

Kardiovaszkuláris szövődmények krónikus vesebetegségben

Ph.D. tézisek

Dr. Késői István

Klinikai doktori iskola vezetője:

Prof. Dr. Komoly Sámuel

Programvezető:

Prof. Dr. Wittmann István

Témavezető:

Prof. Dr. Nagy Judit és Dr. Kovács Tibor

PTE ÁOK II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrologiai Centrum

Pécs

2012.

1 Bevezetés, alapfogalmak

A krónikus vesebetegségben (chronic kidney disease, CKD) szenvedő egyének gyakori és korai halálozásának az oka elsősorban nem a veseelégtelenség, hanem a betegség lefolyása során kialakuló kardiovaszkuláris megbetegedések. Jól ismert a krónikus vesebetegek extrém fokú kardiovaszkuláris rizikója. CKD-ban szenvedő betegek több mint 50 %-a szív és érrendszeri betegségben hal meg, még a dialízis megkezdését megelőzően. Vizsgálatainkat a krónikus vesebetegségekben megjelenő kardiovaszkuláris elváltozásokra fókuszáltuk. A veseműködés romlásával létrejövő változások egyrészt érfalkárosodást hoznak létre, fokozván a vaszkuláris kalcifikációt, másrészt a miokardium funkcióját is rontják: növelik az aritmiahajlamot, továbbá a bal kamra szisztolés és diasztolés diszfunkciójához vezetnek. A CKD-ban szenvedő betegekben 10-20-szor nagyobb a kardiális halálozás kockázata, mint a korban és nemben illesztett nem vesebeteg kontroll személyek csoportjában. A tradicionális rizikófaktorok (hipertónia, diabétesz, lipidanyagcsere-zavar, elhízás, életkor) mellett a kardiovaszkuláris szövődmények kialakulásában olyan új nem-tradicionális rizikótényezők is szerepet játszhatnak, melyek nagy részét szubklinikai célszervkárosodásként is definiálhatjuk, mint pl. az artériás érfalmerevség fokozódását, a vegetatív idegrendszer autonóm diszfunkcióját, a bal kamra hipertrófiáját, az arteria carotis intima-média vastagságának fokozódását, a mikroalbuminuriát, sőt magát a krónikus vesebetegséget is.

1.1 Az artériás érfalmerevség

Az artériás érrendszernek kettős – egymással összefüggő – funkciója van: (i) megfelelő vérmenyiséget továbbít csőhálózatán keresztül a szívtől egészen a perifériás szövetekig és (ii) a szív intermittáló pumpálását, valamint a vérnyomás következményes oszcillációját csillapítva egyfajta tároló funkciót is ellát rugalmas falrendszere segítségével. Amennyiben eme érfalrendszer rigiditása fokozódik, a véráramlás egyre inkább a szisztolé időtartamára korlátozódik, a diasztolés vérnyomás és véráramlás lecsökken, a pulzusnyomás megnő. Mindezzel a rendszer hatékonysága lecsökken, a bal kamrára jóval nagyobb megterhelés hárul. A fokozott érfali merevség létrejöttében kétfajta vaszkuláris elváltozásnak együttesen van szerepe:

(i) Ateroszklerózis

Klasszikus formája az ateromatózis plakk. Kialakulásában az oxidált LDL-koleszterinnel szembeni gyulladásos folyamat játszik kulcsszerepet. A folyamat subendotéliális, lokális artériás érszűkület, ill. elzáródás kialakulásához vezethet, mindez a célszerv iszkémiáját idézheti elő.

(ii) Arterioszklerózis

A folyamat a lumen szűkületével nem, csak az érfal megvastagodásával jár együtt, érinti az intimát és a mediát egyaránt, és az életkor előrehaladtával az elváltozás fokozódik. A stiffness fokozódásával a mediában az elasztikus rostok dezorganizálódnak, fibrotikus elemek és mészes

lerakódása figyelhető meg. Mindezek következtében az artéria szélkazan funkciója károsodást szenved.

1.1.1 Az artériás érfalmerevséget jellemző főbb paraméterek

Az artériás érfalmerevség (stiffness) mérésére a hétköznapi gyakorlatban két paramétert határoznak meg a leggyakrabban: a pulzushullám terjedési sebességét (pulse wave velocity, PWV) valamint a pulzus kontúr analízisből származó augmentációs indexet (AIx).

A PWV értéke általában 5-15 m/s között változik, a nagyobb értékek fokozott artériás érfalmerevséget tükröznek. A pulzus nyomáshulláma végighaladva az artériás rendszeren bizonyos érelágazódásokról (mint pl. az aorta bifurkációjáról) visszaverődik, és a pulzushullám formáját az előremenő és ezen visszaverődő hullám együttesen alakítja ki, az eredeti pulzushullám amplitudóját módosítva, augmentálva, felerősítve. Ennek mértékét az augmentációs index-szel (AIx) jellemezhetjük: $AIx (\%) = (P2 - P1) / PP \times 100$, ahol P1 az előremenő, P2 a visszaverődő pulzushullám amplitudóját, azaz vérnyomását jelzi, PP pedig a pulzusnyomást. Kellően rugalmas aortában a pulzushullám relatíve lassabb terjedése miatt a visszaverődő hullám az előremenő hullám leszálló szárára rakódik rá. Mindezzel segít az aorta optimális vérnyomásának fenntartásában, megfelelő vérellátást biztosítva a koszorúereknek, melyek dominálón a diasztolében telődnek. Gyors pulzushullám terjedésnél a hamar visszatérő hullám ráakódva az előremenőre annak amplitudóját növeli, a csökkenő diasztolés hullám azonban kedvezőtlen a koronáriák számára.

1.2 Új nem-tradicionális rizikófaktor: Az autonóm idegrendszer elváltozásai

Az autonóm idegrendszer a szimpatikus és paraszimpatikus hatások kellő egyensúlya révén szabályozza a szív optimális működését. A szimpatikus tónus fokozódása befolyásolja a szív elektrofiziológiai paramétereit, összességben aritmiára hajlamosít, és fokozza a kardiovaszkuláris mortalitást hipertóniában, koszorúérbetegségben és szívelégtelenségben. Újabb vizsgálatok krónikus vesebetegségben is fokozott szimpatikus aktivitásról számoltak be. Néhány gyakran használt, az autonóm idegrendszer állapotát leíró marker a szívfrekvencia, a szívfrekvencia-variabilitás, a baroreflex-szenzitivitás, valamint a **szívfrekvencia-visszatérés**: Ez utóbbi az ergometria során a terhelés csúcsától kezdve a pihenő, ún. „cool-down” periódus első (néhány) percében észlelt frekvenciacsökkenés mértéke, mely szintén a szimpatiko-vagális egyensúly állapotától függ. Csökkent volta ugyancsak fatális kardiovaszkuláris események előrejelzője lehet.

1.3 Krónikus vesebetegség és a kardiovaszkuláris rizikófaktorok kapcsolata

1.3.1 Krónikus vesebetegség és artériás érfalmerevség

Epidemiológiai hosszmetzeti vizsgálatok igazolták diabéteszes, hipertóniás, ill. az átlagpopulációban a fokozott artériás érfalmerevség prediktív értékét a kardiovaszkuláris kimenetelre. Az artériás stiffness és a kardiovaszkuláris szövödmények összefüggését azonban jórészt végstádiumú veseelégtelenségben vizsgálták.

1.3.2 Krónikus vesebetegség és a szívfrekvencia-visszatérés

Az ergometria során a terhelést követő szívfrekvencia-visszatérés (heart rate recovery, HRR) előrejelzője lehet a kardiovaszkuláris eseményeknek. Korábbi vizsgálatok a HRR beszűkült voltát az összhalálozás és a hirtelen halál független markerének találták koronáriabetegségben, szívelégtelenségben, bal kamrai diszfunkció fennálltakor és koronária bypass (CABG) műtét után. A HRR-nek a vesefunkcióval való kapcsolatát idült vesebetegségben eddig még nem vizsgálták.

1.4 Vizsgált vesebetegség típusok

Vizsgálataink tárgyául két homogén, de eredetét nézve eltérő vesebetegség típust választottunk: egy immun-patogenezisű idült vesebetegséget, az IgA-nefropátiát és egy nem immun-patogenezisű vesebajt, a policisztás vesebetegséget. Választásunkat magyarázza az a tény, hogy mindkettőnek gyakori az előfordulása a populációban. További szándékunk volt a különböző patogenezis esetleges befolyásoló szerepét vizsgálni egy kardiovaszkuláris szövödményre, az artériás érfalmerevségre.

1.4.1 IgA-nefropátia

Az IgA-nefropátia (IgAN) a leggyakoribb primer glomerulonefritisz forma. Tipikusan a fiatal felnőttkorban derül rá fény, és bár kimenetele gyakran benignus, mintegy 40 %-ban 20 év leforgása alatt végstádiumú veseelégtelenséghez vezet. Mivel a betegség általában lassan progrediál, fontosnak tűnik a betegség kialakulását és progresszióját meghatározó faktorok minél pontosabb megismerése, és ennek alapján a terápiás és prevenciós stratégiák kidolgozása.

1.4.2 Policisztás vesebetegség

A policisztás vesebetegség (polycystic kidney disease, PKD) a leggyakoribb öröklődő vesebetegség, előfordulása a populációban 1-2,5 %-re tehető. A betegség az esetek többségében autoszomális domináns öröklésmentet mutat: a polycystin 1 (PC1) és polycystin 2 (PC2) gén mutációja tehető felelőssé. A kórlefolyás során a vesék cisztás degenerációja eredményeképpen a vesefunkció fokozatosan beszűkül, és általában végstádiumú veseelégtelenség alakul ki. A betegség gyakran szövődik kardiovaszkuláris manifesztációkkal: artériás aneurizma a legjellemzőbb forma. Igen gyakori a hipertónia, a bal

kamra hipertrófia és a szívbillentyű elváltozás. A betegek túlnyomó többsége kardiovaszkuláris okból hal meg.

2 Célkitűzések

- ♦ Az artériás stiffness felmérése egy homogén etiológiájú vesebeteg-csoportban: IgAN-ban, és összefüggés keresése egyrészt a vesefunkcióval, másrészt a kardiovaszkuláris rizikófaktorokkal, különösen a metabolikus tényezőkkel.
- ♦ Az artériás stiffness vizsgálata és összehasonlítása két homogén etiológiájú vesebeteg-csoportban: IgAN-ban és PKD-ben.
- ♦ A HRR felmérése IgAN-ban és összefüggés keresése a vesefunkcióval és rizikófaktorokkal.

3 Vizsgálataink

3.1 Artériás érfalmerevség vizsgálata krónikus vesebetegségekben

3.1.1 Artériás érfalmerevség vizsgálata IgA-nefropátiában. A metabolikus tényezők szerepe

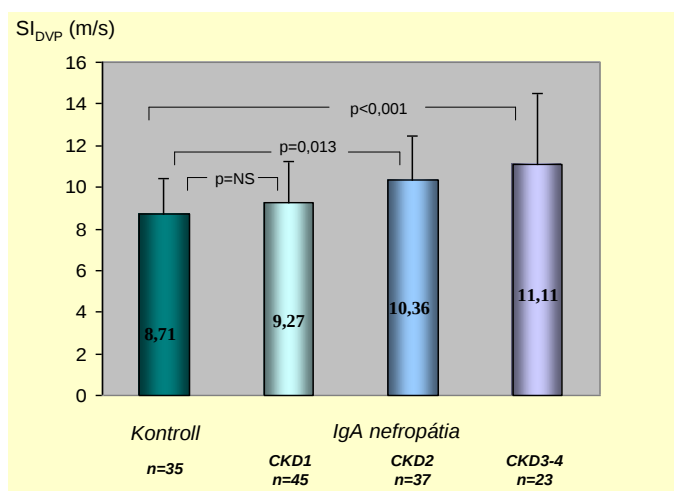
105 végstádiumú veseelégtelenségben még nem szenvedő IgA nephropathiás beteget vizsgáltunk (68 férfi, 37 nő, átlagéletkor: 45 ± 11 év). Értékeltek a tradicionális kardiovaszkuláris rizikófaktorokat (kor, nem, dohányzás, hipertónia, diabétesz, diszlipidémia, obesitas). Kiemelt figyelmet szenteltünk a metabolikus paramétereknek. Valamennyi beteg esetében 24 órás ambuláns vérnyomás monitorozás (ambulatory blood pressure monitoring, ABPM) vizsgálat történt. A metabolikus szindrómát a WHO ajánlás kritériumait figyelembe véve definiáltuk. A vérvételek éhgyomorral, reggel 7 és 9 óra között történtek, legalább 12 órás éhezést követően. A szérum kreatinin meghatározása módosított Jaffe-módszerrel történt. A vesefunkciót a becsült glomeruláris filtrációs rátával (eGFR) jellemeztük, (értékét ml/min/1,73m²-ben adtuk meg, meghatározása a Cockcroft-Gault formula alapján történt. A kontroll csoportot 35 vesebetegségben nem szenvedő normális vesefunkciójú személy képezte. A vesebetegeket a vonatkozó ajánlásokat figyelembe véve vesefunkciójuk alapján három csoportra osztottuk: 1. csoport: (eGFR ≥ 90 ml/min, krónikus vesebetegség - CKD1 stádium, n=45); 2. csoport: (eGFR 60-89 ml/min, CKD2 stádium, n=37); 3. csoport: (eGFR 15-59 ml/min, CKD3-4 stádium, n=23). Végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegeket (eGFR<15 ml/min), ill. vesepótló kezelésben részesülőket nem vontunk bele a vizsgálatba.

Az artériás érfalmerevség vizsgálatát fotopletizmográfias technika alkalmazásával a Pulse Trace system segítségével végeztük (Micro Medical, Gillingham, Kent, UK). A vizsgálat során a domináns kéz mutatóujjára elhelyezett infravörös egység az ujj artériájának volumenváltozását az ún. digitális pulzusvolumen (digital volume pulse, DVP) érzékeli, melynek alapján történik a stiffness index (SI_{DVP}) meghatározása.

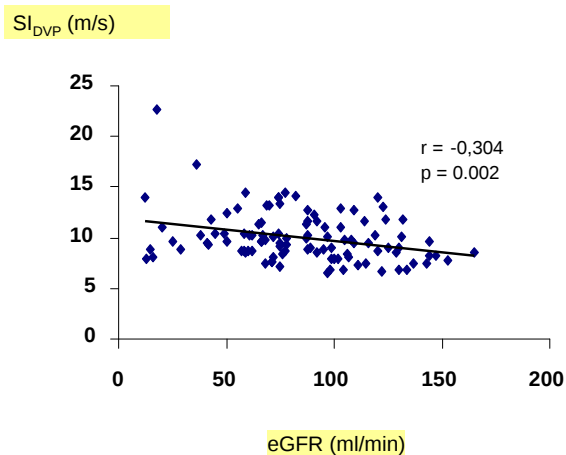
A DVP egy szív cikluson belül két egymástól elkülöníthető hullámot tartalmaz: egy korai szisztolésat, mely a bal kamra ejekciójakor keletkező nyomáshullám következtében érzékelhető az ujj artériájában, melyet egy második csúcs követ, ennek okozója a perifériásabb szakaszon, leginkább az aorta bifurkációjától visszaverődő hullám. A testmagasságot az előremenő és visszaverődő pulzushullámok csúcsainak időkülönbségéhez viszonyítva kapjuk a stiffness indexet: $SI_{DVP} \text{ (m/s)} = \text{testmagasság} / \Delta t$. A magasabb SI_{DVP} értékek fokozódó érfalmerevséget jeleznek. A vizsgálatok azonos napszakban, délelőtti órán (9-12 óra között) történtek. Megfelelő kalibrálást követően ülő testhelyzetben végeztük a méréseket. A készülék 30 másodpercen keresztül felvett pulzushullámokat átlagolt. Öt mérést végeztünk, a szélső értékek kiesését követően a maradék hármat átlagoltuk, az SI_{DVP} értékét m/s-ban adtuk meg.

3.1.1.1 Eredmények

A stiffness indexek tekintetében szignifikáns különbség mutatkozott a nem vesebeteg kontroll és a CKD3-4 IgAN betegek között (8,71 m/s vs. 11,11 m/s; $p < 0,001$), valamint a kontroll és a CKD2 csoport között (8,71 m/s vs. 10,36 m/s; $p = 0,013$). A különbség a kontroll csoport és a CKD3-4 csoport között az életkorra történt korrigálást követően is szignifikáns maradt ($p = 0,026$). Nem volt statisztikailag értékelhető különbség ugyanakkor a kontroll és a normális veseműködésű CKD1 csoport között (8,71 m/s vs. 9,27 m/s, $p = \text{NS}$, **1. ábra**). A 105 vesebeteg esetében elvégzett korrelációanalízis életkorra illesztve is szignifikáns negatív összefüggést igazolt az eGFR és az SI_{DVP} között: $r = -0,304$; $p = 0,002$; **2. ábra**).



1. ábra. Az SI_{DVP} a kontroll és a különböző vesefunkciójú vesebeteg csoportokban



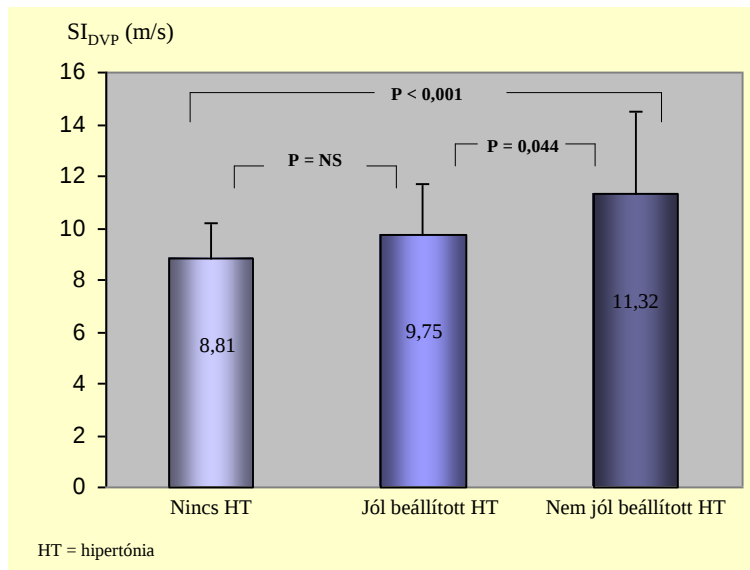
2. ábra. Az SI_{DVP} és a vesefunkció közötti korreláció a 105 IgAN betegen (életkorra illesztve)

Komplett MetS a 105 vesebetegből 29-nél volt megállapítható (28%). A MetS betegek átlagos stiffness indexe (10,65 m/s) magasabb volt, mint a nem MetS személyeké (9,83 m/s), de a különbség nem volt szignifikáns ($p = 0,331$). A főbb metabolikus paraméterek (hipertónia, CH anyagcserezavar, diszlipidémia, obezitás) közül legalább kettővel rendelkező betegekben az SI_{DVP} értéke szignifikánsan magasabb volt, mint azokban, akiknek nem, vagy csak egy metabolikus elváltozásuk volt (10,43 m/s, vs. 9,12 m/s; $p = 0,006$).

A hipertónia, valamint a diszlipidémia szignifikáns kapcsolatot mutattak az SI_{DVP} -vel, a CH anyagcserezavar, valamint az obezitás önmagában nem.

Összesen 11 olyan faktort vizsgáltunk univariációs modellel, melyek összefüggésben állhatnak az érfalmerevséggel (nem, életkor, dohányzás, hipertónia, CH anyagcserezavar, szívfrekvencia, diszlipidémia, BMI, eGFR, szérum hemoglobin szint, proteinuria). A stiffness index értékét szignifikánsan befolyásoló változók voltak: a beteg életkora, hipertónia, a eGFR, és a diszlipidémia. Multivariancia-analízissel az SI_{DVP} értékét függetlenül meghatározó paraméternek a beteg életkora, valamint a hipertónia bizonyult.

A teljes vizsgált populációban a pácienseket felosztottuk nem hipertóniásokra, jól kezelt hipertóniásokra (RR átlag az ABPM-en $\leq 130/80$ Hgmm) és nem jól kezelt hipertóniásokra (RR átlag $> 130/80$ Hgmm). A nem jól kezelt csoport stiffness indexe (11,32 m/s) szignifikánsan magasabb volt, mint a normotenziósaké (8,81 m/s, $p = 0,001$), ill. a jól beállított hipertóniásoké (9,75 m/s, $p = 0,044$, 3. ábra)



3. ábra. Az SI_{DVP} az aktuális vérnyomásbeállítás függvényében

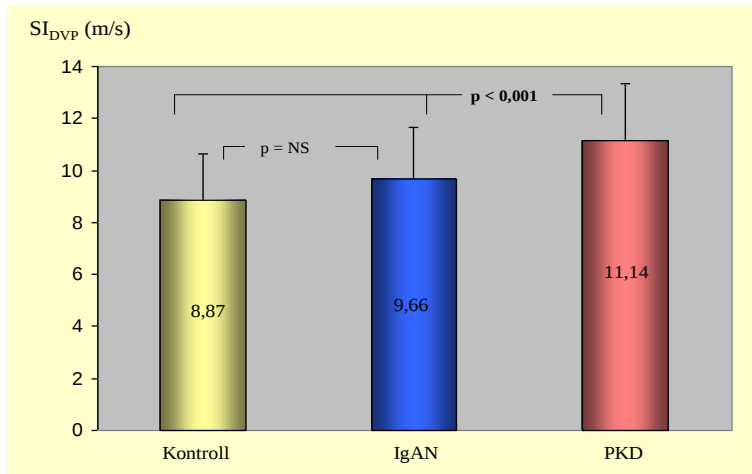
3.1.2 Az artériás érfalmerevség összehasonlítása homogén vesebeteg csoportokban: policisztás vesebetegségben és IgA nefropátiában

3.1.2.1 Beteganyag és módszer

Keresztmetszeti vizsgálatunkba 120 krónikus, CKD1-4 stádiumú vesebeteget vontunk be: 60 IgAN-ban és 60 PKD-ben szenvedő beteget. A két vesebeteg csoport adatait 50 kontroll személyével hasonlítottuk össze. Az artériás érfalmerevség vizsgálatát a korábban említett Pulse Trace system segítségével végeztük

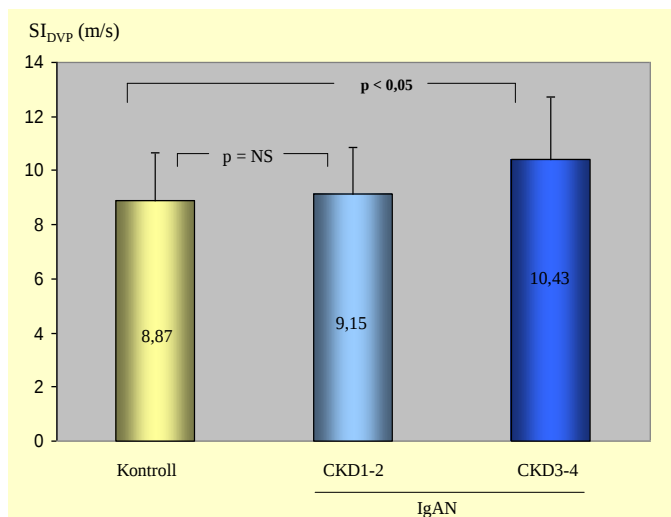
3.1.2.2 Eredmények

Az SI_{DVP} magasabb volt a teljes vesebeteg populációban (IgAN+PKD, n=120), mint a kontroll csoportban (10,39 m/s vs. 8,87 m/s, $p = 0,008$). A két vesebeteg csoportot szétválasztva a PKD-ban szenvedő betegek SI_{DVP} értéke (11,14 m/s) szignifikánsan magasabb volt, mint az IgAN-ban szenvedőké (9,66 m/s), ill. a kontroll csoporté (8,87 m/s), $p < 0,001$ mindkét relációban, ugyanakkor az IgAN és kontroll csoport SI_{DVP} értéke nem különbözött egymástól statisztikailag (4. ábra). Mivel az IgAN és PKD csoportokban a nemek aránya eltérő volt, megvizsgáltuk a férfiak és nők SI_{DVP} értékét a két csoportban, azonban az nem tért el egymástól sem az PKD-ban (11,19 m/s vs. 11,11 m/s), sem az IgAN-ban (9,57 m/s vs. 9,80 m/s) szenvedők esetében ($P = NS$ mindkét relációban).



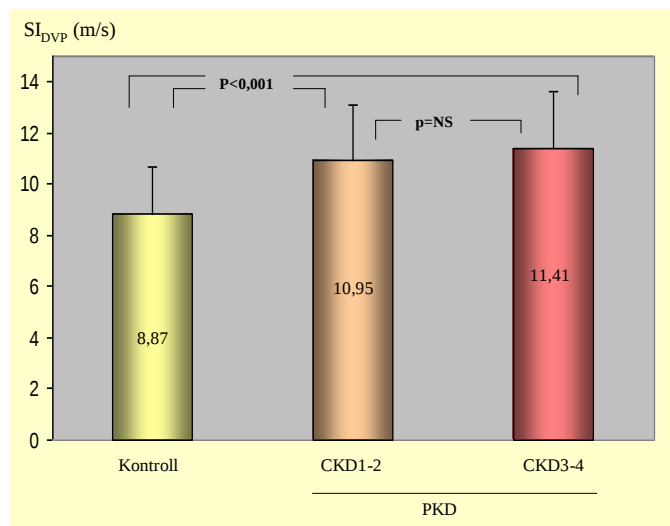
4. ábra. Az SI_{DVP} a kontroll csoportban, az IgAN, ill. a PKD csoportban

A két vesebeteg csoport eGFR értéke nem különbözött. A vesefunkció súlyossága szerint alcsoportokat képezve mind a PKD, mind az IgAN csoportokban 24-24 főnek volt idült veseelégtelensége (CKD3-4 alcsoport), 36-36 fő pedig a CKD1-2 alcsoportba volt sorolható. Az IgAN-ban szenvedők közül a CKD3-4 stádiumúak SI_{DVP} értéke szignifikánsan magasabb volt, mint a kontrolloké (10,43 m/s vs. 8,87 m/s, $p < 0,05$), míg a CKD1-2 stádiumban az SI_{DVP} nem különbözött a kontrollokétól (9,15 m/s vs. 8,87 m/s, $p = \text{NS}$). IgAN-ban a CKD1-2 és CKD3-4 alcsoport stiffnessse nem különbözött statisztikailag.



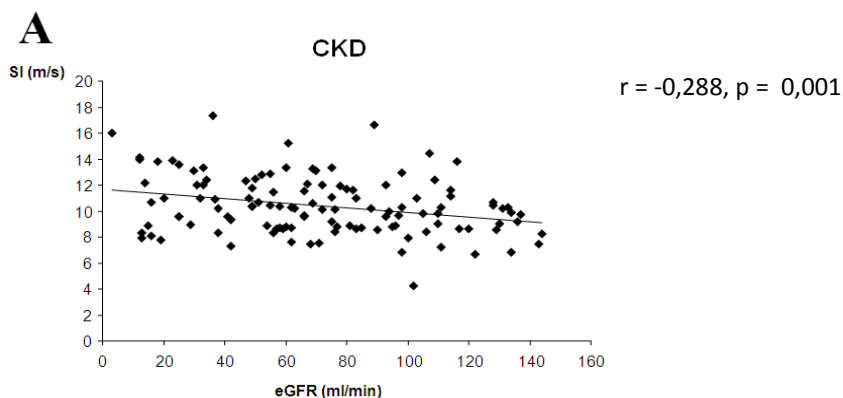
5. ábra. Az IgAN betegeket két csoportra osztva a CKD1-2 és a CKD3-4 csoport, valamint a kontroll csoport SI_{DVP} értékei összehasonlítva

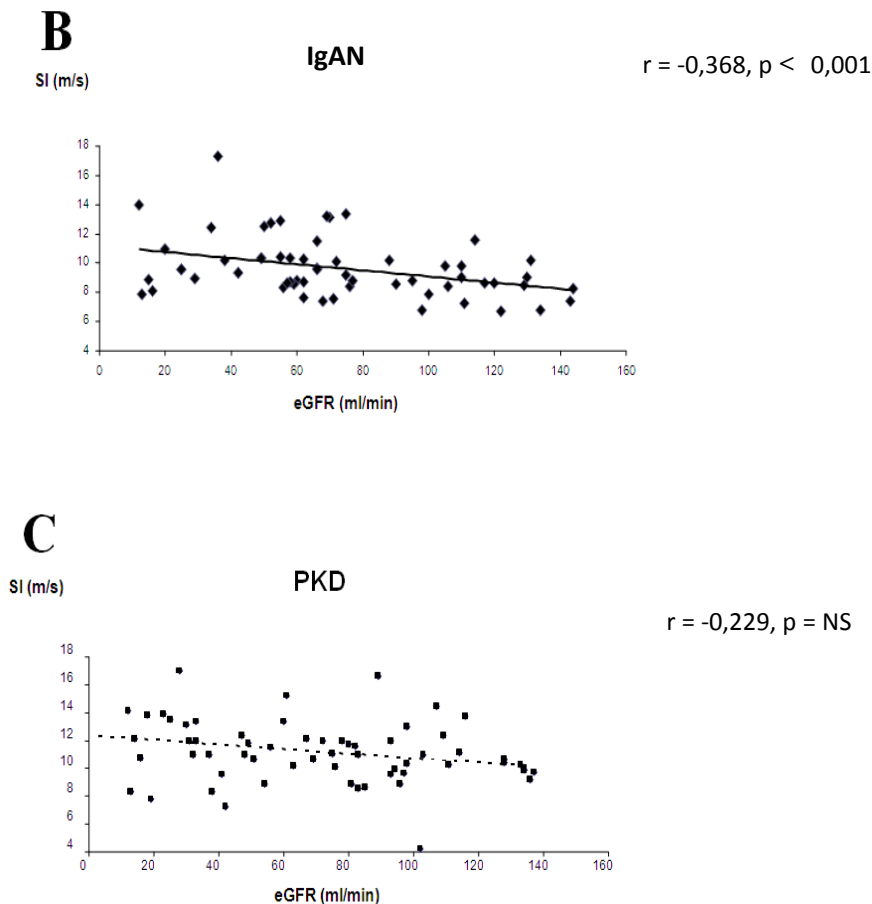
PKD-ban szenvedők közül mind a CKD3-4, mind a CKD1-2 alcsoportok SI_{DVP} értéke szignifikánsan magasabb volt, mint a kontrolloké (11,41 m/s ill. 10,95 m/s vs. 8,87 m/s, $p < 0,001$ mindkét relációban, **6. ábra**).



6. ábra. A PKD betegeket két csoportra osztva a CKD1-2 és a CKD3-4 alcsoportok, valamint a kontroll csoport SI_{DVP} értékei összehasonlítva

Szignifikáns negatív korrelációt találtunk az SI_{DVP} és az eGFR között a teljes vesebeteg populáció (IgAN+PKD) tekintetében: $r = -0,288$, $p = 0,001$. Az IgAN csoport esetében is szignifikánsan negatív volt a korreláció: $r = -0,368$, $p < 0,001$, míg a PKD csoport esetében nem találtunk szignifikáns korrelációt: $r = -0,229$, $p = NS$ (**7. A-C ábrák**).

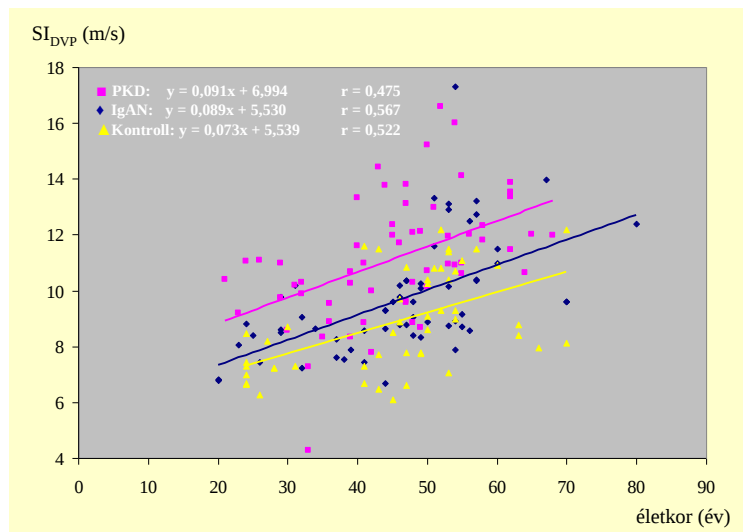




7. ábra. Korreláció az SI_{DVP} és a vesefunkció között: A: a teljes vesebeteg populációban (IgA+PKD); B: IgAN-ban; C: PKD-ban.

Univariancia analízissel kerestük azokat a faktorokat (kor, nem, 24-órás szisztolés és diasztolés átlagvérnyomás, CH anyagcserezavar, diszlipidémia, obezitás, hiperurikémia, eGFR) a vizsgált összes vesebetegben (IgAN+PKD) melyek az SI_{DVP} értékét befolyásolhatták. Közülük a kor, 24 órás átlagvérnyomások, valamint az eGFR mutattak szignifikáns kapcsolatot az SI_{DVP} -vel. Multivariancia analízissel a kor és a 24-órás szisztolés átlagvérnyomás bizonyult önálló független SI_{DVP} -t befolyásoló tényezőnek.

Tekintettel a már korábban bebizonyosodott és általunk is tapasztalt SI_{DVP} és az életkor közötti szoros kapcsolatra, megvizsgáltuk az életkor emelkedésével történő stiffness változást az egyes csoportokban. Multinomial logit analízissel mind az IgAN-ban, mind a PKD-ban szenvedők esetében az életkor emelkedésével az SI_{DVP} jobban fokozódott, mint a kontroll csoportban: PKD vs. kontroll csoport: $0,091-0,073 > 0$, béta: 0,814, 95% CI: 1,682-3,028, $p < 0,001$; IgAN vs. kontroll csoport: $0,089-0,073 > 0$, béta: 0,313, 95% CI: 1,059-1,764, $p < 0,05$) (8. ábra).



8. ábra. A stiffness index változása az életkor előrehaladtával IgAN-ban, PKD-ban és a kontrollokban. Mindhárom csoportban az SI_{DVP} szorosan korrelál az életkorral, de a két vesebeteg csoportban az SI_{DVP} szignifikánsan meredekebben emelkedik.

3.1.3 Összefoglalás

Vizsgálatainkkal elsőként mutattuk ki két, etiológiailag homogén, nem urémizálódott vesebeteg csoportban, hogy az artériás érfalmerevség a betegség lefolyása során már akkor fokozott, amikor jelentős vesefunkció károsodás még nem mutatható ki. További progressziót igazoltunk a glomeruláris funkció fokozatos romlásával párhuzamosan. A stiffness fokozódásának két további meghatározó tényezője IgAN-ban az életkor, valamint a hipertónia. Multivariancia-analízissel vizsgálva ezen tényezők mutatkoztak olyan független változónak, melyek szoros kapcsolatban vannak az SI_{DVP} -vel. A hipertónia tekintetében fontosnak tűnik az, hogy a páciens vérnyomása kellően kontrollált-e. Vizsgálatunk azt bizonyította, hogy a rosszul beállított hipertónia fokozott érfalmerevséggel jár együtt. Ez a tény kiemeli a jó vérnyomáskontroll jelentőségét IgAN-ban.

Vizsgálataink ugyanakkor arra is rávilágítottak, hogy különböző eredetű vesebetegségek eltérő hatást gyakorolhatnak az artériás érfalmerevségre. Tanulmányunkban a PKD csoport SI_{DVP} értéke szignifikánsan magasabb volt, mint az IgAN csoporté. A policisztás vesebetegség érfalmerevsége már akkor jelentősen fokozott volt, amikor a vesefunkciójuk még nem romlott. IgAN-ban viszont krónikus veseelégtelenség kialakulására volt szükség a fokozott artériás stiffness kialakulásához. Vizsgálataink azt is igazolják, hogy már fiatalabb korban is fokozott a vesebeteg artériás stiffnesse, melynek progressziója az életkor emelkedésével kifejezettebb a vesebetegben, mint a kontrollokban.

3.2 A szívfrekvencia-visszatérés jelentősége IgA-nefropátiában

3.2.1 Beteganyag és módszer

Keresztmetszeti tanulmányunkban 107 IgAN-ban szenvedő beteget vizsgáltunk (71 férfi, 36 nő, átlagéletkoruk 45 ± 11 év volt). A résztvevők között normális és enyhe-mérsékelt fokban csökkent glomeruláris funkciójú betegek egyaránt voltak (CKD1-4 stádium). A vesefunkció meghatározására az eGFR-t alkalmaztuk, melyet a Cockcroft-Gault képlet segítségével határoztunk meg. A 107 beteget a vesefunkciójuk alapján osztottuk az egyes csoportokba: CKD1: $n=46$, CKD2: $n=38$, CKD3-4: $n=23$. Valamennyi betegnél echocardiográfiás vizsgálat is történt, melynek során felmértük a bal kamra szisztolés funkcióját. M-módú vizsgálattal történt az ejekciós frakció (EF) meghatározása a Quinones-módszer szerint. Kizárási kritérium volt az ejekciós frakció 35 % alatti értéke.

Valamennyi betegünkönél frekvencia-limitált járószalagos ergometriát végeztünk (Marquette CENTRA készülék; Minnesota, USA). A célfrekvenciát 220-életkor (év) értéken határoztuk meg. Minden vizsgálat a délelőtti órákban történt. A betegek könnyű reggelit fogyaszthattak előtte. Szokásos reggel esedékes gyógyszereiket bevehették, a nitrát tartalmú gyógyszereket aznap, a béta-blokkolókat már megelőző napon kihagyattuk. A terhelés kezdetét megelőzően legalább kétperces bemelegítés zajlott lassú sétával (1,6 km/h sebességgel), majd a vizsgálatot a Bruce-protokoll szerint végeztük, 3 percenként emelve a terhelés sebességét és a járószalag meredekségét. A vizsgálatot az életkori maximális szívfrekvencia eléréséig végeztük, hacsak valamilyen egyéb lege artis megszakítási indikáció nem állt fenn. A megszakítást követően a levezető fázisban a járószalag vízszintes állapotában 1,6 km/h sebességgel sétáltak a betegek. A szívfrekvencia visszatérést (heart rate recovery, HRR) a következőképpen számoltuk: a terhelés csúcsán észlelt szívfrekvencia értékéből kivontuk a megszakítást követő 60. másodpercben észleltet, és az értéket ütés/másodperc-ben határoztuk meg.

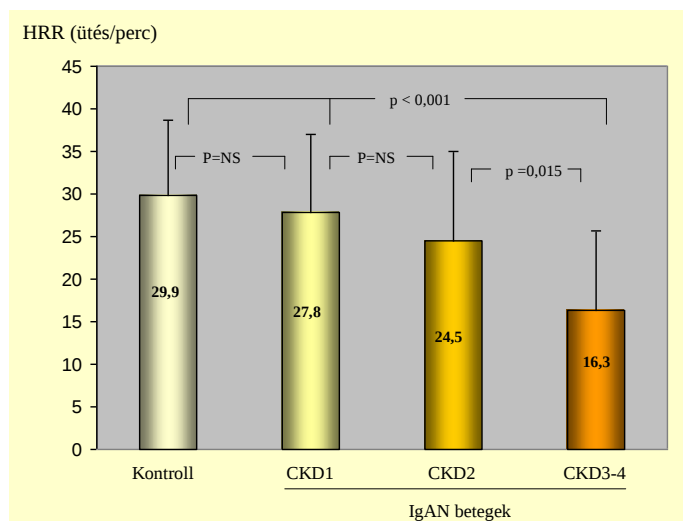
A vesebetegek kontrollját 29 olyan egyén képezte, akinek ismert vesebetegsége nem volt, és vesefunkciója normálisnak mutatkozott ($eGFR \geq 90$ ml/min). Valamennyi kontroll betegnél is megtörtént a fent részletezett járószalagos ergometria, a vizsgálat indikációja a terhelési kapacitás felmérése, ill. feltételezett koronáriabetegség volt.

A vizsgálatból történő kizárási kritérium volt a fentiekén túlmenően: pitvarfibrilláció, gyakori szupraventrikuláris vagy ventrikuláris ektópiás aktivitás, bal Tawara-szár block a nyugalmi EKG-n, NYHA III-IV stádiumú szívelégtelenség, ill. pangásos tünetek a megelőző fizikális vizsgálat során, jelentős anémia ($Hb: < 100$ g/l), továbbá zajló akut infekció.

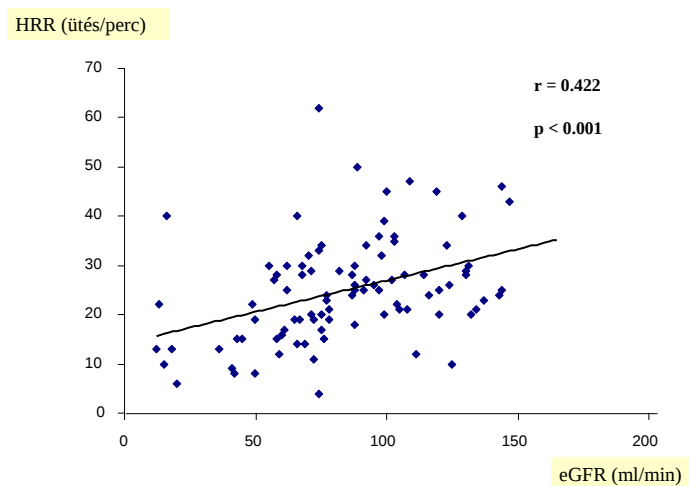
3.2.2 Eredmények

CKD3-4 csoportban a HRR értéke (16,3 ütés/perc) szignifikánsan alacsonyabb volt a többi csoportnál (CKD2: 24,5 ütés/perc, $p = 0,015$; CKD1: 27,8 ütés/perc, $p < 0,001$; kontollok: 29,9 ütés/perc, $p < 0,001$, **9. ábra**). A kontroll csoport, a CKD1 és CKD2 csoportok HRR értéke statisztikailag nem különbözött egymástól. A teljes vesebeteg

populációt vizsgálva szoros szignifikáns korrelációt mutatott a HRR értéke az eGFR-rel ($r = 0,422$; $p < 0,001$, **10. ábra**).



9. ábra. Az egy perces HRR érték a kontrollokban, ill. a különböző vesefunkciójú IgAN csoportokban.



10. ábra. A HRR és a vesefunkció közötti korreláció.

A 107 vesebetegből a WHO kritériumok alapján 29-nél (27%) lehetett igazolni metabolikus szindrómát. Az ő átlagos HRR értékük szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a nem metabolikus szindrómás betegeké ($19,6 \pm 10,1$ ütés/perc vs. $25,8 \pm 10,4$ ütés/perc, $p = 0,007$). Uni- és multivariancia analízist végeztünk a HRR értékét lehetségesen befolyásoló összesen 23 paraméterrel, melyek a következők voltak: nem, életkor, koronáriabetegség, terhelési kapacitás, metabolikus szindróma, hipertónia, ABPM-mel mért szisztolés és diasztolés átlagvérnyomás, diurnális indexek és pulzusnyomás, szívfrekvencia, BMI, diszlipidémia, CH anyagcsere-zavar, bal kamrai ejekciós frakció, dohányzás, hemoglobin szint, eGFR, továbbá a gyógyszeres terápia (RAAS gátló, statin, béta-blokkoló, kalcium-antagonista). Azok a faktorok, melyek szignifikáns összefüggést mutattak a HRR értékével, a következők voltak: életkor, metabolikus szindróma, ABPM-mel mért szisztolés átlagvérnyomás, szisztolés diurnális index és pulzusnyomás, BMI, diszlipidémia, CH anyagcserezavar, RAAS-gátló és statin terápia. Multivariancia analízis azonban e faktorok közül kizárólag az eGFR-t találta a HRR független meghatározó tényezőjének

3.2.3 Összefoglalás

Vizsgálatunk legfontosabb megállapítása, hogy szoros önálló összefüggés áll fenn a csökkenő HRR és a beszűkülő vesefunkció között egy homogén krónikus vesebeteg csoportban, IgAN-ban. Korábbi kutatások alapján azon túlmenően, hogy a HRR csökkenés szívbetegségben a teljes és kardiovaszkuláris mortalitás prognosztikai tényezője, az autonóm diszfunkció erősebb előrejelzője lehet a halálozásnak idült koronáriabetegségben, mint az ateroszklerotikus elváltozások anatómiai súlyossága. Számos adat bizonyítja a krónikus vesebetegségben fennálló szimpatikus túlműködést. Korábbi tanulmányok végstádiumú veseelégtelenségben, vesetranszplantációt követően, ill. még nem urémiás policisztás betegekben is igazolták a fokozott szimpatikus aktivitást. Vizsgálatunk arra utal, hogy már mérsékelt csökkenő vesefunkciójú (CKD3-4 stádiumú) IgAN-ban szenvedő betegeinkben is szimpatikus hiperaktivitás áll fent. A metabolikus szindróma megjelenése gyorsabb HRR csökkenést idézhet elő, mindazonáltal vesebetegeinkben nem tudtuk a metabolikus szindróma független összefüggését igazolni a HRR értékével, kizárólag a vesefunkció romlása volt szignifikáns kapcsolatban a szimpatikus aktivitás fokozódásával. Eredményeink arra utalnak, hogy a csökkent eGFR szorosabb összefüggést mutat a szimpatikus hiperaktivitással IgAN-ban szenvedő betegekben, mint a diabétesz, hipertónia, vagy egyéb klasszikus rizikófaktorok.

4 Új eredmények

1. IgA-nefropátiában a vesefunkció beszűkülése korrelál a stiffness index által jellemzett artériás érfalmerevség fokozódásával. A metabolikus tünetegyüttes krónikus vesebetegségben az érfalmerevség fokozódásával jár.
2. Eltérő etiopatogenezisű vesebetegségek esetében azonos glomeruláris vesefunkció romlás eltérő mértékű érfalkárosodással járhat. Policisztás vesebetegségben hamarabb alakul ki fokozott artériás érfalmerevség, mint IgA-nefropátiában.
3. Krónikus IgA-nefropátiában már a vesefunkció mérsékelt beszűkülése is a szimpatikus tónus fokozódásával jár együtt, függetlenül egyéb kardiovaszkuláris rizikófaktoroktól.

5 Köszönetnyilvánítás

A dolgozat alapjául szolgáló közlemények a TÁMOP 422B tudományos műhelyek támogatása pályázat segítségével a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Doktori Iskolájának (vezető: Prof. Dr. Komoly Sámuel, nefrológiai programvezető Prof. dr. Wittmann István, témavezető: Prof. Dr. Nagy Judit) keretén belül készültek.

Külön köszönettel tartozom Prof. Dr. Nagy Juditnak, akinek értékes tanácsai, útmutatásai nélkül ez a dolgozat nem készülhetett volna el.

Köszönöm Prof. Dr. Wittmann Istvánnak minden segítségét, mellyel munkámat támogatta.

A PTE ÁOK. II. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum minden munkatársának köszönöm segítő közreműködését, különösen Dr. Sági Balázsnak, Dr. Vas Tibornak, valamint Dr. Kovács Tibornak, akik munkájukkal a vizsgálatok elvégzésében tevékeny szerepet játszottak, tanácsaikkal pedig munkámat segítették.

Végtelenül hálás vagyok családom minden tagjának a türelméért és támogatásáért, feleségemnek ezen túlmenően értékes szakmai tanácsaiért is.

A szerző publikációinak jegyzéke

- 1) **Késői I.**, Goják I., Enyezdí J. és Deák G.: Többszörös jobb szívfél thrombussal szövődött arrhythmogen jobb kamrai cardiomyopathia. Orv. Hetil. 1997;138:3185-88.
- 2) Wittmann I., Wagner Z., Wagner L., Mazák I., **Késői I.**, Molnár G. és Nagy J.: A diabéteszes nephropathia jelentősége és korszerű kezelése – a genetikai kutatásoktól a betegágyig. Háziorvos Továbbképző Szemle. 2002;(6):291-292.
- 3) Nagy J, **Késői I.**, Kovács T, Wittmann I: A felnőttkori krónikus vesebetegség korai felismerése és hatékony gondozása. Hippocrates 2005;VII/3:178-181.
- 4) Vágási K, Degrell P, **Késői I.**, Kovács T, Pintér I, Molnár B, Cseh J, Nagy J, Wittmann In: Növényi kivonat okozta akut veseelégtelenség. Orv Hetil 2007;148(9):421-424.
- 5) Nagy J, **Késői I.**, Wittmann I, Kovács T: A hyperurikaemia, mint kardiovaszkuláris rizikótényező és kezelési lehetőségei. Metabolizmus 2007;5(1):10-14.
- 6) **Késői I.**, Sági B, Vas T, Kovács T, Wittmann I, Nagy J: Korai artériás érfalmerevség krónikus IgA nephropathiában – a metabolicus paraméterek szerepe. Hypertonia és Nephrologia 2007;11(2):77-84.
- 7) Nagy J, Kovács T, Vas T, Balázs E, **Késői I.**, Pintér I, Sági B, Wittmann I: Metabolikus szindróma és a vesék. Hypertonia és Nephrologia 2008;12(5):173-177.
- 8) Vas Tibor, Degrell Péter, Pintér István, **Késői István**, Kovács Tibor, Nagy Judit: Focalis segmentalis glomerulosclerosis. Orv Hetil 2008;149:243-8.
- 9) **Késői I.**, Sági B, Vas T, Kovács T, Wittmann I, Nagy J: Heart rate recovery after exercise is associated with renal function in patients with a homogenous chronic renal disease. Nephrol Dial Transplant. 2010 Feb;25(2):509-13. **IF: 3,657.**
- 10) **Késői I.**, Sági B, Tóth I. O., Vas T, Fazekas A, Kovács T, Pintér T, Wittmann I, Nagy J.: Different Effect of IgA Nephropathy and Polycystic Kidney Disease on Arterial Stiffness. Kidney Blood Press Res. 2011;34:158-166. **IF: 1,714.**
- 11) **Késői I.**, Sági B, Vas T, Pintér T, Kovács T, Wittmann I, Nagy J: Cardiorenalis szindrómák. Orv Hetil 2011;152:1520-1527.
- 12) Vas T, Kovács T, **Késői I.**, Sági B, Degrell P, Wittmann I, Nagy J: Az IgA-nephropathia terápiája. Orv Hetil 2011;152:2039-2046.

Kongresszusi előadások, poszterek jegyzéke

- 1) **Késői I.**, Goják I., Enyezdi J. és Deák G.: Többszörös jobb szívfél thrombussal szövődött arrhythmogen jobb kamrai cardiomyopathia. Abstract Card. Hung. 1995.
- 2) **Késői I.**, Szigeti J., Hermes K., Pintér T., Vajda G. és Habon L.: R amplitúdó változások értéke coronariabetegekben. Abstract. Card. Hung. 1998. p19
- 3) **Késői I.**, Guth E., Kovács T., Vas T., és Nagy J.: A vesefunkció romlásának összefüggése az ABPM-mel ellenőrzött vérnyomás-paraméterekkel és a szívfrekvencia-variabilitással IgA-nephropathiában. Abstract. MHT X. kongresszusa, Hypertonia és Nephrologia, előadáskivonatok, 2002. Budapest.
- 4) **Késői I.**, Sági B., Vas T., Kovács T., Wittmann I., Nagy J.: Korai artériás érfalmerevség krónikus IgA nephropathiában. Abstract. MHT XIII. kongresszus Budapest. Hypertonia és Nephrologia 2005; 9 (S5): p168.
- 5) **Késői I.**, Sági B., Vas T., Kovács T., Wittmann I., Nagy J.: Arterial stiffness in IgA nephropathy. The role of metabolic parameters. Abstract. XIV. European Meeting on Hypertension, Madrid. J Hypert 2006;24(S4):S118.
- 6) **Késői I.**, Sági B., Vas T., Kovács T., Wittmann I., Nagy J.: Heart rate recovery after exercise testing associated with renal function in IgA nephropathy. Abstract. Congress of European Society of Cardiology/World Society of Cardiology, Barcelona. Eur Heart J 2006; 27(S1):p245.
- 7) **Késői I.**, Sági B., Vas T., Kovács T., Wittmann I., Nagy J.: Metabolicus paraméterek és korai artériás érfalmerevség krónikus IgA nephropathiában. Abstract. MNT XXIII. Nagygyűlése Eger. Hypertonia és Nephrologia 2006; (10) S5: p69.
- 8) Sági B., **Késői I.**, Vas T., Kovács T., Wittmann I., Nagy J.: Az ergometria utáni szívfrekvencia-visszatérés együtt csökken a romló vesefunkcióval IgA-nephropathiában. Abstract. MNT XXIII. Nagygyűlése Eger. Hypertonia és Nephrologia 2006; (10) S5: p71.
- 9) **Késői I.**, Sági B., Vas T., Kovács T., Wittmann I., Nagy J.: Artériás érfalmerevség felmérése IgA-nephropathiában (két módszer összehasonlítása: ujjpletizmográfia és oscillometria). III. Nemzetközi Artériás Stiffness szimpózium és a Magyar Artériás Stiffness Társaság I. Kongresszusa. 2007. Budapest.

- 10) Sági, B., **Késői, I.**, Vas, T., Kovács, T., Wittmann, I., Nagy, J.: Effect of the renal function and metabolic syndrome on heart rate recovery after exercise testing in IgA nephropathy. Abstract. ERA-EDTA Congress Barcelona 2007.
- 11) **Késői I.**, Sági Balázs, Vas Tibor, Kovács Tibor, Wittmann István és Nagy Judit: Diasztolés diszfunkció és artériás érfalmerevség krónikus vesebetegségben. Abstract. Card. Hung.2008;38:B58.
- 12) **Késői, I.**, Sági B., Tóth I.O., Vas T., Kovács T., Wittmann I., Nagy J.: Different effect on arterial stiffness of autosomal dominant polycystic kidney disease and IgA nephropathy. Abstract. 19th European Meeting on Hypertension, Milano. June12-16, 2009.
- 13) **Késői I.**, Sági B, Tóth I.O., Fazekas A, Vas T, Kovács T, Wittmann I, Nagy J: A polycystás vesebetegség és az IgA nephropathia különböző hatása az artériás érfalmerevségre. Abstract. MHT XVII. Kongresszusa Budapest. Hypertonia és Nephrologia 2009;13(S3):p213.
- 14) **Késői I.**, Sági B, Vas T, Zibotics H, Kovács T, Wittmann I, Nagy J: Artériás érfalmerevség összehasonlítása idült obstructív tüdőbetegségben és krónikus vesebetegségben. Abstract. MHT XVIII. Kongresszusa Budapest. Hypertonia és Nephrologia 2010;14(S2):p131.
- 15) Vas T., Kövesdy P.Cs., **Késői I.**, Sági B., Wittmann I., Kovács T., Nagy J.: Cardiovascularis rizikófaktorok hatása az IgA-nephropathia kórlefolyására. Abstract. A Magyar Nephrológiai Társaság XXVIII. Nagygyűlése. Hypertonia és Nephrologia 2011;15(S1):p38.
- 16) Vas T., Kövesdy P.Cs., **Késői I.**, Sági B., Wittmann I., Kovács T., Nagy J.: Metabolic syndrome and progression of IgA nephropathy. Abstract. American Society of Nephrology Kidney Week 2011. November 10-13, Philadelphia, MA, USA.

Könyvfejezet

- 1) Nagy Judit, **Késői István**: Vírusinfekciók és glomeruláris megbetegedések. In: Nephrologia. Szerk: Rosivall László, Kiss István, p562-63, Medintel, 2003.

Cardiovascular Complications in Chronic Kidney Disease

Ph.D. theses

István Késői M.D.

Head of the Doctoral School:

Prof. Sámuel Komoly M.D., D.Sc.

Head of the Doctoral Program:

Prof. István Wittmann M.D., Ph.D.

Supervisors:

Prof. Judit Nagy M.D., D.Sc. and

Tibor Kovács M.D., Ph.D.

University of Pécs, Medical Faculty

2nd Dept. of Internal Medicine and

Nephrological Center

Pécs

2012.

1. Introduction

Patients with chronic kidney disease (CKD) generally die of cardiovascular disease (CVD), before even requiring renal replacement therapy. Although we know that any degree of decreased renal function or any proteinuria increases cardiovascular (CV) risk the mechanism linking CKD and CVD are not fully explained. Beyond traditional risk factors like hypertension, diabetes, obesity and lipid abnormality nontraditional risk factors are referred as subclinical target organ damage as well like arterial stiffness, dysfunction of the vegetative nervous system, microalbuminuria, or chronic kidney disease.

1.1 Arterial stiffness

The arterial system has two interrelated haemodynamic function: to deliver an adequate blood supply from the heart to the peripheral tissues (the conduit function) and to dampen blood flow and pressure oscillation caused by the intermittent character of the left ventricle (LV) ejection ensuring peripheral organ perfusion at steady flow (the dampen function). About 50 % of stroke volume would be stored during systole in the aorta and large elastic arteries stretching the arterial walls. During diastole the accumulated energy recoils the aorta squeezing the stored blood forward ensuring a continuous flow. The ability of arteries to accommodate the volume ejected by the LV instantaneously can be described as arterial compliance or stiffness. Every heart cycle raises a pressure wave transmission along the arterial system. In the case of increasing arterial rigidity this pressure wave travels more quickly. This traveling can be characterized by the pulse wave velocity (PWV).

We focused our attention on damaged vascular function as one of the nontraditional mechanisms responsible for disproportionate CVD burden in CKD patients. Longitudinal epidemiologic studies have demonstrated the independent predictive value of arterial stiffness on cardiovascular outcome in hypertension, diabetes and in patients with with end-stage renal disease. However, the relationship between arterial stiffness and kidney function in nonuremic patients with homogenous chronic renal diseases is unclear.

1.2. The autonomic nervous system

Autonomic nervous system (ANS) regulates multiple physiological processes including heart rate, blood pressure and CV responses to physical or mental stress. Autonomic imbalance with increased sympathetic activity and decreased parasympathetic tone, have been shown to be a risk factor for CV morbidity and mortality. Recently has been published data about the increased sympathetic activity in end-stage renal disease. It has been described many non-invasive measures which represent the function of the ANS like resting heart rate, heart rate variability, baroreflex sensitivity or heart rate recovery (HRR). During graded exercise test the heart rate increases as a result of withdrawal of the parasympathetic tone and increased sympathetic activity. After the peak during recovery the heart rate decreases depending to the reactivation of the parasympathetic tone and the decrease of the sympathetic activity. Earlier studies have evaluated the prognostic significance of HRR in patients with different cardiac diseases. Attenuated HRR has been described as a predictor of total mortality and sudden cardiac death in coronary artery disease, heart failure, left ventricular dysfunction, and after coronary artery revascularization. Cardiovascular risk is

increased with any decrease in kidney function. However, any relationship between HRR and renal function is unexplored.

1.3. The investigated types of kidney diseases

1.3.1. IgA nephropathy

IgA nephropathy (IgAN) is the most common, nondiabetic immunologically mediated glomerular renal disease in the world. The disease generally progresses slowly over 20 years and thus is very suitable for longitudinal cardiovascular risk assessment of blood pressure, lipid value, smoking and proteinuria severity.

1.3.2. Polycystic kidney disease

Polycystic kidney disease (PKD) is the most common inherited renal disease and occurs in 1 of 400-1000 individuals. In most of cases it shows an autosomal dominant inheritance and two genes (polycystin gene 1 and 2) are implicated in its development. The clinical picture is characterized by cystic involvement of the kidneys with slow progression to ESRD and by some extrarenal cardiovascular manifestations e.g. intra- et extracranial aneurysms, and cardiac valvular defect. It is accepted that cardiovascular complications are the main cause of death also in PKD.

2. Aims of the studies

- ◆ To assess the arterial stiffness in a type of homogenous chronic renal disease, in IgAN, and determine the possible confounding factors influencing the arterial stiffening.
- ◆ To investigate the arterial stiffness and compare it in two ethiologically different homogenous chronic renal disease, in IgAN and PKD.
- ◆ To asses the HRR in IgAN and analyse its connection with the kidney function and other CV risk factors.

3. Clinical investigations

3.1. Arterial stiffness in chronic kidney disease

3.1.1. Arterial stiffness in IgA nephropathy. The role of the metabolic parameters

We investigated 107 IgAN patients (68 male, 37 female, 45 ± 11 years of age). The traditional CV risk factors (age, gender, hypertension, diabetes, obesity, lipid abnormality, smoking habit, and the complete metabolic syndrome-MetS) were analyzed. We performed 24 hour-ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) at every patient. An estimated glomerular filtration rate (eGFR) was given calculated by the Cockcroft-Gault method. The control group contained 35 patients they were free from any renal disease. The renal patients were divided into three groups according their kidney function. Group 1 (eGFR ≥ 90 ml/min - CKD1 stage, n=45); Group 2 (eGFR 60-89 ml/min, CKD 2 stage, n=37); and Group 3 (eGFR 15-59 ml/min, CKD 3-4 stage, n=23).

Several methods are available for the determination of pulse wave velocity (PWV), including carotid-femoral or brachial-ankle PWV, applanation tonometry, and echo tracking. All reflect the stiffness of the great arteries. A simple and validated method for the estimation of PWV is finger photoplethysmography. The method enables determining the stiffness index (SI), which can be derived from the digital volume pulse (DVP) and is reflected as SI_{DVP} . We used the Pulse Trace system (Micro Medical Ltd. Rochester, UK) for the estimation of arterial stiffness. A finger clip containing an infrared-light emitting diode and a receiver was applied to the index finger of the dominant hand. DVP comprises two distinct waves within one cardiac cycle, an early systolic peak arising from pressure wave propagating from the heart along the arterial tree to the finger followed by a delayed second peak caused by pressure wave reflected backward mainly from the aortic bifurcation. The time between the first peak and the inflection point in the waveforms was determined (ΔT_{DVP}). SI_{DVP} was calculated by the following equation: $SI(m/s) = \text{body height} / \Delta T_{DVP}$. A single waveform was obtained by averaging DVP contours during a period of 30 sec. To enhance the accuracy of the investigation of SI_{DVP} five period samples were taken and the upper and lower merit of DVP was deleted. The remaining three merits were averaged and used in further analysis.

3.1.1.1. Results

SI_{DVP} of the CKD 3-4 and CKD 2 patients was significantly higher, than SI_{DVP} of the control group (11.11 m/s vs. 8.71 m/s; $p < 0.001$), and (10.36 m/s vs. 8.71; $p = 0.013$, respectively). We did not find any difference in SI_{DVP} between control group and CKD 1 group (8.71 m/s vs. 9.27 m/s, $p = \text{NS}$, **Fig. 1**). It was found a significant negative correlation between eGFR and SI_{DVP} : $r = -0,304$; $p = 0,002$; **Fig. 2**).

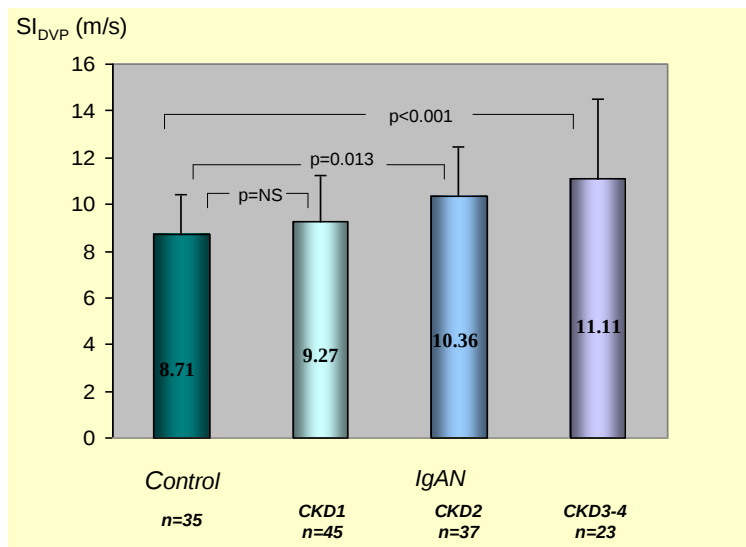


Fig. 1. SI_{DVP} across the different groups

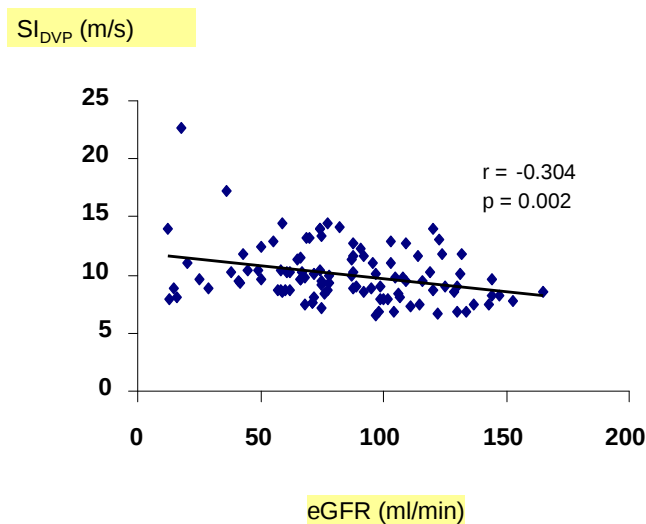


Fig 2. Correlation between SI_{DVP} and eGFR

Twenty nine from the investigated 105 IgAN patients had MetS. Theirs SI_{DVP} was slightly higher, than the patients without MetS, but the difference was not significant (10.65 m/s vs. 9.83 m/s, $p = \text{NS}$). Patients having at least two or more metabolic risk factors had higher SI_{DVP} than patients with one or zero risk factor (10.43 m/s, vs. 9.12 m/s; $p = 0.006$).

Univariate and multivariate analysis was performed to investigate the influence of 11 confounding factor on arterial stiffness. In univariate model age, hypertension, eGFR and dyslipidemia was in connection with SI_{DVP} , while in multivariate analysis only age and hypertension had an independent effect on SI_{DVP} .

Patients with uncontrolled blood pressure (on ABPM more than 130/80 mm Hg) had significantly higher SI_{DVP} than patients with well controlled blood pressure (on ABPM $\leq$ 130/80 mm Hg), or patients without hypertension (**Fig. 3**).

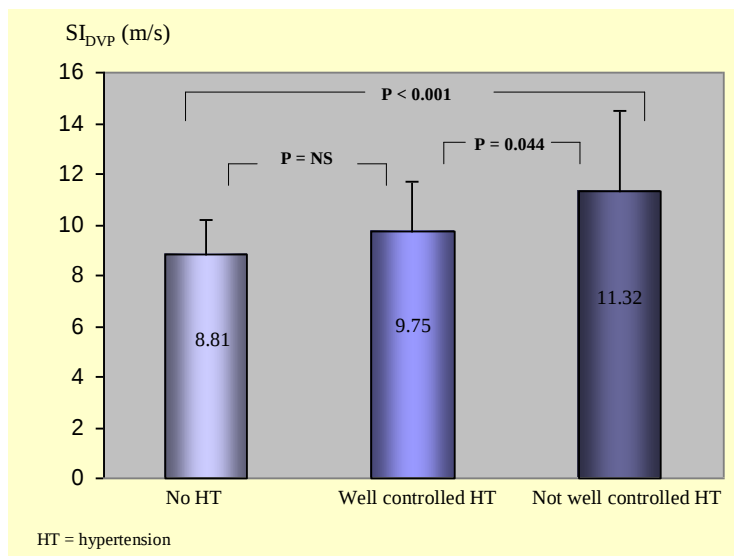


Fig 3. SI_{DVP} depending on blood pressure control

3.1.2. Different effect on arterial stiffness of IgA nephropathy and polycystic kidney disease

In a cross-sectional study 120 CKD (60 with IgAN and 60 with PKD) and 50 control patients were investigated. Their arterial stiffness was compared. To assess the arterial stiffness we used the photoplethysmographic method, and the SI_{DVP} was determined. The method of the measuring is detailed above.

3.1.2.1. Results

Arterial SI values were as follows: Controls: 8.87 m/s, IgAN group: 9.66 m/s, PKD group: 11.14 m/s. The SI_{DVP} of PKD group was significantly higher than SI_{DVP} of IgAN patients and controls ($p < 0.001$ in both relation) while there was no significant difference in SI_{DVP} values between IgAN group and controls (**Fig. 4**).

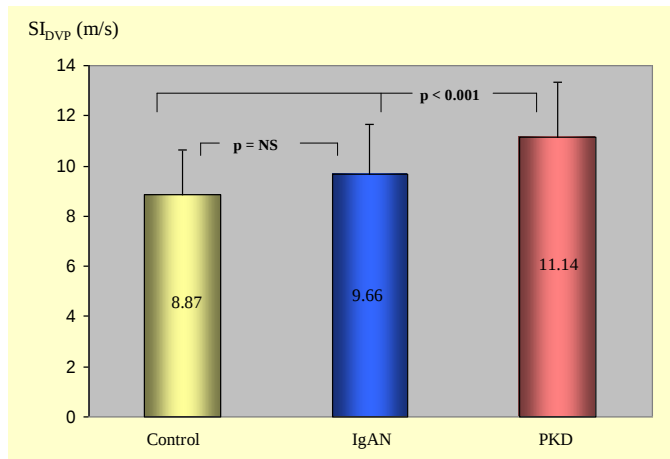


Fig. 4. SI_{DVP} in the CKD and control groups

The two groups of renal patients were matched according to their eGFR. There were 24 patients in CKD 3-4 (eGFR 15-59 ml/min) and 36 patients in CKD 1-2 stage (eGFR $\geq$ 60 ml/min), in both IgAN and PKD groups. We found that SI_{DVP} of CKD 3-4 IgAN patients was significantly higher, than controls (10.43 m/s vs. 8.87 m/s, p<0.05) while SI_{DVP} of CKD 1-2 IgAN patients (9.15 $\pm$ m/s) did not differed significantly from controls (**Fig. 5**).

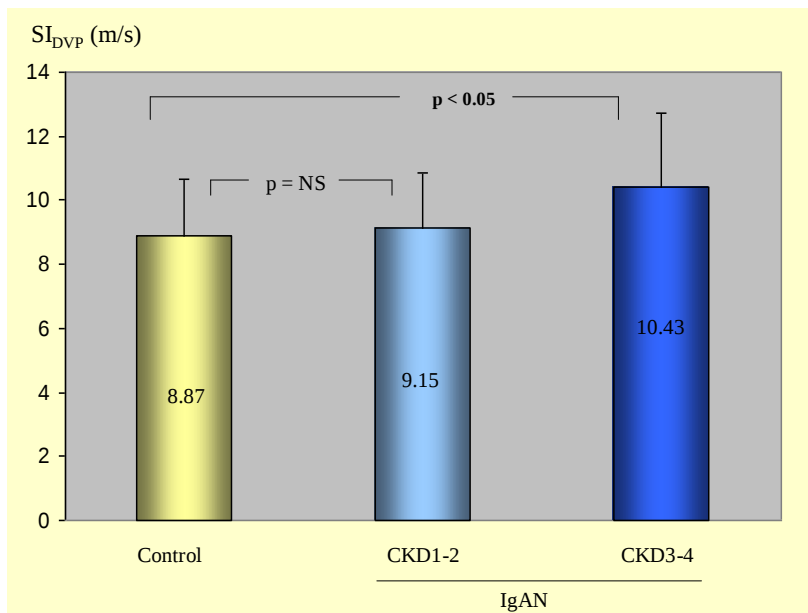


Fig. 5. SI_{DVP} in the IgAN subgroups

There was a not significant increase in the stiffening of the CKD 3-4 patients compared to the CKD 1-2 IgAN patients. In PKD patients the SI_{DVP} in both groups (CKD3-4

and of CKD1-2 patients) was significantly higher, than in controls (11.41 m/s and 10.95 m/s vs. 8.87 m/s, $p < 0.001$, respectively, (**Fig. 6**).

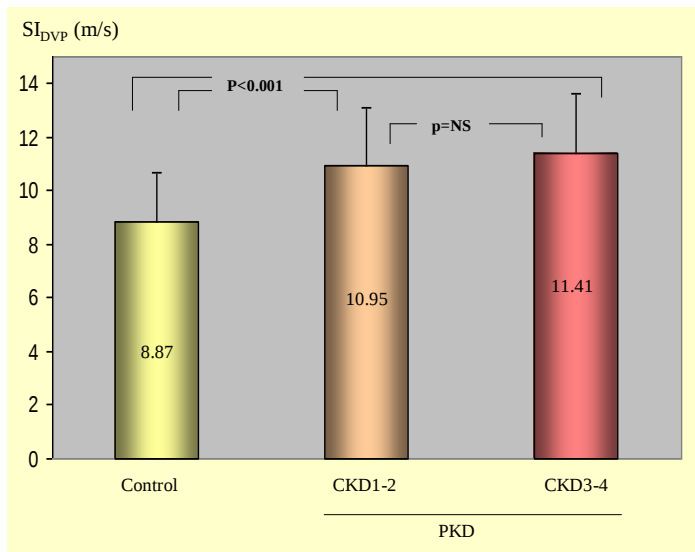
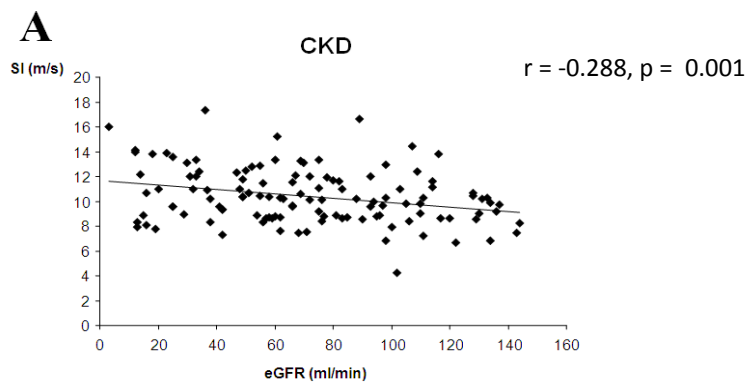


Fig. 6. SI_{DVP} in the PKD subgroups

There was an inverse significant correlation between SI_{DVP} and GFR in the whole CKD group, (IgA+PKD) and in IgAN patients ($r = -0.288$, $p = 0.001$ and $r = 0.368$, $p < 0.01$, respectively, but in PKD patients there was not (**Fig. 7 a-c**).



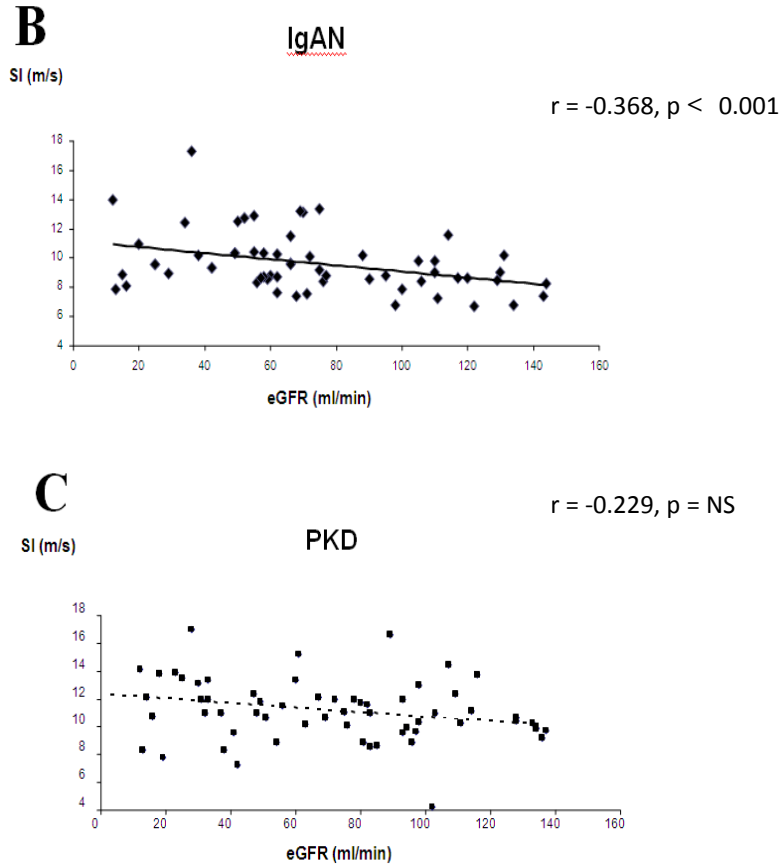


Fig. 7. The correlation between SI_{DVP} and eGFR in the different groups: **a.** all CKD patients; **b.** IgAN patients; **c.** PKD patients

Univariate linear regression analyses were performed in both renal groups to assess the confounding factors affecting SI_{DVP} : age, gender, 24-hour systolic, diastolic blood pressure and their diurnal indices, mean arterial pressure, pulse pressure, CH metabolic disorder (diabetes, IGT or IFG), hypertension in history, dyslipidemia, BMI, hyperuricaemia, eGFR. We found that age, diastolic diurnal index and eGFR have significant impact on SI_{DVP} in IgANP, while age, eGFR and hypertension were significantly related to SI_{DVP} in PKD. However, in a multivariate model only age associated independently with SI_{DVP} in both renal groups.

It is well known that arterial stiffness increases with age. Using an estimated regression model to compare the increase of SI_{DVP} during aging in the three groups (PKD, IgAN and controls) we found that SI_{DVP} of both PKD and IgAN patients increased significantly faster with age, than SI_{DVP} of controls (PKD vs. controls: $0.091-0.073 > 0$, beta: 0.814, 95% CI: 1.682-3.028, $p < 0.001$; IgAN vs. controls: $0.089-0.073 > 0$, beta: 0.313, 95% CI: 1.059-1.764, $p < 0.05$, respectively) (**Fig. 8**).

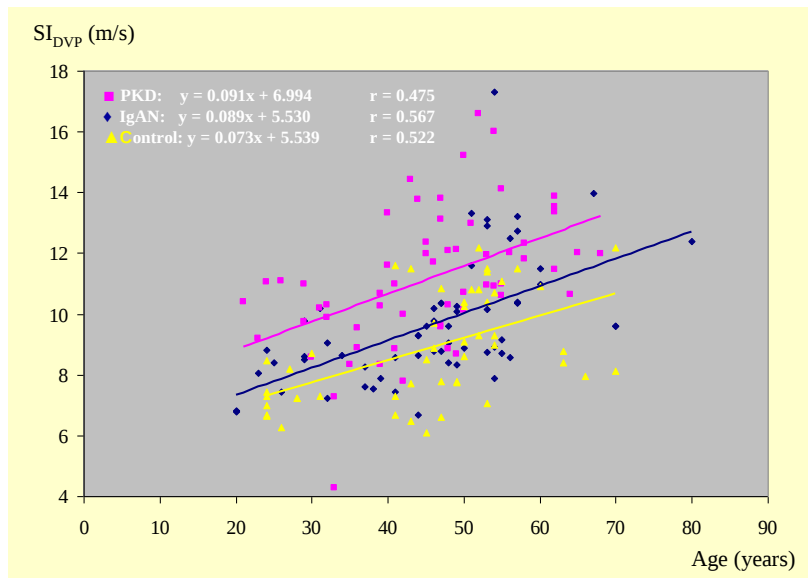


Fig. 8. Changing of the SI_{DVP} depending on the age, across the IgAN, PKD and control group.

3.1.3. Summary

We identified an increased vascular stiffness in IgAN patients, compared to controls. The metabolic syndrome and the presence of metabolic factors may cause a harmful effect on arterial stiffness. We confirmed first that chronic kidney diseases of different origin may have a distinct influence on SI_{DVP} . In PKD the arterial stiffness is often increased even before the worsening of the glomerular function. However, the progression of the arterial stiffening is more pronounced in CKD patient, than in controls without any renal disease.

3.2. The importance of the heart rate recovery in IgA nephropathy

3.2.1. Patients and Methods

We studied 107 IgAN patients, who did not have known heart failure, although treated coronary artery disease (CAD) was accepted. Left bundle branch block on ECG was an exclusion criterion. Patients with manifest symptoms of heart failure (NYHA III-IV) were also excluded, as well as patients with atrial fibrillation or severe hypertension ($\geq 180/110$ mm Hg). All patients that we included were able to perform exercise testing. The cohort included 71 men and 36 women aged 45 ± 11 years. Written informed consent was obtained in all participants after the University ethical committee had approved the study. As is routine in our department, the patients had been counseled in a low-sodium diet (100 mmol/day), protein

reduction to 0.6-0.8 g/kg/day, they had been advised not to smoke and to exercise regularly.). The traditional CV risk factors (age, gender, hypertension, diabetes, obesity, lipid abnormality, smoking habit), and the actual medical therapy were analyzed.

To assess the left ventricular systolic condition we performed echocardiography at every patient before the stress test. Left ventricular systolic function was characterized by ejection fraction (LVEF). The patients underwent a symptom-limited graded exercise treadmill test according to the standard Bruce protocol with a goal of achieving the maximum predicted heart rate (220 minus age). Beta-blockers and nitrates were stopped at least for 48 hours before the examination. Continuous 12-lead ECG monitoring was performed throughout testing. ECG samples were recorded and printed every minute during the examination including the whole recovery. Exercise capacity was expressed in seconds and was measured from the zero second of the first step to the termination moment at peak exercise. The termination was followed by at least one-minute cool-down period with a treadmill speed of 1.6 km per hour. The value for HRR was defined as the difference between the heart rate from peak exercise to 1 min after the peak. Analyses were performed off-line on printed formats. Diagnosis of CAD was established if horizontal or down-sloping ST depression of ≥ 1 mm was found for at least 1 minute in two or more coherent leads.

Twenty nine patients with normal renal function and without any renal disease formed the control group. The indication of cardiac stress test at all patients was to assess the exercise capacity and the suspected diagnosis of CAD.

3.2.2. Results

HRR reduction showed significant correlation with decreased eGFR ($r=0.422$ $p<0.001$; Fig 9).

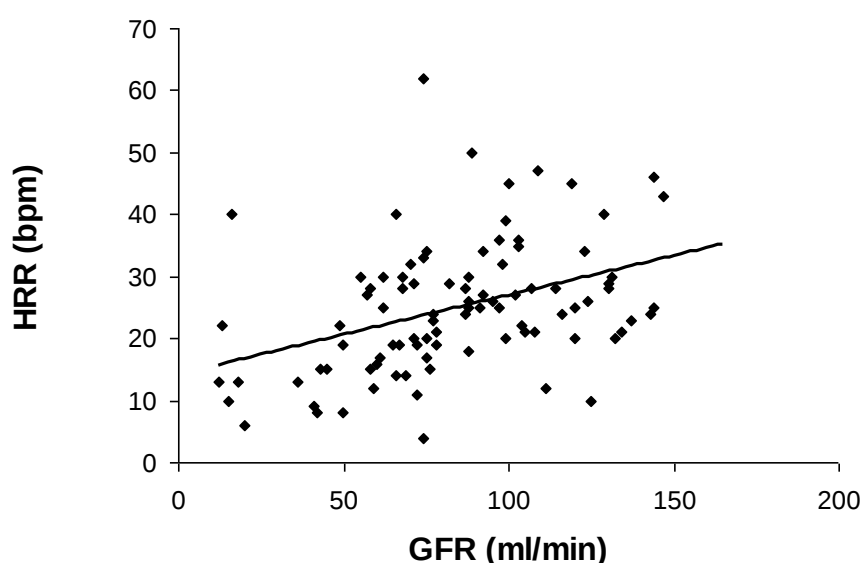


Fig. 9. Correlation between HRR and eGFR.

HRR values in CKD 3-4 group (16.3 bpm) were significantly lower compared to the patients of CKD 2 group (24.5 bpm, $p=0.015$), or the CKD 1 group (27.8 bpm, $p<0.001$) and the control group (29.9 bpm, $p<0.001$), respectively (**Fig 10**). There was no difference in HRR between the control group, the CKD 1 and CKD 2 groups. HRR reduction

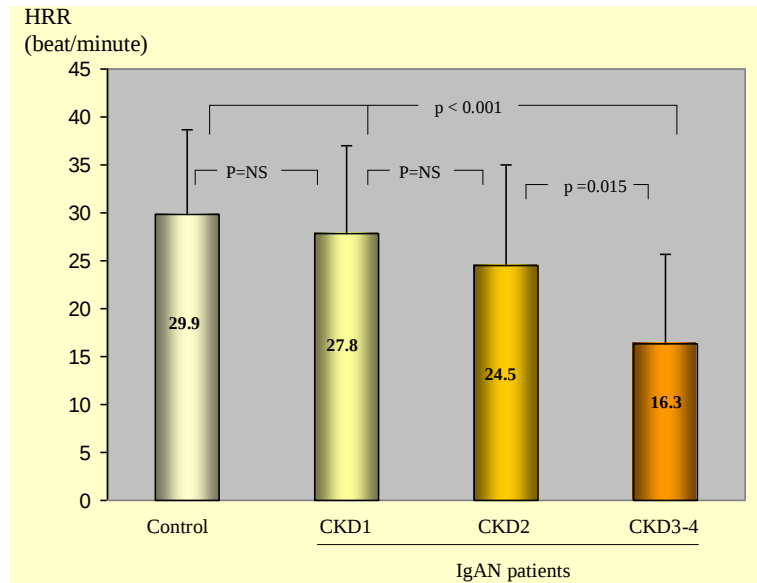


Fig. 10. Heart rate recovery in the different groups

Univariate linear regression analysis was performed in renal patients including 23 confounding variables: gender, age, exercise capacity, CAD, metabolic syndrome, hypertension in history, systolic and diastolic BP, systolic and diastolic diurnal index on ABPM, pulse pressure, heart rate, BMI, dyslipidemia, carbohydrate metabolic disorder, LVEF, smoking habit, hemoglobin level, eGFR, and medical treatment (ACEi/ARB, Ca-antagonists, beta-blockers and statins). We found that factors associated with HRR were age, systolic 24 hour BP, pulse pressure, systolic diurnal index on ABPM, BMI, dyslipidemia, CH metabolic disorder (IFG, IGT or DM), metabolic syndrome, eGFR, ACEi/ARB and statin therapy. Only eGFR was independently associated with decreased HRR by multivariate linear regression analysis.

3.2.3. Summary

Our data suggest that IgA nephropathy patients with decreased renal function (CKD 3-4) have autonomic imbalance. Furthermore, the effect of kidney damage on increased sympathetic activity seems to be more important than other classic cardiovascular risk factors. We considered many factors that may have influence on the cardiovascular status of IgA nephropathy patients. Our finding suggests the more important role of decreased GFR in the development of sympathetic hyperactivity in IgA nephropathy patients than diabetes or other established CV risk factors.