

Az angiotenzinkonvertálóenzim-gén I/D polimorfizmusának hatása a vesetranszplantált betegek cardiovascularis rizikójára és a grafttúlélésre

Fedor Roland dr.¹ ■ Kovács Dávid Ágoston dr.¹ ■ †Lőcsey Lajos dr.¹
Fagyas Miklós dr.² ■ Asztalos László dr.¹ ■ Tóth Attila dr.²

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹Sebészeti Intézet,
Szervtranszplantációs Nem Önálló Tanszék, ²Kardiológiai Klinika, Klinikai Fiziológiai Tanszék, Debrecen

Bevezetés: A végstádiumú vesebetegségben szenvedők kezelésében a veseátültetés hosszabb túlélést biztosít, mint a vesepótló kezelések egyéb formái. A recipiens várható túlélését leginkább a magasabb szív-ér rendszeri eredetű halálozás befolyásolja. A transzplantált vese károsodásának leggyakoribb oka az idült allograft-nephropathia. **Célkitűzés:** A szerzők a recipiens és a beültetett vese hosszú távú túlélésével egyértelmű összefüggést mutató biomarkerek azonosítását tűzték ki célul. **Módszer:** A retrospektív vizsgálatba 72 beteget vontak be. Meghatározták az angiotenzinkonvertálóenzim-gén I/D polimorfizmusát, az enzim aktivitását, a vesefunkciót, valamint a szív morfológiai jellemzőit. **Eredmények:** Az angiotenzinkonvertálóenzim-gén DD genotípusa egyaránt összefüggést mutatott az idült allograft-nephropathia és a súlyos fokú bal kamrai hypertrophia előfordulásával. A vesefunkció és a szívizom-hypertrophia mértéke között szoros összefüggést találtak. **Következtetések:** Eredményeik szerint az angiotenzinkonvertálóenzim-gén I/D polimorfizmus ismerete lehetőséget ad a recipiens és a transzplantált vese túlélésének becslésére, a veszélyeztetett betegek azonosítására. Ezeknek a betegeknek a körében szükségesnek tűnik a renin-angiotenzin rendszert gátló gyógyszerek alkalmazása, együtműködésük fenntartása a gyógyszeresedés vonatkozásában. Orv. Hetil., 2016, 157(24), 938–945.

Kulcsszavak: vesetranszplantáció, angiotenzinkonvertáló enzim, I/D polimorfizmus, idült allograft-nephropathia, balkamra-hypertrophia

The effect of the I/D polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene on the cardiovascular risk and graft survival of kidney transplant patients

Introduction: Renal transplantation provides longer life expectancy in patients with renal failure. Nonetheless, this improved life expectancy is still shorter than that for the general population. The main cause of death in renal transplant patients is cardiovascular disease, and chronic allograft nephropathy is the most significant cause of graft loss. Genetic polymorphisms of the renin angiotensin system have been implicated in both chronic allograft nephropathy and fatal cardiovascular diseases. **Aim:** The long term goal of the authors was to improve the survival of renal transplanted patients. The authors aimed to identify novel biomarkers which correlate with the survival of the transplant organ and the recipient with a special attention to elements of the renin-angiotensin system. **Method:** A retrospective clinical trial was performed involving 72 renal transplanted patients. Angiotensin-converting enzyme I/D genotypes and activity, kidney function and morphological properties of the heart were determined. **Results:** A significant positive correlation was found between the DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene, and the DD genotype predicted severe left ventricular hypertrophy. **Conclusions:** These findings suggest that the I/D genotypes of the angiotensin-converting enzyme gene predict not only the expected survival of the transplanted organ, but also that of the patient. Patients with the DD genotype are more susceptible for transplant failure. These patients should be identified and a special attention should be made on their pharmacological treatment (renin-angiotensin system inhibition), and their compliance should also be maintained.

Keywords: kidney transplantation, angiotensin-converting enzyme, I/D polymorphism, chronic allograft nephropathy, left ventricular hypertrophy

Fedor, R., Kovács, D. Á. †Lőcsey, L., Fagyas, M., Asztalos, L., Tóth, A. [The effect of the I/D polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene on the cardiovascular risk and graft survival of kidney transplant patients]. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(24), 938–945.

(Beérkezett: 2016. április 10.; elfogadva: 2016. április 21.)

Rövidítések

ACE = angiotenzinkonvertáló enzim; ACEI = ACE-inhibitor; Ang-I = angiotenzin-I; Ang-II = angiotenzin-II; AR = (acute rejection) heveny kilökődés; ARB = angiotenzin-II-receptor-antagonista (blokkoló); AT1R = 1-es típusú angiotenzin-II-receptor; AT2R = 2-es típusú angiotenzin-II-receptor; BMI = (body mass index) testtömegindex; BSA = (body surface area) testfelszín; CAN = krónikus allograft-nephropathia; CIT = (cold ischemic time) hideg ischaemiás idő; CNI = calcineurin-inhibitor; DGF = (delayed graft function) későn induló graft-funkció; DNS = deoxiribonukleinsav; ESRD = (end-stage renal disease) végstádiumú vesebetegség; HLA = humán leukocita-antigén; IF/TA = interstitialis fibrosis/tubulus atrophia; LVH = (left ventricular hypertrophy) bal kamrai hypertrophia; LVMI = (left ventricular mass index) bal kamrai izomtömeg indexe; NRF = normal renal function; PCR = polimeráz láncreakció; PRA = panel reaktív antitest titer; RAS = renin-angiotenzin rendszer; RAAS = renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer; RNS = ribonukleinsav; Tx = transzplantáció; UH = ultrahang

A végstádiumú vesebetegség (ESRD) incidenciája világszerte évről évre emelkedik. Jól ismert tény, hogy az e betegségben szenvedők kezelésében a veseátültetés hosszabb túlélést biztosít, mint a művesekezelt bármely formája [1–3]. Azonban a transzplantációt követően a várható túlélés így is rövidebb, mint a nem vesebeteg populáció esetében. Ennek fő oka a cardiovascularis betegségek gyakoribb előfordulása és a magasabb szív-ér rendszeri eredetű halálozás [4]. Ennek hátterében olyan tényezők állhatnak, mint a kövérség, az elsődleges vesebetegség (a saját vese primer betegsége), az átültetett szerv vártnál rosszabb funkciója, a lassan, halasztva meginduló graftműködés (delayed graft function – DGF), a heveny kilökődés (akut rejectio – AR), a calcineurininhibitor- (CNI-) típusú gyógyszerekkel történő immunosuppresszív kezelés és az alkalmazott glükokortikoidok mellékhatásai. Ezenfelül oka lehet még a beültetett vese arteria renálisának stenosisa és idült allograft-károsodás (krónikus allograft-nephropathia – CAN). A fentiek miatt alapvetően fontos a veseátültetésre váró betegek megfelelő szűrése és a műtétet követő értő gondozása [5].

Míg korábban a legnagyobb veszélyt a graft elvesztésére az akut kilökődés jelentette, napjainkban a beültetett vesék legnagyobb arányban krónikus allograft-neph-

ropathia (CAN) miatt válnak működésképtelenné. A beültetett vese idült károsodása multifaktoriális körkép. Klinikailag a veseműködés fokozatos beszűkülése, a salakanyagszint emelkedése, proteinuria, hypertensio jellemzi. Ez a körkép, hasonlóan a cardiovascularis betegségekhez, több okra is visszavezethető. Az ismert etiológiai faktorokat immunológiai és nem immunológiai csoportra osztja az irodalom.

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

Transzplantációt követően a cardiovascularis események kockázata ötvenszerese az átlagpopulációénak [4]. Klinikai vizsgálatok világítottak rá, hogy már 130/85 Hgmm-es értéknél magasabb vérnyomás esetén is gyakoribbá válik a jelentős rizikótényezőként elismert bal kamrai hypertrophia (LVH) és a hypertóniával összefüggésbe hozható ischaemiás szívbetegség (ISZB) kialakulása [7, 8]. Az LVH kialakulásában a magas vérnyomás mellett olyan rizikótényezők szerepelnek, mint csökkent vesefunkció, vérszegénység és bizonyos genetikai tényezők [9]. A renális parenchyma csökkent funkciója mind a folyadékterhelés fokozásán keresztül, mind a RAS fokozott aktiválódásával hozzájárul a szív megváltozott morfológiájához és így a csökkent funkciójához.

Módszer

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

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

életét és beleegyezett adatai tudományos célú feldolgozásába.

Már a vizsgálat elején két jól elkülönített betegcsoportot alkottunk. Az egyik csoportban a részt vevő betegek normális vesefunkcióval rendelkeztek, és fontos kikötés volt, hogy esetükben az átültetés óta legalább 7 évnek kellett eltelnie. A másik betegcsoportban alapvető követelmény volt, hogy biopsziával igazolt krónikus allograft-nephropathiájuk (CAN) legyen.

A veseműködés ellenőrzése érdekében laborvizsgálat során elemeztük a szérumkreatinin koncentrációját, a glomerulusfiltrációs rátát (GFR), a vizeletfehérje koncentrációját és rögzítettük a vízajtó kezelés tényét is.

Vizsgáltuk a betegek életkorát, nemét, testtömegét, testtömegindex-értékét (BMI) és haskörfogatát is. A vérnyomás vizsgálatok standardizált körülmények között mértük a szisztolés és diasztolés értékeket, valamint a szívfrekvenciát is, és kiszámoltuk az artériás középnyomást (MAP). A betegek dokumentációjából kiemeltük az alkalmazott antihipertenzív szerek számát, típusát és dózisát. A kórtörténet felvételekor rákérdeztünk a dohányzási szokásokra, valamint a cukorbetegség esetleges meglétére. A laborvizsgálat során néztük az éhgyomri vércukorszintet, valamint elemeztük a szérumlipidszinteket.

A CAN etiológiai faktorait retrospektív módon dokumentáltuk és elemeztük.

A genomiális DNS-t perifériás vér fehérvérsejtjeiből izoláltuk FlexiGene® DNA Kit (Qiagen, Hilden, Németország) segítségével. A polimorfizmus-meghatározást polimeráz láncreakcióval (PCR) végeztük a *Rigat és mtsai* által leírt módszert követve [10].

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

A szérumminták ACE-aktivitását *Beneteau és mtsai* módszere alapján határoztuk meg, kis átdolgozást követően [11]. A minták ACE-aktivitását az alábbi képlet alapján számoltuk:

$$\text{aktivitás} = (S/k) \times D,$$

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

A veseátültetésen átesett betegek gondozása során előre meghatározott protokollt követünk intézetünkben. Ennek a gyakorlatnak része az is, hogy bizonyos időközönként szív-ultrahangvizsgálat történik a betegeknél, a még panaszt nem okozó elváltozások korai felderítésére és a már kialakult eltérések követésére, továbbá az alkalmazott kezelés sikerességének monitorozására.

A korábban említett 72 beteg közül azokat választottuk ki, akiknél az átültetést követően 4 hónapon belül, valamint egy évvel később és az utánkövetés során még

legalább egy alkalommal készült részletesen leletezett és jól dokumentált echokardiográfiás vizsgálat.

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

Az elemzett UH-vizsgálatok alapján – az amerikai és az európai echokardiográfiás társaságok ajánlásának megfelelően – számítottuk ki a bal kamrai izomtömeg indexét (LVMI) és így állapíthattuk meg a bal kamrai hypertrophia (LVH) meglétét és annak súlyossági fokát [12].

A számításokhoz az alábbi, echokardiográfiás úton mért paramétereket használtuk: bal kamrai diasztolés átmérő (LVIDd), a szív hátsó falának diasztolés vastagsága (PWTd), valamint a septum diasztolés vastagsága (SWTd).

Ezeknek az adatoknak a felhasználásával az alábbi formula segítségével számoltuk ki a bal kamrai izomtömeget (LVM):

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

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

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

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

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

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

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

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

A vesefunkció és a bal kamrai izomtömeg indexe (LVMI) és így a bal kamrai hypertrophia (LVH) mértéke közötti összefüggést lineárisregresszió-analízis segítségével vizsgáltuk.

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

Eredmények

Krónikus allograft-nephropathia (CAN)

Szövettani vizsgálat során 38 beteg esetében igazolták a CAN diagnózist (CAN-csoport). A normális vesefunk-

ciójú csoportba 34, olyan veseátültetésen átesett beteget választottunk, akik több mint 7 éve estek át a műtéten és a graft működése normális salakanyagszintet biztosított nekik (NRF-csoport). Ebben a csoportban a kreatininszint átlagosan $95,68 \pm 17,17 \mu\text{mol/l}$ volt.

A férfi:nő arány a CAN-csoportban 24:14 volt, míg az NRF-csoportban 23:11. A betegek átlagéletkora a transzplantációkor a CAN-csoportban $36,92 \pm 13,26$ év volt, míg az NRF-csoportban $42,41 \pm 11,59$ év. Az átültetés és a biopszia között a CAN-csoportban átlagosan 5,2 év telt el. A veseátültetés és a vizsgálatba történő bevonás között a kontrollcsoportban (NRF) hosszabb idő telt el – átlag 11,2 év –, mint a CAN-csoportban, ahol 8,3 év.

A betegek vesefunkciója a CAN-csoportban alatta maradt az NRF-csoporténak. A kontrollcsoportban a szérumkreatinin és a vizeletfehérje koncentrációja szignifikánsan alacsonyabb volt, míg a GFR értéke magasabb. A CAN-csoportban csaknem minden beteg (37 a 38-ból) részesült diuretikus kezelésben. A kontrollcsoportban lévő betegek testtömegindexe (BMI) magasabb volt, csakúgy, mint a haskörfogatuk és a HDL-koleszterin-koncentrációjuk. A CAN-csoportban több beteg dohányzott.

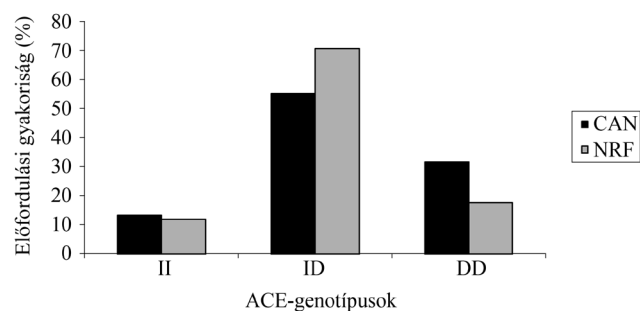
Nem volt különbség a két csoport között a HLA-egyezés, a citotoxikusantitest-titer mértékében, a későn induló graftfunkció (DGF) gyakoriságában, a hideg ischaemiás idő (CIT) átlagos hosszában, valamint a cytomegalovírus (CMV) státuszokat illetően sem.

A CAN-csoportban gyakrabban fordult elő heveny ki-lökődéses epizód (AR), és a donorok átlagéletkora is szignifikánsan magasabb volt. Minden vizsgálatba bevont beteg calcineurininhibitor- (CNI-) alapú immunszuppresszív kezelésben részesült. Az NRF-csoportban a tacrolimusalapú hármas kombináció volt a gyakoribb.

Az ACE-gén polimorfizmusának vizsgálata során azt találtuk, hogy az II genotípus előfordulási aránya nem különbözött a két vizsgált betegcsoportban. A CAN-csoportban 13%, míg az NRF-csoportban 12% volt az előfordulás gyakorisága ($p = 0,83$) (1. ábra).

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

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



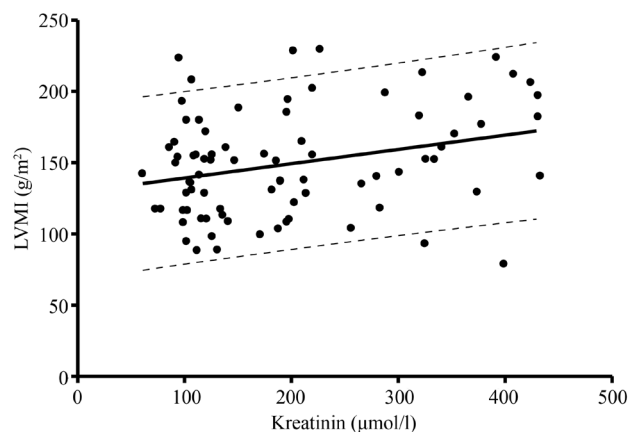
1. ábra

Az ACE-genotípusok megoszlása a vizsgált betegcsoportokban

Az y tengely az előfordulási gyakoriságot mutatja százalékos értékben. A fekete oszlopok a krónikus allograft-nephropathiás (CAN) betegek, míg a szürke oszlopok a normális vesefunkciós betegek (NRF) adatai. Az I az insertiót jelöli, míg a D a deletiót jelöli. Az ID és a DD genotípusok esetében az eltérés szignifikáns. A statisztikai elemzés során χ^2 -tesztet alkalmaztunk és a $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak

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

Vizsgáltuk az ACE-gátló kezelés hatásosságát is. Azoknál a betegeknél, akik nem részesültek ACE-inhibitor kezelésben, a mért enzimaktivitás 30 U/l volt, míg az ilyen kezelésben részesülő betegeknél szignifikánsan alacsonyabb értéket mértünk (11 U/l, $p < 0,01$). A kapott eredmények részletes elemzése során azoknál a be-



2. ábra

A bal kamrai tömegindex (LVMI) és a vesefunkció (kreatinin) közötti összefüggés

A függőleges tengelyen ábrázoljuk a bal kamrai izomtömeg indexét (g/m^2), míg a vízszintes tengelyen a kreatininszint értékeit találhatók ($\mu\text{mol/l}$). A pontok az egyes betegek adatait jelölik. A folytonos vonal az átlagértékeket, míg a két szaggatott vonal a 95%-os konfidenciaintervallumot mutatja. A görbe meredeksége alapján számított korreláció szignifikáns ($p = 0,0092$)

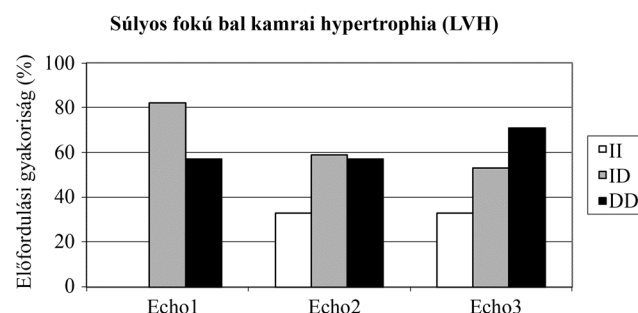
tegeknél, akik nem kaptak semmilyen ACE-inhibítort, váratlanul nagy variáció volt észlelhető a kapott eredmények tekintetében.

Bal kamrai hypertrophia

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

Az ACE gén polimorfizmusa és a bal kamrai hypertrophia közötti kapcsolat vizsgálata során a bal kamrai tömegindex (LVMI) értéke alapján súlyossági fokozatokba soroltuk a betegeket. A bal kamrai hypertrophia (LVH) diagnózisának határértéke nőknél 95 g/m², míg férfiaknál 115 g/m² volt. Az első echokardiográfiás vizsgálat idejében az II genotípusú betegek 67%-ánál, minden heterozigótánál (ID: 100%), míg a DD homozigóták 86%-ánál volt megállapítható az LVH valamely súlyossági fokozata. A második vizsgálat idején az II homozigóták 67%-ánál, az ID heterozigóták 82%-ánál, míg a DD genotípusúak 86%-ánál. A harmadik szív-ultrahangvizsgálat során az II genotípusú betegek 67%-ánál, az ID genotípusúak 76%-ánál, míg a DD homozigóták 86%-ában állt fenn az LVH diagnózis.

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



3. ábra

Súlyos fokú bal kamrai hypertrophia (LVH) előfordulási gyakorisága a három vizsgálati időpontban a különböző genotípusoknál megfigyelhető

Az y tengely jelöli az előfordulási gyakoriságot százalékos értékben. A fehér oszlopok az II homozigóták, a szürke oszlopok a heterozigóták, míg a fekete oszlopok a DD-genotípusú betegek adatait jelölik

Megbeszélés

Krónikus allograft-nephropathia

A veseátültetés a krónikus vesebetegségben szenvedők számára olyan terápiás alternatíva, amely jelentősen jobb életminőség elérésével kecsegtet az egyéb terápiás lehetőségekkel (a művesekezelés egyéb formáival) összevetve. Az átlagpopuláció adataival összehasonlítva azonban a várható élettartam még így is rövidebb, és a beültetett vesék nagyobb részének károsodása is elkerülhetetlenül bekövetkezik bizonyos idő elteltével. A cardiovascularis betegségek és a fatális események kockázata az átlagosnál magasabb a transzplantált betegek körében. Ennek oka lehet a gyakran diagnosztizált hypertensio, a – részben gyógyszerek mellékhatásaként kialakuló – hypercholesterinaemia, a gyakoribb és súlyosabb érelmeszesedés, valamint a bal kamrai hypertrophia is. A graft elvesztésének leggyakoribb oka a krónikus allograft-károsodás. Ennek szövettani képe olyan degeneratív elváltozásokat mutat, amelyek kialakulásának hátterében a citokinrendszer és olyan effektorok aktiválódását feltételezzük, amelyek a kötő- és hegszövet kialakulásának kedveznek, kiszorítva így a működőképes nefronokat. A magas vérnyomás és a célszervkárosodás etiológiájának tanulmányozásakor közös pontként azonosítható a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) és annak szabályozómechanizmusai. Olyan eltéréseket kerestünk, amelyek könnyen, gyorsan és lehetőleg noninvaszívan azonosíthatók, továbbá segítenek megérteni a súlyos kórállapotok patológiáját, a terápia vagy a megelőzés eszközeinek ígéretével.

Az angiotenzinkonvertáló enzim I/D polimorfizmusát Rigat és mtsai írták le először 1990-ben, és nemcsak genetikai variánsként azonosították, hanem igazolták hatását a szérumban keringő enzim koncentrációjára is [10]. Közleményünkben kiemeljük, hogy az általuk vizsgált polimorfizmus felelős az ACE gén fenotípusos variánsainak 47%-áért, így jelentős tényező az enzim mennyiségének szabályozásában.

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

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

Munkánk tervezésekor kiemelten fontosnak tartottuk, hogy a két vizsgálati csoport a vizsgálni kívánt tulajdonságban élesen elkülönülő legyen. A CAN diagnózisánál a klinikai és laboratóriumi paraméterek mellett mindenképpen egy objektív vizsgálatra, a graftbiopszia szövettani eredményére kívántunk támaszkodni. Megbízható

eredményekre csak úgy számíthattunk, ha megfelelően hosszú követési időszakot választunk, vagy – retrospektív vizsgálatnál – kellően hosszú idő telik el a beavatkozás (Tx) és a vizsgált esemény bekövetkezése (a CAN diagnózisának felállítása) és így az adatok elemzése között. Annak érdekében, hogy a multifaktoriális etiológiájú betegség vizsgálatánál minden kórok és az ezek közötti esetleges additív összefüggés is feltárára kerüljön, megbízható dokumentációra és precíz elemzésre volt szükség. Ezzel nem mellékesen a korábbi vizsgálatok eredményeit is tesztelhattuk és a saját betegcsoportjaink megfelelő elkülönülését is igazolhattuk.

Esetünkben a CAN diagnózist minden betegnél szövettani vizsgálat eredményére alapoztuk. A normális vese-funkciójú csoportban minimum 7 év telt el a Tx-et követően. Vizsgáltuk a CAN minden ismert immunológiai és nem immunológiai etiológiai faktorát. Eredményeink azt mutatták, hogy a korábban, mások által már igazolt rizikótényezők közül a mi esetünkben is pozitív összefüggés volt kimutatható a donor életkora, valamint az akut kilökődés gyakorisága és a CAN kialakulása között. Eredményeink alapján az ACE I/D polimorfizmus és a veseátültetést követően kialakuló CAN között egyértelmű, statisztikailag is igazolt összefüggés mutatható ki. A CAN-csoportban szignifikánsan nagyobb a DD genotípus előfordulási gyakorisága. A vizsgálatok során a genotípus és az enzim koncentrációja, valamint aktivitása között is összefüggést mutattunk ki.

Bal kamrai hypertrophia

A szív bal kamráját alkotó izomzat hypertrophiája nemcsak a pumpafunkció romlásával jár, hanem mint önálló rizikófaktor gyakrabban vezet potenciálisan fatális kimenetelű cardiovascularis események kialakulásához. A megnőtt tömegű izomzat oxigén- és tápanyagigénye fokozott, azonban a vérátáramlás ezzel arányosan csökken. Az izomzatban futó, subendocardialis erek az összehúzódás fázisában komprimálódnak, így nemcsak relatív, hanem abszolút ischaemia alakulhat ki. Ez a mechanizmus fokozza azoknak a betegeknek a szív-ér rendszeri megbetegedési rizikóját, akiknél ezt a funkcionális és morfológiai eltérést diagnosztizálják. 1990-ben publikálták a Framingham Heart Study eredményeit [14], amelyben külön kitérnek a bal kamrai izomtömeg prognosztikai jelentőségére.

A bal kamrai hypertrophia kezelése komplex és meghaladná e dolgozat kereteit, de az megemlítené, hogy a gyógyszeres kezelés sarkalatos pontja a RAS-gátlók alkalmazása. *Morath és mtsai* 2009-ben közölt összefoglalójának célja az volt, hogy megvizsgálják a RAS-gátlás jelentőségét és alkalmazhatóságát veseátültetést követően [15]. Külön kiemelik e szerek antiproliferatív hatását és ennek tulajdonítják, hogy csökkentik a myocardialis infarctus, a stroke és a cardiovascularis mortalitás arányát. Véleményük szerint szintén az antiproliferatív effektusnak és a vérnyomás csökkentésének lehet szerepe abban

is, hogy a vesebetegek esetében az ACE-gátló kezelés hatására csökken a proteinuria foka. Kiemelik azt is, hogy vesetranszplantált betegeknek RAS-blokád hatására csökkent a szív bal kamrai tömege és a bal kamrai hypertrophia mértéke.

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

Minden közlemény szerzői egyetértenek abban, hogy a szív morfológiai és funkcionális eltérései szignifikánsan gyakoribbak a veseátültetett betegeken, mint az átlagpopulációban. Abban is széles körű a megegyezés, hogy a multifaktoriális etiológiájú LVH önálló rizikófaktor és a rendkívül gyakori CV-szövődmények nagy részéért felelőssé tehető. Abban azonban nincs teljes megegyezés, hogy az LVH kialakulásában van-e szerepe a genetikai tényezőknek, illetve, ha van, akkor milyen mértékben. Szintén eltérőek az adatok abban az értelemben is, hogy a genetikai adottságok befolyásolják-e és ha igen, milyen irányba és mértékben az alkalmazott specifikus terápiát. Sok nyitott kérdés vár tisztázásra, és jól tervezett, a zavaró hatásoktól megszűrt, kellő számú betegen elvégzett vizsgálatokra van szükség ezek megválaszolására.

Munkánk során a betegeknek végzett egyes szív-ultrahangvizsgálatok között hosszabb idő telt el, így kiegyenlítődték az egyéb etiológiai faktorok hatásai, és nem befolyásolta eredményeinket a korai morfológiai javulás, amelyet az átültetést követő első 1–2 évben írnak le. Eredményeink alapján egyértelmű összefüggés volt kimutatható a vese-funkció és a bal kamrai izomtömeg indexe (LVMI) között. A szív-ultrahangvizsgálatok eredményei pedig azt igazolták, hogy a DD genotípusú betegek esetén gyakoribb és a követési idő során növekvő tendenciát mutat a súlyos fokú LVH előfordulása.

Következtetések

A végstádiumú vesebetegségben szenvedők kezelésében a veseátültetés hosszabb túlélést biztosít, mint a vesepótló kezelések bármely formája. A transzplantációt követően azonban a várható túlélés még így is rövidebb valamegyest, mint a nem vesebeteg populáció esetében. Ennek fő oka a cardiovascularis betegségek gyakoribb előfordulása és a magasabb szív-ér rendszeri eredetű halálozás. Transzplantációt követően a cardiovascularis események kockázata többszöröse az átlagpopulációénak, noha jelentősen alacsonyabb, mint vesepótló kezelés mellett.

Míg korábban a legnagyobb veszélyt a graft elvesztésére az akut kilökődés jelentette, napjainkban a figyelem már a hosszú távú túlélésre terelődött. A beültetett vesék legnagyobb arányban krónikus allograft-nephropathia miatt válnak működésképtelenné. Ez utóbbi kórállapotot klinikailag a veseműködés fokozatos beszűkülése, a salakanyagszint emelkedése, proteinuria, hypertensio jellemzi. A kórkép, hasonlóan a cardiovascularis betegségekhez, több okra is visszavezethető. Az ismert etiológiai

faktorokat immunológiai és nem immunológiai csoportra osztja az irodalom.

A renin-angiotenzin rendszerben közreműködő gének polimorfizmusainak szerepét mind a cardiovascularis szövődményekkel, mind a CAN-nal kapcsolatba hozták az utóbbi évek klinikai és kísérletes kutatásai. Egyes genotípusok kedvezőtlen prognosztikai faktorként szerepelnek a szív-ér rendszeri megbetegedés tekintetében, és sok szerző a CAN nem immunológiai rizikótényezőjeként is tekint rájuk. Az eredmények azonban sokszor ellentmondásosak. Az eltérő beteganyagon, változó betegszámmal és különböző kiválasztási kritériumok alapján elvégzett vizsgálatok eredményei nem egybehangzóak, így nem alakulhatott ki egyértelmű állásfoglalás a gének, illetve polimorfizmusainak lehetséges szerepéről.

Munkánk során célul tűztük magunk elé, hogy egy noninvazív vizsgálat során olyan pontosan mérhető paramétert találjunk, amellyel a beültetett vese hosszú távú túlélése egyértelmű összefüggést mutat. Célunk volt vizsgálni az ACE-gén I/D polimorfizmusának szerepét a graft hosszú távú túlélésében.

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

Összességében egy olyan jól definiálható, noninvazív módon meghatározható, fájdalommentesen, reprodukálható módon mérhető paramétert kerestünk, amelynek ismerete és befolyásolása kedvező hatással lehet a beültetett vese és/vagy a transzplantált beteg hosszú távú túlélésére, életminőségére.

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

Céltűzésünknek megfelelően sikerült egy olyan noninvazív módon mérhető, reprodukálható vizsgálatot és jól dokumentálható tényezőt találnunk, amely összefüggést mutat a napjainkban vizsgált legnagyobb jelentőségű kórállapotokkal, amelyek a transzplantált betegek életét és vesefunkcióját veszélyeztetik.

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

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer működésének és szabályozási folyamatainak részletesebb megisme-

rése és alaposabb vizsgálata a későbbiekben még további prognosztikai, diagnosztikai vagy akár terápiás lehetőségeket adhat a kezünkbe.

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

Szerzői munkamegosztás: K. D. Á.: Adatgyűjtés, rendszerezés. †L. L.: Irodalmi adatok áttekintése, vonatkozó vizsgálatok rendszerezése. F. M.: Laboratóriumi vizsgálatok elvégzése, statisztikai elemzés. A. L.: Protokollok összefoglalása, kezelési terv felállítása. T. A.: A végleges munka megszövegezése, áttekintése, javítása. F. R.: A hipotézis kidolgozása, irodalmi adatok kigyűjtése, rendszerezése, protokoll felállítása, a vizsgálat lefolytatása, minták begyűjtése, tárolása, feldolgozása, adatok elemzése, kiértékelése, rendszerezése, a dolgozat megszövegezése. A cikk végleges változatát egy szerző kivételével (†L. L.) minden szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet mondanak a Debreceni Egyetem, Sebészeti Intézet Szervtranszplantációs Nem Önálló Tanszékének, valamint a Kardiológiai Klinika Klinikai Fiziológiai Tanszéke minden dolgozójának a segítőkész együttműködésért.

Irodalom

- [1] Port, F. K., Wolfe, R. A., Mauger, E. A.: Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs. cadaveric renal transplant recipients. *JAMA*, 1993, 270(11), 1339–1343.
- [2] Schnuelle, P., Lorenz, D., Trede, M., et al.: Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: Evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1998, 9(11), 2135–2141.
- [3] Wolfe, R. A., Ashby, V. B., Milford, E. L., et al.: Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341(23), 1725–1730.
- [4] Ojo, A. O.: Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation*, 2006, 82(5), 603–611.
- [5] Szabó, R. P., Varga, I., Balla, J., et al.: Cardiovascular screening and management among kidney transplant candidates in Hungary. *Transplant. Proc.*, 2015, 47(7), 2192–2195.
- [6] Navis, G., van der Kleij, F. G., de Zeeuw, D., et al.: Angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism and renal disease. *J. Mol. Med.*, 1999, 77(11), 781–791.
- [7] Toprak, A., Koc, M., Tezcan, H., et al.: Night-time blood pressure load is associated with higher left ventricular mass index in renal transplant recipients. *J. Hum. Hypertens.*, 2003, 17(4), 239–244.
- [8] Montanaro, D., Gropuzzo, M., Tulissi, P., et al.: Effects of successful renal transplantation on left ventricular mass. *Transplant. Proc.*, 2005, 37(6), 2485–2487.
- [9] Bauml, M. A., Underwood, D. A.: Left ventricular hypertrophy: an overlooked cardiovascular risk factor. *Cleve. Clin. J. Med.*, 2010, 77(6), 381–387.

- [10] Rigat, B., Hubert, C., Alhenc-Gelas, F., *et al.*: An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J. Clin. Invest.*, 1990, 86(4), 1343–1346.
- [11] Beneteau, B., Baudin, B., Morgant, G., *et al.*: Automated kinetic assay of angiotensin-converting enzyme in serum. *Clin. Chem.*, 1986, 32(5), 884–886.
- [12] Lang, R. M., Bierig, M., Devereux, R. B., *et al.*: Recommendations for Chamber Quantification: A report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2005, 18(12), 1440–1463.
- [13] Artz, M. A., Hilbrands, L. B., Borm, G., *et al.*: Blockade of the renin-angiotensin system increases graft survival in patients with chronic allograft nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2004, 19(11), 2852–2857.
- [14] Levy, D., Garrison, R. J., Savage, D. D., *et al.*: Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N. Engl. J. Med.*, 1990, 322(22), 1561–1566.
- [15] Morath, C., Schmied, B., Mehrabi, A., *et al.*: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor blockers after renal transplantation. *Clin. Transplant.*, 2009, 23(Suppl. 21), 33–36.

(Fedor Roland dr.,
Debrecen, Móricz Zs. krt. 22., 4032
e-mail: drfedorroland@gmail.com)

HIRDETÉMÉNY

A Magyar Pathologusok Társasága és a Magyar Onkológusok Társasága

által a 2015. évre meghirdetett

„A tüdődaganatok modern klasszifikációja és célzott terápiás lehetőségei”
című

KROMPECHER ÖDÖN-pályázat nyertesei:

I. helyezést ért el:

„Fritz Lickint” jeligével

Galambosi Gréta, a DE ÁOK V. évfolyamos hallgatója

II. helyezett:

„VI. György” jeligével

Urbán Dániel, a SZTE ÁOK V. évfolyamos hallgatója

III. helyezett:

„Aneurysma” jeligével

Vörös Fanni, a SE ÁOK III. évfolyamos hallgatója

IV. helyezett:

„Nana” jeligével

Barcsák Emese, a PTE ÁOK IV. évfolyamos hallgatója

V. helyezett:

„Expecto patronum” jeligével

Kelemen Ágnes, a SE ÁOK V. évfolyamos hallgatója

Budapest, 2016. március

Magyar Pathologusok Társasága
és
Magyar Onkológusok Társasága
vezetősége