

Tisztelt Főorvos Úr,

Nagyon köszönöm, hogy elvállalta dolgozatom bírálatát. Kiegészítő, magyarázó szavai számomra sok tanulsággal szolgáltak. Bírálatának vélemény részében megfogalmazott kritikáit messzemenően elfogadom. Közülük három pontra szeretnék röviden reagálni.

A Fit-teszt alkalmával kiszűrt gyermekek további adatait a dolgozat valóban nem tartalmazza. Ezek elemzése mind keresztmetszeti, mind pedig longitudinális módon jelenleg is folyik. Az értekezés megírásának idején az óvatosabb fogalmazás helyénvalóbb lett volna.

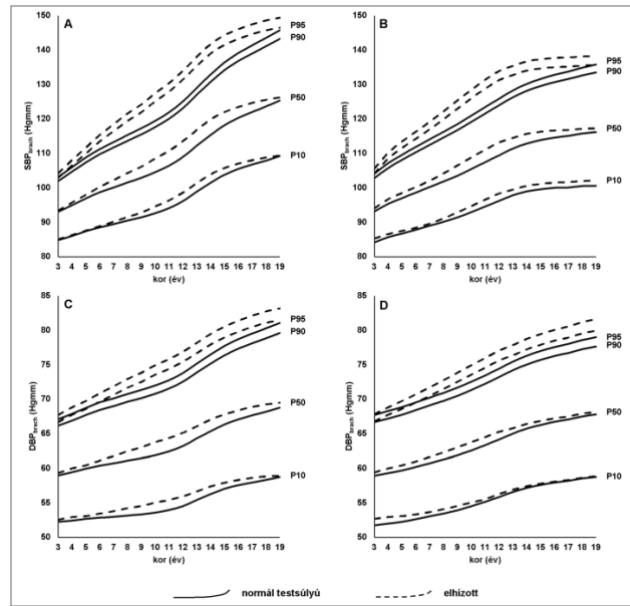
A RAAS polimorfizmusok és a fiatalkori hipertónia kapcsolatának vizsgálatával kapcsolatos megjegyzésével messzemenően egyetértek. A betegség nem homogén. Jelen tudásunk alapján az olyan gyakori betegségben, mint a hipertónia jobb lehet fogékonysági allélekről beszélni, betegséget okozó allélek helyett. Nem kétséges, hogy az elsődleges hipertóniához vezető változatos genetikai mechanizmusokat még meg kell határozni. A jövőben a gén-környezet kölcsönhatásokat, a több génterméket érintő útvonalakat, valamint az epigenetikai jelenségeket kell feltárni. Végző soron lehetnek olyan farmakogenetikai megközelítések, amelyek nyomán az egyénre szabott terápia ebben a betegségben is megvalósítható.

Az autoszomális recesszívnek gondolt Alport szindrómás család esetében a kritikával teljesen egyetértek. A genetikai vizsgálatok akkori fejlettségi szintjén, a kapcsoltsági vizsgálatoknak megvoltak a diagnosztikus korlátai.

Válaszaimat a kérdések sorrendjében adom meg.

1. Túlsúlyos és elhízott gyermekekben a szisztolés vérnyomást találták magasabbnak minden korcsoportban és mindkét nemben. Bíró tapasztalata szerint a diasztolés vérnyomásra ez az emelkedés obesitasban egyáltalán nem jellemző. Milyenek találták a diasztolés vérnyomást a túlsúlyos és az elhízott betegekben?

Jelenlegi vizsgálataink alapján (Hídvégi és munkatársai közlés alatt) a szisztolés vérnyomás dinamikus változása életkor függvényében eltérő a két nemben, fiúkban 3-11 éves kor között, míg lányokban 3-14 éves kor között látunk lineáris emelkedést. Ezt követően a két nemben eltérő a további változás, fiúkban meredek emelkedés kezdődik, míg lányokban növekedés mértéke lelassul. A normál testsúlyú és az elhízott gyermek és serdülők percentil görbéit elemezve látható, hogy a szisztolés és a diasztolés vérnyomás változása hasonló emelkedést mutat. Az is megfigyelhető, hogy az elhízottak diasztolés vérnyomása kevésbé tér el a normál súlyúak értékeitől, mint a szisztolés vérnyomás esetében. (1.ábra) Ennek további statisztikai elemzése folyamatban van.



1.ábra A normális testsúlyú és az elhízott populáció szisztolés és diasztolés vérnyomásának percentilis görbéi (Hídvégi és mtsai közlés alatt 2024).

Az ENIGMA vizsgálatban kimutatták, hogy fiatal felnőtteknél az izolált szisztolés hipertónia és az esszenciális hipertónia különböző hemodinamikai mechanizmusokból ered. Az izolált szisztolés hipertónia a stroke térfogat növekedéséből fakad, míg az esszenciális hipertónia háttérben álló fő hemodinamikai rendellenesség a perifériás vaszkuláris rezisztencia növekedése. (Hypertension 2005;46:221-226.)

2. Milyen arányban volt normális a vérnyomás az ambuláns vérnyomás-monitorizálás alapján azok között, akiknél a kezdeti, három egymást követő mérés alapján felmerült ennek lehetősége?

Az első, helyszíni szűrő vérnyomásmérést követően 1594 (18,5%) esetben javasoltuk az ismételt mérést a házi- és/vagy iskolaorvosok számára, ők 693 esetben (43,5%) küldték a pácienseket vérnyomás monitorozásra, közülük 177-nek (25,5%) volt emelkedett, míg 353-nak (50,9%) magas a vérnyomása az ABPM alapján. 23,6 % volt az ún. „fehérköpeny” hypertonia előfordulási gyakorisága vizsgálatunkban.

3. Az iskolában kötelezően elvégzendő Fit-tesztet a résztvevők 77,27%-a fejezte be. Az iskolások jelentős részének, negyedének a kiesése torzíthatja-e a normál tartomány felvételét? Nem lehettek a kiesők a rosszabbul teljesítők?

A résztvevők kifejezés valószínűleg félreérthető, mivel az a teljes vizsgálati populációra vonatkozik (összes diák az adott évfolyamban). A Fit-teszt vizsgálati protokollja alapján a futásteszt alól felmentésre kerültek azok a tanulók, akik egészségügyi okok miatt testnevelés alóli felmentést kaptak: súlyos kardiopulmonális, tüdő- vagy mozgásszervi rendellenességek, akut lázas betegség, magas (>99pc szisztolés és vagy diasztolés) vérnyomás. Azok a diákok sem teljesítették a tesztet, akik a teszt napján egyéb okból hiányoztak az iskolából. A panaszt

nem mutató hipertóniás (95-99pc), valamint asztma, diabetes mellitus, vagy egyéb krónikus és mozgásszervi betegség miatt gyógyszeres vagy egyéb kezeléssel egyensúlyban lévők részt vettek teszten. Ezek alapján a résztvevők 22,73% esett ki a vizsgálatból. Úgy gondolom, hogy a kiesők alapvetően nem befolyásolták a teszt értékelhetőségét és a vizsgálat célját.

4. Elképzelhetőnek tartja-e, hogy az aorta augmentációs index túlsúlyos betegekben való csökkenése az alacsony diasztolés nyomásból fakadó magas pulzusnyomás következménye?

A felvetés matematikailag releváns, de a gyakorlatban a diasztolés vérnyomás fiziológiailag független az augmentációs indextől. A centrális pulzusnyomást az elsődleges és a "visszaverődő", másodlagos pulzushullám amplitúdója közül mindig a magasabb amplitúdójú határozza meg. Az egészséges fiatal egyénben mindig a P1 az elsődleges hullám. Időskorban és/vagy súlyos érlemezés esetén, a korai hullámvisszaverődés miatt a szekunder hullám korábban „augmentálódik” a primer hullám leszálló szárán és a "torlódás" miatt a P2 lesz a magasabb. Következésképpen a PP is magasabb lesz. Normális PWV mellett, ha valaki nagyon izgatott, vagy egyéb ok miatt a perifériás vaszkuláris rezisztencia akutan megnő, az augmentációs index önmagában is emelkedhet és így megnőhet a pulzusnyomás is.

5. Hogyan magyarázható a RAAS variánsok és a gyermekkori végstádiumú veseelégtelenség közötti kapcsolat a gyermekkori veseelégtelenség heterogén etiológiájának ismeretében? Volt-e esetleg olyan gyakori alcsoport, például a vese hypo- vagy dysplasiája, mely magyarázza ezen rizikó-fokozódást?

A gyermek és serdülőkori végstádiumú veseelégtelen csoportban a betegek több mint 60%-ában a veseelégtelenség oka urológiai fejlődési rendellenesség (VURR) talaján kialakult krónikus pyelonephritis és súlyos vesehegesedés volt. Kevesebb mint 40 százalékban szerzett okok miatt romlott a veseműködés. A hivatkozott közlemény 2003-ban jelent meg. A jelenlegi diagnosztikus és terápiás irányelvek alapján ez a vizsgálati csoport ma már nem állna rendelkezésre. Munkacsoportunk korábbi 2002-ben megjelent közleményében (Haszon I. Pediatric Nephrology 2002 Dec;17(12):1027-31.) bemutattuk az ACE D genotípus negatív hatását a refluxhoz társuló hegesedés kialakulásában.

6. Túlsúlyos és elhízott *fiúk* között gyakoribbnak találták a hipertóniát. Genetikai és biológiai faktorokkal magyarázzák ezt (40. oldal, 2. bekezdés). Mit ért itt a genetikai faktorok alatt?

A Pubmed keresés az elmúlt 10 évben 173 témában releváns publikációt mutatott, ami a téma kifejezett aktualitását és forrongó voltát mutatja. A teljesség igénye nélkül a kérdésre az alábbi választ szeretném adni.

A témában megjelent ikervizsgálatoknak metaanalízisében az látható, hogy a genetikai tényezők minden életkorban erősen befolyásolták a testtömeg-index változását. A közös környezeti tényezők jelentős hatást mutatnak a gyermekkori közepén, de ez a hatás serdülőkorban eltűnik. Az örökbefogadási tanulmányok alátámasztották a családi környezet

szerepét a gyermekkori elhízásban, mivel összefüggéseket találtak az örökbefogadottak és az örökbefogadó szülők között. Az összefüggés azonban lényegesen erősebb volt ha a biológiai szülők és utódaik közötti fenotípust elemezték, ami tovább erősíti a genetikai tényezők fontosságát. (J. Stunkard, N Engl J Med 314:193-198 (1986))

A másik, a téma szempontjából releváns nemi különbség a mitokondriális öröklődés. Ez a szelekció túlélési előnyt biztosíthat azáltal, hogy biztosítja a legalkalmasabb mitokondriumok átvitelét, ezáltal csökkentve az öröklődő anyagcsere-rendellenességek kockázatát. Valójában a női mitokondriumok jobb minőségűek és nagyobb funkcionális kapacitással rendelkeznek, mint a férfiaké. A nők mitokondriális funkciója az anyagcseréhez igazodik. A női mitokondriumok nagyobb légzési oxidatív kapacitással, biogenezissel, kalciumkezelő képességgel, oxidatív stresszel szembeni ellenállással és alacsonyabb mitokondriális DNS károsodással rendelkeznek, mint a férfiak esetében. GWAS vizsgálatok kimutatták az erős nemi dimorfizmust a fehér zsírszövet eloszlási genetikai szabályozásában. Tekintettel a nemi hormonok szerepére a fehér zsírszövet eloszlásában, lehetséges, hogy az ösztrogének vagy androgének kölcsönhatásba lépnek a transzkripciós faktorokkal, hogy szabályozzák a gének aktivitását. (Mauvais-Jarvis, F. Nat Rev Nephrol 20, 56–69 (2024)).

7. A fiatalkori elsődleges magasvérnyomás-betegség fiúknál gyakoribb voltát azzal magyarázza, hogy a „fiúk nagyobb testmagasságot, testsúlyt érnek el a serdülés alatt, mint a lányok.” A vérnyomás-határértékeket azonban szintén magasabb és nagyobb testsúlyú fiúkhoz viszonyítjuk, ami ezt a különbséget ki kellene küszöbölje. Hogyan lehet magyarázni a fiúk gyakoribb érintettségét?

A gyermek- és serdülőkori elsődleges magasvérnyomás betegség véleményem szerint nem homogén betegség. Számos tényező befolyásolhatja annak kialakulását. A hagyományosnak tartott rizikó faktorok mellett, mint például a családi kórtörténet, a testmozgás és az étrend, a számos egyéb tényező közül a testalkat, testsúly és a testmagasság, valamint a növekedés üteme és a serdülés foka egyaránt fontos tényezője lehet hipertónia kialakulásának. A serdülés számos tényező által befolyásolt összetett fejlődési folyamat, amelyet kifinomult szabályozó hálózatok irányítanak. A serdülés sebessége genetikailag meghatározott, azonban egyéni variabilitást mutat. A legújabb epidemiológiai adatok arra utalnak, hogy a pubertás kezdete az emberben előbbre tevődött, amelyet még nem teljesen ismert mechanizmusok irányítanak. A pubertás során számos alapvető hormonális változás következik be, amelyek hatással vannak kardiovaszkuláris rendszer kontrolljára. A serdüléskor a vérnyomás emelkedik, ami jelentős nemi különbséget mutat. Fiúkban a vérnyomás emelkedés jóval hangsúlyosabb. Ismereteink szerint ezért a nemi különbségért elsősorban ösztrogén tehető felelőssé.

A 2000-es évek eleje óta ismert az tény, hogy az ösztrogén képes szabályozni az értónust endotél függő és független mechanizmusokon keresztül. Az ösztrogén befolyásolja a kalcium beáramlását a vaszkuláris simaizomba, elősegítve a vazodilatációt, stimulálja a kalcium-aktivált káliumcsatornák megnyitását a nitrogén-monoxid és a ciklikus GMP-függő útvonalakon. Az értónusra gyakorolt akut hatások mellett az ösztrogén tartós hatással is bír az értónus szabályozásában az endoteliális nitrogén-oxid-szintáz (eNOS) fokozott expressziója révén. A

volumenszabályzásban játszott szerepe is ismert, csökkenti a plazma renin koncentrációját és az angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) aktivitását, következésképpen csökkenti a plazma térfogatát. Ezek a kedvező hatások a serdülő fiúkban nem jönnek létre.

A másik meghatározó tényező a felzárkózó növekedés lehet, melynek mintázata jól és pozitívan korrelál a gyermek- és serdülőkori hipertónia kialakulásával. A testtömeg index változása a felzárkózó növekedés típusának jelenleg használt markere. Fiúk esetében a kóros felzárkózó növekedés és a magasvérnyomás közötti kóros kapcsolat már ismert. (Chen M. J Clin Hypertens 23(12):2053-2064 (2021))

Ismételten megköszönve bírálatát, válaszaim elfogadásában bízva,

Szeged. 2024 április 28.

Tisztelettel:

Dr. Bereczki Csaba