

Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

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

dr. Vas Tibor

Klinikai Doktori Iskola Vezető: Dr. Nagy Judit
Témavezetők: Dr. Nagy Judit és Dr. Kovács Tibor



**Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar
II. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum**

Pécs

2007

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 end products)
BMI	- testtömeg index (body mass index)
CCB	- Ca-csatorna blokkolók
CML	- N ^ε -carboxymethyl-lysine
CRP	- C-reaktív protein
cTI	- computer asszisztált tubulointerstitiális index
TI	- tubuláris index
GI	- glomeruláris index
VI	- vaszkuláris index
GN	- glomerulonephritis
IgAN	- IgA nephropathia
NS	- nem szignifikáns
OGTT	- orális glükóz tolerancia teszt
qGSI	- kvalitatív glomeruloszklerotikus index
SD	- standard deviatio
TBARS	- thiobarbitursav reaktív substanciák (thiobarbituric acid reactive substances)

1. BEVEZETÉS

Az IgA nephropathia (IgAN) – melyet leírójáról az irodalomban Berger kórnak is neveznek – a leggyakoribb primer glomerulonephritis. Bármely életkorban elkezdődhet, de leggyakoribb fiatal felnőttekben. Diagnózisa csak a vesebiopsziás minta immunhisztológiai vizsgálatával állítható fel. Az IgAN progressziója lassú, de a korábban jóindulatúnak tartott betegség hosszútávú követése alapján a betegek 30-40 %-a a diagnózis felállítása után 20 évvel már vesepótló kezelésre szorul. Ezért igen nagy jelentőségű a betegség progressziójához hozzájáruló lehetséges tényezők vizsgálata, korai felismerése.

Az 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 és követheti. Ez rendkívül nehézkes, időigényes és sok hibalehetőséget rejtő módszer. Ennek az igen nagy, 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 hozunk létre, amely ezt a munkát lényegesen gyorsabbá, biztonságosabbá és áttekinthetőbbé teszi. 2006. novemberéig 287 IgAN-s beteg orvosi dokumentációját dolgoztuk fel ilyen módon. Az adatbázist továbbra is folyamatosan bővítjük.

Az adatbázis felépítése

Az adatbázis minden betegre vonatkozóan egy statikus adatlapból és egy több táblából álló ún. változó adatlapból áll, melyek a folyamatosan kiegészülő, következő adatokat tartalmazzák:

Statikus adatlap: Tartalmazza a személyi adatokat, az első tünetek jelentkezésének évét, az IgAN diagnózisának (vesebiopszia) évét, a beteg anamnézisének, a követés alatt fellépő társbetegségeket és azok kezdetének évét. Folyamatosan rögzíti a beteg rizikófaktorait, valamint családi anamnézisének.

Változó adatlap (minden bentfekvés, vagy ambuláns megjelenés alkalmával): Anamnesztikus adatokban bekövetkező változások, vitális paraméterek, laboratóriumi vizsgálatok (teljes vérből és szérumból), vizeletvizsgálatok eredményei, vesefunkciós vizsgálatok, diagnosztikus és eszközös vizsgálatok, az aktuális gyógyszerelésre, diétára vonatkozó adatok.

Az adatbázis lehetővé teszi összefüggések vizsgálatát az adatok biostatistikai módszerekkel történő analizálásával, melyhez hozzájárul az adatbázis kompatibilitása az elterjedt adatbáziskezelő, táblázatkezelő, prezentációkészítő, statisztikai programcsomagokkal, valamint a gyakorlatilag korlátlan bővíthetősége.

A gondozott IgAN-s betegek hosszú távú követési eredményeinek elemzésével az IgAN progressziójában fontos, 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 betegség gyakori és a betegek 30-40 %-a 20-25 éves követés után már vesepótló kezelésre szorul.

2. HYPOTÉZIS ÉS CÉLKITŰZÉSEK

2.1. A klinikánkon gondozott IgAN-s betegek epidemiológiai adatai.

Munkánk az első nagy beteganyag adatbázisán alapuló hazai felmérés az IgAN epidemiológiájáról, jellegzetességeiről. Az IgAN adatbázis segítségével a következő epidemiológiai 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

2.2. Az IgAN progresszióját befolyásoló tényezők vizsgálata

2.2.1. A visszatérő húgyúti infekciók

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. Vizsgálatainkkal a következő kérdésekre kerestünk választ:

- Milyen gyakori a szignifikáns bakteriuria és a húgyúti infekció az IgA NP-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 infekcióknak az IgAN progressziójára gyakorolt kedvezőtlen hatása?

2.2.2. Tonsillectomia

Az IgAN-s betegek gyakori felsőlégúti infekciója, melyet sokszor macroscopos haematuria is kísér, valamint a betegek körében is megfigyelt krónikus tonsillitisek gyakorisága felvetette a tonsillák lehetséges szerepét a kórkép patogenezisében. Ezen megfigyelések alapján a tonsillectomia a krónikus antigénforrás eliminációjával kedvező hatású lehet az IgAN progressziójára. Vizsgálatainkkal arra kerestünk választ, hogy hogyan változott a tonsillectomiát követően a betegek:

- vizeletlelete (proteinuria és haematuria)
- vesefunkciója (creatinin clearance)
- kórlefolysa
a tonsillectomia előtti adatokhoz képest?

2.2.3 A 24 órás vérnyomásmonitorozás és az IgAN progressziója

A magas vérnyomás korai felismerése és hatékony terápiája különösen fontos krónikus glomerulonephritisekben, így IgA nephropathiában is, hiszen a hypertonia és a vesebetegségek progressziója közötti kapcsolat régóta ismert. IgAN-ban is több munkacsoport kimutatta, hogy a hypertoniás IgAN-s betegek renális túlélése rosszabb, mint a nem hypertoniás IgAN-s betegeké. Az ABPM vizsgálat átfogóbb képet ad a napi vérnyomás alakulásáról, mint az egyedi vérnyomásmérések, felismerhető az ún. fehéreköpeny hypertonia és a diurnális ritmus beszűkülése. Az IgAN-s betegek ABPM vizsgálatainak során nyert adatok elemzésével a következő kérdésekre kerestünk választ:

- Különböznek-e egymástól az ABPM során kapott 24 órás vérnyomásátlagok és az eseti vérnyomásértékek az IgAN-s betegekben?

- Megtartott-e a diurnális ritmus az IgAN-s betegek körében?
- Milyen gyakori a fehérköpeny jelenség előfordulása IgAN-s betegekben?
- Milyen hatékony az antihypertenzív terápia az IgAN-s betegekben.
- Van-e kapcsolat az ABPM-el kapott eredmények (a fehérköpeny hypertonia fennállása, a diurnális ritmus hiánya, vagy megléte stb.) és az IgAN progressziója között?

2.2.4 Az eltérő hatásmechanizmusú és hatástartamú antihypertenzív készítmények és az IgA nephropathia progressziója

A krónikus glomerulonephritisekben a működő veseállomány pusztulásával párhuzamosan kialakuló secunder hypertonia, az intraglomeruláris nyomás növekedése, és a hyperfiltráció tovább károsítja a még működő nephronokat. A vérnyomás normalizálásának így kiemelt jelentősége van a veseelégtelenség progresszióját lassító tényezők között. Az angiotensin convertáló enzim inhibitorok (ACEi) és a nem dihidropyridin kalcium-csatorna blokkolók (CCB) különösen előnyösek e szempontból, mert renoprotectiv hatásuk nagyobb, mint a más hatástani csoportba tartozó, de a szisztémás vérnyomást ugyanolyan hatékonyan csökkentő antihypertenzív szereké. 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 ACEi és CCB szerek vérnyomáscsökkentő hatásának összehasonlító vizsgálata ugyanazon betegekben
- a rövid és hosszúhatású ACEi és CCB szerek renoprotectiv hatásának összehasonlítása.

2.2.5 Oxidatív stressz és nem-enzimatis glikáció kapcsolata IgAN-ban.

A nem enzimatis glikáció során a szervezetben előrehaladott glikációs végtermékek (AGE) keletkeznek. Az AGE-k fontos szerepet játszanak a vesebetegségek, így feltehetően az IgAN progressziójában is. Az AGE-k, így egyik képviselőjük, az N^ε-carboxymethyl-lisine (CML) is, oxidatív stressz során képződnek, de szérumszintjük emelkedhet csökkent elimináció (csökkent vesefunkció) során is. Az LDL oxidációja során létrejövő oxidatív stressz különösen fontos a vasculáris betegségek patomechanizmusában. Azonban napjainkig viszonylag kevés adattal rendelkezünk a szérum AGE szintekről és az oxidatív stresszről IgAN-ban. Munkánk során a következő kérdésekre kerestünk választ:

- Milyen mértékű a nem enzimatis glikáció folyamata IgAN-ban (a keringő fluorescáló AGE termékek és a szérum CML szintjének mérésén keresztül)?
- Milyen fokú az oxidatív stressz nagysága (TBARS)?
- Milyen mértékű az LDL oxidatív rezisztenciája és az oxidatív modifikációja (TBARS és α -tocoferol stb. tartalmának változása)?

2.2.6 Hisztomorfológiai és hisztomorfometriai vizsgálatok és az IgAN progressziója.

Az IgAN szöveti képe a fénymikroszkópos vizsgálatok alapján nem egységes: a minimális laesiótól kezdve a leggyakoribb fokális mesangialis proliferatív glomerulonephritisen (GN) keresztül a diffúz proliferatív, akár félholdas GN-ig minden forma előfordulhat. A különböző klasszifikációk szerinti betegcsoportok, a vese funkcionális állapota és a vesebetegség prognózisa között számos szerző keresett összefüggést. Vizsgálatainkban a következő kérdésekre kerestünk választ:

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

2.2.7 A metabolikus syndroma és az IgAN progressziója

A metabolikus syndroma részei egyenként is fokozott cardiovascularis 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 syndroma és egyes komponenseinek előfordulási gyakorisága IgAN-s betegekben?
- a metabolikus syndroma, vagy egyes komponensei külön is befolyásolják-e az IgAN progresszióját?

3. MÓDSZEREK ÉS EREDMÉNYEK

3.1. 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 32,4 %-ában találtunk IgAN-t, ez a vizsgált időszakban összesen 61 újonnan felismert IgAN-s beteget jelent.

Az adatbázisunk jelenleg összesen 287 beteg (209 férfi, és 78 nő) adatait tartalmazza, tehát a nő / férfi arány 1 / 2,68. Az átlagos követési idő 12 ± 7 évnek bizonyult.

Az IgAN-s betegek megoszlása életkoruk alapján a vesebiopszia idején a következő volt: 0-20 év, n=37 (12,89%), 21-30 év, n=76 (26,48%), 31-40 év, n=78 (27,17%), 41-50 év, n=57 (19,86%), 50-60 év, n=30 (10,45%), 61-70 év, n=6 (2,10%), 71-80 év, n=3 (1,05%). A betegek megoszlása a követési idejük alapján: 0-5 év, n=134 (46,69%), 6-10 év, n=54 (18,81%), 11-15 év, n=29 (10,10%), 16-20 év, n=32 (11,15%), 20 év fölött, n=38 (13,24%). A proteinuria nagysága alapján: <0,5 g/nap, n=61 (29,47%), 0,5-3 g/nap, n=124 (59,91%), >3 g/nap, n=22 (10,62%). Az első jelentkezéskor észlelt haematuria alapján: volt haematuria, n=183 (63,76%), nem volt haematuria, n=104 (36,24%). Az első jelentkezéskor észlelt hypertonia alapján: ismert hypertoniás, n=99 (34,49%), eddig nem ismert, de a diagnóziskor hypertoniás, n=20 (6,97%), nem hypertoniás, n=168 (58,54%).

3.2. Az IgAN progresszióját befolyásoló tényezők vizsgálata

3.2.1. A visszatérő húgyúti infekciók

Az ambuláns vizsgálatok során (3-6 havonta) az aktuális panaszoktól függetlenül vizeletbacteriológiai vizsgálat is történt. A vizsgálatba bevont 76 betegből 19-ben találtunk bakteriuriát. A húgyúti infekción át nem esett betegekből 19 tagú kontroll csoportot képeztünk. A két csoportban a követési idő kezdetétől $\frac{1}{2}$ -1 évente rögzítettük a serum creatinin, serum carbamid nitrogén, a creatinin clearance, a vérsüllyedés, serum kálium és vérnyomás értékét, a haematuria, proteinuria mértékét. A húgyúti infekción átesett és át nem esett csoport adatait retrospektív módon elemeztük.

A vizsgálatba bevont 76 betegből 19 betegben volt kimutatható szignifikáns bakteriuria (1-5 alkalommal). A megfigyelési idő alatt a bakteriuria gyakorisága 0,21/fő/év volt. A kimutatott 37 bakteriuria közül 29 larváltan zajlott. Az újabb fertőzést 10 esetben ugyanaz a kórokozó okozta. 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. A csökkenés mértékében a két csoport között nem volt szignifikáns különbség. A két csoport között az azonos időtartamra vonatkozó átlagos creatinin clearance értéke között sem volt statisztikailag értékelhető különbség.

3.2.2. Tonsillectomia

Krónikus tonsillitisek miatt tonsillectomián átesett 50 IgAN-s beteg kórlefolását vizsgáltuk retrospektív módon. A kontroll csoportot 60 krónikus tonsillitises, életkorban, nemben, vesefunkcióban, követési időben és a hypertonia előfordulási arányában illesztett, IgAN-s beteg alkotta. 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, hasonlóan ahhoz, amikor a végstádiumú veseelégtelenség kialakulásáig eltelt időt vizsgáltuk (a tonsillectomián átesett csoportban 229,9±8,4 hónap, a kontroll csoportban 208,2±9,2 hónap).

Cox regresszióanalízis során a kezdeti kisebb mértékű fehérjeürítésnek és a tonsillectomiának volt szignifikáns hatása a betegség kedvezőbb kimenetelére, amennyiben a vesebiopszia idejétől a creatinin clearance < 80 ml/min/1,73m² alá csökkenéséig eltelt időt vizsgáltuk. A végstádiumú veseelégtelenség kialakulásáig eltelt időt vizsgálva a tonsillectomiának már nem volt kimutatható kedvező szignifikáns hatása.

3.2.3 A 24 órás vérnyomásmonitorozás és az IgAN progressziója

126 vesebiopsziával igazolt IgAN-s beteget vontunk be a vizsgálatba. A vérnyomásméréseknél Meditech ABPM 02-03 típusú vérnyomásmérő monitorokat alkalmaztunk. A vérnyomásmérés 24 órán keresztül történt. Nappal 15 percenként, éjszaka 20 percenként történtek a mérések. Az eseti vérnyomásméréssel kapott érték három, különböző alkalommal, 5 perces pihenést követően, ülve végzett mérés átlagát jelenti az ABPM-el közel egyidőben. 55 beteg (36 férfi/19 nő) normotóniás (átlagéletkor 37,7 ± 10 év, átlag ± SD), 71 beteg (57 férfi/14 nő) hypertóniás volt (átlagéletkor 46,4 ± 12 év, átlag ± SD).

Az ABPM-el mért és az eseti vérnyomásértékek összehasonlítása. Az IgAN-s betegekben az eseti vérnyomásértékek átlaga (135,7±14,0 / 87,8±8,8 Hgmm) magasabb volt, mint az ABPM-el mért 24 órás (126,3±10,2 / 82,3±8,8 Hgmm), nappali (127,2±10,2 / 83,3±9,5 Hgmm) és éjszakai vérnyomásértékek átlaga (123,6±14,8 / 79,1±11,5 Hgmm, p<0,005).

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

Fehérköpeny hypertonia. Tíz normotenzív IgAN-s betegnél, akik az eseti vérnyomásmérések alapján hypertóniásnak bizonyultak (vérnyomásátlag 149±7/96±8 Hgmm),

ABPM-el szignifikánsan alacsonyabb, gyakorlatilag normális vérnyomásátlagokat észleltünk (vérnyomásátlag $127\pm 6/83\pm 5$ Hgmm, $P<0,05$). A „fehérköpeny” effektust 14 kezelt hypertoniás betegnél is észleltük (eseti vérnyomásmérésnél a vérnyomásátlag: $152\pm 8/98\pm 6$ Hgmm, ABPM-el a vérnyomásátlag: $130\pm 4/85\pm 8$ Hgmm, $P<0,05$).

3.2.4 Az eltérő hatásmechanizmusú és hatástartamú antihypertensív készítmények és az IgA nephropathia progressziója

Klinikánk 22 olyan hypertoniás, 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 antihypertensív szereket naponta 3 alkalommal, a hosszúhatású készítményeket naponta 2 alkalommal, reggel és este kapták a betegek. A gyógyszercserét megelőző és követő években minden ambuláns kontrollvizsgálat során rögzítettük a serum creatinin, a creatinin clearance és a proteinuria 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 proteinuria nagyságát és az endogén creatinin clearance értékét is.

A betegek progressziójának megítélésére a rövid és hosszúhatású antihypertensív terápia 3-3 éve alatt mért szérum creatinin értékekből az idő függvényében az $1/\text{creatinin}$ által meghatározott egyenesek meredekségét (iránytangensét) számoltuk ki. 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 átállítás után az egyenesek meredeksége szignifikánsan csökkent, az iránytangens értéke $1,03 \times 10^{-4} \pm 2,05 \times 10^{-4}$ -re változott ($p<0,05$). A creatinin clearance értékében nem észleltünk szignifikáns változást. A 18 beteg proteinuriás beteg fehérjeürítése a hosszúhatású készítményekre történt átállítás előtt $1,18 \pm 0,94$ g/nap volt, a hosszúhatású készítmények szedése után 3 évvel szignifikánsan csökkent, $0,69 \pm 1,08$ g/napra ($p<0,05$).

3.2.5 Oxidatív stressz és nem-enzimatis glikáció kapcsolata IgAN-ban.

A vizsgálatba 88 IgAN-s beteget vontunk be. 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) alkották 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 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 CML-t ELISA módszerrel határoztuk meg. Minden mintát 3 alkalommal mértünk, a mérések átlagával számoltunk.

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

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 ($p < 0,04$). 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.

Oxidatív stressz/glikációs paraméterek vs. cukoranyagcsere. Az AGE szinteket és az oxidatív stressz paramétereit a betegek szénhidrát anyagcserezavara csak kismértékben befolyásolta. Az LDL oxidatív rezisztenciája szignifikánsan csökkent volt mind a normál, mind a károsodott anyagcseréjű IgAN-s betegekben, ha a kontroll csoporttal hasonlítottuk azokat össze életkorra és vesefunkcióra való korrigálás után.

Az IgAN-s betegek károsodott glükózanyagcseréjű 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 cukoranyagcseréjű 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. Hasonló módon, a normál cukoranyagcseréjű 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 glükózanyagcseréjű IgAN-s betegekben a TBARS szintek magasabbak voltak mind a normális, mind a kóros vesefunkciójú IgAN-s betegekben.

Az AGE-k és a vesefunkció közötti összefüggés. Minden vizsgált IgA NP-s beteget tekintve (n=88), életkorra való korrigációt követően szignifikáns korrelációt találtunk a creatinin clearance és az AGE-FL és CML között.

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

3.2.6. Hisztomorfológiai és hisztomorfometriai vizsgálatok és a vesebetegség progressziójának kapcsolata IgAN-ban

Csak a minimum 6 glomerulust tartalmazó biopsziás eseteket vizsgáltuk. Ezeknek a kritériumoknak a klinikánkon 1975-2000 között végzett vesebiopsziákból 128 felelt meg. Hisztomorfológiai feldolgozásra a WHO klasszifikációt alkalmaztuk. A hisztomorfometriai vizsgálatokat a tubulointerstitiális index esetén Risdon, a glomeruláris index esetén Kusumoto, a vasculáris index esetén Bader leírása szerint végeztük. A qGSI meghatározására a Vleming által leírt módszer módosításával történt. *Intersticium számítógépes képelemzése (cTI) során a metszeteket* Masson-féle trikómmal megfestettük, majd digitális kamerával az intersticiumból 10-10 látóteret 400x nagyítással rögzítettünk (a felvételek nem tartalmaztak glomerulusokat, arteriákat, cysticusan tágult tubulusokat). Adobe Photo Shop programmal kijelölt, interstitiumot jelző kék szín területét Scion Image program segítségével mértük. A kapott értékek átlagolásával kaptuk meg az intersticiális indexet (cTI). A histomorfológiai klasszifikációt és hisztomorfometriai méréseket a klinikai-laboratoriumi adatok ismerete nélkül pathológus közreműködésével végeztük.

A betegeket a szövettani indexek alapján csoportosítottuk (WHO: 4 csoport, TI: 4 csoport, GI: 5 csoport, VI: 3 csoport, qGSI-A és qGSI-B: 4-4 csoport).

A betegség diagnosztizálásától kezdve a választott végpontig a (szérum-creatinin 200 és 500 μ 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

használtuk össze a különböző csoportokban. A különböző végpontokig eltelt időt befolyásoló faktorokat Cox féle regressióanalízissel is vizsgáltuk.

A WHO klasszifikáció alapján csoportosított betegek adatait és a különböző végpontokig eltelt időt az 1. Táblázat tartalmazza.

	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)	- ⁺	234 ± 128	206 ± 130 ^b	231 ± 175 ^b
Szérum creatinin > 500 umol/l-ig eltelt idő (hónap)	- ⁺	256 ± 95	228 ± 123	256 ± 180

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

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

A hisztomorfometriai vizsgálatok közül a T.I.-ek alapján végzett csoportosításban a tubulointerstitialis elváltozások súlyosbodásával a vesebiopsziától a különböző végpontig eltelt időszakok fokozatosan rövidülnek. A vascularis index vizsgálata is hasonló tendenciát mutatott. A G.I. 1. csoport túlélése mindegyik végpontot tekintve hosszabb volt mint a G.I. 2-5 csoportokban, míg a G.I. 2-5 csoportok között a glomeruláris elváltozások nagy különbsége ellenére sem volt statisztikailag értékelhető különbség a vesefunkció változásában.

A 98 vizsgált esetből 43-ban találtunk teljesen elhegesedett glomerulust is. Mind a scleroticus glomerulusok figyelmen kívül hagyásával (qGS.I.-A), illetve mind a figyelembevételével (qGS.I.-B) végeztünk megfigyeléseket. 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 vesebiopsia idejétől a se-creatinin 265 $\mu\text{mol/l}$ fölé („point of no return”) emelkedéséig eltelt időt a Cox-féle regressió analysis alapján szignifikáns mértékben befolyásolta a T.I. ($p<0,001$), a V.I. ($p=0,03$), 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 ml/min/ $1,73$ m² alá történő csökkenéséig eltelt időt pedig a V.I. ($p=0,005$), a qGS.I.-A ($p<0,02$), valamint a qGS.I.-B ($p<0,05$). A serum creatinin >500 $\mu\text{mol/l}$ fölé történő emelkedéséig eltelt időre már csak a T.I-nek volt szignifikáns hatása ($p<0,001$).

3.2.7 A metabolikus syndroma és az IgAN progressziója

163 IgAN-s beteget vontunk be a vizsgálatba. Minden kontrollvizsgálat során többek között a következő klinikai paramétereket is rögzítettük: vérnyomás, a szérum triglicerid, HDL, koleszterin, LDL-koleszterin, húgysav és az éhgyomri vércukor értékek, szérum creatinin, creatinin clearance.

Minden egyes betegnél külön-külön meghatároztuk a vesebiopszia idején a metabolikus syndroma komponenseinek a számát:

- *Károsodott glukóz metabolizmus* (emelkedett éhgyomri glukóz, csökkent glukóz tolerancia, vagy diabetes mellitus)
- *Hypertonia* (kezelt, vagy a vérnyomás $\geq 140/90$ Hgmm ismételt eseti vérnyomásméréssel a WHO kritériumok alapján).
- *Dyslipidaemia* (serum triglycerid ≥ 1.7 mmol/l, összcholesterin > 5.2 mmol/l, LDL > 3.4 mmol/l, vagy HDL < 1.0 mmol/l).
- *Obesitás* (testtömeg index ≥ 27 kg/m²).

A diagnózis időpontjában a 163 betegből 50-nek (30.7%) volt metabolikus syndromája. Különösen fontos ez annak a tükrében, hogy a betegség diagnózisakor az átlagéletkoruk még csak 33.4 ± 10.2 év volt. Fontos kiemelni, hogy a betegek 68,1 %-a a metabolikus syndroma komponensei közül már legalább 2-vel rendelkezett a diagnózis idején. A 2-4 metabolikus syndroma komponenssel rendelkező beteg esetén mindkét végpontig (creat.clear <80 ml/min és szérum creatinin > 500 $\mu\text{mol/l}$) eltelt idő szignifikánsal rövidebb volt, mint a 0-1 végponttal rendelkező betegek esetén.

4. MEGBESZÉLÉS

4.1 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 követése. 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 betegségekre jellemző a microscopos, valamint infectiókat követően legfeljebb 1-2 nappal macroscopos haematuria jelentkezése. A klinikánkon első alkalommal jelentkező betegek közel 2/3-ánál (63,7 %) észleltünk mikroszkópos vagy makroszkópos haematuriát az első vizsgálat során, ami hasonló az irodalom adataihoz. Amint a bevezetőben is említettük, jelentős proteinuria nem jellemző a betegek többségére (73), mi is csupán a betegink 7.6 %-nál észleltünk jelentős, 3 g/nap fölötti proteinuriát az első jelentkezéskor. A betegek közel fele (41.4 %) már az első jelentkezéskor hypertóniás volt, ami fiatal életkorukat is figyelembe véve igen jelentős arány.

4.2.1 A visszatérő húgyúti infectiók

Az IgAN-ban megfigyelt csökkent nyálkahártya védekezőképesség miatt, a gyakrabban előforduló, larvaltan zajló húgyúti infectiók a tubulointerstitium károsításán keresztül kedvezőtlenül befolyásolhatják a betegség progresszióját. A legalább 3 évig, retrospektív módon követett betegek 25%-ban észleltünk a követési idő alatt legalább 1 alkalommal húgyúti infectiót, melyet főleg Gramm negatív bélbaktériumok okoztak.

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

Bár a két csoport között szignifikáns különbség nem volt, érdemes megemlíteni, hogy a várttal ellentétben a szignifikáns bacteriuriás betegcsoportban a követési idő alatt a creatinin-clearance csökkenése még lassúbb is volt, mint a húgyúti infectión át nem esett betegekben. Mindez ismét felveti azt a régi gondolatot, hogy az IgAN-t okozó immuncomplexeket alkotó antigének egy része antibiotikumokkal kezelhető infectiókból származik és a krónikus antibiotikum kezelés az antigén kínálatot és így az immuncomplexek keletkezését is csökkentheti.

Adataink arra utalnak, hogy a gyakori szűrővizsgálatokkal és a szükség szerinti célzott antibiotikus kezeléssel valószínűleg kivédhető a visszatérő húgyúti infectiók kedvezőtlen, krónikus

tubulointerstitiális károsodást okozó hatása, ami az IgAN progresszióját előidéző egyik fontos elemként ismert.

4.2.2. Tonsillectomia

A Kaplan-Meier analízis eredménye alapján felvethető, hogy a tonsillectomiának nincs statisztikailag kimutatható kedvező hatása a betegség progressziójára. A túlélési időkben mutatkozó kisfokú különbség, mely a creatinin clearance értékének 80 ml/min/1,73 m² alá történő csökkenése esetén figyelhető meg, gyakorlatilag eltűnt, ha a végpont a végstádiumú veseelégtelenség kialakulásáig eltelt idő volt. A Cox regressziós analízis során és multivarianciaanalízis alapján is csak akkor bizonyult kedvező hatásúnak a tonsillectomia, ha a creatinin clearance értékének 80 ml/min/1,73 m² alá történő csökkenését tekintettük végpontnak. Az irodalmi adatokhoz hasonlóan mi is úgy gondoljuk, hogy a tonsillectomiának nincs jelentős hatása az IgA nephropathia hosszútávú kimenetére a hematuriára és/vagy proteinuriára gyakorolt rövidtávon (1-2 év) észlelhető kedvező hatása ellenére sem.

4.2.3 A 24 órás vérnyomásmonitorozás és az IgAN progressziója

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

A non-dipper vérnyomásértékek kedvezőtlen cardiovascularis hatása ismert. Az ún. „fehéreköpeny” hypertóniát már az esszenciális hypertonia enyhe formájában leírták. A jelenséget normotenziós betegeink 18%-ánál mi is észleltük, amely arány hasonló az esszenciális hypertóniában leírt „fehéreköpeny” effectus előfordulási arányához. Továbbá a „fehéreköpeny” effectust a kezelt hypertóniás betegeink 20 %-ánál is észleltük. Erre azért fontos a figyelmet felhívni, mert amennyiben elhanyagoljuk ennek a „fehéreköpeny” hypertóniának a jelentőségét, fennáll annak a veszélye, hogy egyébként normotenziós betegeket antihypertensív kezelésben részesítünk, vagy a kezelt hypertóniás betegek antihypertensív szereinek szükséges dózisát túlbecsüljük. A vérnyomás túlzott csökkentése, a hypotónia a glomerulusok filtrációs nyomásának csökkentésén keresztül elvileg a vesefunkció romlásának ütemét is gyorsíthatja. A hypertonia tudata sem mellékes pszichés tényező, továbbá a feleslegesen alkalmazott gyógyszerek ára sem.

A normotóniás és a kezelt hypertóniás IgAN-s betegeknek hasonló nappali vérnyomásátlagai voltak, azonban a normotóniásokban észlelt éjszakai vérnyomáscsökkenés a kezelt hypertóniásokban már nem volt megfigyelhető. Ez részben magyarázhatja a kezelt hypertóniás betegek vesefunkciójának gyorsabb romlását. A korai, hatékony antihypertensív

terápia, a vérnyomás napszaki ritmusának visszaállítása a végstádiumú veseelégtelenség kialakulását késleltetheti.

4.2.4 Az eltérő hatásmechanizmusú és hatástartamú antihypertensív készítmények és az IgA nephropathia progressziója

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 1/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 antihypertensívumok 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 hypertoniás időindex és a 24 órás diastolés impakt esetén volt megfigyelhető. Eredményeink alapján, a hosszúhatású készítményekkel arányaiban jelentősebb éjszakai vérnyomáscsökkenés érhető el, melyet a diurnális index átlagának emelkedése jelzett. A hosszúhatású készítmények szedése alatt mind a proteinuria, mind a vesebetegség progressziója szignifikánsan csökkent. Feltételezhető, hogy a vesebetegség progressziójának csökkenése részben a proteinuria csökkenésének tulajdonítható.

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

Az oxidatív stresszt az oxido-redukciós folyamatok során képződő szabadgyökök okozzák. Normális körülmények között specifikus enzimatis és nem enzimatis 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 uraemia fokozott oxidatív stresszel járó állapot. Néhány adat azonban arra utal, hogy a fokozott oxidatív stressz a krónikus vesebetegségekben már a végstádiumú veseelégtelenség előtt is megfigyelhető.

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 kontrollcsoporthoz 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. Az IgAN-s betegek LDL-jének magasabb α -tocopherol tartalma az LDL fokozott oxidatív rezisztenciájával társult a vesefunkciótól függetlenül.

Eredményeink nem specifikusak IgAN-ra, mivel emelkedett oxidatív stresszt más glomerulopathiák 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.

4.2.6. Hisztomorfológiai és hisztomorfometriai vizsgálatok és a vesebetegség progressziójának kapcsolata IgAN-ban

A hisztomorfológiai – WHO szerinti – klasszifikáció alapján csoportosított betegeknél a WHO I-II-III csoportokban, bár a veseműködés romló tendenciája volt megfigyelhető, nem volt szignifikáns különbség a csoportok között. Vesetúlélés szempontjából nem volt különbség a WHO IV-V. csoportok között sem. 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).

Véleményünk szerint a progresszív veseelégtelenség a glomerulosclerosis, a tubulointerstitialis fibrosis és a vascularis sclerosis kombinációjának következménye. Arra a kérdésre, hogy ezek közül melyiknek van elsődleges szerepe, eredményeinkből arra következtethetünk, hogy a vesebetegség kezdeti időszakában a glomerularis és a tubulointerstitialis elváltozások hasonló jelentőséggel bírnak, de a vesebetegség végső progressziójában, a veseelégtelenség kialakulásában a tubulointerstitiumnak van meghatározó szerepe. Az elhegesedett glomerulusok figyelembe vétele nem befolyásolja a progresszió megítélését.

4.2.7 A metabolikus syndroma és az IgAN progressziója

A kórkép jelentőségét részben a gyakorisága, részben a hatására létrejövő oxidatív stressz, a társuló fokozott atherosclerosis és az ez által okozott célszervkárosodások adják. A metabolikus syndroma alkotói önmagukban is független kardiovaszkuláris rizikófaktorok. Sikeres kezelésének alapvető feltétele az, hogy a syndromát, vagy egyes komponenseit korán felismerjük. A metabolikus syndrómát sokan egy jéghegyhez hasonlítják, ahol a metabolikus syndroma komponensei, a jéghegy csúcsai, melyek a terápiás beavatkozás egy-egy pillérét képezik.

A metabolikus syndroma 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 syndroma. A betegeknek a diagnózisnál észlelt alacsony átlagéletkorát és a metabolikus syndromának a betegek körében az idő előrehaladtával fokozódó előfordulását is figyelembe véve a metabolikus szindróma jelentős mértékben hozzájárulhat a vesefunkció romlásához és a fokozott cardiovasculáris morbiditáshoz, mortalitáshoz. Vizsgálataink alapján egyértelműen igazolható volt, hogy a metabolikus syndroma - a bevezetőben leírt számos, összetett anyagcserehatáson keresztül - kedvezőtlen hatású az IgAN progressziójára, jelentősen csökkentve mind a mérsékelt vesefunkcióromlás illetve a végstádiumú veseelégtelenség kialakulásáig eltelt időt is. Ez a kedvezőtlen hatás nem csupán a metabolikus syndroma megléte esetén, hanem már 2 komponenssel rendelkező betegek esetén is megfigyelhető.

5. 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. A gyakori felsőlégúti infekciók miatt végzett tonsillektomia a betegség hosszútávú kimenetelére nincs hatással.

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

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

b) Elsőként igazoltuk IgAN-ban hogy a rövidhatású antihypertensív 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 morfometriai módszerekkel a vesebiopsziákban észlelhető glomeruláris, tubulointerstitiális és vasculáris elváltozásokat. Újabb vizsgálataink is igazolták a tubulointerstitiális 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.

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, magatartásával és hallatlan munkabíráásával – példaképpül szolgálva – sokszor átsegített a csüggedés óráin.

Hasonló hálával és tisztelettel adózom Prof. Dr. Wittmann Istvánnak klinikánk intézetvezetőjének módszertani útmutatásaiért, a szakirodalom kezelésével kapcsolatos tanácsaiért és különösen az oxidatív stressz témakörében adott igen jelentős, gyakorlati segítségéért, útmutatásaiért.

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

Köszönettel tartozom Dr. Wagner Zoltánnak az oxidatív stressz és glikációs végtermékek szérumszintjének IgAN-s betegekben történő méréseiért, Dr. Varga Zsuzsának az LDL oxidatív rezisztenciájával kapcsolatos mérésekért.

Köszönettel tartozom Dr. Degrell Péter Adjunctus Úrnak a patológia, nephropatológia területén nyújtott szakmai segítségéért, az IgAN-s betegek vesebiopsziás mintáinak részletes, tudományos feldolgozásáért, mellyel időt és fáradozást nem kímélve lehetővé tette a szövettani elváltozások és az IgAN progressziójával kapcsolatos vizsgálataink elvégzését.

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

Hálás vagyok Dr. Póty Lászlónak a statisztikai analízis és informatika terén nyújtott segítségért. Köszönettel tartozom Dr. Szelestei Tamásnak, Dr. Pintér Istvánnak, Dr. Wagner Lászlónak, és Dr. Mazák Istvánnak a szakmai javaslatokért, észrevételekért. Továbbá köszönet illeti Dr. Sámikné Varga Ilonát, Heitmanné Lendvai Anikót, Bodor Enikőt.

6. A PhD ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ PUBLIKÁCIÓK

Közlemények

- 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.
- II. Wagner Z., Molnár GA., Mazák I., **Vas T.**, Wagner L., Tamaskó M., Laczy B., Nagy J., Wittmann I.: Az előrehaladott glikációs végtermékekekkumulációja krónikus vesebetegségekben – 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 enzimikus 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 hosszúhatású antihypertensív 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.

7. EGYÉB PUBLIKÁCIÓK

Könyvfejezet

1. Nagy J., **Vas T.**, Wagner L.: „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.

Közlemények

2. Kovács T., Harris S., Vas T., Seres I., Short C.D., Wittmann I., Paragh G., Mackness M.I., Mackness B., Durrington P.N., Nagy J., Brenchley P.E.C: Paraoxonase gene polymorphysm and serum activity in progressive IgA nephropathy. J Nephrol 2006, 19, 732-738.
3. Wagner Z., Degrell P., Mazák I., **Vas T.**, Molnár G., Wagner L., Laczy B., Tamaskó M., Nagy J., Wittmann I.: A metilglioxál sejtkárosító hatásának vizsgálata izolált vörösvértestekben - a glomeruláris típusú vörösvérsejtek képződésének modellje. Hypertonia és Nephrológia 2005, 9, 24-29.
4. Szőnyi 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.
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-enzimikus 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 vesebetegségekben *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 Transplantation* 2003, 18 (S4), 640-644.
11. Mazák I., Wittmann I., Wagner L., Wagner Z., Degrell P., **Vas T.**, Molnár GA., 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., Póto 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 utheroglobin 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.
18. Késői I., Sági B., Vas T., Kovács T., Wittmann I., Nagy J.: Korai artériás érfálmerevség krónikus IgA-nephropathiában – a metabolikus paraméterek szerepe. *Hypertonia és Nephrológia* 2007, 11 (2), 77-84.

Előadás, poster

Elsőszerzős, angol nyelvű: 7 db, elsőszerzős, magyar nyelvű: 16 db, társszerzős, angol nyelvű: 28 db, társszerzős, magyar nyelvű: 34 db.