

## Válasz Fekete Andrea Professzor Asszony kérdéseire

Nagyon köszönöm Professzor Asszony idejét és fáradságát, melyet akadémiai doktori munkám értékelésére fordított. Gyakorló gyermekgyógyászként külön köszönöm a gyakorlati élet számára is releváns kérdéseit.

A formai kritikáival teljes mértékben egyetérték. Az irodalmi hivatkozások és a disszertáció szerkezetét érintő megjegyzésére válaszolva, szerettem volna bemutatni az elmúlt, több mint 20 év gyermeknefrológia és hipertónia kutatásait az eredeti közlemények és irodalmi hivatkozások tükrében.

A feltett kérdésekre a bírálóban lévő sorrendjük alapján válaszok.

**1. Mi az oka, hogy az egyes vizsgálatokban eltérő volt a populáció, miért nem ugyanabban a több ezres betegszámú csoportban vizsgálták az obezitás, mint a hipertónia előfordulását, illetve miért kerültek bevonásra felnőtt végstádiumú vesebetegek az egyik vizsgálatba. Még ha a publikációkban így is szerepeltek, szerencsésebb lett volna a disszertációból kivonni, mert disztraktálja a képet és nem is diszkutált urémia szerepe mélységében.**

Az akadémiai doktori disszertációm az elmúlt több mint 20 év tudományos munkáját öleli fel. A gyermek- és serdülőkori elhízás és hipertónia kapcsolatának vizsgálata relatív alacsony betegszámmal, egy centrum beteganyagával kezdődött. Az első biokémiai és a vaszkuláris reaktivitás, valamint fogékonysági allél vizsgálatokat követően számos kérdés merült fel, melyre a választ csak a nagy esetszámú kohorszok elemzése adta meg. A vizsgálatok sokszor párhuzamosan zajlottak különböző populációkon (Fit-teszt, obezitás és hipertónia előfordulás). Valóban sokkal több információt hordozna egy Framingham vizsgálat mintájára tervezett vizsgálat, de erre nem volt lehetőségünk. A felnőtt urémiás betegekkel kapcsolatos kritikája teljesen jogos, csak az eredeti publikáció hitelessége miatt maradt a disszertációban, valóban kilóg a sorból.

**2. Mi történik a kiszűrt betegekkel, történik-e további szakellátásra irányítás, gondozásba vétel stb.**

Azoknál gyermekeknél és serdülőknél, akiknél a korra és nemre vonatkoztatott, 90 percentiliséknél magasabb szisztolés és/vagy diasztolés vérnyomást mértünk, a helyszínen 10 perces időközökkel megismételtük a mérést még kétszer. Ha a helyszínen történt 3-szori mérés kapcsán felmerült az emelkedett ( $95 > RR \geq 90$  percentilis) vagy magas ( $RR \geq 95$  percentilis) vérnyomás gyanúja, akkor javasoltuk, hogy az érintett páciens vérnyomását iskolaorvosa, háziorvosa ellenőrizze. Ha az iskolaorvos, háziorvos ismételt magasabb vérnyomást mért, a páciens magasvérnyomás-betegség irányában történő részletes kivizsgálás céljából gyermekkardiológiai/gyermeckephrológiai járóbeteg szakrendelésre irányította. Lehetőségek szerint minden ilyen esetben 24 órás vérnyomás monitorozás (ABPM) történt. Az ellátási protokollnak megfelelően vagy nem-farmakológiai és/vagy farmakológiai terápia került bevezetésre a kivizsgálást követően. A terápia megkezdését követően lehetőség szerint 1 és 6 hónappal újabb ABPM vizsgálatot végeztünk a terápiás hatás monitorizálására a gondozás

részeként. (National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics 2004;114 (Suppl 2): 555–576., Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics 2017; 140: e20171904, Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics 2017; 140: e20171904)

Tehát a kezdeti 3-szori vérnyomásmérés után magasnak gondolt 1594 főből végül 693 főt küldtek vissza a házi orvosok ABPM-re. Ezzel a „plusz körrel”, több mint felére csökkent a kezdetben betegnek gondolt esetek száma. Látható, hogy az otthoni környezet, a nyugodt körülmények és a már jól megismert vizsgáló személyzet és vizsgálati technika önmagában milyen jól megszűrte a populációt és segített abban, hogy kifejezetten indokolt esetben történjen meg a 24-órás vérnyomásmérés, mely bizonyos fokban kellemetlen a gyermeknek (nehezen alszanak, folyamatos odafigyelést igényel). Azoknál a betegeknél, ahol továbbra is fennállt a hipertónia gyanúja, ott 177 esetben volt emelkedett (25,54 %), és 353 főnek volt magasvérnyomása (50,9 %).

### **3. A dohányzás az obezitás és a hipertónia ismert független rizikófaktora. Bár gyermekekről van szó, de a serdülőkori populációban ez egy releváns kérdés lehet. Milyen gyakori volt a dohányzás előfordulása a betegekben.**

Vizsgálatainkban a dohányzás serdülőkori hatását nem vizsgáltuk, erre vonatkozó adataink nem állnak rendelkezésre. Professzor Asszony kérdése rendkívül aktuális, mert a KSH adatai alapján ([https://www.ksh.hu/docs/hun/xftp/idoszaki/elef/dohanyzas\\_2019/index.html](https://www.ksh.hu/docs/hun/xftp/idoszaki/elef/dohanyzas_2019/index.html)) a naponta dohányzó 15-17 éves fiúk aránya 8.8% populációban.

### **4. Több évet átfogó tanulmányban értékelték az obezitás előfordulását. Hogy látja, a mindennapos testnevelés bevezetése óta változott-e a betegség prevalenciája?**

A mindennapos testnevelés bevezetése 2012-ben történt meg Magyarországon. Saját 2015-2017-ben végzett vizsgálatunkban azt láttuk, hogy a 7-14 évesek között a túlsúly prevalenciája 5%-kal csökkent, a normál nőtt, az elhízott nem változott Antal és munkatársai (Ann Nutr Metab; 54: 171–176. 2009) 2005/2006-ban végzett vizsgálatához képest (38.oldal 13.ábra). Napjainkban a COVID pandémia prevalenciát módosító hatását is figyelembe kell vennünk az adatok értékelésénél. Tudományos igényességű publikáció az elmúlt években e témában nem jelent meg. Jelenleg a Fit-teszt hosszmetzeti statisztikai elemzése befejezés előtt áll, ennek ismeretében lehet a kérdésre átfogóbb választ adni.

**5. Az elhízás növeli 4.5-7-szeresére növeli az OSA valószínűségét, az pedig ismert rizikótényezője a későbbi kardiovaszkuláris morbiditás kialakulásának. Mit gondol erről, történt – e alvászvizsgálat az obese gyermekekben.**

Az alvászfüggő légzésszavarok egy spektrumbetegség, mely magában foglalja a rendszeres horkolást, a felső légúti rezisztencia szindrómát, az obstruktív hipoventillációt és az obstruktív alvási apnoe szindrómát (OSAS). Legenyhébb formája a habituális horkolás, a legsúlyosabb pedig az obstruktív alvási apnoe szindróma. Extrém obezitásban a parafaringeális izmok között felszaporodó zsírszövet nagyban rontja a garatfaltónusát is alvás közben, a felszaporodott viscerális zsírszövet pedig a rekeszt nyomja fel, ezzel rontva a légzés hatékonyságát. A mechanikai okok mellett az OSAS-ban kórélettani változásokat is igazoltak: kialakul a leptin rezisztencia, ami növeli a ghrelin szintjét, így fokozva az éhségérzetet, ami további rizikófaktora az obezitásnak. (Spruyt, K. J. *Pediatr.* 2010 156, 724–730). A fizikális vizsgálat után, a betegség gyanúja esetén a kivizsgálás „gold standard”-ja az éjszakai polyszomnográfia. Vizsgálatainkban ilyen adatgyűjtés nem történt. A klinikai gyakorlatban néhány súlyos szindrómával (Down szindróma, Prader Willi szindróma) társult elhízás esetén történt meg az OSAS diagnózisa. A gyermekkori alvászfüggő légzésszavarok diagnosztikus lehetőségei igen korlátozottak az obezitás előfordulásához viszonyítva.

**6. Egyre gyakoribb gyermekkorban is a metabolikus szindróma és a 2-es típusú diabétesz előfordulása. Történt- e vércukormérés az egyes vizsgálatokban? pl. a 4 táblázatban vérszírértékek szerepelnek, cukor nem (a 8-as táblázatban van vércukor, 4. 68 mmol/L) nem kóros, de szignifikánsan magasabb, mint a nem obese csoportok. Mit gondol a Jelölt, rizikócsoportnak tekinthető-e ez a populáció, indokoltnak tartja-e, az OGTT elvégzését?**

A gyermek- és serdülőkori elhízás növekedésével párhuzamosan a T2DM előfordulása a fiatalok körében is egyre gyakoribb. Ebben az életkorban a T2DM minimális tüneteket mutat. A gyermek/serdülőkori T2DM incidenciája 5–8/100000, a prevalenciája 20–36/100 000 között van. Ez alapján a T2DM az összes 18 év alatti cukorbeteg 10–15%-át teszi ki hazánkban. Diabetes mellitus gyermekkori ellátásának irányelve szerint kivizsgálás jön szóba túlsúlyos (BMI  $\geq$ 85% percentilis) és elhízott (BMI  $\geq$ 95 percentilis) fiatalok (serdülők) esetében, amennyiben az alábbi kockázati tényezők közül egy vagy több jelen van: anyai cukorbetegség vagy gesztációs diabetes a gyermekkel való terhesség során, a családban T2DM az első vagy másodfokú rokonságban, inzulinrezisztencia vagy azzal társuló állapot (acanthosis nigricans, hipertónia, dyslipidemia, policisztás ovárium szindróma, vagy kis születési súly). A magyar (Egészségügyi Közlöny, LXXI. évf. 7. szám (2021. április 30.) 596–676.) és a American Diabetes Association (ADA) irányelve a T2DM szűrésére teljes mértékben egybevág, melynek lényege a rizikócsoportok szűrése (OGTT), a teljes elhízott populáció helyett. Az OGTT az utóbbi időben elveszteni látszik a „gold standart” státuszát a nem teljes reprodukálhatósága miatt, helyette a HgbA1C szerepe erősödik.

**7. Nagyon érdekes a hipertónia megoszlása a nemek függvényében. Mind a túlsúlyos, mind az elhízott fiúk esetében szignifikánsan magasabb ( $p < 0,0001$ ) a magasvérnyomás**

**előfordulási gyakorisága a lányokéhoz képest.” Ez némileg ellentmond a felnőtt adatokkal (NHANES study, REGARDS, Framingham study), melyek szerint a hipertónia előfordulása régiótól és szocioökonómikus státuszról függetlenül magasabb obese nőkben, mint férfiakban. Mi lehet ennek az ellentmondásnak az oka?**

A felsorolt vizsgálatok (NHANES study, REGARDS, Framingham study) a felnőtt populációra vonatkoznak. Az a tény ismert, hogy a menopauza után a nők körében a hipertónia előfordulása meredeken nő. Az ellentmondás feloldása az említett vizsgálatok és a saját vizsgálataink között az életkorban keresendő, aminek háttérében a női nemi hormonok, elsősorban az ösztrogén áll. 50 éves kor alatt a hipertónia férfiakban gyakoribb és azt követően a különbség kiegyenlítődik. A doktori disszertációban összefoglalt vizsgálatok mindegyike a gyermek és serdülő populációt vizsgálta, így összehasonlításuk a fenti felnőtt és vegyes etnikumú vizsgálatok eredményivel nehezen magyarázható.

**8. A PWV elemzések és az irodalmi adatok értékelésekor külön kiemeli, hogy fontos, hogy a vizsgált betegek életkorának pontosan meg kell egyeznie a kontrollcsoportok életkorával a korrekt összehasonlíthatóság miatt. Ennek fényében, mint gondol arról, hogy az 56.o szignifikánsan különbözött az életkor az overweight és az obese csoportban, lehet-e ennek bármilyen szerepe?**

Az elsődleges statisztikai analízis alapján az életkor és a nemek eloszlása jelentősen eltért a különböző súlykategóriákban, továbbá erős szignifikáns korreláció volt megfigyelhető a testméretek, a hemodinamikai paraméterek és az AFP értékei között. A csoportosítás hibáinak torzító hatását elkerülendő „propensity score matching” "legközelebbi szomszéd" módszerével életkor, nem és SBP<sub>brach</sub> alapján a súlycsoportoknak megfelelően (N, OW, O) illesztettük a betegeket csoportokba. Az alapvető ötlet az, hogy a kezelt és a kontrollcsoportokat olyan módon illesztik össze, hogy azok hasonlóak legyenek bizonyos előzetes jellemzők alapján, csökkentve ezzel a torzításokat és növelve a két csoport közötti összehasonlítás megbízhatóságát. (52.oldal 22. ábra). Ezek alapján fenntartható az az állítás, hogy a megfelelően illesztett csoportokban, ahol ezáltal az egyéb módosító faktorok (életkor, nem, SBP<sub>brach</sub>) kizárásra kerültek, az elhízás ebben az életkorban (3-18 év) még nem fokozza az érfali (aorta) falmeresvséget. Az elhízás hatásának pontosabb megítélése miatt döntöttünk a propensity score rendszer mellett, pontosan a felvetett elmondás feloldása érdekében.

**9. A leptin és a leptin receptor szintje kor és nemfüggő módon változik. Kimutatták, hogy a leptin receptor szintje obesekben magasabb volt, illetve, hogy a ramipril kezelés nem befolyásolta a szintet egyik csoportban sem. Két kérdés ezzel kapcsolatban:**

- **Milyen volt a nemi megoszlás a leptin szintekben:**

Vizsgálatunkban nem elemeztük külön a leptin és a leptin receptor szintet a nemek szerint.

- **Van-e erre irodalmi vagy saját adatuk arról, hogy a különböző RAAS gátló kezelések eltérően hatnak a hipertónia kezelésében, ha obezitás jelen van, vagy nincs.**

A felnőttkori hipertónia kezelésben a RAAS gátló gyógyszerek széleskörben elterjedtek és számos RCT igazolta hatékonyságukat. A gyermekgyógyászati gyakorlatban azonban kevés összehasonlító vizsgálat zajlott, hiszen számos korszerű ACEI és ARB csak az elmúlt években kapott engedélyt 18 év alatti használatra. Néhány relatív kis esetszámú vizsgálat nem mutatott lényeges különbséget a vérnyomáscsökkentő hatásban az obezitás függvényében.

- **Mivel az ösztrogén emeli a leptin szintet és hipertóniában és endotél diszfunkcióban kimutatták, hogy a lepin receptor szintje aldosteron dependens módon emelkedik de csak lányokban (Huby et al. Hypertension 2016), ezért felmerül, hogy a mineralokortikoid antagonisták alkalmazandók és hatékonyabbak lányokban obezitással társult hipertóniában. Mit gondol erről?**

Professzor Asszony által citált publikáció állat kísérletes modell eredményeiről számol be. Az irodalomban két RCT ismert a mineralokortikoid receptor antagonistá (MRA) eplerenon gyermekgyógyászati alkalmazhatóságával kapcsolatban. Ennek eredménye alapján az FDA nem engedélyezte annak gyermekgyógyászati alkalmazását. A vizsgálatban eplerenon a placeboval szemben hatékonyabbnak bizonyult, de csak a legmagasabb alkalmazott dózisban, és vérnyomáscsökkentő hatása a ACEI-vel (enalapril, lisinopril) szemben alul maradt. Véleményem és jelenlegi ismereteim alapján MRA ebben az indikációban nem javasolható biztonsággal. (JS Li, J.Pediatrics 157, 2. szám, 2010. 282-287. Burrello J. Hypertension. 2018 Aug;72(2):306-313.)

#### **10. Hipertónia és polimorfizmusok összefüggésében kimutatták az ET1 gén G+5665T (Lys198Asn) polimorfizmus hipertóniára hajlamosító szerepét, a többivel nem találtak kapcsolatot. Vizsgálták-e, hogy egyes polimorfizmusok együtt állása esetén változik-e a rizikó (ha valakinek mondjuk eNOS és ACE I mutációja is van)**

A RAAS, az ET1 és a NOS génpolimorfizmusok együttes hatását nem vizsgáltuk. Ennek oka, hogy a vizsgált populáció mérete alapján ez statisztikailag nem volt értékelhető.

#### **11. Az MTHFR polimorfizmusról feltételezik, hogy szerepe van a felnőttkori hipertónia kialakulásában. Van-e erre vonatkozó saját vagy irodalmi adat gyermek ill. serdülőpopulációban, különös tekintettel az obezitás jelenlétére.**

Vizsgálati csoportokban csak a homocisztein szintet vizsgáltuk, amiben azonban nem volt különbség a hipertóniás (sovány, elhízott) és a kontroll csoport között (75. oldal 14. táblázat). A gyermek serdülőkori primer hipertónia nem tekinthető homogén betegségnek, SNP esetében tanácsosabb fogékonysági genotípusról beszélni. A témában kevés értékelhető publikáció jelent meg. A MTHFR rs1801133 (C677T) polimorfizmus széleskörben vizsgált, aminek nem a

betegség kialakulásban, hanem kardiovaszkuláris szövődmények előrejelzésében lehet szerepe serdülőkorban. Nagyobb kínai serdülő populáción végzett vizsgálat alapján a MTHFR rs1801133 polimorfizmus két másik génpolimorfizmussal együtt (CSK rs1378942, FGF5 rs16998073) mutatott pozitív korrelációt az obezitással, és a fizikai inaktivitással. Megjegyzendő azonban, hogy az ázsiai populációban a betegségek fogékonysági allélejei lényegesen eltérhetnek a kaukázusi populációban leírtaktól. Ezért a vizsgálat a mi szempontunkból számos kérdést vet fel. A Family vizsgálatban szignifikáns szülői hatást mutattak ki a CYP17A1 (rs11191548) és MTHFR (rs17367504) polimorfizmusok és a gyermek vérnyomása között, ami a betegségre való fogékonyság átvitelére utalhat. A gyermek- és serdülőkori elhízáshoz társult hipertónia nem homogén betegség, ahol annak kialakulásában genetikai, epigenetikai és környezeti faktorok egyaránt szerepet játszanak. (Pediatric Cardiology 2008 29, 136–141, Gene. 2018 30:679:320-327. PLoS ONE 2017 12 (10):e0186218.)

Támogató bírálatát ismételten megköszönve.

Szeged, 2024 április 30.

Tisztelettel:

Bereczki Csaba