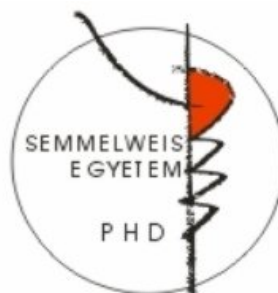


# Krónikusan művese kezelésre szoruló, valamint vesetranszplantáción átesett betegek csontanyagcseréjének vizsgálata

Doktori tézisek

**Dr. Ambrus Csaba Kálmán**

Semmelweis Egyetem  
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola



1 sz. doktori iskola vezetője:

Dr. Rosivall László, egyetemi tanár, PhD, DSc

Témavezető: Dr. Mucsi István, egyetemi docens, PhD

Hivatalos bírálók: Dr. Reusz György, egyetemi tanár, PhD, DSc

Dr. Mátyus János, egyetemi docens, PhD

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Ligeti László, egyetemi tanár, PhD, DSc

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Barna István, egyetemi docens, PhD

Dr. Andréka Péter, főorvos, PhD

Budapest  
2009

## Összefoglalás

A csont és ásványi anyagcsere zavara a krónikus veseelégtelenség egyik leggyakoribb szövődménye, mely a csonttömeg csökkenéséhez, csonttöréshez vezethet és egyértelműen kapcsolatba hozható ezen betegek magas kardiovaszkuláris morbiditásával és mortalitásával. A szövődmények háttérében álló patofiziológiai folyamatok részleteikben nem ismertek. Jelenlegi tudásunk szerint a csontanyagcsere-zavar egyik alapvető meghatározója az urémiás csont parathormon-rezisztenciájának és a parathormon elválasztásnak a változása.

Kutatásaim során művese kezelésben részesülő betegek körében vizsgáltam a mellékpajzsmirigy funkció, a D-vitamin hiány, a csontsűrűség és a csonttörés összefüggéseit; majd vesetranszplantáción átesett betegek körében mértem fel a csont és ásványi anyagcserezavar előfordulását és kapcsolatát a graft funkcióval. Eredményeim alapján elmondható, hogy a veseelégtelen betegek jelentős részében észlelt relatív hypoparathyreosis nem jár csökkent csontsűrűséggel. Ebben a betegcsoportban a parathormon szint nincs kapcsolatban a csont átépülésének biokémiai markereivel, így valószínűleg nem megbízható markere a csont átépülési ütemének. A csontsűrűség a csont átépülési ütemére jellemző biokémiai markerek szintjével fordított arányú kapcsolatban áll. Igazoltam az összefüggést a D-vitamin hiány és a kortikális csont ásványi anyag tartalmának csökkenése között, mely kapcsolat feltehetően a parathormon által közvetített. Eredményeim arra utalnak, hogy a D-vitamin hiány emellett a csont további, feltehetően strukturális változásával is összefüggésben áll. Ezt alátámasztani látszik, hogy a D-vitamin hiány a csonttörés – parathormon szinttől független – önálló prediktora volt. A relatív hypoparathyreosis és a radiuson mért csökkent csontsűrűség szintén önálló prediktorai voltak a csonttörésnek.

Vesetranszplantált betegek körében végzett vizsgálatom eredményei igazolják, hogy a csont és ásványi anyagcsere zavarai gyakoriak ebben a betegcsoportban, előfordulásuk gyakorisága és súlyossága szoros kapcsolatot mutat a graft funkcióval. A transzplantáció előtti művese kezelés időtartama szintén fontos meghatározója az anyagcserezavar súlyosságának. A hyperphosphatemia és hyperparathyreosis kontrollja a betegek jelentős részében nem volt optimális, melyhez sokban hozzájárul, hogy nem áll rendelkezésre megfelelő irányelv a csont és ásványi anyagcserezavar kezelésére ebben a betegcsoportban.

## Summary

One of the most common complications of chronic kidney insufficiency is bone mineral disease that can lead to bone loss, bone fracture and contribute to the high cardiovascular morbidity and mortality in this population. Although the pathological pathways of the disease are not completely understood, changes in parathyroid hormone synthesis and the resistance of the bone to the parathyroid hormone are certainly main determinants of the altered bone metabolism in uremia.

In this study, I investigated the associations between parathyroid function, vitamin D insufficiency, bone mineral density and bone fracture in patients on maintenance hemodialysis. In addition, I examined the characteristics of mineral bone disease and its associations with clinical parameters in a large prevalent cohort of patients after kidney transplantation. I demonstrated that relative hypoparathyroidism in hemodialysis patients, likely corresponding to adynamic bone, was not associated with reduced bone mineral density. In relative hypoparathyroidism, parathyroid hormone was not associated with bone mineral density and biochemical markers of bone turnover. There was a negative correlation between biochemical markers of turnover and mineral density. I reported the relationship between vitamin D insufficiency and decreased mineral density of cortical bone, an association that is likely mediated by the parathyroid hormone. The results further suggest a possible effect of vitamin D on bone ultrastructure, as assessed by quantitative bone ultrasound. Supporting this theory, vitamin D insufficiency was an independent predictor of bone fracture and this was independent from parathyroid function. Further important predictors of bone fracture were relative hypoparathyroidism and decreased bone mineral density at the radius.

The study of renal transplant recipients showed that disturbances of mineral metabolism are common in this population and parameters of bone mineral metabolism are strongly correlated with the graft function. The duration of dialysis prior to transplantation is an important independent predictor of both hyperphosphatemia and hyperparathyroidism. Treatment of bone and mineral disorders is not optimal when compared to the NKF-KDOQI guidelines for non-transplanted patients with kidney disease. The lack of appropriate guidelines is probably the most important factor resulting in suboptimal management of mineral bone disease in this population.

## Bevezetés

A krónikus veseelégtelenség előfordulási gyakorisága az egész világon folyamatosan emelkedik. Magyarországon, becült adatok szerint a legalább mérsékelten beszűkült vesefunkcióval élők száma eléri a 900 ezret, a művese kezelésben részesülő betegek száma pedig jelenleg 6000 körüli lehet.

A krónikus veseelégtelenség egyik leggyakoribb szövődménye a csont és ásványi anyagcserezavar, korábbi nevén renalis osteodystrophia, mely kezdetben panaszt nem okoz, tünet nélküli laboratóriumi eltérésként jelentkezik (parathormon emelkedése, D-vitamin szint csökkenése), a veseelégtelenség előrehaladtával viszont súlyos szövődmények kialakulásához vezet (csonttömeg veszteség, csonttörés, vaszkuláris kalcifikáció, calciphylaxis), hozzájárulva az ebben a betegcsoportban észlelt magas kardiovaszkuláris morbiditáshoz és mortalitáshoz.

Ismert, hogy krónikus veseelégtelenségben a csonttörés incidenciája magas, a csonttörést követő halálozás pedig szintén jelentősen magasabb, mint az átlagpopulációban. A fokozott törési rizikó és a csonttömeg kapcsolata jól ismert az átlagpopulációban, posztmenopauzában lévő nők körében. A csökkent csonttömeg számos metabolikus csontbetegségben, így renalis osteodystrophia esetén is megfigyelhető, de kapcsolata a csonttöréssel nem egyértelmű ebben a betegcsoportban.

A csont szilárdságának, törési ellenálló képességének meghatározói a csont tömege, ultrastruktúrája és átépülésének üteme, mely jellemzők egymással kölcsönhatásban, együtt változnak és befolyásolják a csont törékenységét. Veseelégtelenségben elsősorban a kóros vagy inadekvát mellékpajzsmirigy funkció okozza az átépülési ütem változását, mellyel összefüggésben változik a csont tömege, ultrastruktúrája. Ezzel együtt más, egyidejűleg fennálló állapotok (D-vitamin hiány, ösztrogén hiány, urémiás toxinok jelenléte, immobilitás, krónikus gyulladás) hatására szintén befolyásolják a csont állapotát.

Dolgozatomban négy vizsgálat eredményeit mutatom be. Hemodialízis kezelésben részesülő betegek körében vizsgáltam a mellékpajzsmirigy funkció, a D-vitamin hiány, a csontsűrűség és a csonttörés összefüggéseit. Az utolsó vizsgálatban vesetranszplantáción átesett betegek körében mértem fel a csont és ásványi anyagcserezavar előfordulását és kapcsolatát a graft-funkcióval.

## Célkitűzések, hipotézisek

### *1. A mellékpajzsmirigy funkció és a csontsűrűség vizsgálata hemodializált betegek körében*

Ismert, hogy súlyos hyperparathyreosisban (iPTH>300pg/ml), mely a gyors átélési ütemre jellemző csökken a csontsűrűség. A renalis osteodystrophia formái közül egyre gyakrabban találkozunk lassú átépülési ütemmel járó vagy adinamias csontbetegséggel, melyet általában relatív hypoparathyreosis (iPTH<100pg/ml vagy <150pg/ml) jellemez, viszont nem ismert, hogy ez az állapot csökkent csontsűrűséggel áll-e kapcsolatban.

A mellékpajzsmirigy funkció és a csontsűrűség kapcsolatát vizsgálva a következő kérdésekre keresem választ:

- Alacsonyabb-e a csontsűrűség az ajánlott tartomány alatti PTH, azaz relatív hypoparathyreosis esetén
- Milyen kapcsolat van a csontátépülés markerei (alkalikus foszfatáz, 1-es típusú kollagén C-terminális keresztkötött telopeptid) között különböző mellékpajzsmirigy funkció esetén
- Milyen további klinikai paraméterekkel mutat kapcsolatot a csontsűrűség hemodializált betegekben

### *2. A D-vitamin hiány és a csont sűrűségének valamint minőségének vizsgálata*

A veseelégtelen betegekben a D-vitamin hiány (25(OH)D<sub>3</sub> < 30nmol/l) gyakori állapot. Elméleti megfontolások és kísérletes adatok arra utalnak, hogy a natív D-vitaminnak a calcitriol-tól független hatása van a csontanyagcserére ebben a betegcsoportban. Megvizsgáltam, hogy a D-vitamin szint milyen kapcsolatban van a mellékpajzsmirigy funkcióval, valamint van-e kapcsolat a D-vitamin szint és a csont ásványi anyag tartalma között.

Arra kerestem választ, hogy

- van-e összefüggés a natív D-vitamin szint és a mellékpajzsmirigy funkció között
- az alacsony D-vitamin szint csökkent csontsűrűséggel áll-e kapcsolatban

- Végül feltételeztem, hogy D-vitamin hiány esetén a csont minősége, ultrastruktúrája is számottevő mértékben változik és ez a változás csontultrahang vizsgálattal kimutatható.

### *3. A csonttöréssel összefüggést mutató tényezők vizsgálata hemodializált betegekben*

Veseelégtelenségben a csonttörések incidenciája magas, de az ennek hátterében álló rizikófaktorok nem teljesen ismertek ebben a populációban. Megfigyelték, hogy gyakrabban következnek be törések hyperparathyreosis-ban, és relatív hypoparathyreosis-ban egyaránt. Tudjuk, hogy hyperparathyreosis-ban a csont ásványi anyag tartalma kórosan alacsony, viszont az első vizsgálat megmutatta, hogy relatív hypoparathyreosis-ban nem csökken a csont denzitása. Ezek alapján feltételezhető, hogy a magas törési gyakoriságért a csont minőségi változása is felelős.

Ebben a vizsgálatban saját beteganyagunkban mértem fel a krónikus veseelégtelenség fennállásának ideje alatt bekövetkezett csonttörések gyakoriságát. A következő hipotéziseket próbáltam igazolni:

- a csonttörések gyakorisága összefüggést mutat a mellékpajzsmirigy funkcióval: a céltartományhoz képest hyperparathyreosis-ban és relatív hypoparathyreosis-ban egyaránt gyakoribbak a törések.
- a csonttörést elszenvedett betegek csont ásványi anyag tartalma alacsonyabb, mint akinek nem volt törése
- a csonttörés a mellékpajzsmirigy funkciótól függetlenül, a csont minőségi változásait is tükröző csontultrahang vizsgálat eredményeivel is összefüggést mutat.

### *4. Ásványi anyagcsere zavarok vizsgálata vesetranszplantáció után*

A vesetranszplantáción átesett betegek graft-funkciója az esetek jelentős részében beszűkült, és ennek megfelelően a krónikus veseelégtelenség szövődményei szintén megfigyelhetők. Ezen betegek körében a kardiovaszkuláris mortalitás 4-5-ször magasabb, mint az átlagpopulációban. Számos bizonyíték támasztja alá a csont és ásványi anyagcsere zavara és a vascularis calcificatio közötti kapcsolatot ebben a betegcsoportban is, mely feltehetően hozzájárul magas mortalitáshoz. Egy korábbi tanulmányban számos kardiovaszkuláris rizikófaktor jelenlétét igazolták transzplantáción átesett betegek körében, melyek súlyossága

összefüggést mutatott a graft-funkcióval. Ebben a vizsgálatban vesetranszplantáción átesett betegek körében a graft-funkció és a csontanyagcsere jellemzőinek összefüggését kívántam elemezni. A következő hipotéziseket vizsgáltam:

- a csont és ásványi anyagcserezavar eltérései és azok súlyossága függ a graft-funkciótól illetve az NKF-KDOQI (National Kidney Foundation – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) ajánlása alapján meghatározott CKD stádiumtól.
- a hyperphosphatemia súlyossága a graft-funkció romlásával fokozódik, és CKD 4-5 stádiumban a betegek jelentős részénél észlelünk hyperphosphatemiát.
- a mellékpajzsmirigy funkció szintén a graft-funkció függvénye: az iPTH a számított GFR-rel negatív korrelációt mutat.

Fel kívántam mérni, hogy a vizsgált betegcsoportban a csont és ásványi anyagcsere egyes eltéréseinek korrekciója, az anyagcserezavar kezelése során milyen mértékben sikerül az NKF-KDOQI ajánlásban szereplő céltartományokat elérni.

## **Módszerek**

### *Betegek*

Az első három, hemodialízis kezelésben részesülő betegek körében végzett vizsgálat módszertani elemeit összevonva mutatom be.

A vizsgálatokba fenntartó művese kezelésre szoruló betegeket vontam be, akik legalább három hónapja álltak hemodialízis kezelés alatt heti három alkalommal. Kizártam azokat a betegeket, akiknél a tranzamináz szintek emelkedésével járó aktív májbetegséget diagnosztizáltak. A betegek szocio-demográfiai adatait, a dialízis kezelésre vonatkozó adatokat és az alapvető laboratóriumi eredményeket a kórlapokból gyűjtöttük ki.

### *Denzitometria és csontultrahang*

Minden betegnél történt denzitometriás vizsgálat. A lumbális gerinc felett (LS) és a combnyakon (FN) DEXA vizsgálattal (Norland XR26 készülékkel, Norland, Fort Atkinson, WI, USA), a nem domináns oldali radiuson (DR) pedig egyes foton abszorpciometriás vizsgálattal (NK-364; Gamma, Budapest) történt. Az eredmények értékelésekor a csontsűrűség (BMD,  $\text{g}/\text{cm}^2$ ), Z-score és T-score értékeket vettem figyelembe és elemeztem. Csontultrahang vizsgálatok a bal calcaneuson történtek DTU-1 (Osteometer MediTech, Hawthorne, CA, USA), itt a BUA (broadband ultrasound attenuation) és SOS (speed of sound) paramétereket értékeltem.

### *Laboratóriumi vizsgálatok*

A vérvételek a hét második dialízis kezelése előtt történtek. A calcium értékeket az albumin szint függvényében korrigáltam. Az 1-es típusú kollagén C-terminális keresztkötéseinek (CTX) vizsgálatára Serum Cross-Laps<sup>TM</sup> One Step ELISA módszert (Osteometer, BioTech A/S, Herlev, Dánia) használtunk. A 25(OH)D<sub>3</sub> vitamin meghatározása kvantitatív HPLC (high-performance liquid chromatograph) technikával, Bio-Rad reagens kittel (Bio-Rad Laboratories, Inc.; Hercules, CA, USA) történt.

Az intakt PTH mérése az első vizsgálat során második generációs, elektro-kemilumineszcens esszével (iPTH Elecsys System; Roche, Mannheim, Németország) történt, míg a második és harmadik vizsgálatnál IRMA (BioRad) kittel történt.



A vesetranszplantáció utáni ásványi anyagcserezavarok vizsgálata a “Malnutrition-Inflammation in Transplant - Hungary Study” (MINIT-HU Study) részeként zajlott a Semmelweis Egyetem Sebészeti és Transzplantációs Klinikájának Nefrológiai Ambulanciáján gondozott 1214 felnőtt beteg körében.

Jelen tanulmányban 993 beteg adatai kerültek elemzésre. A szociodemográfiai adatokat, korábbi vesepótló kezelésekre, társbetegségekre vonatkozó adatokat a betegektől tudtuk meg illetve kórlapokból gyűjtöttük ki. Az alapvető laboratóriumi adatokat szintén a kórházi nyilvántartásból szereztük be. Az intakt PTH mérése második generációs elektrokemilumineszcens esszével (iPTH Elecsys System; Roche, Mannheim, Németország) történt. A vesefunkciót (graft-funkciót) az eGFR-rel jellemeztük, melyet a rövidített MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) képlet alapján számoltuk:

$$\text{eGFR (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = 186 \times (\text{kreatinin})^{-1.154} \times (\text{kor})^{-0.203} \text{ (x 0.742 női nem esetén).}$$

Betegeket a vesefunkciójuk szerinti stádiumokak megfelelően osztottuk 3 csoportba: CKD1-2 (eGFR  $\geq$  60ml/min/1.73m<sup>2</sup>), CKD 3 (eGFR: 30-59ml/min/1.73m<sup>2</sup>), CKD 4-5 (eGFR: < 30ml/min/1.73m<sup>2</sup>). A vizsgálatban az egyes laboratóriumi paraméterek céltartományaként az NKF-KDOQI ajánlás szerinti tartományokat vettük figyelembe a vesefunkció függvényében:

	CKD 1-3	CKD 4	CKD 5
iPTH (pg/ml)	35 – 70	70 – 150	150 – 300
Ca (mmol/l)	2.05 – 2.60	2.05 – 2.60	2.10 – 2.54
P (mmol/l)	0.87 – 1.49	0.87 – 1.49	1.13 – 1.78

## Eredmények

### 1. A mellékpajzsmirigy funkció és a csontsűrűség vizsgálata hemodializált betegek körében

270 betegnek volt értékelhető denzitometriás és laboratóriumi eredménye az elemzéshez. A betegeket iPTH alapján három csoportba soroltam: „alacsony PTH” szintű betegek (iPTH < 100pg/ml), akiknél a „relatív hypoparathyreosis” miatt lassú átépülési ütemmel járó csontbetegség jelenléte valószínű; „magas PTH” szintű betegek (iPTH>300pg/ml), ahol a szekunder vagy tercier hyperparathyreosis jelenlétére lehet számítani; valamint azok a betegek („cél PTH”), akiknek iPTH szintje a szakmai irányelvek által ajánlott tartományban van (100 és 300pg/ml között). A betegek egyharmadának volt céltartomány alatti, egynegyedének céltartomány feletti iPTH szintje. Életkor, nem, diabétesz előfordulása és a veseótló kezelés időtartama között nem volt különbség a betegcsoportok között.

A Z-score-ok alapján mérsékelten csökkent átlagos csontsűrűséget találtam a teljes betegmintában; a legalacsonyabb sűrűséget a combnyakon mértük, míg a lumbális gerincnél nem volt jelentős csökkenés. A „magas PTH” csoportban a betegeknek lényegesen alacsonyabb volt a csontsűrűsége, mint a másik két csoportban. Az „alacsony PTH” csoportban a Z-score értékek nem tértek el érdemben a „cél PTH” csoporttól.

	Teljes betegminta	Alacsony PTH	Cél PTH	Magas PTH	p
n	270	98 (36%)	107 (40%)	65 (24%)	
Radius Z-score	-0.577 ± 1.736	-0.306±1.724	-0.352±1.606	<b>-1.339±1.755*</b>	<0.001
Femur Z-score	-1.249 ± 1.222	-0.906±0.242	-1.201±1.143	<b>-1.821±1.124*</b>	<0.001
Lumbális Z-score	-0.037 ± 1.775	0.170±1.855	0.263±1.746	<b>-0.834±1.463*</b>	<0.001

A Z-score-ok minden vizsgált csont esetén negatív korrelációt mutattak a csontátépülésre jellemző ALP és CTX szintekkel. Szintén negatív korrelációt találtam az iPTH és a Z-score-ok között a combnyakon valamint lumbális gerincnél, illetve a radius-nál 100pg/ml feletti PTH esetén.

Többváltozós regressziós modellekben, mindhárom mérési helyen magasabb Z-score-ral mutatott kapcsolatot a magasabb testsúly, magasabb Ca-P és alacsonyabb iPTH (RZ  $\beta$  = -0.313, p=0.041; FZ  $\beta$  = -0.216, p=0.001; LZ  $\beta$  = -0.179, p=0.006). A hosszabb ideje tartó veseelégtelenség a radius alacsonyabb csontsűrűségével volt összefüggésben ( $\beta$  = -0.280, p<0.001). A gyorsabb csontátépülési ütemre jellemző magasabb ALP a radius és combnyak

esetén mutatott más változóktól független kapcsolatot alacsonyabb Z-score-ral, a lumbális gerince viszont nem.

Külön vizsgáltam a csontsűrűség és iPTH valamint az átépülés markereinek összefüggését „relatív hypoparathyreosis” (iPTH<100pg/ml) esetén, ahol a lassú átépülési ütemű csontbetegség valószínű. Ebben a betegcsoportban a iPTH és Z-score értékeik között nem volt összefüggés egyik vizsgált csont esetében sem.

A csontátépülés markereinek kapcsolata az alacsony PTH-val rendelkező betegek esetén hasonló volt a teljes beteganyagban talált összefüggésekhez. A CTX közepesen erős, szignifikáns vagy közel szignifikáns negatív korrelációt mutatott a Z-score-ral a radius ( $\rho=-0.493$ ,  $p=0.001$ ), combnyak ( $\rho=-0.294$ ,  $p=0.077$ ) és lumbális gerinc ( $\rho=-0.303$ ,  $p=0.057$ ) esetén. Az ALP szintén negatív korrelációt mutatott a radius-nál ( $\rho=-0.260$ ,  $p=0.012$ ) valamint lumbális gerincnél ( $\rho=-0.244$ ,  $p=0.021$ ) mért sűrűség Z-score értékével.

Megvizsgálva az iPTH és a csontátépülés biokémiai jellemzői (ALP, CTX) közötti kapcsolatot, pozitív korrelációt találtam az iPTH és ALP ( $\rho=0.333$ ,  $p<0.001$ ) valamint CTX ( $\rho=0.388$ ,  $p<0.001$ ) között a teljes populációban. 100pg/ml alatti iPTH szint esetén azonban ez a kapcsolat nem volt megtalálható sem az ALP ( $\rho=-0.110$ ,  $p=NS$ ) sem pedig a CTX esetében ( $\rho=0.126$ ,  $p=NS$ ).

## *2. A D-vitamin hiány és a csont sűrűségének valamint minőségének vizsgálata*

69 művele kezelésben részesülő beteg adatait vizsgálva a betegek 59%-nál súlyos (<20nmol/l), 20%-nál mérsékelt (20-30nmol/l) D-vitamin hiányt találtam. A betegek háromnegyedének D-vitamin szintje a kívánt érték alatt volt. A 25(OH)D<sub>3</sub> szint és a iPTH között szignifikáns negatív korrelációt találtunk ( $\rho=-0.231$ ,  $p<0.05$ ). Az figyeltük meg, hogy a nem D-vitamin hiányos (25(OH)D<sub>3</sub> > 30nmol/l) betegek közül senkinek nem volt 400pg/ml feletti iPTH értéke, míg a D-vitamin hiányos betegek 30%-ában találtunk ezt meghaladó iPTH szinteket. A D-vitamin szint a iPTH független prediktorának bizonyult ( $\beta=-0.202$ ,  $p<0.05$ ) többváltozós regressziós modellben a Ca, P és calcitriol kezelés mint független változók bevonásával.

Az iPTH szint és a csontátépülés markerei között pozitív korreláció volt látható (BAP:  $\rho=0.575$ ,  $p<0.01$ ; CTX:  $\rho=0.429$ ,  $p<0.01$ ). A 25(OH)D<sub>3</sub> pozitív korrelációt mutatott a csontfelépülésre jellemző BAP értékével ( $\rho=-0.341$ ,  $p<0.01$ ).

Az átlagos csontsűrűség a combnyaknál volt a legalacsonyabb a vizsgált populációban (Z-score:  $-1.21 \pm 0.15$ ), míg a lumbális gerincnél nem tért el lényegesen a referencia populációtól (Z-score:  $-0.19 \pm 0.22$ ). A szérumban iPTH szint negatív korrelációt mutatott a radiuson ( $\rho = -0.257$ ,  $p < 0.05$ ) ill. a femuron ( $\rho = -0.378$ ,  $p < 0.01$ ) mért denzitással, de nem volt kapcsolatban a lumbális gerinc denzitásával. Kétváltozós elemzésben a  $25(\text{OH})\text{D}_3$  szint szignifikáns pozitív korrelációt mutatott radiuson mért csontsűrűséggel ( $r = 0.424$ ,  $p < 0.01$ ), viszont a lumbális és femorális denzitással nem mutatott összefüggést. Többváltozós modellekben vizsgáltuk, hogy a csontsűrűség és a  $25(\text{OH})\text{D}_3$  kapcsolatát. A modellben a radiuson mért BMD volt a függő változó, míg a kor, nem, diabétesz jelenléte, szérumban albumin, Ca, P, iPTH és  $25(\text{OH})\text{D}_3$  szint, valamint calcitriol kezelés szerepeltek magyarázó változóként. Azt tapasztaltuk, hogy a többi változóra való korrekció után, az egyenletbe az iPTH-t is beillesztve, a  $25(\text{OH})\text{D}_3$  és BMD között a kapcsolat nem maradt szignifikáns.

A dializált betegek átlagos BUA értéke lényegesen alacsonyabb volt a referencia populációénál (Z-score:  $-2.49 \pm 0.23$ ), míg a SOS paraméterben nem volt számottevő eltérés (Z-score:  $0.82 \pm 0.20$ ). A BUA érték szintén negatív korrelációban állt a iPTH szinttel ( $\rho = -0.331$ ,  $p < 0.01$ ), a SOS értéke viszont nem. A BUA ezen túlmenően szignifikáns összefüggést mutatott a BAP aktivitással is. Többváltozós modellben vizsgálva a  $25(\text{OH})\text{D}_3$  szint és a BUA között a társváltozóktól független kapcsolat volt kimutatható ( $\beta = 0.262$ ,  $p < 0.05$ ). Ez az összefüggés szignifikáns maradt abban az esetben is, ha a radiuson mért denzitás-t is beillesztettem a modellbe.

### *3. A csonttöréssel összefüggést mutató tényezők vizsgálata hemodializált betegekben*

130 betegről tudunk meg a hemodialízis kezelés megkezdése óta előforduló csonttörésre vonatkozó információt. A betegek csontsűrűsége a combnyaknál (Z-score:  $-1.38 \pm 1.06$ ) és a radiusnál (Z-score:  $-1.13 \pm 1.87$ ) lényegesen alacsonyabb volt, mint a referencia populációban. A csontsűrűség ezeken a mérési helyeken jól korrelált az iPTH-val (radius:  $\rho = -0.323$ ,  $p < 0.001$ , ill. femur:  $\rho = -0.201$ ,  $p = 0.026$ ), illetve a radius esetén a veseelégtelenség fennállásának idejével ( $\rho = -0.291$ ,  $p = 0.001$ ). Korábban vesetranszplantáción átesett betegek csontsűrűsége a radius-on szintén alacsonyabb volt ( $-2.83 \pm 2.21$  ill.  $-0.83 \pm 1.63$ ,  $p < 0.001$ ).

Huszonegy beteg (16%) szenvedett el kis trauma során bekövetkezett csonttörést. A csonttöréses és nem tört betegek között nem volt különbség életkor, diabétesz előfordulása, BMI valamint fontosabb laboratóriumi paraméterek tekintetében. A töréses csoportban több volt a nő (67% vs. 40%,  $p = 0.032$ ), többen számoltak be korábbi csonttörésről (62% vs 18%,

$p < 0.001$ ) és régebb óta szenvedtek veseelégtelenségben (112 vs. 50 hónap,  $p < 0.001$ ). A két csoportban nem volt különböző az iPTH szint.

A törései csoportban jelentősen alacsonyabb  $25(\text{OH})\text{D}_3$  szintet mértünk: 15.8 (27.0) ill. 30.0 (28.5) nmol/l,  $p = 0.029$ . Súlyos  $25(\text{OH})\text{D}_3$  hiány ( $< 20$  nmol/l) esetén a betegek 31%-a, mérsékelt  $25(\text{OH})\text{D}_3$  hiány (20-30 nmol/l) esetén 17%-a, normál  $25(\text{OH})\text{D}_3$  szint esetén 11%-a szenvedett el csonttörést. A csonttörései csoportban a radius denzitása szintén alacsonyabbnak bizonyult (Z-score:  $-0.89 \pm 1.70$  ill.  $-2.40 \pm 2.19$ ,  $p = 0.01$ ). Gyakrabban fordult elő csonttörés azoknál, akiknél a radius Z-score  $-2.5$  alatt volt (35% ill. 12%,  $p = 0.004$ ).

A csontultrahang paramétereiben nem volt különbség a két csoport között.

A csonttörés független prediktorait többváltozós, Cox-féle regressziós modellekben vizsgáltam. Az első vesepótló kezelés megkezdése óta az első csonttörésig vagy az obszervációs időszak végéig eltelt idő 64 (54.5) hónap volt – ezt használtam a törési eseményhez tartozó idő-változónak a Cox-féle modellben.

Relatív hypoparathyreosis (iPTH  $< 100$  pg/ml), korábbi csonttörés, a radius-on mért alacsony csontsűrűség és a D-vitamin hiány voltak a művese kezelés során bekövetkezett csonttörés független prediktorai. Nem volt független prediktor viszont a veseelégtelenség fennállásának ideje és a 300 pg/ml feletti iPTH szint.

#### *4. Ásványi anyagcsere zavarak vizsgálata vesetranszplantáció után*

993 beteg adatait vizsgáltam, akik átlagosan 72 hónappal voltak a vesetranszplantáció után. A betegek jelentős részének beszűkült volt a vesefunkciója: a számított GFR  $51 \pm 21$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> volt a teljes betegmintában. A betegek fele (51%) CKD 3 stádiumú (eGFR: 30-60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) veseelégtelenségben szenved. A graft funkció és a transzplantáció óta eltelt idő negatív korrelációt mutatott: CKD1-2 stádiumban lévő betegeknél lényegesen rövidebb (58 (74) hónap), CKD 4-5 esetén hosszabb (95(75) hónap) telt el, mint CKD 3 esetén (72 (73) months,  $p < 0.001$ ).

CKD 4-5 stádiumban a szérum foszfát szint magasabb ( $1.33 \pm 0.35$  ill.  $1.03 \pm 0.25$ ,  $p < 0.001$ ), a calcium szint alacsonyabb ( $2.32 \pm 0.21$  ill.  $2.36 \pm 0.13$ ,  $p < 0.001$ ) volt, mint jobb vesefunkció esetén. A foszfát szint egyértelmű kapcsolatot mutatott a graft-funkcióval. Ez a kapcsolat viszonylag gyenge volt a teljes betegmintában ( $r = 0.162$ ,  $p < 0.001$ ), de erős összefüggést találtam a foszfát szint és vesefunkció között CKD4-5 esetén ( $r = 0.633$ ,  $p < 0.001$ ). A betegek 4%-ában találtam hyperphosphatemiát, míg ez az arány CKD 4-5 esetén lényegesen magasabb: 18% ( $p < 0.001$ ). Többváltozós logisztikus modellben a graft-funkció mellett az

iPTH és a transzplantáció előtti vesepótló kezelés időtartama volt független prediktora a céltartomány feletti P szintnek.

A mellékpajzsmirigy funkció szintén összefüggést mutatott a veseelégtelenség mértékével: alacsonyabb eGFR esetén magasabb iPTH szinteket mértünk. Ez a kapcsolat  $60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  alatti eGFR esetén (CKD 3-5) volt szignifikáns ( $\rho=-0.114$ ,  $p<0.001$ ).

A hyperparathyreosis prevalenciája a CKD 1-2 csoportban alacsonyabb volt, de nem különbözött CKD 3 és CKD 4-5 esetén. Az iPTH szint pozitív korrelációt mutatott a transzplantáció előtti vesepótló kezelés idejével ( $\rho=0.114$ ,  $p<0.001$ ). Többváltozós modellben a hyperparathyreosis független prediktorának bizonyult a graft-funkció, transzplantáció előtti vesepótló kezelés időtartama és a szérum P szint.

A relatív hypoparathyreosis (iPTH $<100\text{pg}/\text{ml}$ ) prevalenciája magasabb volt CKD 4-5 esetén (31%) mint jobb graft-funkció esetén (CKD 3:10%, CKD 1-2:13%,  $p<0.001$ ). A többváltozós elemzés szerint a graft-funkció mellett a D-vitamin készítmények alkalmazása független prediktora a relatív hypoparathyreosis.

A betegek 6%-ának volt felírva foszfátkötő. A hyperphosphatémias betegek közül  $30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  feletti eGFR esetén (CKD1-3) senki, CKD 4-5 stádiumban a betegek összesen 20%-a szedett foszfát-kötőt. A hyperparathyreosis kezelésére aktív D-vitamin származékot a betegek 33%-a szedett. Figyelemre méltó, hogy amíg a hyperparathyreosis-os betegek 72%-ának nem írtak fel D-vitamin származékot, relatív hypoparathyreosisban a betegek fele D vitamin kezelés alatt állt.

## Összefoglalás, új eredmények

### *1. A mellékpajzsmirigy funkció és a csontsűrűség vizsgálata hemodializált betegek körében*

Munkámnak ebben a részében, a mellékpajzsmirigy funkció és csontsűrűség vizsgálata során leírtam, hogy

- a „relatív hypoparathyreosis”, mely feltehetően lassú átépülési ütemmel járó csontbetegséget jellemez, nem jár csökkent csontsűrűséggel, ezzel szemben hyperparathyreosis-ban a csontsűrűség csökken azon betegekhez képest, akik iPTH szintje a céltartományban van.
- „relatív hypoparathyreosis-ban” nincs összefüggés az iPTH és csontsűrűség, valamint az iPTH és a csont átépülési ütemét jelző biokémiai markerek (ALP, CTX) között.
- a szérum ALP a csontsűrűség független prediktorának bizonyult függetlenül a iPTH szintjétől.

Eredményeim arra utalnak, hogy biokémiai markerek alapján becsült lassú átépülési ütem esetén a csont ásványi anyag tartalma nem csökken. Az átépülési ütem és csont ásványi anyag tartalma között negatív korreláció áll fenn. A vizsgálat során csontbiopszia végzésére nem volt lehetőség, így a csontátépülés ütemére csak indirekt következtetéseket tudok levonni.

### *2. A D-vitamin hiány és a csont sűrűségének valamint minőségének vizsgálata*

során megfigyeltem, hogy

- betegeink körében, hasonlóan más veseelégtelen populációkban tapasztaltakhoz, gyakori a D-vitamin hiány és a natív D-vitamin összefüggést mutat a betegek mellékpajzsmirigy funkciójával. E kapcsolat részleteinek elemzésére nem volt lehetőség, hiszen ebben a betegcsoportban nem történt calcitriol szint mérése.
- összefüggés van a D-vitamin szint és a radiuson mért csontsűrűség között veseelégtelen betegek esetén. Ez feltehetően a parathormon által közvetített kapcsolat. Nem volt ilyen kapcsolat a D-vitamin szint és a combnyakon illetve a lumbális gerincen mért csontsűrűség között. Ezt feltehetően az magyarázza, hogy veseelégtelenségben a metabolikus hatások elsősorban a csont kortikális állományán érvényesülnek, melynek aránya a vizsgált csontok közül a radius esetén a legnagyobb.

- a D-vitamin szint és a csontultrahang BUA paramétere között számos további változótól, iPTH szinttől és a radius denzitásától független kapcsolat van.

Eredményeim arra utalnak, hogy a D-vitamin hiány kedvezőtlen hatással van a veseelégtelen betegek csontanyagcseréjére. A csontultrahang vizsgálat a csont állapotáról olyan többletinformációval szolgálhat veseelégtelen betegek csontjainak állapotáról, amely a klinikai gyakorlatban alkalmazott paraméterek mérésével nem megközelíthető.

### *3. A csonttöréssel összefüggést mutató tényezők vizsgálata hemodializált betegekben*

Ebben a vizsgálatban a csonttörés lehetséges rizikótényezőit vizsgáltam veseelégtelen betegek körében. Arra a következtetésre jutottam, hogy

- az észlelt törési gyakoriság, 25.6 törés 1000 betegévre vetítve az irodalmi adatokkal megegyező törési gyakoriságról tanúskodik
- a D-vitamin hiány és a radiuson mért alacsony csontsűrűség egyértelmű kapcsolatot mutatott a csonttöréssel
- relatív hypoparathyreosisban nagyobb eséllyel fordult elő csonttörés, mint magasabb parathormon szint esetén

Eredményeim alátámasztják a denzitometria alkalmazhatóságát veseelégtelen betegek csonttörési rizikójának felmérésében. A D-vitamin hiány kapcsolata a csonttöréssel veseelégtelen betegekben új eredmény, ez a kapcsolat az iPTH szinttől függetlennek bizonyult. További vizsgálatra van szükség annak eldöntésére, hogy a D-vitamin pótlás illetve a parathormon szint emelését célzó beavatkozások csökkentik-e a csonttörés kockázatát.

### *4. Ásványi anyagcserezavarok vizsgálata vesetranszplantáció után*

Vesetranszplantáción átesett betegek körében végzett felmérésünk megmutatta, hogy

- a graft-funkció és a csontanyagcsere paraméterei között szoros kapcsolat van, és ez egyértelmű hasonlóságot mutatott a natív vesével élők, veseelégtelen betegek körében tapasztaltakkal.
- a transzplantációt megelőző művese kezelés időtartama mind a hyperparathyreosis mind a hyperphosphatemia fontos prediktora transzplantáció után



- a csont és ásványi anyagcsere eltérései a betegek jelentős részében nem voltak megfelelően kontrollálva, ha az NKF-KDOQI irányelveket vesszük figyelembe

Eredményeim alapján a veseelégtelenség KDOQI ajánlásnak megfelelő stádiumbeosztása jól tükrözi a csontanyagcsere paramétereinek változását transzplantáció után lévő betegek esetében is. A betegek megfelelő gondozását kétségtelenül megnehezíti, hogy nincs megfelelő ajánlás a csont és ásványi anyagcserezavar kezelésére, az elérendő céltartományokra ebben a betegcsoportban.

## **Köszönetnyilvánítás**

A dolgozatban bemutatott eredmények közel tizenegy évi kutatómunka gyümölcsei, mely idő alatt számos kollégával dolgozhattam együtt, akik munkája, segítsége és támogatása nélkül az eredmények és e dolgozat se jöhetett volna létre.

Elsősorban témavezetőmnek, Dr. Mucsi Istvánnak tartozom köszönettel. Szakmai hozzáállása, kutatói munkája példaértékű számomra, mind klinikai mind kutatói gondolkodásmódom kialakításában fontos szerepet játszott. István barátsága meghatározó volt pályaválasztásom és szakmai fejlődésem szempontjából is. Köszönettel tartozom programvezetőmnek, Dr. Rosivall László Professzor Úrnak, aki lehetővé tette és támogatta kutatómunkámat. Nagyon köszönöm Dr. de Châtel Rudolf, Dr. Farsang Csaba és Dr. Szathmári Miklós Professzor Úrnak, hogy a klinika igazgatójaként lehetővé tették, hogy tudományos munkámat az I. Belgyógyászati Klinikán végezzem.

Munkáinkat természetesen más kutatócsoportokkal együttműködve végeztük. A denzitometriás és csontultrahang vizsgálatok a Klinika Oszteodenzitometriás Laboratóriumában történtek; köszönöm a labor munkatársainak fáradtságos és rugalmas munkáját, külön köszönöm Dr. Horváth Csaba Professzor Úr szakmai segítségét és kritikai észrevételeit. Dr. Mészáros Szilvia barátságával, biztatásával és értékes ötleteivel segített sokat. A speciális biokémiai vizsgálatok a Klinika Molekuláris Biológiai Laboratóriumában történtek, az itt dolgozó munkatársak és elsősorban Dr. Lakatos Péter Professzor Úr segítségét köszönöm. Egykori főnökömnek, Dr. Berta Klárának külön köszönöm, hogy lehetővé tette és támogatta munkámat. Szintén köszönettel tartozom az I. Belgyógyászati Klinika FMC Dialízis Állomásán dolgozóknak, akik sokat segítettek a vizsgálatok gyakorlati megvalósítása terén. Szeretném megköszönni Dr. Molnár Miklós Zsolt fáradhatatlan munkáját, segítségét és biztatását. Köszönettel tartozom a Klinika nefrológia munkacsoport tagjainak, Dr. Deák Györgynek, Dr. Tislér Andrásnak és Dr. Németh Zsófiának, akiktől számtalan szakmai segítséget kaptam, és barátságukkal biztosították a kutatóhely jó hangulatát. Köszönöm munkacsoportunk tagjainak, elsősorban Dr. Marton Adrienn és Dr. Almási Csilla önzetlen, áldozatkész, mindig megbízható és pontos munkáját és barátságát.

Végezetül szüleimnek és családomnak tartozom köszönettel, akik végtelen türelemmel és megértéssel kísérték végig munkámat és az azzal járó nehéz órákat. Köszönöm Feleségem kitartó támogatását, biztatását és szeretetét, az általa nyújtott biztos családi háttérrel, és azt hogy mindig mindenkor mellettem állt. Az ő segítsége nélkül dolgozatom nem jöhetett volna létre. Köszönöm gyermekeim türelmét, akiktől az elmúlt évek során számtalan értékes órát raboltam el.

## Saját publikációk jegyzéke

### *Az értekezés témájához tartozó közlemények*

1. Mucsi I, Almasi C, Deak G, Marton A, Ambrus C, Berta K, Lakatos P, Szabó A, Horváth C.: Serum 25(OH)-vitamin D levels and bone metabolism in patients on maintenance hemodialysis. *Clinical Nephrology* 2005 Oct;64(4):288-94.
2. Marton A, Ambrus Cs, Mucsi I: A hiperfoszfátémia jelentősége és kezelése krónikus veseelégtelen betegekben. *Hypertonia és Nephrologia*, 7(2):86-92. 2003
3. Cs Ambrus, Cs Almasi, K Berta, Gy Deak, A Marton, Zs Nemeth, Cs Horvath, P Lakatos, M Szathmari and I Mucsi: Bone mineral density and parathyroid function in patients on maintenance hemodialysis. *Közlésre elfogadva*.
4. Cs Ambrus, M Z Molnar, M Eszter Czira, L Rosivall, I Kiss, A Rempert, M Szathmari, I Mucsi: Calcium, phosphate and parathyroid metabolism in kidney transplanted patients. *Közlésre elfogadva*.

### *Az értekezés témájától független közlemények*

1. Marta Novak, Kenneth Mah, Miklos Zs. Molnar, Csaba Ambrus, Gabor Csepanyi, Agnes Kovacs, Eszter Vamos, Monika Zambo, Rezso Zoller, Istvan Mucsi, Gerald M. Devins: Cross-cultural validation of the Hungarian translation of the Illness Intrusiveness Rating Scale. *J Psychosom Res.* 2005 Jan;58(1):103-10
2. Novak M, Mah K, Molnar MZ, Ambrus C, Csepanyi G, Kovacs A, Vamos E, Zambo M, Zoller R, Mucsi I, Devins GM.: Factor structure and reliability of the Hungarian version of the Illness Intrusiveness Scale: invariance across North American and Hungarian dialysis patients. *J Psychosom Res.* 2005 Jan;58(1):103-10.
3. MZs Molnar, M Novak, Cs Ambrus, L Szeifert, A Kovacs, J Pap, A Rempert, I Mucsi: Restless Legs Syndrome in Patients after Renal Transplantation. *American Journal of Kidney Diseases*, 2005 Feb;45(2):388-96.
4. I Mucsi, MZs Molnar, Cs Ambrus, L Szeifert, AZs Kovacs, R Zoller, Sz Barotfi, A Rempert, M Novak: Restless legs syndrome, insomnia and quality of life in patients on maintenance dialysis. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 2005 Mar;20(3):571-7.
5. M Zs Molnar, M Novak, Cs Ambrus, A Kovacs, J Papp, A Rempert, L Szeifert, I Mucsi: Anemia in kidney transplanted patients. *Clin Transplant*. 2005 Dec., 19(6): 825-33
6. Novak M, Molnar MZ, Ambrus C, Kovacs AZ, Koczy A, Rempert A, Szeifert L, Szentkirályi A, Shapiro CM, Kopp MS, Mucsi I: Chronic Insomnia in Kidney Transplant Recipients. *Am J Kid Dis* 2006; 47(4): 655-665
7. Molnar MZ, Czira M, Ambrus C, Szeifert L, Szentkirályi A, Beko G, Rosivall L, Rempert A, Novak M, Mucsi I.: Anemia is associated with mortality in kidney-transplanted patients - a prospective cohort study. *Am J Transplant*. 2007 Apr;7(4):818-24
8. Molnar MZ, Novak M, Szeifert L, Ambrus C, Keszei A, Koczy A, Lindner A, Barotfi S, Szentkirályi A, Rempert A, Mucsi I.: Restless legs syndrome, insomnia, and quality of life after renal transplantation. *J Psychosom Res.* 2007 Dec;63(6):591-7.
9. Szentkirályi A, Molnár M Zs, Ambrus Cs, Szeifert L, Kovács Á, Pap J, Rempert Á, Mucsi I, Novák M: Nyugtalan lábak szindróma vesetranszplantált betegekben. *Hypertonia és Nephrologia*; 9 (2): 105-112. 2005.
10. Molnár M Zs, Novák M, Réthelyi J, Vámos E, Csépanyi G, Tompa Gy, Ambrus Cs, Marton A, Mucsi I: Alvászavarok és következményeik krónikusan dializált betegek körében. *Hypertonia és Nephrologia*; 8(1): 34-42. 2004.