

V Á L A S Z

Prof. Dr. Túri Sándor egyetemi tanárnak, az MTA Doktorának „A serdülőkori hypertonia jellegzetességei Magyarországon, különös tekintettel a célszerv-károsodásokra” című MTA doktori értekezés bírálatára

Tisztelt Professor Úr!

Mindenekelőtt szeretném megköszönni Professor Úrnak, hogy számos egyéb elfoglaltsága mellett elvállalta MTA Doktori értekezésem bírálatát. Köszönöm, hogy munkámat alaposan áttanulmányozta. Köszönöm kérdéseit, észrevételeit, előremutató gondolatait. Köszönöm, hogy disszertációm elfogadásra javasolta és támogatja az MTA doktori fokozat odaítélését.

Professor Úr kérdéseire az alábbiakban válaszolok:

1. A szív és érrendszeri betegségek és az összhalálozás 30%-a, évente 17 millió ember. Ez milyen populációra vonatkozik?

Munkám bevezető részében a teljes populációra vonatkozó adatot közöltem. A WHO (a World Heart Federation-nel és a World Stroke Organization-nel közösen) 2011-ben jelentette meg a Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control-t, melyet Mendis, Puska és Norvving szerkesztett. A 17 milliós halálozási szám 2008-as adat. A WHO e statisztikája alapján a cardiovascularis betegségek 30%-ot tesznek ki, míg az alábbi tényezők szerepe kiemelkedő: a további nem fertőző megbetegedések 33%, a fertőző betegségek, az anyai, a magzati és a táplálkozási okok 28%, a további sérülések, balesetek 9%. (World Health Organization, World Heart Federation, World Stroke Organization. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control: policies, strategies, and interventions. 2011. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564373_eng.pdf)

2. A különböző szomatikus adatok közül az életkor, a testmagasság és a nemnél nagyobb befolyásoló szerepe van a testsúlynak és a testtömeg indexnek. A dolgozatban az utóbbi kettőre kevesebb figyelem jutott. Bíráló hiányolta a testsúlynak, a testtömeg-indexnek és a testmagasságnak a vérnyomás értékekkel való korrelációját.

Irodalmi adatok alapján serdülőkorban a normális vérnyomásérték meghatározásában az életkor, a nem és a testmagasság szerepe jelentős. Egyetértve a Bíráló véleményével a testsúly és a testtömeg-index befolyásoló szerepe nagyobb. Ez ugyanakkor elsősorban nem a normális vérnyomásértékek, hanem a kórosan magas vérnyomás kialakulása szempontjából jelentős. A testtömeg és a tenzió összefüggése oki természetű, az elhízás jelentős mértékben felelős az emelkedett vérnyomásértékért.

A vérnyomás és a pulzus, illetve az életkor, a testmagasság, a testtömeg és a BMI közötti korreláció vizsgálata.

A vizsgált változó	Életkor	Testmagasság	Testtömeg	BMI
RR systolés	0,059	0,326	0,420	0,312
RR diastolés	0,056	0,145	0,286	0,269

Az eredmények a Pearson féle koefficiens „r” értékét jelölik. Valamennyi korrelációvizsgálatnál a systolés és a diastolés vérnyomás esetén $p < 0,01$, míg a pulzus esetén $p > 0,05$.

A vérnyomás a legszorosabb összefüggést a testtömeggel mutatta. Mind a testmagasság, mind a testtömeg és a BMI a systolés vérnyomással mutatott szorosabb összefüggést. A 25 kg/m^2 feletti BMI-ú 15-18 éves serdülők ($n=786$ fő) vérnyomása $11,8/6,6 \text{ Hgmm}$ -rel meghaladta azon fiatalok vérnyomását, akik testtömeg indexe 25 kg/m^2 alatti volt.

3. Hány serdülőnek volt szív ultrahang vizsgálata és hánynak volt transcranialis Doppler ultrahang vizsgálata? Hasonló a kérdés a nitrogén-monoxid és az endothelin-1 vonatkozásában.

Az ismételt eseti mérések alapján hypertóniásnak véleményezett 216 főből 131 fiatal jelent meg és 128 fő egyezett bele írásban (kiskorúak esetén a szülővel egyetemben) a további vizsgálatok elvégzésébe. A részletes kivizsgálás eredményeként 120 esetben primer, 8 esetben secundaer hypertóniát igazoltunk. Szív ultrahang vizsgálat és nitrogén-monoxid szint meghatározás 128 esetben történt, akik közül a 120 primer hypertóniás adatait dolgoztuk fel. Transcranialis Doppler vizsgálatot összesen 120 hypertóniás esetében tudtunk végezni, akik közül a 113 primer hypertóniás adatai szerepelnek a további elemzésben. Endothelin-1 szint meghatározásra csak korlátozottan nyílt lehetőség, ezért csak az ABPM-mel megerősített 73 hypertóniás közül végeztük 67 esetben.

A normotóniás kontrollcsoportból 59 főnél végeztünk szív ultrahangot és nitrogén monoxid szint meghatározást, transcranialis Doppler és endothelin-1 szint meghatározás 58 esetben történt.

4. Volt-e korrelációs számítás a vérnyomásértékek és a testsúly, a testtömeg, a testmagasság és az életkor között nemek szerint?

Az életkor és a vérnyomás között fiúk esetén igen laza összefüggést észleltünk, míg a lányok esetén nem volt korreláció. Nemek szerinti bontásban is találtunk kapcsolatot a systolés és a diastolés vérnyomás, illetve a testmagasság, a testtömeg és a BMI között. Valamennyi vizsgált paraméter esetén a fiúknál volt kifejezettebb a korreláció. A p érték mindkét nem vonatkozásában a testmagasság, a testtömeg és a BMI esetén is szignifikáns összefüggést jelzett.

A vérnyomás illetve az életkor, a testmagasság, a testtömeg és a BMI közötti korreláció vizsgálata fiúk esetén.

A vizsgált változó	Életkor	Testmagasság	Testtömeg	BMI
RR systolés	0,104	0,134	0,305	0,289
RR diastolés	0,086	0,099	0,227	0,215

A vérnyomás illetve az életkor, a testmagasság, a testtömeg és a BMI közötti korreláció vizsgálata lányok esetén.

A vizsgált változó	Életkor	Testmagasság	Testtömeg	BMI
RR systolés	-0,021	0,07	0,183	0,166
RR diastolés	0,019	0,056	0,224	0,219

5. Alacsony születési súlyú (<2500 gramm) serdülők esetén a systolés vérnyomás magasabb volt. Valódi koraszülöttek esetén (38. gestációs hétnél előbb születettek) volt-e ilyen számítás?

Ilyen számítást nem végeztünk. A kérdőív mindössze a születési súlyra vonatkozó kérdést tartalmazta, a gestációs időre nem.

6. Mi lett a 216 hypertóniás fiatalból annak a 86-nak a sorsa, aki nem jelent meg első értesítésre?

A fiatalokat írásban értesítettük, majd akik nem jelentkeztek, azoknak ismételt levelet küldtünk. A vérnyomásmérések és a további vizsgálatok között eltelt egy nyár: számos fiatal befejezte a középiskolát és más városban folytatta tanulmányait vagy munkáját. Tájékoztató levelünkben részletesen jeleztük, hogy milyen eltérést észleltünk és milyen vizsgálatokat tervezünk. Összesen 131 fiatal jelent meg, akik közül 128 egyezett bele (kiskorú esetén szülővel egyetemesen) a vizsgálatba, így 60%-ukat tudtuk részletesen kivizsgálásni.

7. A 3 hypertóniás leány esetében mi a bizonyítéka annak, hogy a hypertóniát az orális antikoncipiensek szedése okozta?

Mindhárom esetben a „terápia” az orális fogamzásgátló elhagyása volt és ezt követően 3 hónappal mind az eseti mérések, mind az ABPM normotóniát igazolt. Mivel egyikük sem volt túlsúlyos, 2 közülük sportolt, ezért egyéb kezelést, pld. további nem-gyógyszeres kezelést nem alkalmaztunk.

8. A hypertóniások szérum összkoleszterin és az LDL koleszterin értékei is szignifikánsan magasabbak voltak, mint a normotóniásoké. Ezek mutattak-e korrelációt a vérnyomással?

A 120 hypertóniás fiatal össz- és LDL-koleszterin szintje meghaladta a normotóniások hasonló értékeit, azonban fontos annak a hangsúlyozása, hogy valamennyi csoport esetén normális átlagos értékeket észleltünk ($4,3 \pm 0,8$ mmol/l vs $3,9 \pm 0,6$ mmol/l; illetve $2,4 \pm 0,7$ mmol/l vs. $2,1 \pm 0,5$ mmol/l). A hypertóniások systolés illetve diastolés vérnyomása és a vizsgált lipid paraméterek (össz-koleszterin, LDL-koleszterin, HDL-koleszterin, triglicerid) között szignifikáns korrelációt nem észleltünk.

9. A hypertonia feltételezett kezelése után a septum és a hátsó fal vastagsága mennyire javult?

Munkánk keresztmetszeti vizsgálat volt, az után követés nem szerepelt célkitűzéseink között, így ilyen irányú vizsgálatot nem végeztünk. Ugyanakkor fontos annak a hangsúlyozása, hogy az eseti mérések, vagy akár az ABPM alapján is hypertóniásnak véleményezett fiataloknál a nem-gyógyszeres kezelési formákat részesítettük előnyben. A nemzetközi és a hazai ajánlásnak megfelelően gyógyszeres kezelést csak extrém magas vérnyomásérték, célszerv-károsodások jelenléte, vagy panaszokat okozó konzekvensen emelkedett vérnyomásérték esetén indítottunk.

Irodalmi adatok elsősorban renin-angiotenzin-aldoszteron tengely gátlóinak alkalmazása esetén (ACE-gátló vagy angiotenzin receptor blokkoló) számolnak be kedvező hatásról: 3 illetve 6 hónapos terápiát követően már szignifikáns bal kamrai izomtömeg index csökkenés igazolható.

10. A hypertóniás fiúk egészségi állapotára szignifikánsan magasabb értéket kapott, mint a lányokéra. Hogy jöttek ki ezek a számok?

Valamennyi vizsgálatban részt vett fiatal egy adatlapot is kitöltött, melyen többek között az alábbi kérdés is szerepelt: Hogyan ítéled meg az egészségi állapotod? (Jelöld meg az egyenesen azt az

értéket, amelyik a legjobban jellemzi az egészségi állapotodat!) A vizuális analóg skálán a nagyon rossz = 0, nagyon jó = 10 volt. Valamennyi fiatal (n=10.194 fő) esetén a fiúk (n=5.163 fő) jobbnak ítélték meg egészségi állapotukat, mint a lányok (n=5.031 fő). Hasonló eredményt észleltünk a hypertóniás fiúk és a hypertóniás lányok önértékelése során is: $8,0 \pm 1,4$ vs. $7,3 \pm 1,6$ ($p < 0,001$). A különbség a két nem között mutatkozott, a hypertóniások nem szerinti bontása esetén hasonló eredményt észleltünk.

11. A hypertóniás fiúk szérum urea, kreatinin értékei szignifikánsan magasabb, a HDL koleszterin pedig alacsonyabb volt, mint a lányoké. Kérdésem, hogy mi volt a helyzet a normotóniás fiúk esetében? A 24. táblázat szerint a hypertóniás lányok számos laborértéke (glukóz, kreatinin, koleszterin, LDL-koleszterin) szignifikánsan magasabb volt, mint a normotóniásoké. A kérdésem ezzel kapcsolatban az, hogy volt-e hasonló eltérés a hypertóniás és a normotóniás fiúk között?

Fiúk esetén is összehasonlítottuk a hypertóniások és a normotóniások jellemző paramétereit, melyet a 25. táblázat részletez. A kérdéses paraméterek alakulása az alábbi volt:

A vizsgált változó	Normotonia	Hypertonia	p
Esetszám (n)	30	58	-
Glükóz (mmol/l)	$4,9 \pm 0,5$	$5,6 \pm 0,6$	<0,001
Urea (mmol/l)	$4,8 \pm 1,0$	$5,2 \pm 1,0$	0,08
Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	$79,5 \pm 7,6$	$94,0 \pm 11,9$	<0,001
Koleszterin (mmol/l)	$3,8 \pm 0,7$	$3,9 \pm 0,7$	0,26
LDL- koleszterin (mmol/l)	$2,1 \pm 0,6$	$2,2 \pm 0,7$	0,31
HDL- koleszterin (mmol/l)	$1,3 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,3$	0,49
Triglicerid (mmol/l)	$1,05 \pm 0,8$	$1,05 \pm 0,6$	0,7

Hasonlóan a lányokhoz, a hypertóniás serdülő fiúk éhomi vércukor illetve kreatinin szintje is magasabb volt, mint a normotóniás társaiké. A hypertóniás fiúk vér maradék nitrogén tartalma meghaladta ugyan a normotóniások értékét, de a különbség nem érte el a szignifikancia határát. A lipidértékek vonatkozásában (össz-koleszterin, LDL-koleszterin, HDL-koleszterin, triglicerid) a normotóniás és a hypertóniás fiúk között különbséget nem észleltünk. Hangsúlyozzuk, hogy valamennyi csoport átlagos értéke a normális tartományban volt.

A kontroll-csoportként vizsgált normotóniás fiúk és normotóniás lányok eredményeit összevetve az éhomi vércukor és szérum urea, kreatinin vonatkozásában észleltünk statisztikailag szignifikáns különbséget. A fiúk és a lányok lipid értékei nem különböztek.

A vizsgált változó	Fiú	Lány	p
Esetszám (n)	30	30	-
Glükóz (mmol/l)	4,9 ± 0,5	4,6 ± 0,5	0,02
Urea (mmol/l)	4,8 ± 1,0	3,8 ± 1,0	<0,001
Kreatinin (μmol/l)	79,5 ± 7,6	65,4 ± 5,8	<0,001
Triglicerid (mmol/l)	1,05 ± 0,8	0,8 ± 0,6	0,18
Koleszterin (mmol/l)	3,8 ± 0,7	4,0 ± 0,6	0,24
HDL- koleszterin (mmol/l)	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,3	1
LDL- koleszterin (mmol/l)	2,1 ± 0,6	2,1 ± 0,5	1

12. Amíg a 31. oldalon a 3. ábrában a szerző azt mondja, hogy 216 esetben volt igazolható a hipertonia, akik közül 128 beleegyezett a további vizsgálatba és hipertóniásnak bizonyult, a 69. oldalon azt olvashatjuk, hogy ABPM-mel 73 esetben nyert megerősítést az igazolt vagy manifest hipertonia. Az ellentmondás oka lehet, hogy az, hogy nem minden hipertóniás fiatalnál történt ABPM vizsgálat?

A nemzetközi ajánlásnak megfelelően ismételt eseti mérésekkel állítottuk fel a hipertonia diagnózisát. A 216 hipertóniás fiatalból megjelent és beleegyezett a további vizsgálatok elvégzésébe 128 fő, akik közül mindegyiknél 24-órás ABPM történt. További munkánkban a 120 primer hipertóniás fiatal ABPM eredményét elemeztük. Közülük 73 esetben (60,8%) az ABPM is egyértelmű hipertóniát igazolt, így a diagnózis megerősítésre került. Az eseti mérések alapján hipertóniás fiataloknál az ABPM 16,7%-ban határérték hipertóniát igazolt (határérték hipertóniás csoport), míg 22,5%-ban az ABPM normotóniát bizonyított (valódi fehérvérnyomás hipertóniás csoport). Ez utóbbi két csoportot együttesen – mivel az ABPM nem igazolta egyértelműen a magasvérnyomás-betegség jelenlétét – fehérvérnyomás hipertóniás csoportnak neveztük.

13. A fehérvérnyomás hipertóniások eredményei általában a manifest hipertóniások és a normotóniások között volt. Jelentheti ez azt, hogy a fehérvérnyomás hipertonia a valódi hipertonia kezdete?

Eredményeinkből, illetve az irodalom áttekintését követően olyan megállapítást, hogy a fehérvérnyomás hipertonia a valódi hipertonia kezdete, nem merek levonni. Tény, hogy a fehérvérnyomás hipertóniások évek, évtizedek múltával nagyobb arányban válnak hipertóniássá, mint azok, akiknek a megfigyelés kezdetén normális volt a vérnyomásuk. A fehérvérnyomás hipertonia pathomechanizmusában a szimpatikus túlsúly szerepe kiemelkedő jelentőséggel bír.

Az utóbbi évek, elsősorban felnőttkorban végzett vizsgálatainak eredményei azt jelzik, hogy az ún. maszkírozott hipertonia (normális rendelői és magas otthoni értékek) jelent igazán nagy rizikót mind a valódi hipertonia, mind a cardiovascularis végpontok szempontjából, de – hasonlóan eredményeinkhez – más vizsgálok is találtak eltéréseket a fehérvérnyomás hipertóniás felnőttek, vagy akár serdülők esetén. Összességében a fehérvérnyomás hipertonia már serdülőkorban is fokozott rizikót

jelent a felnőttkori manifeszt hypertonia szempontjából, ezért ezen fiatalok követése, gondozása és nem-gyógyszeres kezelése kiemelt jelentőséggel bír.

14. A 216 hypertóniásból és a nem hypertóniásokból hány százalék volt az obez illetve a túlsúlyos fiatal?

A teljes populációban a 10.194 fiatalból 786 esetben (7,7%) haladta meg a BMI a 25 kg/m²-t, akik közül 523 fiú (10,1%) és 263 lány (5,2%). Közülük 177 esetben (1,7%) a BMI 30 kg/m²-nél is magasabb volt (fiúk 2,4%-a, a lányok 1,1%-a).

A 216, eseti mérések alapján hypertóniás fiatal 25%-ában a BMI meghaladta a 25 kg/m²-t (fiúk 26,6%-a, lányok 23,2%-a), 5,7%-ban a 30 kg/m²-t. Az ABPM-mel is vizsgáltak közül a fehéreköpeny hypertóniások 14,9%-a, az igazolt hypertóniások 31,5%-a esetén volt a BMI 25 kg/m² felett.

15. Mennyi volt a renovascularis, a renoparenchymas továbbá az endokrin eredetű esetek száma?

A 15-18 éves életkorban a secundaer hypertonia formák gyakorisága megegyezik a felnőttkorban észlelt arányokkal. Saját munkánkban is hasonló eredményt észleltünk. Speciális endokrin esetet nem észleltünk.

A hypertonia aethiopathogenesise a debreceni 15-18 éves fiataloknál.

A hypertonia formája	Esetszám	%
Primer hypertonia	120	93,75
Secundaer hypertonia	8	6,25
Renoparenchymás eredet	3	2,34
Renovascularis eredet	2	1,57
Oralis anticoncipiens szedése	3	2,34

Végezetül még egyszer köszönöm Túri Sándor Professor Úrnak, hogy elvállalta doktori értekezésem bírálatát. Köszönöm, hogy alaposan áttekintette munkámat, köszönöm észrevételeit, kérdéseit. Köszönöm, hogy disszertációm elfogadásra javasolta és az MTA doktori fokozat odaítélését támogatta.



Debrecen, 2014. február 19.

Dr. Páll Dénes