

Szubklinikus kardiovaszkuláris rizikó szűrése vesetranszplantált gyermekeknél

Doktori tézisek

Dr. Bárczi Adrienn

Semmelweis Egyetem
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Reusz György, az MTA doktora, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Ledó Nóra, PhD, egyetemi tanársegéd
Dr. Tárnoki Dávid, PhD, egyetemi docens

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Rosivall László, az MTA doktora, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Vásárhelyi Barna, D.Sc., egyetemi tanár

Dr. Szabó László, Ph.D., főiskolai tanár

Dr. Fogarasi András, D.Sc., egyetemi tanár

Budapest
2022

1. BEVEZETÉS

A szív és érrendszeri (CV) betegségek a krónikus vesebetegségben (CKD) szenvedő gyermekek és fiatal felnőttek körében a vezető halálokok között szerepelnek. Bár az elmúlt két évtizedben jelentősen csökkent a mortalitás, a vesepótló kezelések nem tudják teljes mértékben visszafordítani a CV betegségek progresszióját, ezért ezeknél a betegnél elsődleges cél a korai károsodások felismerése és kezelése. A korai célszervkárosodás megítélésére a pulzushullám terjedési sebesség mérése gyermekkorban is alkalmas módszer. A PWV mérés kivitelezése során az egyik kulcsfontosságú mozzanat a távolságmérés technikája, mellyel megbecsüljük a pulzushullám által megtett valódi intraarteriális távolságot. Mérésére több eltérő módszert is javasoltak felnőttekben, melyeket invazívan és non-invazívan is validáltak. Gyermekek esetében csak a felnőtt tanulmányokra hagyatkozhattunk, korábban nem született összehasonlító vagy validációs vizsgálat a távolságmérés tekintetében. Mindezek alapján célul tűztük ki a PWV méréshez szükséges testfelszíni távolságmérés MRI-vel történő validálását egészséges gyermekekben.

A szubklinikus szervkárosodás kimutatására egyéb újabb, szenzitívebb módszerek is megjelentek az utóbbi években. A kardiális elváltozások detektálásánál egy újfajta echokardiográfiás módszer, a speckle tracking echokardiográfia (STE) segíthet a hagyományos paraméterek mellett a miokardium mechanikájáról részletesebb információt nyújtani. A módszerrel kapcsolatban gyermekek esetén, és különösen a vesebeteg populációt tekintve csak limitáltak az adatok. További célunk volt, hogy a vesetranszplantált betegek funkcionális kardiális paramétereit STE segítségével felmérjük és a korai mechanikai károsodásokat feltérképezzük ebben a speciális betegcsoportban.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Vizsgálatunk első felében az alábbi kérdésekre kerestük a választ:

- A nemzetközi ajánlásokban felnőtteknél javasolt testfelszíni távolságmérési technikák mennyire feleltethetők meg egymásnak gyermekeknél?
- Az eltérő testfelszíni mérési módszereknek köszönhetően van-e jelentős különbség a mért PWV értékekben?
- Az alkalmazott testfelszíni távolságmérési módszerek közül, melyik adja a legjobb becslést a valós intraarteriális távolságra?

Echokardiográfias vizsgálatunk során célunk volt:

- Strukturális és funkcionális miokardiális elváltozások detektálása a vesetranszplantált populációban.
- Miokardiális elváltozások ismert CV rizikófaktorokkal való összefüggésének vizsgálata a vesetranszplantált gyermekekben.

3. MÓDSZEREK

3.1 Távolságmérés validálása pulzushullám terjedési sebesség meghatározásához gyermekkorban

Vizsgálati csoport

A munkacsoportunk által 2010-ben létrehozott, közel 1000 egészséges gyermek PWV adatát tartalmazó adatbázist alkalmaztuk vizsgálatunkhoz. A tanulmányba 988 gyermeket vontunk be (6,5-19,9 év; 482 fiú), akiknél rendelkezésre állt elegendő adat a testfelszíni távolságmérés ismételt elemzéséhez. Kizárási kritériumot képezett a hipertónia vagy ismert anyagcserezavar pl. diabétesz vagy diszlipidémia jelenléte.

2013 január és 2018 decembere között az I. és II. sz. Gyermekgyógyászati Klinikán kezelt 31 (átlag életkor: $12,0 \pm 4,4$ év), többrégiós diagnosztikus MRI vizsgálaton résztvevő gyermeket vontunk be validációs vizsgálatunkba. Az MRI vizsgálatok ismeretlen eredetű hipertónia, valamint malignitások kivizsgálása miatt készültek. Kizárásra kerültek azok a betegek, akik valamilyen genetikai eredetű szindrómával, aorta elváltozásokkal rendelkeztek, vagy növekedésben jelentősen elmaradtak.

PWV és testfelszíni távolságmérés

A PWV mérése applanációs tonometria elvén működő PulsePen (DiaTechne srl, San Donato Milanese, Olaszország) készülékkel történt az arteria carotis és femoralis felett. A tranzit időt a szoftver EKG kapuzás mellett automatikusan állapította meg, mely az arteria carotis és arteria femoralis felett regisztrált pulzushullámok kezdete között eltelt idő. A távolság meghatározásához a testfelszínen három különböző szakaszt határoztunk meg: az arteria carotis és arteria femoralis közötti

direkt távolságot, az arteria carotis és jugulum, valamint a jugulum és az arteria femoralis közötti távolságokat. Az ajánlásoknak megfelelően a távolságot a két leggyakrabban alkalmazott módszer, a kivonásos (L_{SM}) és direkt módszer ($L_{0.8}$) szerint adtuk meg.

MR technika

A nyaki, mellkasi és hasi régiókról axialis T2 mérések készültek Philips Ingenia 3T készüléssel (Philips Healthcare, Best, Hollandia). A képeket a Philips Extended Workspace 2.6.3.5 szoftver segítségével elemeztük. A testfelszínen a PWV mérési pontoknak megfelelően a gyermekekre egy-egy A-vitamin tartalmú zselés kapszulát helyeztünk el, melyek magas jeladással mutatkoztak az elkészült képeken. Az egyes szeleteken az arteria carotistól az aortaíven és az aorta abdominalis szakaszán át az arteria femoralisig az érlumen közepét megjelöltük, a középpontokat összekötve a szoftver megadta a pontos intraarteriális távolságot. A PWV-hez használt intraarteriális távolság meghatározását Huybrechts és munkatársai szerint végeztük. Az aorta ascendens és arteria carotis közötti valós intraarteriális távolságot kivontuk az aorta ascendens és arteria femoralis közötti valódi intraarteriális távolságból. Az így kapott távolság a referencia távolságnak (L_{REF}) felelt meg.

Antropometriai és vérnyomás vizsgálat

A vizsgálatban részvevő gyermekeknél testsúlyt és testmagasságot mértünk, melyet Z-score-ban is megadtunk. Validált oszcillometriás eszközzel (Omron M4, Omron Healthcare, Kyoto, Japán) a felkaron rögzítettük a vérnyomást, valamint a szívfrekvenciát. A szisztolés és diasztolés értékeket életkornak és magasságnak megfelelő Z-scoreban fejeztük ki.

Statistikai elemzés

A statisztikai elemzéshez a STATISTICA 13 szoftvert (TIBCO software Inc, Palo Alto, CA, USA), valamint az ábrák elkészítéséhez Graphpad Prism 7 szoftvert (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) használtuk. A változók normalitását Shapiro-Wilks teszttel vizsgáltuk. A parametrikus változókat átlag \pm szórás formátumban adtuk meg. Az egyes távolságmérési módszerek, valamint az ezekből származtatott PWV értékek összehasonlítására Bland-Altman analízist alkalmaztunk. A testfelszíni távolságmérések, valamint az MR-rel meghatározott referenciatávolság közötti korrelációk számításához Pearson korrelációs analízist használtunk. A csoportokat normalitástól függően Student féle t-teszttel, Mann Whitney próbával vagy ANOVA-val hasonlítottuk össze. Statisztikailag szignifikánsnak a 0.05-nél kisebb p értéket tekintettük.

3.2 Vesetranszplantált gyermekek kardiális funkciójának vizsgálata speckle tracking echokardiográfia segítségével

Vizsgálati csoport

2017 januárja és 2018 júniusa közötti időszakban a Semmelweis Egyetem I. sz. Gyermekgyógyászati Klinikájáról 42 vesetranszplantált beteget (KTx) vontunk be vizsgálatunkba. A bevonási kritériumok közé tartoztak a funkcionáló allograft megléte, valamint az ismert CV betegségek hiánya. A kontrollcsoportban korban és nemben illesztett 39 egészséges gyermeket vizsgáltunk. A betegeknél a klinikai és laboratóriumi adatokat rögzítettünk. Laborvizsgálatok csak a transzplantált betegcsoportnál készültek, amely során szérum kreatinin, lipid profil (koleszterin, LDL, HDL, triglicerid), éhgyomri vércukor,

szérum inzulin szintek, eGFR, HOMA index került meghatározásra.

Antropometriai és vérnyomás vizsgálat

A betegeknél, valamint a kontroll csoportnál testsúlyt, testmagasságot és BMI-t mértünk, melyeket Z-scoreban fejeztünk ki. A testfelületet (BSA) a Mosteller formula szerint határoztuk meg. A vérnyomást validált oszcillometriás eszköz segítségével mértük (Omron M4; Omron Healthcare, Kyoto, Japán). A szisztolés és diasztolés vérnyomásértékeket kornak és magasságnak megfelelően Z-scoreban is megadtuk. A KTx csoportban 24 órás vérnyomásmérést (ABPM) végeztünk validált oszcillometriás eszközzel (ABPM-04; Meditech Kft., Budapest, Magyarország), mely napközben 20 perces, míg éjjel 30 perces intervallumban mérte a vérnyomást. 24 órás átlag, valamint nappali és éjszakai szisztolés, diasztolés vérnyomás értékek, artériás középnyomás és diurnális index került rögzítésre. Az ABPM értékeket nemre és magasságra vonatkoztatott Z-scoreban fejeztük ki. A betegeknél hipertóniát állapítottunk meg, amennyiben a 24 órás szisztolés vérnyomás (SBP) és/vagy diasztolés vérnyomás (DBP) meghaladta a korra, nemre és magasságra vonatkoztatott 95 percentilis értéket. A hipertóniás betegeket tovább csoportosítottuk a vérnyomás kontrolláltsága szerint kontrollált, nem kontrollált, valamint nem hipertóniás csoportokra. Kontrollált hipertóniás volt az a beteg, akinek a 24 órás SBP és DBP értéke 95 percentilis alatt volt és antihipertenzív terápiában részesült. Nem kontrollált hipertóniás csoportba soroltuk azokat, akiknek a 24 órás SBP és/vagy DBP értékek meghaladták a 95 percentilist antihipertenzívum szedése mellett. Ebbe a csoportba kerültek azok a betegek is, akik nem szedtek antihipertenzívumot, de ABPM alapján hipertóniások voltak. Normotenzív csoportba sorolt egyéneknél mind az SBP, mind a DBP normál

tartományban voltak és nem szedtek vérnyomáscsökkentő gyógyszert. Az ABPM értékek alapján további hipertónia kategóriákat definiáltunk úgy, mint izolált nappali hipertónia, izolált éjszakai hipertónia és kombinált nappali és éjszakai hipertónia.

PWV mérés

A PWV mérést a fentebb részletezett vizsgálatunknál leírtak szerint végeztük PulsePen applanációs tonométerrel (DiaTechne srl, San Donato Milanese, Olaszország). Korra, nemre és magasságra vonatkoztatott PWV Z-score-t számoltunk.

Konvencionális és szöveti Doppler echokardiográfia

Az echokardiográfias vizsgálatok a Városmajori Szív és Érgyógyászati Klinikán Vivid E95 ultrahang rendszer, M5SC-D- fázis array transzducer (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norvégia) segítségével készültek. A bal kamra falvastagságát és átmérőit paraszternális hossz tengelyű nézetben a mitrális billentyű magasságában 2D vezérelt M-módban mértük. A bal kamrai tömeg indexet a Devereux formula szerint számoltuk. Az ejekciós frakciót (EF) a Simpson módszer segítségével határoztuk meg, melyhez a bal kamrai végdiasztolés (EDVi) és szisztolés (ESVi) volumeneket BSA-ra indexáltuk. A bal kamra hipertrófiát Khoury és munkatársai által készített normálértékek alapján állapítottuk meg, amennyiben az LVMi meghaladta a korsecpifikus 95 percentilist. Az LVMi és RWT alapján koncentrikus remodellinget, koncentrikus hipertrófiát vagy excentrikus hipertrófiát különítettünk el.

A jobb kamra bazális átmérőjét a kamra bazális harmadában transzverzálisan mértük jobb kamrára fókuszált apikális 4 üregű nézetben. A trikuszipidális annulusz síkjának szisztolés előremozdulását (TAPSE) M-módban mértük. Pulzatilis

Doppler technikával határoztuk meg a mitrális beáramlási görbe paramétereit (E,A hullám), E/A arányt számoltunk. Szöveti Doppler segítségével mértük a szisztolés (s'), korai (e') és késői diasztolés (a') sebességeket a mitrális annulusz mediális és laterális régiójában. A mediális és laterális e' értékeket átlagoltuk, E/e' arányt számoltunk a bal kamrai töltőnyomás becslésére.

2D speckle tracking echokardiographia

A speckle tracking analízishez dedikált szoftvert alkalmaztunk (Cardiac Performance Analysis, TomTec Imaging Systems GmbH, Unterschleißheim, Németország), melyhez EKG kapuzással készült, 3-5 szív ciklus hosszúságú B módú felvételeket rögzítettünk. Az elemzés során a kamrák endokardiális felszínét végdiasztolében manuálisan kontúroztuk. A szoftver ezután automatikusan követte szív ciklusról szív ciklusra a jelölt endokardiumot, majd megadta a strain értékeket. A bal kamrai GLS-t apikális 2-3- és 4 üregű nézetben, míg a GCS-t paraszternális rövid metszetű nézetből, a mitrális billentyű síkjában, a papillaris izom és az apex magasságában mértük. A jobb kamrai GLS-t apikális 4-üregű nézetből határoztuk meg. Azokat a szegmentumokat, melyekben nem volt megfelelő a követés minősége, kizártuk a további analízisből.

Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzéshez STATISTICA 13.4 verziójú szoftvert alkalmaztunk (TIBCO Software Inc, Palo Alto, USA). A változók normalitását Shapiro-Wilks teszttel vizsgáltuk. Normalitástól függően az adatokat átlag±szórás vagy medián (interkvartilis tartomány) formában tüntettük fel. Normál eloszlású változónál egymintás t-próbát, több csoport összehasonlítása esetén ANOVA-t alkalmaztunk. Nem normál

eloszlás esetén Mann-Whitney U tesztet vagy Kruskal Wallis tesztet használtunk. Kategorikus változók esetén chi-négyzet próbát alkalmaztunk. Változók közötti korrelációkat Pearson vagy Spearman korrelációs próbákkal vizsgáltuk. Többváltozós lineáris regresszióval vizsgáltuk az LVMi és bal kamrai GLS-t meghatározó változókat. Statisztikailag szignifikánsnak a 0,05-nél kisebb p értéket tekintettük.

4. EREDMÉNYEK

4.1 Távolságmérés validálása pulzushullám terjedési sebesség meghatározásához gyermekkorban

Az L_{SM} és $L_{0.8}$ távolságok szignifikáns korrelációt mutattak ($r=0,76$ $p<0,0001$). A két távolságmérési módszer alapján meghatározott PWV értékek, a PWV_{SM} és $PWV_{0.8}$ szintén jól korreláltak egymással ($r=0,88$ $p<0,0001$). A vizsgálati alanyokat a koruk alapján három csoportba soroltuk: 10 év alattiakra, 10-14 év közöttiekre, valamint 14 évnél idősebbekre. Az L_{SM} és $L_{0.8}$ távolságok, valamint a PWV_{SM} és $PWV_{0.8}$ értékek között jó egyezést találtunk 10 év alatt, valamint a 10-14 év közötti korcsoportokban, míg a 14 év fölötti korcsoportban szignifikáns különbség mutatkozott mind az L_{SM} és $L_{0.8}$, mind a belőlük származtatott PWV értékekben. Az $L_{0.8}$ módszer alkalmazása mellett a testfelszínen mért távolságok szisztematikusan hosszabbnak bizonyultak az L_{SM} módszerrel szemben, melynek következtében a „direkt” módszerrel magasabb PWV értékek adódtak. Az átlagos különbség a két módszer között 14 év alatti gyermekekben 15 mm volt, míg a 14 év fölötti korosztályban 45 mm. Hasonló arányú különbséget láttunk a PWV értékekben is.

A valódi intraarteriális távolság, valamint a testfelszínen alkalmazott távolságmérési módszerek összehasonlításához MR-rel validációs vizsgálatot végeztünk 31 gyermek bevonásával. A vizsgálatban résztvevő gyermekek kora korcsoportonként hasonló volt a nagy kohorszhoz képest (<10 év: $7,1\pm 1,8$; 10-14 év: $11,7\pm 1,0$; >14 év: $16,5\pm 1,2$). Az MR-rel meghatározott referencia távolság (L_{REF}) szignifikánsan korrelált mind az L_{SM} , mind az $L_{0.8}$ távolságokkal ($r=0,91$, $p<0,0001$ és $r=0,88$, $p<0,0001$). Az L_{SM} módszerrel meghatározott távolság a valódi intraarteriális távolság

pontosabb becslési módszerének bizonyult. Az átlagos eltérés a referencia távolságtól mindössze 5 mm-nek adódott. Ezzel szemben az $L_{0.8}$ távolság jóval túlbecsülte a valódi intraarteriális távolságot, az átlagos különbség 40 ± 33 mm volt ($p < 0,0001$). A PWV_{SM} és a PWV_{REF} szintén jó egyezést mutatott, míg a $PWV_{0.8}$ esetében jelentős eltérés volt mérhető a PWV_{REF} -hez képest ($-0,48 \pm 0,38$ m/s ; $p < 0,0001$). A 14 év alatti korosztályban az L_{SM} módszerrel mért távolság átlagosan 2 mm-rel tért el az MR-rel mért referencia távolságtól. 14 év felett ez a különbség kissé magasabb lett (-9 ± 35 mm), ugyanakkor az L_{SM} továbbra is jobb egyezést mutatott az L_{REF} távolsággal, mint az $L_{0.8}$.

4.2. Vesetranszplantált gyermekek kardiális funkciójának vizsgálata speckle tracking echokardiográfia segítségével

A vesetranszplantált betegek vérnyomása ($p < 0,001$), valamint magasságra vonatkoztatott PWV Z-score értéke szignifikánsan magasabb volt a kontroll csoporthoz képest ($p = 0,01$). A vesetranszplantált betegek közül 25 gyermek részesült antihipertenzív terápiában. Hét betegnél fedeztünk fel ABPM alapján korábban nem ismert hipertóniát.

Az RWT és az LVMi szignifikánsan magasabbnak bizonyult a vesetranszplantált csoportban az egészséges gyermekekkel összevetve ($p < 0,0001$). Bal kamra hipertrófiát 13 betegnél állapítottunk meg (30%) (koncentrikus hipertrófia $n=4$; excentrikus hipertrófia $n=9$), azonban a jobb és bal kamra funkció konvencionális markerei (TAPSE; LVEF) nem különböztek a kontroll csoporthoz képest. A korai bal kamrai telődést mutató transzmitrális E hullám hasonlóan adódott a

kontroll csoportéhoz, míg a pitvari kontrakcióból adódó A hullám jelentősen emelkedett volt, mely csökkent E/A arányt eredményezett.

Szöveti Doppler technikával mért mitrális mediális és laterális annulusz e' hulláma ($p < 0,0001$), valamint a mediális annulusz s' hulláma jelentősen csökkent volt ($p < 0,01$) a transzplantált betegek körében. Az E/e' arány szintén szignifikánsan magasabbnak bizonyult a transzplantáltaknál ($p < 0,0001$), mely emelkedett bal kamrai töltőnyomásra utal.

Speckle tracking analízis során a vesetranszplantált csoportban szignifikánsan csökkent bal kamrai GLS-t mértünk (abszolút értékben kifejezett kisebb strain érték diszfunkciót jelez), míg ezzel szemben a bal kamrai GCS és jobb kamrai GLS jelentősen magasabb volt a kontroll csoporthoz képest.

Az ABPM adatok alapján a hipertóniás betegeket tovább csoportosítottuk a vérnyomás kontrolláltsága szerint kontrollált ($n=11$) és nem kontrollált hipertóniás csoportra ($n=21$), majd összehasonlítottuk őket a normotenziós vesetranszplantált betegekkel ($n=10$). A hipertóniás betegeknek az ABPM-mel mért vérnyomásuk jelentősen magasabb volt a normotenziós transzplantáltakhoz képest. A 24 órás SBP és DBP Z-score a nem kontrollált hipertóniás betegeknél 2 és 1,5 SD-vel magasabb volt. A kontrollált hipertóniás betegek ugyan alacsonyabb vérnyomással rendelkeztek, a 24 órás SBP-t tekintve közel 1 SD-vel emelkedett volt a normotenziós betegek vérnyomásához képest. Ezek a különbségek már nem nyilvánultak meg, amennyiben a rendelői vérnyomás eredményeit nézzük. Mind a szisztolés, mind a diasztolés dipping szignifikánsan csökkent a nem kontrollált csoportban.

A nem kontrollált csoportban a non-dípperek gyakorisága 81% volt, míg a kontrollált csoportban 45%.

Az LVMI jelentősen emelkedett volt mind a kontrollált, mind a nem kontrollált hipertóniás betegek között összehasonlítva a normotenziós csoporttal. Az RWT nem különbözött az egyes csoportok között, bal kamra hipertrófia 13 betegnél volt jelen, közülük 4 beteg a kontrollált, 9 beteg a nem kontrollált csoportba tartozott. Az EF és TAPSE nem különbözött a hipertóniás és normotenzív transzplantáltak között, míg a decelerációs idő (DT) tendenciájában mutatott kis fokú emelkedést a nem kontrollált hipertóniás betegeknél.

Speckle tracking analízis során a nem kontrollált hipertóniás betegeknél volt abszolút értékben a legalacsonyabb bal kamrai GLS (-19,34±2,16) mérhető, míg a legmagasabb értékeket a kontrollált hipertóniás csoportban (-21,54±1,35) találtuk. A bal kamrai GCS tekintetében a hipertóniás csoportoknál tendenciájában mérsékelten csökkent funkciót láttunk, de szignifikáns különbség nem volt a csoportok között. A jobb kamrai GLS-nél szintén nem találtunk jelentős különbséget az egyes csoportok között. A nem kontrollált hipertóniás betegeket (n=21) ABPM eredmények alapján lehetőség volt tovább csoportosítani nappali- (n=3), éjszakai- (n=10), valamint kombinált nappali és éjszakai hipertóniás csoportokra (n=8). Összevetve a normotenziós transzplantált betegekkal (LVGLS: -21,22±1,62) a nappali hipertóniás betegek rendelkeztek a legrosszabb bal kamra funkcióval (LVGLS:-16,50±0,89 p=0,0001). A bal kamrai GCS értékek esetében szintén a nappali hipertóniás betegeknél volt mérhető a legalacsonyabb érték (LVGCS:-21,05±2,34 p=0,01).

Az LVMi szignifikáns korrelációt mutatott a BMI és 24 órás SBP Z-score értékekkel, valamint az RWT-vel.

A bal kamrai GLS és a GFR, 24 órás SBP Z-score érték, PWV Z-score, LVMi, EF, E/A arány, antihipertenzív kezelés, valamint HOMA-IR között találtunk szignifikáns kapcsolatot.

Az életkor, dialízisen eltöltött idő vagy a transzplantáció óta eltelt idő, a kalcium-foszfát szorzat és PTH nem mutatott összefüggést sem az LVMi-vel, sem a strain paraméterekkel. Kiemelendő, hogy a rendelői vérnyomás értékek sem függtek össze a bal kamra funkcionális és morfológiai paramétereivel.

Többváltozós lineáris modellben az LVMi független meghatározójának a 24 órás SBP és RWT bizonyultak, míg a bal kamrai GLS meghatározói az eGFR, HOMA-IR és az antihipertenzív terápia voltak.

5. KÖVETKEZTETÉSEK

Célkitűzéseinkben meghatározott kérdéseink részben a **PWV méréshez szükséges testfelszíni távolságmérési technikák gyermekkori validálására** vonatkoztak.

- A nemzetközi ajánlásokban a PWV méréshez javasolt kivonásos képlettel (L_{SM}) és a direkt módszerrel ($L_{0,8}$) meghatározott távolságok kiválóan korreláltak egymással minden korcsoportban. 14 év alatt a két módszer között nem volt lényegi eltérés, azonban 14 év felett jelentősen megnőtt a két módszerrel meghatározott távolságok közti különbség, mely jelentősen eltérő PWV értékeket is eredményezett. A direkt módszerrel szisztematikusan hosszabb távolságok és nagyobb PWV értékek adódtak a kivonásos képlethez képest.
- Az MRI-vel meghatározott valódi intraarteriális távolsággal a kivonásos képlet (L_{SM}) mutatta a legjobb egyezést. Az átlagos különbség 1 cm-en belül maradt mind a 14 év alatti és feletti korosztályban egyaránt. Ezzel szemben a direkt módszerrel ($L_{0,8}$) meghatározott távolság jelentősen túlbecsülte a valódi intraarteriális távolságot minden korcsoportban. Mindezek alapján gyermekekben és serdülőkben a kivonásos képlet alkalmazása javasolt PWV méréshez. Az eredményből adódóan korábban a munkacsoportunk által tonometriás eszközökre meghatározott PWV normáléték táblázat jelenleg is érvényes gyermekeknél.

Vesetranszplantált gyermekek szubklinikus kardiális elváltozásainak vizsgálata kapcsán az alábbi következtetésekre jutottunk:

- Hagyományos echokardiográfiás mérések során kimutattuk, hogy a transzplantált gyermekek jelentősen magasabb LVMI-vel rendelkeztek. Bal kamra hipertrofia a betegek harmadában fordult elő. A betegeknél megtartott EF mellett diasztolés diszfunkció azonosítható, melyet a csökkent E/A és a korai diasztolés mitrális annuláris sebességek jeleznek.
- 2D STE-t alkalmazva megállapítottuk, hogy szisztolés diszfunkció is mérhető a betegeknél, melyet az abszolút értékben csökkent bal kamrai GLS jelez. Ezzel szemben a bal kamrai GCS jelentősen emelkedett volt a transzplantált betegcsoportban, mely a romló longitudinális funkció kompenzálását szolgálhatja. A jobb kamrai GLS szignifikánsan magasabbnak bizonyult a vesetranszplantált betegeknél, amely vélhetően a korábbi volumenterheléssel összefüggő adaptív változásra utal. A bal kamrai GLS meghatározói az antihipertenzív terápia, GFR és HOMA IR voltak. Ezek az eredmények felhívják a figyelmet a vérnyomás és cukoranyagcsere kontrollra a vesetranszplantált gyermekekben.
- A vesetranszplantált betegek jelentősen magasabb vérnyomással és emelkedett érfalmerevséggel rendelkeztek az egészséges gyermekekhez képest. A betegek körében a hipertónia előfordulása különösen magasnak mutatkozott (76%) és a magas vérnyomás kontrollja a betegek alig több, mint harmadánál volt megfelelő. A nem kontrollált hipertóniás betegeknél jelentősen csökkent bal kamrai szisztolés funkció mérhető a kontrollált hipertóniás és a normotenziós gyermekekhez képest. Csak az ABPM értékek mutattak összefüggést a kardiális struktúrával és funkcióval, mely hangsúlyozza az ABPM használatának jelentőségét ebben a betegcsoportban.

6. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK

Disszertációhoz kapcsolódó közlemények

1/ Bárczi Adrienn , Lakatos Bálint Károly* , Szilágyi Mónika , Kis Éva , Cseprekál Orsolya , Fábián Alexandra , Kovács Attila , Szabó Attila J. , Merkely Béla , Salvi Paolo , György S Reusz
Subclinical cardiac dysfunction in pediatric kidney transplant recipients identified by speckle-tracking echocardiography
PEDIATRIC NEPHROLOGY in press (2022)
IF: 3,714 (2020) * *Megosztott elsőszerezőség*

2/ Reusz György , Bárczi Adrienn* , Dégi Arianna , Cseprekál Orsolya , Kis Éva , Szabó Ádám , Csóka Monika, Rudas Gábor , Végh Anna , Temmar Mohamed , Paolo Salvi
Distance measurement for pulse wave velocity estimation in pediatric age: Comparison with intra-arterial path length
ATHEROSCLEROSIS 303 pp. 15-20. , 6 p. (2020)
IF: 5,162 (2020) * *Megosztott elsőszerezőség*

3/ Bárczi Adrienn , Dégi Arianna Amália , Kis Éva , Reusz György
A szív- és érrendszeri rizikó noninvazív vizsgálata krónikus vesebeteg gyermekeknél
HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 23 : 5 pp. 219-225. , 7 p. (2019)

Egyéb közlemények:

4/ Hodrea Judit ; Saeed Adar* ; Molnar Agnes ; Fintha Attila ; Barczy Adrienn ; Wagner Laszlo J. ; Szabo Attila J. ; Fekete Andrea ; Balogh Dora B.

SGLT2 inhibitor dapagliflozin prevents atherosclerotic and cardiac complications in experimental type 1 diabetes

PLOS ONE 17 : 2 Paper: e0263285 , 17 p. (2022)

IF: 3,240 (2020)

5/ Végh Anna ; Bárczi Adrienn* ; Cseprekál Orsolya ; Kis Éva ; Kelen Kata ; Török Szilárd ; Szabo J. Attila ; Reusz S György
Follow-up of Blood pressure, Arterial Stiffness and GFR in Pediatric Kidney Transplant Recipients

FRONTIERS IN MEDICINE 8 Paper: 800580 , 9 p. (2021)

IF: 4,592 (2020) * *Megosztott elsőszerezőség*

6/ Dégi Arianna Amália ; Bárczi Adrienn ; Szabó Dolóresz ; Kis Éva ; Reusz György S ; Dezsőfi Antal

Cardiovascular Risk Assessment in Pediatric Liver Transplant Patients

JOURNAL OF PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY AND NUTRITION 68 : 3 pp. 377-383. , 7 p. (2019)

IF: 2,937

7/ Lenart Lilla ; Balogh Dora B. ; Lenart Nikolett ; Barczy Adrienn ; Hosszu Adam ; Farkas Tamas ; Hodrea Judit ; Szabo Attila J. ; Szigeti Krisztian ; Denes Adam ; Andrea Fekete

Novel therapeutic potential of angiotensin receptor 1 blockade in a rat model of diabetes-associated depression parallels altered BDNF signalling

DIABETOLOGIA 62 : 8 pp. 1501-1513. , 13 p. (2019)

7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném megköszönni témavezetőmnek, Dr. Reusz György professzor úrnak az elmúlt évek közös munkáját, hogy szakmai tudásával, értékes tanácsaival és türelmével munkámat végig segítette. Köszönettel tartozom Dr. Fekete Andreának, hogy először tudományos diákkörösként, majd PhD hallgatóként részt vehettem izgalmas projektjeiben és formálta szemléletem. Köszönöm Dr. Cseprekál Orsolyának és Dr. Kis Évának kutatómunkám során nyújtott szakmai segítséget. Köszönöm Dr. Lakatos Bálintnak és Dr. Kovács Attilának az echokardiográfiás mérésekben nyújtott segítségüket. Köszönöm Dr. Rudas Gábor és Dr. Szabó Ádám MRI mérések kivitelezésében és szervezésében nyújtott segítségét. Hálás vagyok a veseosztály dolgozóinak támogatásáért és az adatgyűjtésben nyújtott segítségükért. Hálámat fejem ki a Budenz József Általános Iskola és Gimnázium vezetőségének, hogy segítettek a mérések szervezésében és gördülékeny lebonyolításában. Köszönettel tartozom kollégáimnak és PhD társaimnak, hogy baráti légkörben végezhettem kutatómunkám. Hálásan köszönöm szüleim és férjem türelmét és soha véget nem érő biztatásukat. Külön köszönet illeti testvéremet, Dr. Bárczi Enikőt, aki testvéri szeretete mellett szakmai tanácsokkal is segített. Végül köszönöm kisfiamnak, hogy nyugodt körülményeket teremtve támogatott a disszertáció megírásában.