács T., **Vas T.**, Wagner L., Nagy J.: Ambulatory Blood Pressure Monitoring: New Possibility of the Diagnosis and Care of Hypertension in Patients with IgA Nephropathy. Poster: 13th Danube Symposium on Nephrology, Kraków, Poland, 1996. 09. 18-22. *Prezglad Lekarski* 1996, 53 (2), 104.
99. **Vas T.**, Kovács T., Wagner L., Nagy J.: The Role of Blood Pressure Monitoring in the Diagnosis and Care of Hypertension of Patients with IgA Nephropathy. Oral presentation:

3rd International Congress of Worldwide Hungarian Medical Academy, Pécs, 1996. 06. 04-06.

100. **Vas T.**, Kovács T., Wagner L., Nagy J.: Az ABPM eredményeinek felhasználása az IgA nephropathiás betegek hypertóniájának korai felismerésében és gondozásában. / The Use of ABPM Results in the Early Diagnosis and Follow-up of Hypertension of IgA Nephropathy Patients. Oral presentation: MNT Nagygyűlése, Miskolc, 1996. 10. 04-05.
101. Kovács T., Wagner L., **Vas T.**, Wittmann I., Nagy J.: IgA nephropathiás dohányos és nem dohányos betegek vizelet NOx ürítése. / Urinary excretion of NOx in smoker- and non-smoker IgA nephropathy patients. Oral presentation: Magyar Hypertonia Társaság IV. Kongresszusa és VI. ABPM Szimpózium, Budapest, 1996. 12. 05-07.
102. Nagy J., Kovács T., Szelestei T., **Vas T.**, Wagner L.: Hypertension and progression of IgA Nephropathy. Oral presentation: 3rd International Congress of Worldwide Hungarian Medical Academy, Pécs, 1996. 06. 04-06.
103. **Vas T.**, Kovács T., Nagy J.: Az ABPM szerepe az IgA glomerulonephritises betegek hypertóniájának felismerésében és gondozásában. Magyar Hypertonia Társaság III. Kongresszusa, Budapest, 1995. december 7-9.
104. **Vas T.**, Kovács T., Nagy J.: Húgyúti infekciók szerepe az IgA nephropathia progressiójában. A Magyar Nephrológiai Társaság Nagygyűlése, Debrecen, 1994. október 13-15.

11. IRODALOMJEGYZÉK

1. Berger, J. Hinglais, N.: Les depots intercapillaires d'IgA-IgG. *Journal d'Urologie et Nephrologique* 1968, 74, 694-5.
2. Schena FP: IgA nephropathies in Davison. Cameron, Grünfeld, Ponticelli, Ritz, Winearls, Ypersele (eds): *Textbook of Nephrology* Oxford University Press 2005.
3. Schena FP: A retrospective analysis of the natural history of primary IgA nephropathy worldwide. *Am J Med.* 1990, 89, 209-215.
4. Nagy.-J; Trinn.-C; Deak.-G; Schmelzer.-M; Burger.-T The role of the tubulointerstitial changes in the prognosis of IgA glomerulonephritis. *Klin-Wochenschr.* 1984, 62 (22): 1094-1096.
5. Haas-M: Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases. *Am-J-Kidney-Dis.* 1997, 29(6), 829-42
6. Novak J, Julian BA, Tomana M, Mestecky J: Progress in molecular and genetic studies of IgA nephropathy: *J Clin Immunol* 2001, 21, 310-327.
7. Layward L, Allen AC, Harper SJ, Feehally J: Increased IgA and decreased IgG production by Epstein-Barr virus transformed B cells in culture in IgA nephropathy. *Exp Nephrol* 1994, 2, 24-29.
8. Smith AC, Feehally J. New insights into the pathogenesis of IgA nephropathy. *Pathogenesis of IgA nephropathy. Springer Semin Immunopathol* 2003 24, 477-493.
9. Nagy J, Új M, Szűcs G, Trinn Cs, Burger T: Herpes virus antigens and antibodies in kidney biopses and sera of IgA glomerulonephritic patients. *Clin Nephrol.* 1984, 21, 259.
10. Rostoker G, Wirquin V, Terzidis H, Petit-Phar M, Chaumette MT, Delchier JC, Belghiti D, Lang P, Dubert JM, Meignan M, Lagrue G, Weil B: Mucosal immunity in primary glomerulonephritis: III. Study of intestinal permeability. *Nephron* 1993, 63, 286-290.
11. Nagy J, Scott H, Brandtzaeg P: Antibodies to dietary antigens in IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1988, 29, 275-279.
12. Scolari F, Amoroso A, Sավoldi S, Mazzola G, Prati E, Valzorio B, Viola BF, Nicola B, Movilli E, Sandrini M, Campanini M, Maiorca R: Familial clustering of IgA nephropathy: further evidence in an Italian population. *Am J Kidney Dis.* 1999, 33, 857-65.
13. Gharavi AG: IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis is linked to 6q22-23. *Nature Genetics* 2000, 26, 354-357.
14. Farley TA, Gillespie S, Rasoulpour M, Tolentino N, Hadler JL, Hurwite E: Epidmiology of a cluster of Henoch-Schonlein purpura. *Am J Dis Child.* 1989, 143, 798-803.
15. Silva FG, Chandler P, Pirani CL, Hardy A: Disappearance of glomerular mesangial IgA deposits after renal allograft transplantation. *Transplantation* 1982, 33, 214-216.
16. Ballardie FW: IgA nephropathy treatment 25 years on: can we halt progression? The evidence base. *Nephrol Dial Transplant* 2004, 19, 1041-1046.
17. Nagy J, Brandtzaeg P: Tonsillar distribution of IgA and IgG immunocytes and production of IgA subclasses and J chain in tonsillitis vary with the presence or absence of IgA nephropathy. *Scand J Immunol* 1988; 27(4): 393-9.
18. Nagy J, Magyarlaki T, Háber Á et al: Hyperperfusion injury in IgA nephropathy. *Acta Morphol Hung.* 1991, 39, 299-307.
19. Pickering TG: White coat hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1996, 5, 192-198.
20. Devereux RB, Koren MJ, deSimone G et al: Left ventricular mass as a measure of preclinical hypertensive disease. *Am J Hypertens.* 1992, 5 (suppl), 175-185.
21. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH et al: Antiproteinuric effect of blood pressure lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial transplant.* 1995, 10, 1963-1974.
22. Schinzel R, Münch G, Heidland A: Advanced glycation end products in end-stage renal disease and their removal. *Nephron* 2001, 87, 295-303

23. Baynes JW, Thorpe SR Role of oxidative stress in diabetic complications. *Diabetes* 1999, 48, 1-9
24. Bayes B, Pastor MC, Bonal J, Junca J, Hernandez JM, Riutort N, Foraster A, Romero R: Homocysteine, C-reactive protein, lipid peroxidation and mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003, 18, 106-112
25. Fliser D, Pacini G, Engeleletter R, Kautzky-Willer A, Prager R, Franek F, Ritz E Insulin resistance and hyperinsulinemia are already present in patients with incipient renal disease. *Kidney Int* 1998, 53, 1343-1347
26. Lee SMK, Rao VM, Franklin WA, Schiffer MS, Aronson AI, Sprago BH, Katz AI: IgA nephropathy: morphologic predictors of progressive renal disease. *Human Pathol.* 1982, 13, 314-322
27. Meadow-SR: Glasgow-EF: White-RHR: Moncrieff-MW: Cameron-JS: Ogg-CS: Schönlein-Henoch Nephritis. *Q. J. Med. New Series* XLI. 1972, 163, 241-258.
28. Churg, J. and Sobin, L. H.: *Renal Disease. Classification and atlas of glomerular disease.* Igaku-Shoin, Tokyo, New York. 1982
29. Bohle A, Mackensen-Haen S, von Gise H, Grund KE, Wehrmann M, Batz C, Bogenschutz O, Schmitt H, Nagy J, Muller C: The consequences of tubulo-interstitial changes for renal function in glomerulopathies. A morphometric and cytological analysis. *Pathol-Res-Pract.* 1990, 186(1), 135-144.
30. Radford-MG Jr; Donadio-JV Jr; Bergstralh-EJ; Grande-JP. Predicting renal outcome in IgA nephropathy. *J-Am-Soc-Nephrol.* 1997, 8(2), 199-207.
31. Reaven GM: The role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988, 37, 1595-1607.
32. Zakopoulos N, Stamatelopoulos S, Toumanidis S et al: 24 h blood pressure profile affects the left ventricle independently of the pressure level. A study in untreated essential hypertension diagnosed by office blood pressure readings. *Am J Hypertens.* 1997, 10, 168-174.
33. American Diabetes Association *Diagnosis and classification of diabetes mellitus.* *Diabetes Care* 2004, 27 (S1), 5-10.
34. Wagner Z, Wittmann I, Mazák I, Schinzel R, Heidland A, Kientsch-Engel R, Nagy J N^ε-(carboxymethyl)lysine levels in type 2 diabetic patients: role of renal function. *Am J Kidney Dis* 2001, 38, 785-791.
35. Jentzsch AM, Bachmann H, Fürst P, Biesalski HK Improved analysis of malondialdehyde in human body fluids. *Free Radic Biol Med* 1996, 20, 251-256.
36. Ujhelyi L, Balla J, Muszbek L, Kakuk G, Belcher J, Jacob HS, Verceletti GM, Balla G A microassay to assess the oxidative resistance of low-density lipoproteins. *Clin Chem* 1998, 44, 1762-1764.
37. Risdon-RA; Sloper-JC; Wardener-HE: Relationship between renal function and histological changes found in renal- biopsy specimens from patients with persistent glomerular nephritis. *Lancet.* 1968, 363-66.
38. Kusumoto-Y; Takebayashi-S; Taguchi-T; Harada-T; Naito-S. Long-term prognosis and prognostic indices of IgA nephropathy in juvenile and in adult Japanese. *Clin-Nephrol.* 1987, 28(3): 118-24.
39. Bader-H; Meyer-DS. The size of the juxtaglomerular apparatus in diabetic glomerulosclerosis and its correlation with arteriolosclerosis and arterial hypertension: a morphometric light microscopic study on human renal biopsies. *Clin-Nephrol.* 1977, 8(1), 308-311.
40. Vleming-LJ, Baeldje-JJ, Westendorp-RG, Daha-MR, van-Elz-LA, Bruijn-JA. The glomerular deposition of PAS positive material correlates with renal function in human kidney diseases. *Clin-Nephrol.* 1997, 47(3), 158-67.
41. Bacheller CD: Urinary tract infections. *Med Clin North Am.* 1997, 81, 719-730.

42. Coppo R, Amore A, Hogg R, Emancipator S: Idiopathic nephropathy with IgA deposits. *Pediatric Nephrology* 2000, 15, 139-150.
43. D'Amico G, Minetti L, Ponticelli C et al.: Prognostic indicators in idiopathic IgA mesangial nephropathy. *Q J Med* 1986
44. Nagy J, Brasch H, Trinn C et al: Clinical features and course of IgA glomerulonephritis. *Acta Med Acad Sci Hung.* 1982, 39, 20.
45. Stefanski A, Smidt KG, Waldher R, Ritz E: Early increase in blood pressure and diastolic left ventricular malfunction in patients with glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1996, 50, 1321-1326
46. Ruggerenti P, Perna A, Benini R et al: Effects of dihydropyridine calcium channel blockers, angiotensin-converting enzyme inhibition and blood pressure control on chronic non diabetic nephropathies. *J Am Soc Nephrol.* 1998, 9, 2096-2101.
47. Kis I, Farsang Cs: *Calcium és vérnyomákszabályozás.* Medicina Könyvkiadó RT, Budapest. 1994.
48. Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, Stenvinkel P, Wanner C, Zoccali C Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2003, 18, 1272-1280.
49. Gwinner W, Gröne H Role of reactive oxygen species in glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2000, 15, 1127-1132.
50. Kummerle NB, Krieg RJ, Chan W, Trachtman H, Norkus EP, Chan JCM Influence of α -tocopherol over the time course of experimental IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 1999, 13, 108-112.
51. Kashem A, Endoh M, Yano M, Yamauchi F, Nomoto Y, Sakai H, Pronai L, Tanaka M, Nakazawa H Glomerular Fc alpha R expression and disease activity in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1997, 30, 389-396.
52. Fornasieri A, Perugini C, Seccia M, Napodano P, D'Amico G, Bellomo G Circulating antibodies recognising oxidatively-modified low density lipoproteins in patients with IgA nephropathy, membranous glomerulonephritis and focal glomerulosclerosis. *J Nephrol* 2002, 15, 349-357.
53. Túri S, Németh I, Torkos A, Saghy L, Varga I, Matkovics B, Nagy J Oxidative stress and antioxidant defense mechanism in glomerular diseases. *Free Rad Biol Med* 1997, 22, 161-168.
54. Dolhofer-Bliesener R, Lechner B, Deppisch R, Ritz E, Gerbitz KD Immunological determination of advanced glycosilation end-products in human blood and urine. *Nephrol Dial Transplant* 1995, 10, 657-664.
55. Witko-Sarsat V, Nguyen Khoa T, Jungers P, Druke TB, Descamps-Latscha B Advanced oxidation protein products as a novel molecular basis of oxidative stress in uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1999, 14 (S1), 76-78.
56. Sugiyama S, Miyata T, Ueda Y, Tanaka H, Maeda K, Kawashima S, van Ypersele de Strihou C, Korokawa K Plasma levels of pentosidine in diabetic patients: An advanced glycation end product. *J Am Soc Nephrol* 1998, 9, 1681-1688.
57. Galli F, Varga Zs, Balla J, Ferraro B, Canestrari F, Floridi A, Kakuk G, Buonerisiani U Vitamin E, lipid profile, and peroxidation in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001, 59 (S78), 148-154.
58. Tsuruoka S, Kawaguchi A, Nishiki K, Hayasaka T, Fukushima C, Sugimoto K, Saito T, Fujimura A Vitamin E-bonded hemodialyzer improves neutrophil function and oxidative stress in patients with end-stage renal failure. *Am J Kidney Dis* 2002, 39 (1), 127-133.
59. Devasena T, Lalitha S, Padma K Lipid peroxidation, osmotic fragility and antioxidant status in children with acute post-streptococcal glomerulonephritis. *Clin Chim Acta* 2001, 308 (1-2), 155-161.
60. Korolczuk A, Chibowski D, Beltowski J, Wojcicka G Selected markers of oxidative stress in rats with active Heymann nephritis. *Med Sci Monit* 2001, 7 (3), 369-376.

61. Nishimura H, Sanaka T, Nihei H, Nishikawa M, Aikawa E Mechanism of elevated local oxidant stress in early anti glomerular basement membrane nephritis: an evaluation of oxidant production and superoxide dismutase expression. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1996, 38 (10), 441-448.
62. Serban MG, Tanaseanu S, Bara C Oxidant stress and antioxidant protection in lupus nephropathy. *Rom J Intern Med* 1996, 34 (1-2), 105-109.
63. Wardle EN Oxidative processes in glomerulonephritides: additional facts. Review. *Nephron* 2000, 85 (2), 103-106.
64. D'Amico-G. Natural History of Idiopathic IgA Nephropathy: Role of Clinical and Histological Prognostic Factors. *Am-J-Kidney-Dis.*2000, 36(2), 227-37.
65. Howie,-A-J; Ferreira,-M-A; Adu,-D Prognostic value of simple measurement of chronic damage in renal biopsy specimens. *Nephrol-Dial-Transplant.* 2001, 16(6), 1163-1169.
66. Korbet-SM; Schwartz-MM; Lewis-EJ Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am-J-Kidney-Dis.* 1994, 23(6), 773-83.
67. Barratt J.; Feehally J.; Treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2006, 69 (11), 1934-1938
68. D'Amico G: Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol* 2004, 24, 179-196.
69. Coppo R, Amore A: Aberrant glycosilation in IgA nephropathy (IgAN). *Kidney Int.* 2004, 65, 1544-1547.
70. Novak J, Tomana N, Matousivic K, Brown R, Hall S, Novak L, Julian BA, Wyatt RJ, Mestecky J: IgA1 containing immune complexes in IgA nephropathy differentially affect proliferation of mesangial cells. *Kidney Int* 2005, 67, 504-513.
71. Floege J: Recurrent IgA nephropathy after renal transplantation. *Semin Nephrol.* 2004, 24, 287-291.
72. Pozzi C, Andrulli S, del Vecchio L, Melis P, Fogazzi GB, Altieri P, Ponticelli C, Locatelli F: Cortocosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2004, 15, 157-163.
73. Barrat J, Feehally J: IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2005, 16, 2088-2097.
74. Syrjanen J, Mustonen J, Pasternack A: Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2001, 15 (1), 34-42.
75. Nagy J, Kovács T, Wittmann I: Renal protection in IgA nephropathy requires strict blood pressure control. *Nephrol Dial Transplant.* Editorial. 2005, 20, 1533-1539.
76. Bene MC, Hurault de Ligny B, Kessler M, Foliguet B, Faure GC. Tonsils in IgA nephropathy. *Contrib Nephrol.* 1993, 104, 153-161.
77. Mosolits S, Magyarlaki T, Nagy J: Membrane attack complex (MAC) and membrane cofactor protein (MCP) are related with the tubulointerstitial inflammation of different human glomerulopathies. *Nephron.* 1997, 75, 179-187.
78. Magyarlaki T, Nagy J: Subpopulations of T-lymphocytes in IgA glomerulonephritis. *Acta Morphol Hung.* 1987, 35(3-4), 125-133.
79. Magyarlaki T, Davin JC, Szabados E, Kocsis B, Nagy J: Peripheral B-lymphocyte markers and function in IgA nephropathy. *Clin Nephrol.* 1990, 33(3), 123-129.
80. Magyarlaki T, Kiss B, Buzogány I, Fazekas A, Sükösd F, Nagy J: Renal cell carcinoma and paraneoplastic IgA nephropathy. *Nephron.* 1999, 82(2), 127-130.
81. Szánya J, Szakály P, Magyarlaki T, Balogh Z, Nagy J, Kalmár NK: Predictive morphological findings in "zero-hour" biopsies renal allografts. *Acta Chirurg Hun.* 1997, 36(1-4), 346-348.
82. Nishie T, Miyaishi O, Azuma H, Kameyama A, Naruse C, Hashimoto N, Yokoyama H, Narimatsu H, Wada T, Asano M: Development of immunoglobulin A nephropathy- like disease in beta-1,4-galactosyltransferase-I-deficient mice. *Am J Pathol.* 2007, 170 (2), 447-456.

- 83.** Smith AC, Molyneux K, Feehally J, Barratt J: O-glycosylation of serum IgA1 antibodies against mucosal and systemic antigens in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2006, 17 (12), 3520-3528.
- 84.** Oortwijn BD, Roos A, Royle L, van Gijlswijk-Janssen DJ, Faber-Krol MC, Eijgenraam JW, Dwek RA, Daha MR, Rudd PM, van Kooten C: Differential glycosylation of polymeric and monomeric IgA: a possible role in glomerular inflammation in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2006, 17 (12), 3529-3539.
- 85.** Appel GB, Waldman M: The IgA nephropathy treatment dilemma. *Kidney Int.* 2006, 69 (11), 1939-1944.
- 86.** Rasche FM, Keller F, Lepper PM, Aymanns C, Karges W, Sailer LC, Muller L, Czock D: High-dose intravenous immunoglobulin pulse therapy in patients with progressive immunoglobulin A nephropathy: a long-term follow-up. *Clin Exp Immunol.* 2006, 146 (1), 47-53.
- 87.** Horita Y, Taura K, Taguchi T, Furusu A, Kohno S: Aldosterone breakthrough during therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in proteinuric patients with immunoglobulin A nephropathy. *Nephrology.* 2006, 11 (5), 462-466.
- 88.** McDonald SP, Russ GR: Recurrence of IgA nephropathy among renal allograft recipients from living donors is greater among those with zero HLA mismatches. *Transplantation.* 2006, 82 (6), 759-762.
- 89.** Rasche FM, Keller F, von Muller L, Sailer LK, Karges W, Czock D: Mycophenolic acid therapy after cyclophosphamide pulses in progressive IgA nephropathy. *J Nephrol.* 2006, 19 (4), 465-472.
- 90.** Narita I, Kaneko Y, Kondo D, Goto S, Sakatsume M, Gejyo F: The genetic susceptibility to IgA nephropathy: A novel functional candidate gene for incomplete O-glycosylation of IgA1. *Kidney Int.* 2007, 71 (5), 379-381.