

Sajátos szív- és érrendszeri kockázati tényezők gyermekekben, illetve végstádiumú
veseelégtelen, haemodialysis kezelésben részesülő felnőtt betegekben

Doktori (Ph.D.) értekezés

Czucz Istvánné Dr. Lakatos Orsolya Judit

Programvezető: Prof. Dr. Sulyok Endre

Témavezető: Dr. Csiky Botond

Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar

Egészségtudományi Doktori Iskola

Pécs, 2018.

Tartalomjegyzék

Bevezetés.....	3
Vizsgálati célok.....	12
I. A napi nátrium-, káliumbevitel és a hypertonia kapcsolata dél-dunántúli gyermekek és serdülők körében.....	13
Célkitűzés.....	13
Betegek és módszerek.....	13
Eredmények.....	15
Megbeszélés.....	19
II. Az aszimmetrikus dimetil-arginin haemodialysis kezeléshez kötődő hypotensiora adott válasza végstádiumú veseelégtelen betegekben.....	21
Célkitűzés.....	21
Betegek és módszerek.....	22
Eredmények.....	25
Megbeszélés.....	28
III. A pro- és anti-inflammatorikus faktorok, valamint a csontszöveti hormonok hatása az érfali merevségre krónikus haemodialysis kezelésben részesülő betegekben.....	32
Célkitűzés.....	32
Betegek és módszerek.....	34
Eredmények.....	37
Megbeszélés.....	44
A vizsgálati eredmények klinikai vonatkozásai, új megállapítások.....	49
Irodalom.....	52
Rövidítések.....	69
A témával kapcsolatos publikációk listája.....	71
Köszönetnyilvánítás.....	76

Bevezetés

A hypertonia betegség kialakulása hosszú folyamat, mely egymással szorosan összefüggő, egymásra ható elemekből épül fel. A tradicionális, vagy az újabban felismert rizikó faktorok először az endothel funkciójának kóros változásait, majd az érfal kémiai összetételének és szerkezetének módosulását váltják ki (stiffness), amit a sclerotisatio, majd a célszerv károsodások kialakulása követ (nephropathia, retinopathia, myocardialis- és agyi ischaemia, perifériás érbetegségek).

Az endothelium működésének általánosan elfogadott indikátora az L-arginin/nitrogén monoxid (NO) rendszer funkcionális integritása, a megfelelő NO termelés és az ezt jelző endothelium-dependens, áramlás függő vasodilatatio. Széleskörű vizsgálatok igazolják, hogy a kóros vascularis változások korai markere és fontos mediátora az aszimmetrikus dimetil-arginin (ADMA), mely molekula az endothelialis NO-szintáz (NOS) endogén inhibitora. A plazma koncentrációja a vascularis lézió progressziójával arányosan emelkedik, ezért a klinikai gyakorlatban is alkalmas az erek állapotának megítélésére.

A volumen-dependens (só-szenzitív) hypertonia

Számos epidemiológiai, genetikai, klinikai, migrációs és állatkísérletes vizsgálat igazolta, hogy a sóbevitel a vérnyomás szabályozás fontos tényezője [1,2,3,4,5]. Szoros pozitív korrelációt találtak a sóbevitel és a vérnyomás között. Azt is igazolták, hogy a sóbevitel redukciója jelentős vérnyomás csökkenést eredményezett nem csak a hypertóniás, hanem a normotenziós egyéneknél is [6,7,8,9]. A só-szenzitív, volumen-dependens hypertonia kialakulásában a vese elégtelen nátrium (Na^+) kiürítő képességének tulajdonítanak döntő szerepet [10].

Renalis nátriumretenció

A renalis Na^+ -retenció mediálásában az alábbi endokrin és parakrin rendszerek játszanak kiemelt szerepet:

1. A hypertóniás betegekben az endogén ouabain (EO) emelkedett plazma szintjéről számoltak be. Az EO egy szteroid hormon, amit a mellékvesekéreg zona glomerulosa sejtjei termelnek és szekretálnak. Az emelkedett plazma szintje pozitív korrelációt mutat a perifériás vascularis rezisztenciával. Az érrendszerre gyakorolt hatásának a pontos molekuláris mechanizmusa is ismert. Az EO gátolja az artériás simaizom sejtek Na^+/K^+ -

ATPáz α -2 alegységének aktivitását, növeli az intracelluláris Na^+ -koncentrációt, aktiválja a $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ ioncserét, ami végső soron a cytosol szabad Ca^{++} -koncentrációjának emelkedéséhez vezet. A magas intracelluláris Ca^{++} -szint fokozza az erek myogen tónusát, a kontraktilitását és emeli a vérnyomást. Renalis hatásként a Na^+/K^+ -ATPáz α -1 alegységének aktiválásával pedig fokozza a Na^+ -reabszorpciót, így Na^+ -retenciót, volumen expansziót és hypertóniát okoz. Mivel a volumenterhelés tovább emeli az EO szekrécióját, olyan ördögi kör alakul ki, amit a sóbevitel csökkentésével lehet megszakítani [11,12]. Ez a hatás fokozódik, ha az étkezés során bevitt kálium mennyisége alacsony és mérséklődik, ha a diéta káliumban gazdag [13,14].

2. A renalis dopaminerg rendszer is felelős a Na^+ -egyenleg megőrzéséért. A dopamin a vese proximális tubulus sejtjeiben termelődik, és mint parakrin faktor, a helyi dopamin-receptorok aktiválásával fejti ki a só- és vízüritő hatását [15]. A dopamin az apicalis membrán Na^+/H^+ -antiporter, valamint a basolateralis membrán Na^+/K^+ -ATPáz gátlásán keresztül mérsékeli a proximális csatornák Na^+ -reabszorpcióját. A közelmúlt kutatásai igazolták, hogy a renalis dopaminerg rendszer és a helyileg képződő, de ellentétes hatású renin-angiotenzin rendszer kölcsönhatása határozza meg a renalis sóürítés mértékét. Az intrarenalis renin-angiotenzin rendszer két angiotenzin II receptoron (ATR) keresztül fejti ki a hatását. Amíg a domináló AT_1R anti-natriuresist közvetít, addig az AT_2R aktiválása natriuresist okoz. Érdekes az a megfigyelés, hogy a dopamin-agonista kezelés a sóürítéssel együtt növelte az AT_2R expresszióját, a cytoplasmából a membránba történő transzlokációját, valamint az aktivitását. Az AT_2R -antagonista alkalmazása esetén a dopamin, vagy dopamin-agonisták a renalis sóürítést nem fokozták. A dopamin által kiváltott AT_2R aktiválásában, illetve az intracelluláris transzportjában kitüntetett szerep jut az adenil-cikláz/cAMP-hoz kapcsolt mikrotubuláris rendszernek. Az aktiválás szintén fontos eleme az angiotenzin II – angiotenzin III konverzió is. Ha spontán hypertóniás patkány törzseknek intrarenalis angiotenzin III infúziót adtak, az nem váltott ki AT_2R transzlokációt, sem natriuresist. Mindez arra utal, hogy a dopaminerg rendszer ezen elemének defektusa felelős a sószenzitív hypertonia kialakulásáért [16,17,18,19]. Ezek alapján a proximális tubulus Na^+ -transzportjának irányát és mértékét részben a szervezet Na^+ -egyenlege, részben pedig a szöveti angiotenzin II és dopamin koncentrációja határozza meg [20].

3. Számos megfigyelés igazolta, hogy a szív eredetű natriureticus peptid hormonok (atrialis natriureticus peptid – ANP, brain natriureticus peptid – BNP) a só- és vízforgalom, valamint a vérnyomás szabályozás meghatározó tényezői. A 28 aminosavból álló ANP főleg a pitvari, a 32 aminosavból álló BNP pedig a kamrai myocytákban képződik és prohormon formájában tárolódik. A pitvari, illetve a kamrai falfeszülés hatására a preformált, tárolt hormonok a keringésbe kerülnek, ahol a pro- és az aktív hormonok egyaránt megtalálhatók. Az aktív hormonok növelik a renalis só- és vízüritést, ugyanakkor vazorelaxáns és antiproliferatív hatásuk is van. A vesében növelik a glomerularis filtrációt és közvetlenül gátolják mind a proximalis, mind a distalis tubulusok Na^+ reabszorpcióját. Közvetett hatásként, a renin-aldoszteron szintézis gátlásával szintén fokozzák a renalis sóürítést. Bár az ANP és a BNP azonos jelátviteli rendszereket aktivál (receptor-G protein - guanilil cikláz - cGMP - proteinkinázok), a biológiai hatásai – jelentős átfedés mellett – különbözőek. Az ANP elsősorban a renalis só- és vízürités, valamint a vérnyomás szabályozásában vesz részt. A BNP viszont kiemelten antiproliferatív és antihypertrophiás hatású [21].

A közelmúlt felismerése, hogy mind az ANP-t, mind a BNP-t egy corin elnevezésű szerinproteáz aktiválja, a propeptiből történő enzimatis hasítás útján. A corin szintén a szív myocytáiban expresszálódik, ennek szabályozásában azok a már jól ismert mechanizmusok vesznek részt, melyek az aktív hormonok (ANP, BNP) felszabadulásában is szerepet játszanak [22,23]. A corin hiányát, vagy hibás működését írták le olyan Na^+ -retenciával járó állapotokban, mint a szívelégtelenség, a cardiomyopathia, a hypertonia és a terhességi toxaemia [23,24,25,26].

A sóbevitel, a plazma- Na^+ és a vérnyomás kapcsolata

Általánosan elfogadott tény, hogy a tartósan magas sóbevitel Na^+ - és vízretenciót okoz, ami a magas vérnyomás kialakulásának fontos tényezője. A plazma Na^+ -koncentrációja általában a normális tartományon belül változik, ezért ennek nem tulajdonítanak jelentőséget. Érdekes megfigyelés, hogy a normotenzív egyéneknél a sóbevitel progresszív növelése a plazma- Na^+ emelkedését eredményezte, ugyanakkor a vérnyomás változatlan maradt. Ezzel szemben a sóbevitel hirtelen, jelentős mértékű, vagy tartós, kis fokú mérséklése szignifikánsan csökkentette nemcsak a vérnyomást, hanem a plazma Na^+ -koncentrációt is [27]. Nagy esetszámú keresztmetszeti vizsgálatok egyértelműen igazolták, hogy a plazma Na^+ -koncentráció és a vérnyomás között szignifikáns pozitív korreláció van [28,29,30]. A megfigyelt összefüggés mechanizmusa még nem teljesen tisztázott. Az egyik patogenetikai

tényező az extracellularis tér (ECT) volumenének növekedése. A magas sóbevitel növeli a plazma Na^+ -koncentrációját, ami közvetlen hatásként az intracellularis térből az ECT-be történő ozmotikus vízmozgást indukál, közvetett módon a hypothalamicus szomjajási központ aktiválásával és a fokozott ADH-szekréciónal pedig vízretencióhoz vezet. A vízretenció és a volumennövekedés fokozza a renalis Na^+ -ürítést egy új egyensúlyi helyzet kialakulásáig. Mivel a fent felsorolt, a plazma Na^+ -koncentrációt csökkentő tényezők nem eredményeznek teljes korrekciót, így a plazma Na^+ a kiindulási értékhez képest egy magasabb szinten állandósul [27].

Olyan megfigyelések is léteznek, miszerint a Na^+ képes az ECT volumenétől függetlenül is emelni a vérnyomást. Szövettenyészetben vizsgálták, hogy a tenyésztőfolyadék Na^+ -tartalmának fízológias határokon belüli növelése a cardiomyocyták és a vascularis simaizom sejtek hypertrophiáját idézte elő. Ugyanez fokozta a szöveti renin-angiotenzin rendszer aktivitását is [31]. Ugyanakkor igazolták a magas Na^+ -bevitel és az endothel diszfunkció közötti kapcsolatot, miszerint a megnövelt Na^+ -bevitellel csökken az endothel-dependens vasodilatatio és a vascularis NO-termelés is. A jelenség hátterében az oxidatív stressz, az agresszív oxigén gyökök, kiemelten a szuperoxid felszaporodása áll. Felnőtt normotenziós egyénekben aszkorbinsav adásával a mikrovasculatura funkciójának ilyen irányú beszűkülése mérsékelhető volt [32].

A Na^+ - és a volumenszabályozás disszociációja

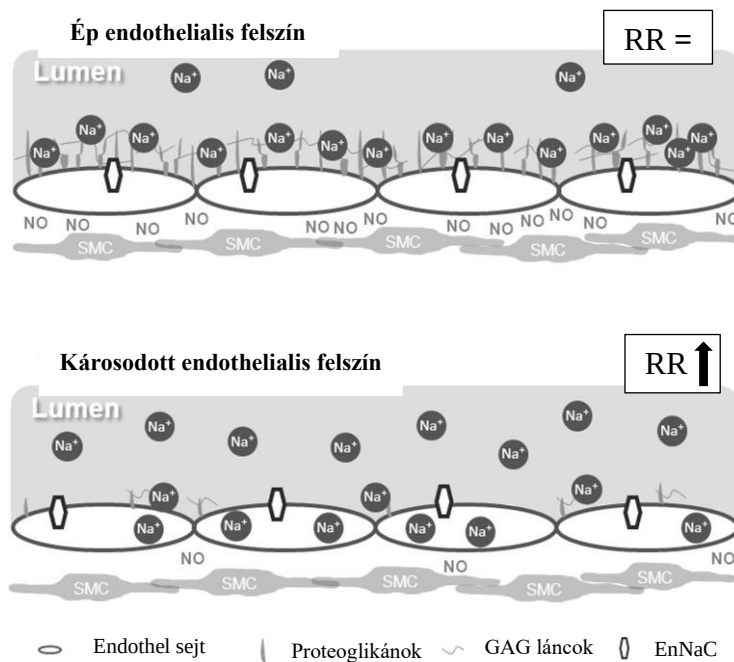
Alapvető tétel az, hogy a folyadékterek volumenének megőrzésében kitüntetett szerepe van a Na^+ -egyenleg fenntartásának. Az ECT Na^+ -tartalmának csökkenése vagy éppen növekedése, azonos irányú változásokat eredményez a folyadékterek volumenében. Az ellenőrzöttén működő volumen- és ozmoreguláció eredményeképpen a folyadékterek térfogata és tonicitása, szűk határok között, állandó. Vannak olyan klinikai megfigyelések és kísérletes adatok is, melyek szerint nincs szoros összefüggés a test Na^+ -tartalma és a folyadékterek volumene között. *Heer és munkatársai* szerint a Na^+ -retenciával járó, tartósan magas sófogyasztás nem eredményez ECT-növekedést [33]. Bizonyos sószenzitív patkánytörzsekben a hypertonia volumen expansió nélkül is létrejött [34]. A jelenség patofiziológiájának feltárására *Titze és munkatársai* vizsgálatsorozatot terveztek, mely alapján kidolgozták a Na^+ -homeosztázis szöveti szabályozásának koncepcióját. Megállapították, hogy sóterhelés esetén a Na^+ részben ozmotikusan inaktív formában (kötötten) tárolódik, ezért a Na^+ -retenció nem jár feltétlenül az ECT expansiójával, azaz bekövetkezhet a Na^+ - és volumen homeosztázis disszociációja. Az ozmotikusan aktív - inaktív Na^+ reverzibilis átalakulása pufferként szolgál a volumen és a vérnyomás megőrzése szempontjából [35]. A legjelentősebb inaktív Na^+ -rezervoárt a

csontszövet mellett a bőr és a subcutis képezi [36]. Az inaktív Na^+ -tárolás biokémiai alapját a kötőszöveti glikóz-aminoglikánok (GAG) jelentik. A subcutan interstitium ozmotikusan inaktív, reverzibilis Na^+ -tárolása így egyértelművé tette, hogy a folyadékterek klasszikus két-kompartmentes elmélete a Na^+ , a volumen és a vérnyomás szabályozás kapcsolatát nem magyarázza. A subcutan szövetek negatív töltéshordozó GAG molekulái mennyiségüktől, polimerizációjuk mértékétől és töltésük denzitásától függően jelentős mennyiségű Na^+ megkötésére képesek. Így volumen pufferként szerepelve mérsékelik az akut, vagy a krónikus Na^+ -terhelés kiváltotta volumen- és vérnyomás emelkedést [37]. A fentiek figyelembevételével leírták az interstitium, mint önálló folyadéktér, térfogatának, és Na^+ -tartalmának sajátos, a volumen reguláció általánosan ismert formájától független szabályozását.

Újabb állatkísérletes és klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a vascularis endothelium luminalis felszínét borító glycocalyx hasonló funkciót teljesít. A glycocalyx, melynek fő összetevői a glikoproteinek, a proteoglikánok és GAG-ok, dinamikus kapcsolatban áll a keringő plazmával. A volumenét és az összetételét az endothel sejtek a lokális mikrokörnyezet változásaitól függően szabályozzák. Szerepe van a vascularis permeabilitás és a haemostasis fenntartásában, emellett anti-inflammatorikus és anti-atherogén tulajdonságokkal is rendelkezik, valamint fontos mediátora az áramlás-függő NO szintézisnek. Kiemelt jelentőséget tulajdonítanak annak is, hogy negatív töltéshordozói révén képes megkötni és reverzibilisen tárolni a nátrium ionokat, ily módon első-vonalbeli Na^+ -pufferként szerepel és nagyban hozzájárul a volumen háztartás egyensúlyának megőrzéséhez (1. ábra) [38,39].

In vitro végzett human vizsgálatok szerint hozzávetőlegesen 30 mmol Na^+ inaktiválására képes. In vivo megfigyelések alapján azonban ennél 7-30-szor nagyobb Na^+ -kötő képességgel is rendelkezik. Amennyiben az endothelialis glycocalyx volumene csökken, vagy integritása sérül, a Na^+ -kötő képessége és a puffer funkciója is beszűkül, és így a só-szenzitív hypertonia kialakulásának kockázata megnő. A klinikumban erre hajlamosító állapotok: a hypercholesterinaemia, a diabetes mellitus, az érsebészeti beavatkozások, a sepsis, a krónikus vesebetegségek, a dialysis kezelés, valamint az akut és a krónikus hyperglycaemia [40].

A glycocalyx puffer funkciója mellett kiemelt jelentőségű, hogy Na^+ -barrierként védi az endothel sejteket a Na^+ beáramlásától és annak negatív következményeitől. A Na^+ -terhelés hatására ezen barrier mennyiségi csökkenése következik be, az endothel sejtek luminalis felszínén található Na^+ csatornák denzitása és így a sejtek Na^+ felvétele megnő. Ennek következtében a sejtek merevvé válnak, a NO-termelésük mérséklődik és fokozódik az értónus (1. ábra) [41].



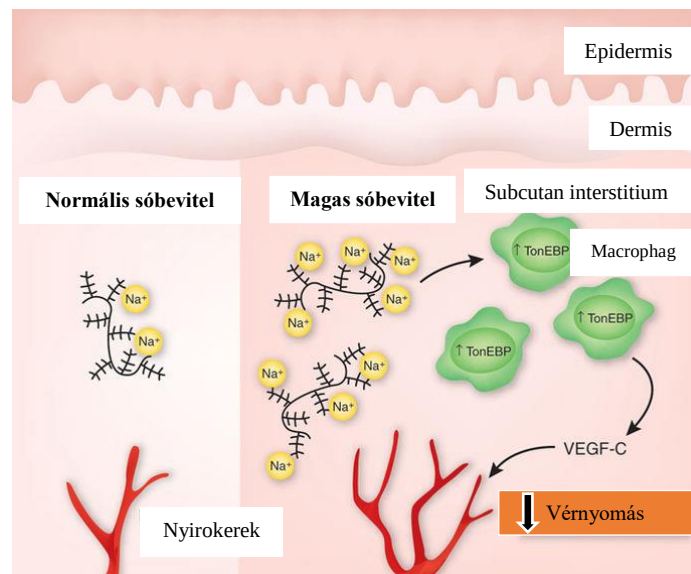
1. ábra: Az endothelialis felszín feltételezett hatása a nátrium homeosztázisra. Simaizom sejt (SMC), Endothelialis nátrium csatorna (EnNaC) [Rik H. G. Olde Engberink et al.].

Újabb vizsgálatok szerint az endothelialis glycocalyx, mint mechanotranszduktor is meghatározó tényező az áramlás-függő NO-termelés szabályozásában. A glycocalyx - lipid bilayer - cytoskeleton rendszer feszülése mechano-szenzitív ioncsatornákat aktivál, ami növeli a kalcium ionok beáramlását, így vasorelaxációt és NO-termelés fokozódást okoz [42].

A glikóz-aminoglikánok enzimatisz eliminálása a glycocalyx protektív funkciójának beszűkülését, míg a heparán szulfát/dermatán szulfát (sulodexide) szupplementáció a vascularis protekció helyreállítását eredményezi, ezáltal csökkenti a só-szenzitív hypertonia kialakulásának veszélyét.

A szabályozás szintén lényeges eleme, hogy az interstitium glikóz-aminoglikánjaihoz kötött, ozmotikusan inaktív Na^+ akkumulálódik, ami a makromolekulák közvetlen környezetében hypertonicitást eredményez. A szöveti tonicitás változása a mononuclearis phagocytarendszerben aktiválja a tonicity-responsive enhancer binding protein-t (TonEBP), ami az interstitiumot infiltráló macrophagokban a vascularis endothelialis növekedési faktor-C (VEGF-C) szekrécióját indukálja. Ennek következtében a lymphangiogenesis fokozódik, a nyirokrendszer teljesítménye megnő, és a lymphaticus rendszer az interstitium szabaddá váló folyadék- és Na^+ -készleteit a keringő plazmába juttatja [43]. Ez a sajátos szöveti szabályozórendszer az élettani, illetve a kórélettani igények kielégítését szolgálja. Ha működési

zavar következik be, ez a pufferfunkció nem érvényesül, így a retineált Na^+ közvetlenül az ECT volumenét terheli és bekövetkezhet a vérnyomás emelkedése (2. ábra) [44].



2. ábra: Az akkumulált subcutan Na^+ lymphangiogenesisre és vérnyomásra gyakorolt hatása [Marvar P. J. et al.].

A só- és a vízforgalom szöveti szabályozása szintén fontos szerepet játszik a folyadékterek perinatalis átrendeződésében [45].

A sópreferencia kialakulása

Barker alapvető megfigyelése volt, hogy a magzat elégtelen méhen belüli tápláltsága és az alacsony születési súly fontos kockázati tényező a felnőttkori szív- és érrendszeri megbetegedések kialakulása szempontjából. Ezt a megfigyelést a későbbiekben kiterjesztették és ennek köszönhetően megállapították, hogy a csecsemő- és gyermekkorú súlynövekedés üteme, különösen az alacsony súlyú újszülöttek intenzív, úgynevezett „pótló” növekedése egy további kockázati tényezőt jelent. A vizsgálatok egyértelműen igazolták, hogy a foetalis, illetve a neonatalis korban fellépő malnutríció olyan anyagcsere-, endokrin- és vascularis változásokat okoz, amik hosszú távon elősegítik a hypertonia betegség és szövődményeinek kialakulását [46,47,48]. A nutricionális faktorok között ismételten vizsgálták a perinatalis-, illetve a csecsemőkorú sóbevitel jelentőségét. Megállapították, hogy a korai sóexpozíció esetén a csecsemők és a kisgyermekek tartósan a sós ízt részesítik előnyben, ennek köszönhetően pedig magasabb lesz a napi sófogyasztásuk [49]. Érdekes megfigyelés volt, hogy a gravid nők Na^+ -depletios hyponatraemiája, mind pedig a dehydratios hypernatraemiája késői hatásként növelte az utódok sófogyasztását [50,51]. Azoknak a csecsemőknek, akik az élet első négy-hat

hónapjában mérsékelt sóbevitelben részesültek, alacsonyabb volt a vérnyomásuk nemcsak a vizsgálati periódusban, hanem 7-15 év múltán is. Ez a késői vérnyomás csökkenés pedig már függetlennek bizonyult az aktuális sófogyasztástól [52,53]. A gyermekkori sóbevitel mérséklése összességében jelentős vérnyomás csökkenést eredményezett [54].

A sószenzitivitás perinatalis programozása részleteiben még nem ismert, de számos vizsgálat utal az inzulin rezisztencia, a renin-angiotenzin rendszer, a sympathoadrenalis rendszer, valamint a vese Na^+ -csatornák, illetve transzporterek egyes elemeinek molekuláris szintű változásaira.

Sóbevitel és inflammatio

A sóterhelés kiváltotta hypertonia kialakulásában fontos patogenetikai tényező az alacsony intenzitású gyulladás. A közelmúlt vizsgálatai igazolták, hogy a magas sóbevitel következtében immunológiai folyamatok aktiválódnak, és az autoimmun betegségek progressziója következik be. A kóros történések hátterében a Th17 sejtek indukcióját és aktiválását mutatták ki [55]. További fontos, állatkísérletes megfigyelés, hogy a magas sóbevitel hatására a gyulladásos citokinek up-regulációja következik be, melyet a peritonealis membran fibrosisa és megvastagodása is kísér [56].

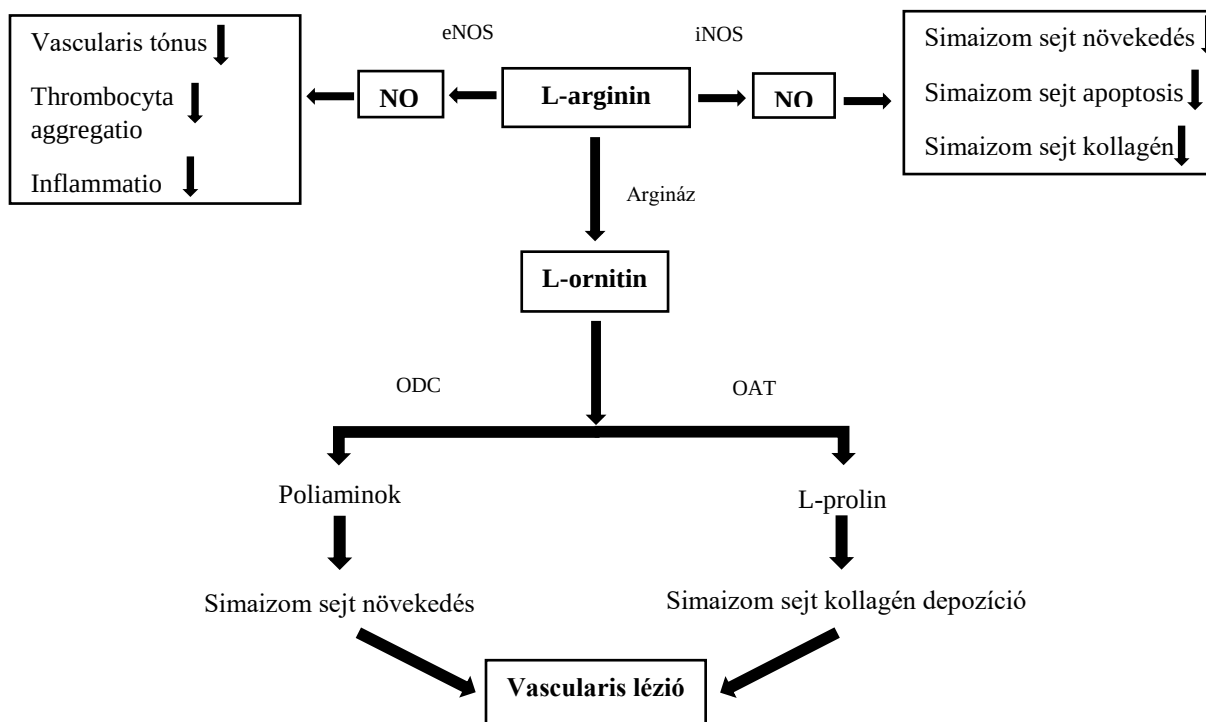
A sóbevitel és a vesekárosodás közötti kapcsolat szempontjából különösen figyelemre méltó, hogy subtotalis nephrectomiát követően, sóterhelés hatására a szöveti macrophag infiltráció fokozódott, fibrosis alakult ki és megnőtt az interleukin-6, a monocyta chemotactic protein-1 (MCP-1), a serum- és glucocorticoid-indukálható kináz-1 (Sgk1) és a tonicity-responsive enhancer binding protein (TonEBP) mRNS-einek szöveti expressziója. Az MCP-1 receptorának (chemokin receptor2, CCR2) hiányában a szövetek macrophag infiltrációja és secunder fibrosisa nem következett be [57]. A komplex folyamat központi eleme a Na^+ -függő, macrophag specifikus chemotaxis és a TonEBP szekréció fokozódása. Kiemelendő, hogy a szöveti macrophag infiltrációt kiváltó ozmotikus stressz NaCl specifikus, sem az urea, sem a mannitol akkumuláció ilyen hatással nem bír [58].

In vitro vizsgálatok is egyértelműen igazolták, hogy a magas NaCl koncentráció megváltoztatja a macrophagok gén-expressziós profilját. A pro-inflammatorikus chemokin ligandok (CCL2, CCL8, CXCL1/2), a citokinek (IL β -1, IL-8) és a toll-like receptorok (TLR3, TLR4) expresszióját fokozza, az anti-inflammatorikus molekulák expressziójára pedig gátló hatással bír (CCL18, CCL22, TREM-2, MRC1) [59].

Az aktivált T-lymphocyták és macrophagok által termelt citokinekkal kapcsolatban az is felmerült, hogy fokozzák a vese specifikus Na^+ -transzportereinek expresszióját és aktivitását,

így növelik a renalis Na^+ -reabszorpciót, volumen többletet és nátrium-függő hypertóniát okoznak [60].

A magas Na^+ -bevitel és az endothel diszfunkció közötti etiológiai kapcsolat több mechanizmusa is ismeretes tehát. A Na^+ -terhelés a NOS enzim gátlása következtében az L-arginin metabolizációjának egy másik útját aktiválja. Az urea ciklus egyik alapenzime az argináz, ami az L-arginin hidrolízise útján ureát és L-ornitint képez. Az enzim két izoformája ismert, melyek szöveti megoszlása, sejten belüli lokalizációja és immuno-reaktivitása különböző. Mindkettő jelen van azonban a vascularis endotheliumban, és fontos szerepet játszik az NO-szintézis szabályozásában, valamint az endothel diszfunkció kialakulásában. Az argináz azonban az NO-tól függetlenül is ronthatja a vascularis funkciót. Az L-arginin és argináz reakció eredményeként képződő L-ornitin további két enzim, az ornitin-dekarboxiláz és az ornitin-aminotranszferáz szubsztrátja. A hatásukra poliaminok, valamint prolin keletkezik. Ezek a metabolitok pedig a vascularis simaizom sejtek növekedését és proliferációját indukálják, illetve kollagén depozíciót okoznak. Végso soron neointima képződéshez és az érfal átépüléséhez vezetnek (3. ábra) [61,62,63,64].



3. ábra: Az L-arginin-metabolizmus útvonalának sematikus ábrázolása, illetve ennek kapcsolata a vascularis patológiával. Endothelialis NO-szintáz (eNOS), indukálható NO-szintáz (iNOS), ornitin-dekarboxiláz (ODC), ornitin-aminotranszferáz (OAT) [Durante W. et al].

A vizsgálatok célja

Mivel a cardiovascularis megbetegedések és az ehhez kapcsolódó mortalitás kiemelkedően magas Magyarországon, fontosnak tartottuk, hogy feltérképezzük az e mögött álló kockázati tényezőket. Tettük ezt egyrészt gyermek- és serdülőkorban, a primer prevencióra gondolva, illetve krónikus veseelégtelen, haemodialysis kezelésben részesülő betegekben, bízva az esetleges szekunder prevenció lehetőségében. Ennek megfelelően a disszertáció három részből épül fel (I-III.).

- I. A sóbevitel és a hypertonia, valamint a célszervkárosodás közötti összefüggés vizsgálata csecsemő- és gyermekkorban.

A későbbi életkorban kialakuló magasvérnyomás betegség és annak szövődményei a csecsemő- illetve a gyermekkorra vezethetők vissza. Ebben az életkorban nagyon meghatározó a táplálékkal bevitt nagy mennyiségű só szerepe. Ugyanakkor a kálium preventív hatása a magasvérnyomás kialakulásában jól ismert. A jelen vizsgálat célkitűzései:

1. összehasonlítsuk a napi nátrium és kálium bevitel mértékét a nemzetközi ajánlásban (Dietary Reference Intakes, DRI) szereplő értékekkel [87],
2. vizsgáljuk a nátrium és kálium bevitel, valamint a vérnyomás közötti kapcsolatot a nem, az életkor és a testtömeg index (BMI) függvényében,
3. összevessük az aktuális adatokat ugyanezen az osztályon, hasonló feltételekkel 1990-ben elvégzett vizsgálat eredményeivel [88].

- II. A vérnyomás szabályozás vizsgálata krónikus veseelégtelen betegekben.

A vizsgálat egyetlen célkitűzése volt, hogy meghatározzuk az aszimmetrikus dimetil-arginin (ADMA) vérnyomás szabályozásban játszott szerepét krónikus veseelégtelen, haemodialysis-kezelt betegekben.

- III. A felgyorsult arteriosclerosis mechanizmusának vizsgálata idült veseelégtelenségben.

A keresztmetszeti vizsgálatunk célja az volt, hogy az artériafal merevségének vizsgálatával (Vascular stiffness) felmérjük a krónikus veseelégtelen, haemodialysis kezelésben részesülő betegeknél tapasztalt felgyorsult arteriosclerost, illetve meghatározzuk ennek kapcsolatát:

1. az úgynevezett pro-inflammatorikus és védőfaktorokkal,
2. a csontszöveti hormonokkal.

I. A napi nátrium-, káliumbevitel és a hypertonia kapcsolata dél-dunántúli gyermekek és serdülők körében

Célkitűzés

A magas só bevitel jelentősen növeli a hypertonia, az agyi történések és más cardiovascularis megbetegedés kockázatát [65]. A szív- és érrendszeri morbiditási és mortalitási arány kiemelkedően magas Magyarországon. Ha az Európai Unió országait összehasonlítjuk, hazánkban a hypertonia, az érelmeszesedés és az ezekhez kapcsolódó megbetegedések okozta halálozási ráta az európai átlag kétszerese, és az összesített halálozási arány 45,9 %-a [66]. Az esszenciális hypertonia kialakulása számos genetikai és környezeti hatásnak tudható be, és az utóbbiak között a táplálékkal bevitt magas nátriumnak kiemelkedő szerep tulajdonítható [67,68]. Ezt bizonyítja, hogy pozitív korreláció mutatható ki a vérnyomás és a napi sóbevitel között [69,70,71]. A diétás sómegszorítás képes csökkenteni a vérnyomást nemcsak hypertóniás, de normotóniás egyéneknél is [52,72-77]. Meggyőző bizonyítékok állnak rendelkezésre, hogy a felnőttkori esszenciális hypertonia a gyermekkorra vezethető vissza. A későbbi életkorban talált sópreferencia pedig a csecsemő-, illetve kisgyermekkorból eredeztethető [53,78,79]. Fontos tény továbbá, hogy a nátrium vérnyomásra gyakorolt kedvezőtlen hatása ellensúlyozható a megfelelő mennyiségű kálium bevitelével [52,75,80-85]. A fentiekből következik, hogy a táplálékkal bevitt nátrium-kálium arány önálló cardiovascularis kockázati tényezőnek tekinthető [85,86].

A vizsgálatokat Pécsen, a PTE KK Gyermekgyógyászati Klinika Nefrológiai osztályán végeztük, 24 órás gyűjtött vizeletből történő nátrium és kálium ürítés meghatározásával.

Betegek és módszerek

A vizsgálatba 200 gyermek és serdülő (100 fiú és 100 leány) került bevonásra, átlag életkoruk $10,4 \pm 3,7$ év volt (tartomány: 1-18 éves életkor). A gyermekek osztályos felvételére 2008. november 1. és 2010. január 31. között került sor. A felvétel oka vagy választott időpontban elvégzett sebészeti beavatkozás, vagy belgyógyászati kivizsgálás volt. Azon gyermekeknél, akik elektív sebészeti beavatkozás (pl. varicokele, testis altus, stb.) miatt

kerültek felvételre, a vizsgálatokat a tervezett műtét előtti napon végeztük. Egyik gyermeknek sem volt vese-, szív-, vagy endokrin megbetegedése, másodlagos magas vérnyomás betegsége. A vizsgálatok során nem találtunk a gyermekeknél elektrolit-, vagy sav-bázis eltérést sem. A hagyományos magyar étkezési szokásoknak megfelelően táplálkoztak, nem állt fenn semmilyen diétás megszorítás. Sem a vérnyomást, sem a vesefunkciót befolyásoló gyógyszeres kezelést nem indítottunk közvetlenül a vizsgálat előtt, vagy a vizsgálat időtartama alatt.

Az antropometriai paraméterek meghatározása képzett szakszemélyzet segítségével történt. A gyermekek a mérések alatt egyrétegű alsó ruházatot viseltek és nem volt rajtuk cipő. A testmagasságot kalibrált mérőeszközzel (Harpender stadiométerrel, Crymych, Egyesült Királyság), a testsúlyt pedig validált elektronikus mérleggel (Seca 899, Birmingham, Egyesült Királyság) mértük, tizedes pontossággal. A testtömeg index (BMI) számítását testtömeg osztva testmagasság méter négyzet formájában végeztük (kg/m^2). A gyermeket túlsúlyosnak véleményeztük, ha a testsúlya meghaladta az életkorának és nemének megfelelő 95 percentilis értéket. A vérnyomásmérés a szubdomináns felső végtagon történt, 5 perces nyugalmi időszak után. A méréseket egymás után három alkalommal, jól képzett szakember végezte automata oszcillometriás eszköz segítségével (Omron MX3, Omron Matsusaka, Japán). Átlag systolés és diastolés értékeket számoltunk az utolsó két mérés eredményéből. A gyermek hypertóniásnak bizonyult, ha a vérnyomás értéke, standard körülmények között, meghaladta a nemének és életkorának megfelelő 95 percentilis systolés és/vagy diastolés értéket.

Számos módszer létezik arra vonatkozóan, hogyan határozzuk meg a napi nátrium és kálium bevitel mértékét: 3 napos táplálkozási napló vezetése, 24- és 48 órás étrendi felmérés egyaránt megbízhatóan alkalmazható a táplálékfogyasztás becslésére [89-92]. Irányadó módszernek mégis csak a 24 órás gyűjtött vizeletből meghatározott elektrolit ürítés számít [86,94]. Megalapozott tény, hogy a táplálékkal bevitt nátrium több, mint 90%-a ürül a vizelettel [89] és a vizelettel kiválasztott kálium mennyisége a bevitt mennyiség 77 %-át teszi ki [90]. A napról-napra változó diétás bevitelnek köszönhetően számos 24 órás vizeletgyűjtési módszer ismert [91,95]. Arra való tekintettel, hogy a 24 órás gyűjtött vizelettel ürített elektrolit meghatározás jól korrelál a diétás felmérésekkel [94], úgy döntöttünk, hogy az egyszeri 24 órás vizeletgyűjtés is jól tükrözi majd a napi nátrium- és káliumbevitel mértékét.

Részletes technikai felvilágosítás után indult a 24 órás vizeletgyűjtés. A még pelenkát viselő kisdetek esetén speciális gyűjtőzsák segítségével történt a vizelet gyűjtése. A gyűjtést akkor tekintettük sikeresnek, ha a vizelet kiválasztás mértéke elérte az 1-3 ml/ttkg/óra értéket. A vizeletet műanyag tároló edénybe gyűjtöttük, melyet a használat időtartama alatt 4 C° fokon

hűtőszekrényben tároltunk. Ionszelektív elektródák segítségével határoztuk meg a vizelet nátrium és kálium koncentrációját. Standard körülmények között a 24 óra alatt ürített nátrium mennyiség azonosnak tekinthető a bevitt értékkel [89], ugyanakkor a napi káliumbevitel a vizelettel ürített mennyiségből számítható: a bevitt mennyiség 77 %-a ürül a vizelettel [90]. Jelen vizsgálatunkban ezzel a korrekciós értékkel számoltunk.

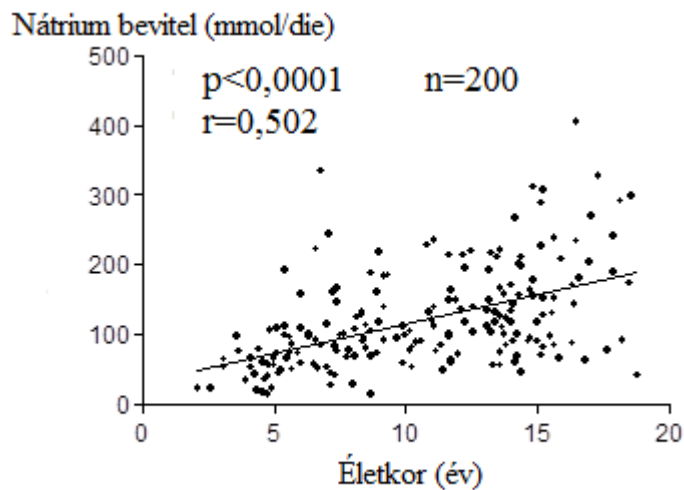
Az 1990-ben elvégzett vizsgálat célja a 0-17 éves kor közötti, 203 gyermek elektrolit bevitelének meghatározása volt, a vizelettel ürített nátrium és kálium értékek alapján [27]. A vizeletet szintén 24 órán keresztül gyűjtötték. A natív vizelet elektrolit koncentrációját akkor lángfotometria segítségével mérték (FLAPHO-4, Carl Zeiss, Jena, Németország). Összehasonlítottuk az általunk meghatározott, korrigált nátrium- és káliumbevitt, illetve a nátrium-kálium hányadost az 1990-ben mért értékekkel.

Az adatokat átlag $\pm$ SD formában fejeztük ki. A statisztikai analízist SPSS v. 16 számítógépes statisztikai program segítségével végeztük. A statisztikai számításokhoz Student-féle páratlan t-tesztet, lineáris regresszió számítást, valamint többváltozós regresszió analízist alkalmaztunk. A $p < 0,05$ értéknél állítottuk fel a szignifikancia határát.

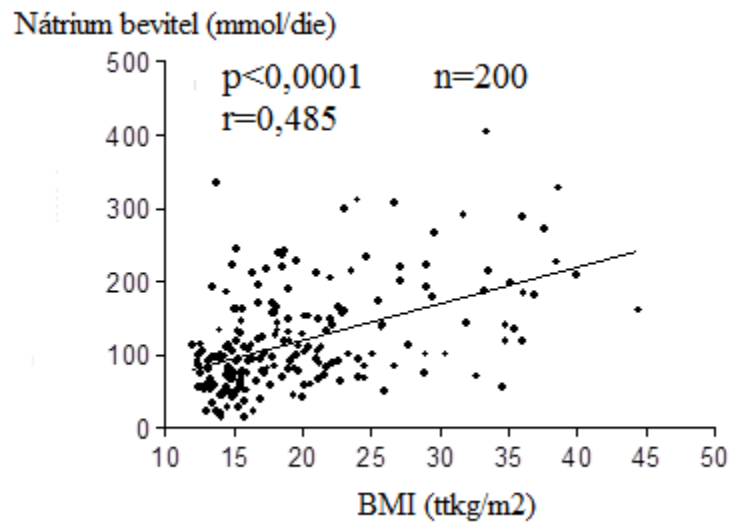
A vizsgálatokat informált szülői beleegyezéssel végeztük.

Eredmények

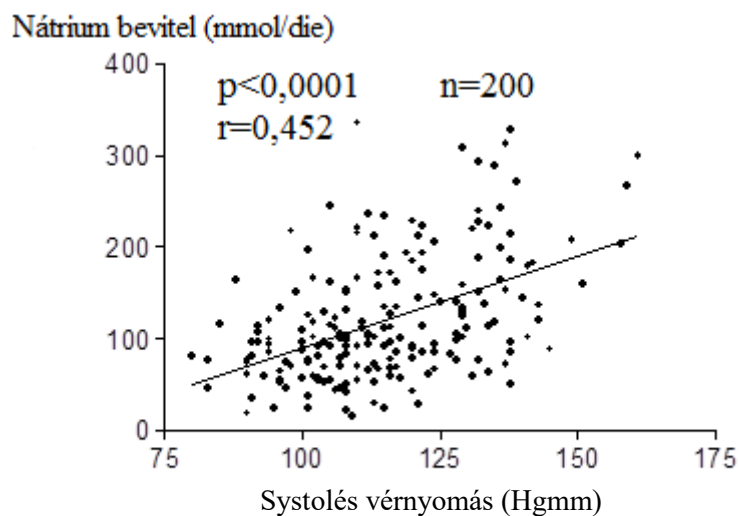
A vizsgált 200 magyar gyermek és serdülő körében 32 hypertoniás (16%) és 42 túlsúlyos (21%) egyént találtunk. A vizelettel kiválasztott nátrium mennyisége, mely megegyezik a bevitt értékkel, pozitív korrelációt mutatott az életkorral ($r=0,502$, $p < 0,0001$) (4/a. ábra), a BMI-vel ($r=0,485$, $p < 0,0001$) (4/b. ábra) és a systolés vérnyomás értékkel ($r=0,452$, $p < 0,0001$) (4/c. ábra).



4/a. ábra: Nátrium bevitel az életkor függvényében



4/b. ábra: Nátrium bevitel a BMI függvényében



4/c. ábra: Nátrium bevitel és a systolés vérnyomás kapcsolata

4. ábra : A napi nátriumbevitel az életkor, a BMI és a systolés vérnyomás függvényében

Ábra magyarázat:

4/a. ábra: a napi nátrium bevitel az életkorral párhuzamosan emelkedik (n=200, 95% CI: 6,355-10,37, p<0,0001).

4/b. ábra: a napi nátrium bevitel és a BMI vonatkozásában (n=200, 95% CI: 3,735-6,244, p<0,0001).

4/c. ábra: a napi nátrium bevitel és a systolés vérnyomás közötti korreláció a vizsgált populációban (n=200, 95% CI: 1,446-2,543, p<0,0001).

Az átlag érték fokozatosan növekedett az életkorral: 1-3 éves korban $54,0 \pm 28,0$ mmol/die (n=7), 4-8 éves korban $89,5 \pm 53,8$ mmol/die (n=78), 9-13 éves korban $129,0 \pm 51,9$ mmol/die (n=61) és 14-18 éves korban pedig $165,4 \pm 84,2$ mmol/die (n=54) volt. Ezek a nátriumbeviteli adatok, főként a 4 éves életkor felett, jelentősen meghaladták a nemzetközi ajánlásban (DRI) szereplő mennyiségeket (1. táblázat). Testtömeg kilogrammra vonatkoztatott nátrium kiválasztás az életkorral párhuzamosan csökkent ($r=0,319$, $p < 0,0001$), ugyanakkor nem találtunk szignifikáns különbséget ebben fiúk és leányok között. Az adatokat 1990. és 2010. között összehasonlítva, a nátrium bevitel 25 %-kal csökkent az 1-8 éves gyermekek között, de nem mutatott változást a 9-18 éves korcsoportnál.

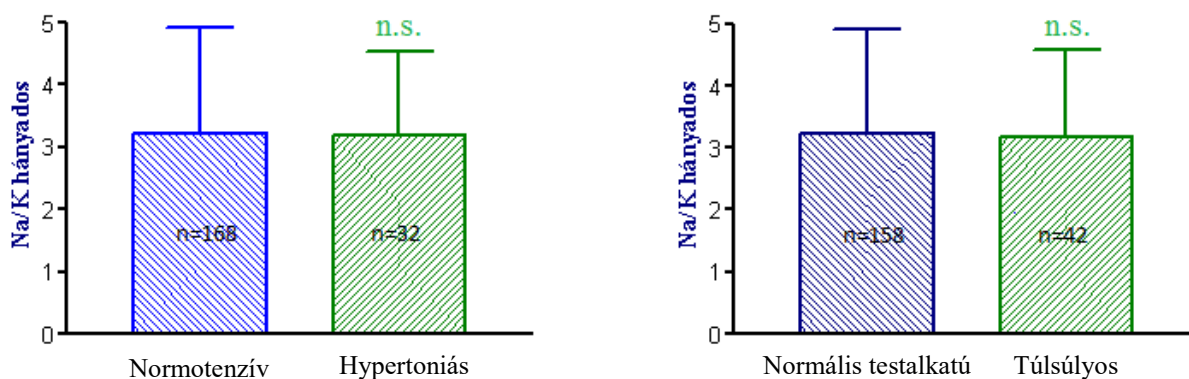
Elektrolit	Korcsoport (év)	AI (mmol/die)	Napi bevitel (mmol/die)		
			átlag	±	SD
Nátrium	1-3	44	54,0	±	28,0
	4-8	52	89,5	±	53,8
	9-13	65	129,0	±	51,9
	14-18	65	165,4	±	84,2
Kálium	1-3	77	24,1	±	15,3
	4-8	97	33,0	±	21,5
	9-13	115	44,9	±	22,1
	14-18	121	53,4	±	23,7

1. táblázat: A magyar gyermekek és serdülők (n=200) napi nátrium és kálium bevitele 2008. és 2010. között, az ajánlott értékek feltüntetésével.

A napi nátrium és kálium bevitel (a 24 órás vizeletürítéssel mért adatokból származtatott, korrigált értékek) átlag $\pm$ SD formában kifejezve, valamint a megfelelő beviteli értékek (Adequate Intakes, AI) a különböző korcsoportokban. Az AI az a személyre szabott célérték, ami fedezi az egyén napi szükségletét az adott korcsoportban. Az a maximális nátriumbeviteli érték, melynek még nincs káros hatása, az AI 150%-ának felelne meg. A referencia értékek a nemzetközi ajánlásokból (Dietary Reference Intakes) származnak [25].

A fenti korosztályoknak megfelelő káliumbeviteli adatok (a 24 órás vizelettel ürített értékekből számított korrekciós mennyiségek): $24,1 \pm 15,3$ mmol/die, $33,0 \pm 21,5$ mmol/die, $44,9 \pm 22,1$ mmol/die és $53,4 \pm 23,7$ mmol/die volt. Az 1-8 éves gyermekeknél a kálium bevitel a nemzetközi ajánlásban (DRI) szereplő érték egyharmada, a 9-18 éves korcsoportban pedig mindösszesen annak 40%-a volt. A nátriumhoz hasonlóan a kálium bevitel is pozitív korrelációt mutatott az életkorral ($r=0,384$, $p < 0,0001$), a BMI-vel ($r=0,440$, $p < 0,0001$) és a systolés vérnyomás értékkel ($r=0,406$, $p < 0,0001$). A testsúly kilogrammra vonatkoztatott kálium bevitel pedig párhuzamosan csökkent az életkorral. A két vizsgálat között eltelt 20 év során a kálium bevitel 250%-kal nőtt az 1-3 éves, 200%-kal a 4-13 éves és 150%-kal a 14-18 éves korcsoportban.

Az életkor előrehaladtával a nátrium és a kálium ürítés párhuzamosan változott, ennek köszönhetően a nátrium-kálium arány gyakorlatilag változatlan maradt, és az általunk vizsgált időtartam alatt $3,2 \pm 1,6$ értéket vett fel. A nátrium-kálium arány vonatkozásában nem találtunk szignifikáns különbséget a hypertóniás és normotóniás, valamint a túlsúlyos és normális testalkatú gyermekek között (5. ábra). A jelen mérések alapján ez az arányszám a nemzetközi ajánlásban szereplő értékek háromszorosa volt. Ugyanakkor hangsúlyozandó, hogy az 1990-ben kapott adatokhoz képest a nátrium-kálium ráta megfelelő volt.



5. ábra: Különbség a nátrium-kálium hányados tekintetében normotenzív és hypertóniás, valamint normális testalkatú és túlsúlyos gyermekek között.

A kor és a testtömeg index vonatkozásában, többváltozós regresszió számítást alkalmazva, a systolés vérnyomás érték függetlennek bizonyult a napi nátrium- és káliumbeviteltől.

Megbeszélés

Csecsemők és kisdedek számára a nemzetközi ajánlásokban (DRI) szereplő napi nátrium mennyiség (1 mmol Na = 23 mg Na): 4-5 hónapos korban 5,2 mmol/die (120 mg/die), 6-11 hónapos korban 16,0 mmol/die (370 mg/die) és 12-24 hónapos korban 43,5 mmol/die (1000 mg/die). A fenti korcsoportoknak megfelelő napi kálium mennyiségek pedig a következők (1 mmol K = 39 mg K): 10,2 mmol/die (400 mg/die), 17,8 mmol/die (700 mg/die) és 76,5 mmol/die (3000 mg/die) [96]. A nemzetközi ajánlások szerint megfelelő mennyiségű napi nátriumbevitel (Adequate intake, AI) értéke 4-8 éves korban 52,2 mmol/die (1200 mg/die), 9-18 éves korban pedig 65,5 mmol/die (1500 mg/die). A káliumfogyasztás ajánlott napi mennyisége 4-8 éves kor között 97,4 mmol/die (3800 mg/die), 9-13 éves kor között 115,0 mmol/die (4500 mg/die) és 14-18 éves korban pedig 121,0 mmol/die (4700mg/die) [87,97].

A csecsemő- és kisdedkor tekinthető a legérzékenyebb időszaknak a nátrium vérnyomásra gyakorolt hatását illetően [52,53]. Érett újszülöttek esetén a csecsemőkorban elfogyasztott nátrium mennyiségének mind a rövid, mind a hosszú távú, vérnyomásra gyakorolt hatásai ismertek. Egy tanulmány szerint azon csecsemők, akik alacsony nátrium tartalmú diétát tartottak az életük első 6 hónapjában, alacsonyabb vérnyomás értékekkel rendelkeztek a vizsgálat végén, sőt 15 év múltán is [52]. Azonos mennyiségű napi nátriumbevitel 4 hónapos életkorban emelkedett vérnyomást eredményezett 7 éves életkorban, de ugyan ez a hatás már nem érvényesült, ha ezt a mennyiséget 7 éves korban fogyasztotta a gyermek [53]. A gyermekeknél végzett vizsgálatok is igazolták, hogy a sóbevitel megszorításával szignifikáns vérnyomás csökkentő hatás érhető el [54,98].

A jelen vizsgálat igazolta, hogy a magyar gyermekek és serdülők napi nátrium bevitele magasabb, kálium fogyasztása pedig alacsonyabb volt, mint a nemzetközi ajánlásokban szereplő értékek. Ez egyfelől magyarázható volt a készételek, illetve a közétkeztetésben szereplő ételek magas sótartalmával, másfelől a magyar gyermekek alacsony gyümölcs és zöldség fogyasztásával. Ha ezen elektrolitok napi bevitelének mennyiségét a nemre, a korra és a BMI-re vonatkoztattuk, az nem befolyásolta a vérnyomást.

A vizsgálatunk erőssége abban rejlett, hogy az általunk összehasonlított adatok egy húsz éves periódust öleltek fel. Ha a friss adatokat az 1990-ben elvégzett mérésekkel hasonlítottuk össze, egy pozitív tendenciát figyelhettünk meg, miszerint a napi nátrium bevitel döntően ugyan nem változott (kivéve az 1-8 éves korcsoportnál, ahol 25%-os csökkenés volt megfigyelhető), ugyanakkor a kálium bevitel egy szignifikáns növekedést mutatott. Ennek a változásnak köszönhető, hogy a legjelentősebb szív- és érrendszeri kockázati tényezőnek számító nátrium-kálium arány a felére csökkent az elmúlt húsz év során.

II. Az aszimmetrikus dimetil-arginin haemodialysis kezeléshez kötődő hypotensiora adott válasza végstádiumú veseelégtelen betegekben

Célkitűzés

A krónikus veseelégtelen betegekre jellemző a felgyorsult arteriosclerosis és ebben a folyamatban számos szokványos rizikófaktor szerepe már jól ismert [99]. Újabban felismerésre került, hogy az aszimmetrikus dimetil-arginin (ADMA) részt vesz a hypertonia kialakulásában és progressziójában [100-103]. Mivel a plazma ADMA szint emelkedése megelőzi a cardiovascularis betegség manifesztációját, ezért az endothel-diszfunkció korai biomarkerének tekinthető, és ezáltal a krónikus veseelégtelen betegekben megjelenő szív- és érrendszeri szövődmények jelentős prediktora lehet [104,105].

Az ADMA a nitrogén monoxid szintáz (NOS) kompetitív inhibitora, ezáltal csökkenti a nitrogén monoxid (NO) képződést és így gátolja az endothel-függő vazodilatációt. Az ADMA és a szerkezeti izomérje, a szimmetrikus dimetil-arginin (SDMA) az endotheliumban képződik fehérjék metilált arginin maradékaiból, metionin-függő transzmetiláció segítségével.

Mivel a metilált fehérjék a fehérje-arginin metiltranszferáz enzim segítségével keletkeznek, ezek a fehérjék proteolyticus lebomlása révén szabad ADMA és SDMA keletkezik. A metabolikus termelődésük mellett a dimetil-argininek plazma szintjét az eliminációjuk határozza meg. Amíg a SDMA javarészt a vizelettel távozik a szervezetből, addig az ADMA kicsi frakciója választódik ki a vesén keresztül, a nagyobb része lebomlik egy dimetil-arginin dimetil-aminohidroláz (DDAH) enzim segítségével dimetil-aminná és citrullinná. Ennek következtében számos mérési lehetőség adódik a SDMA és a glomerulus filtrációs ráta (GFR) meghatározására [106-109].

A krónikus veseelégtelen betegekben az ADMA hosszú távon felhalmozódik, ami kapcsolatban van az elégtelen NO-képződéssel, illetve biohasznosulással, ami végül az arteriosclerosis kialakulásához, illetve hypertóniához vezet [110]. A végstádiumú veseelégtelen betegek szérum ADMA szintje emelkedett, majd ez az érték szignifikánsan csökken a haemodialysis kezelés végére [100,101,106,111-114].

Meggyőző bizonyítékok állnak rendelkezésre, hogy azon betegeknél, akiknél a HD kezelés alatt hypotensiót mértek, emelkedett NO termelés igazolható. Nemrég kimutatták, hogy ebben a vascularis reakcióban az ADMA is szerepet játszik [115-118].

A jelen vizsgálat célja volt, hogy az ADMA vérnyomás szabályozásra gyakorolt hatását igazoljuk. Ezért összehasonlítottuk azon betegek szérum L-arginin, ADMA és SDMA szintjeit, akik a kezelés alatt hypotenziósok voltak azokéval, akik mindvégig normotenziósak maradtak. Ezen felül a plazma dimetil-arginin szintje és a vérnyomás közti összefüggést is kerestük, ezért mértük a vérnyomás, illetve az ADMA és SDMA értékeket a HD kezelés előtt és után is.

Betegek és módszerek

	Normotenziós	Hypotenziós	p érték
Életkor (évek)	60,0 ± 8,6	54,4 ± 15,3	0,39
BMI	24,3 (16,7-45,8)	25,7 (15,1 – 38,9)	0,40
Nem (férfi/nő)	5/8	10/8	-
HD kezdete óta eltelt idő (hó)	74,6 ± 72,1	41,4 ± 43,5	0,12
HD időtartama, óra/hét	12,0 (8,0-16,0)	12,0 (8,0-13,5)	0,42
Dializátor			
FX50	3	5	-
FX60	8	10	-
FX80	2	3	-
Száraz test tömeg (kg)	67,1 ± 23,1	68,8 ± 18,7	0,87
Ultrafiltrációs volumen (ml)	2346,1 ± 900,5	2466,6 ± 926,7	0,72
Cardialis státusz (NYHA)			
NYHA I	11	15	-
NYHA II	2	3	-
Antihypertensív gyógyszerek (igen/nem)	9/4	13/5	-
ACEI/ARB	8	7	-
Béta-blokkoló	7	6	-
CCB	5	4	-
Egyéb	1	1	-
Kórok			
Nephropathia diabetica	5	7	-
Nephrosclerosis	5	4	-
Krónikus GN	2	2	-
Krónikus PN	0	5	-
Policisztás vesebetegség	1	0	-

Átlag ± SD, vagy median (interkvartilis tartományok) ferde eloszlást mutató változókra

2. táblázat: A HD kezelés alatt hypotenziós betegek klinikai adatainak összehasonlítása a normotenziós betegek adataival.

ACEI – angiotenzin-konvertáló enzim gátló, ARB – angiotenzin receptor blokkoló, CCB – kalcium-csatorna blokkoló, GN – glomerulonephritis, PN – pyelonephritis

A vizsgálatához két olyan betegcsoportot választottunk, ahol a betegek legalább már fél éve haemodialysis programban vettek részt. Az első csoportot az a 18 beteg képezte, akiknél

hypotensiot mértünk a HD kezelés alatt. A másik 13 főből álló csoport tagjai a HD kezelés előtti értéken tartották a vérnyomásukat. Azt neveztük hypotensionnak, ha a systolés vérnyomás több, mint 15 Hgmm-vel csökkent a kiinduló értékhez képest. Minden egyes betegnél felmért klinikai adatot az 2. táblázatban rögzítettük. Ahogy a táblázat mutatja, a két csoport tagjai között nem volt lényegi különbség az életkorban, a nemben, a HD kezelés megkezdése óta eltelt idő, az egyes HD kezelések időtartama és az ultrafiltráció volumene között. A legtöbb beteg vérnyomáscsökkentő kezelésben részesült. A két csoport tagjai azonos arányban szedtek angiotenzin-konvertáló enzim-gátló (ACEI), angiotenzin II receptor blokkoló (ARB), kalciumcsatorna blokkoló és béta-blokkoló készítményeket (2. táblázat). A végstádiumú veseelégtelenséghez vezető patológia is összehasonlítható volt a két csoport között (2. táblázat).

A HD kezelés előtt rutin laboratóriumi vizsgálathoz vérmintát vettünk a klinikailag egyensúlyban lévő betegektől. A rutin vérvizsgálat annyit jelentett, hogy a szérum haemoglobin koncentrációt, a vas-státuszt, a plazma kreatinin és urea nitrogén szinteket, a fehérje- és lipid profilt, valamint a sav-bázis egyensúlyt és elektrolit státuszt vizsgáltuk (3. táblázat).

	Normotenziós	Hypotenziós	p érték
Nátrium (mmol/l)	142,31±4,94	138,11±3,46	0,01
Kálium (mmol/l)	5,33±0,65	4,99±0,75	0,19
Kalcium (mmol/l)	2,29±0,11	2,28±0,16	0,82
Foszfát (mmol/l)	1,47±0,50	1,53±0,53	0,53
Haemoglobin (g/l)	116,08±11,66	117,89±9,34	0,63
Össz fehérje (g/l)	67,15±6,56	68,72±6,92	0,53
Albumin (g/l)	38,62±3,23	39,60±4,39	0,50
Kreatinin (umol/l)	585,62±180,48	598,44±197,78	0,85
Urea nitrogén (mmol/l)	16,23±4,16	18,57±4,67	0,16
eKT/V	1,21 (0,69-1,60)	1,29 (0,92-10,01)	0,40
CRP (mg/l)	11,80±10,7	10,3±8,80	0,67
Vas (µmol/l)	9,51±2,86	11,71±4,51	0,13
Transzferrin (g/l)	1,51±0,30	1,68±0,42	0,23
Ferritin (ug/l)	801,85±456,26	637,11±340,02	0,26
Koleszterin (mmol/l)	4,77 (3,00-7,26)	4,62 (2,94-7,08)	0,54
HDL koleszterin (mmol/l)	1,00±0,23	1,04±0,38	0,74
Triglicerid (mmol/l)	1,89 (0,64-4,39)	1,57 (0,90-12,31)	0,65
iPTH (ng/l)	22,7 (4,2-354,1)	27,30 (1,90-70,4)	0,89
Standard bikarbonát (mmol/l)	23,12±2,04	21,83±1,92	0,08
Átlag ± SD, vagy median (interkvartilis tartományok) ferde eloszlást mutató változókra			

3. táblázat: A HD kezelés alatt hypotenziós, valamint normotenziós betegek laboratóriumi eredményeinek összehasonlítása.

A mérések hasonló eredményt hoztak mindkét csoportban. A vérnyomást egy szakképzett nővér mérte egy kalibrált higanyos vérnyomásmérő segítségével. A feltüntetett értékek ugyanazon a karon, három egymás után mért vérnyomás érték átlagát jelentik. A systolés és a diastolés vérnyomás értékeket a HD előtt, a HD alatt 20 percenként, illetve a leállás után is megmértük. A haemodialysis kezelést Fresenius 4008B készülékkel, Helixone/Fresenius poliszulfon high-flux dializáló membránnal (FX50, FX60 és FX80 dializátor) végeztük. Mindegyik beteg heti három alkalommal részesült HD kezelésben. Azonos dializáló oldatot alkalmaztunk mindegyik betegnél (hőmérséklet 36,5 C°, nátrium koncentráció 138 mmol/l, kalcium koncentráció 1,5 mmol/l, konduktivitás 14 mS/cm). Az effektív véráramlás szintén ugyanaz volt mindkét csoportban (298 ± 47 és 321 ± 42 ml/min, $p = 0,16$). Mindegyik beteg erythropoetin kezelésben részesült, az epoetin- β heti adagja hasonló volt a két csoportnál ($4,675 \pm 2,750$ és $6,361 \pm 3,395$ IU, $p = 0,17$).

Ahhoz, hogy meghatározzassuk a plazma L-arginin, ADMA és SDMA szintjét, vérmintát vettünk a HD előtt és közvetlenül a kezelés leállása után. Miután a mintavétel megtörtént, a vér azonnal jég közé került, egy EDTA tartalmú mintavételi csőben. A plazmát hűtött centrifugában szeparáltuk, majd a mintát a felhasználásig -20 C°-on, fagyasztva tároltuk.

A plazma L-arginin, ADMA és SDMA szintjét folyadék chromatographia - tömeg spectrometria segítségével határoztuk meg, ahogy az már korábban leírásra került [119]. A haemodialysist követő haemoconcentratio korrekció nem történt.

A statisztikai analízist SPSS 11.5 (SPSS Inc, Chicago, Ill, USA) számítógépes szoftver segítségével végeztük. Az adatok normalitását a Kolmogorov-Smirnov teszt segítségével állapítottuk meg. Normális eloszlás esetén a változókat átlag $\pm$ SD formában fejeztük ki, illetve ferde eloszlás esetén a középtérteket határoztuk meg, interkvartilis tartományokkal. A csoportok közötti statisztikai összehasonlítást Student-féle t-teszttel, Mann-Whitney próbával és lineáris regresszió számításal végeztük.

Minden egyes beteg a vizsgálathoz az írásos beleegyezését adta. A vizsgálatot a Helyi Etikai Bizottság jóváhagyta.

Eredmények

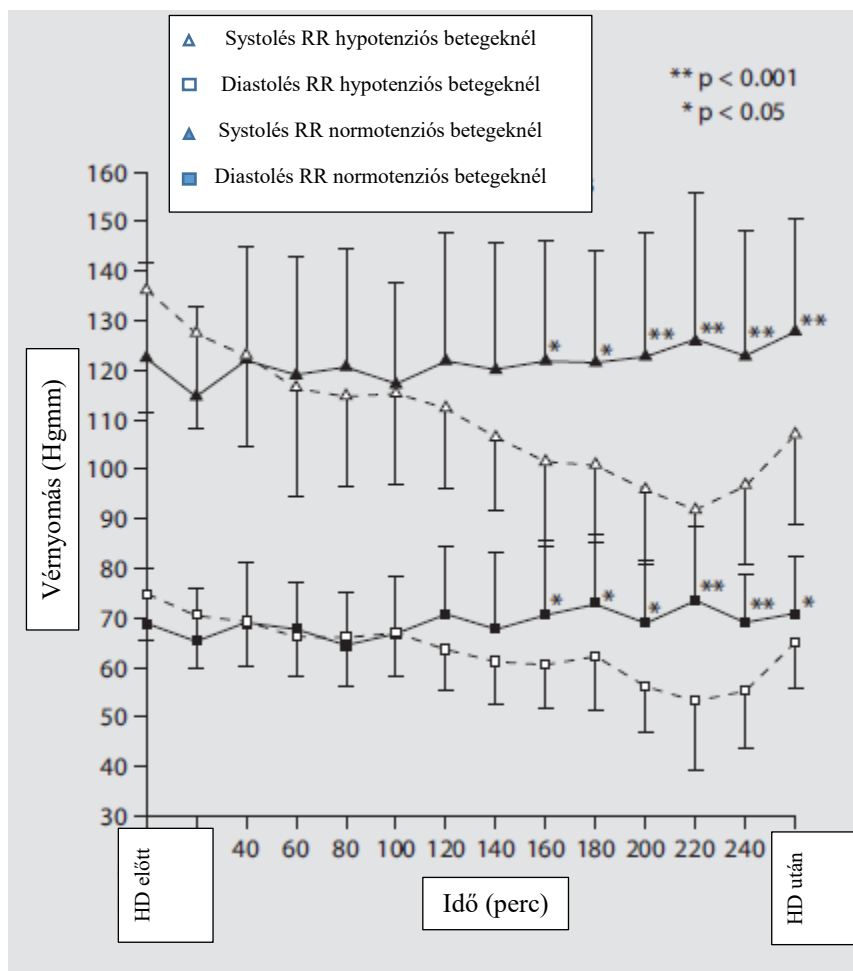
Ahogy azt a 4. táblázatban feltüntettük, a HD előtt mért systolés és diastolés vérnyomás összehasonlítható volt mind a normotenziós, mind a hypotenziós csoportban.

	Normotenziós	Hypotenziós	p érték
HD előtt			
Systolés	122,6±18,9	136,1±24,8***	0,11
Diastolés	68,9±11,1	74,7±9,2	0,12
HD után			
Systolés	128,7±22,0	106,9±17,9***	0,005
Diastolés	72,5±10,6	63,7±8,5	0,02
HD alatt (minimum értékek)			
Systolés	107,6±19,6	91,6±18,8	0,03
Diastolés	61,5±9,8	52,7±11,2	0,03
L-arginin			
HD előtt	56,80±10,08***	74,05±20,98***	0,02
HD után	34,74±13,81	49,46±17,32	0,02
ADMA			
HD előtt	0,62±0,11***	0,71±0,13***	0,04
HD után	0,31±0,11	0,43±0,11	0,01
SDMA			
HD előtt	2,41±0,93***	2,31±0,66***	0,71
HD után	1,11±0,54	1,18±0,37	0,65

Szignifikáns különbség, ha a HD előtt kapott értékeket a kezelés alatt, vagy után mért értékekkel hasonlítottuk össze: *** p <0,001

4. táblázat: A rendszeres HD kezelésben részesülő, a kezelés alatt hypotenziós, illetve normotenziós betegeknél mért vérnyomás (Hgmm), L-arginin és dimetil-arginin szintek (μmol/l) (átlag ± SD).

A normotenziós betegeknél a vérnyomás gyakorlatilag nem változott a haemodialysis kezelés alatt, de a hypotenziós csoportban a vérnyomás szignifikánsan lecsökkent a kezelés végére (6. ábra). Ugyanakkor meg kell jegyezni, hogy mindkét csoportban alacsonyabb vérnyomást mértünk a kiindulási értékekhez képest, de ez a csökkenés még kifejezettebb volt azoknál a betegeknél, akiket a hypotenziós csoportba soroltunk. A két csoport közötti különbség a HD kezelés 160. percére érte el a szignifikáns szintet (6. ábra).



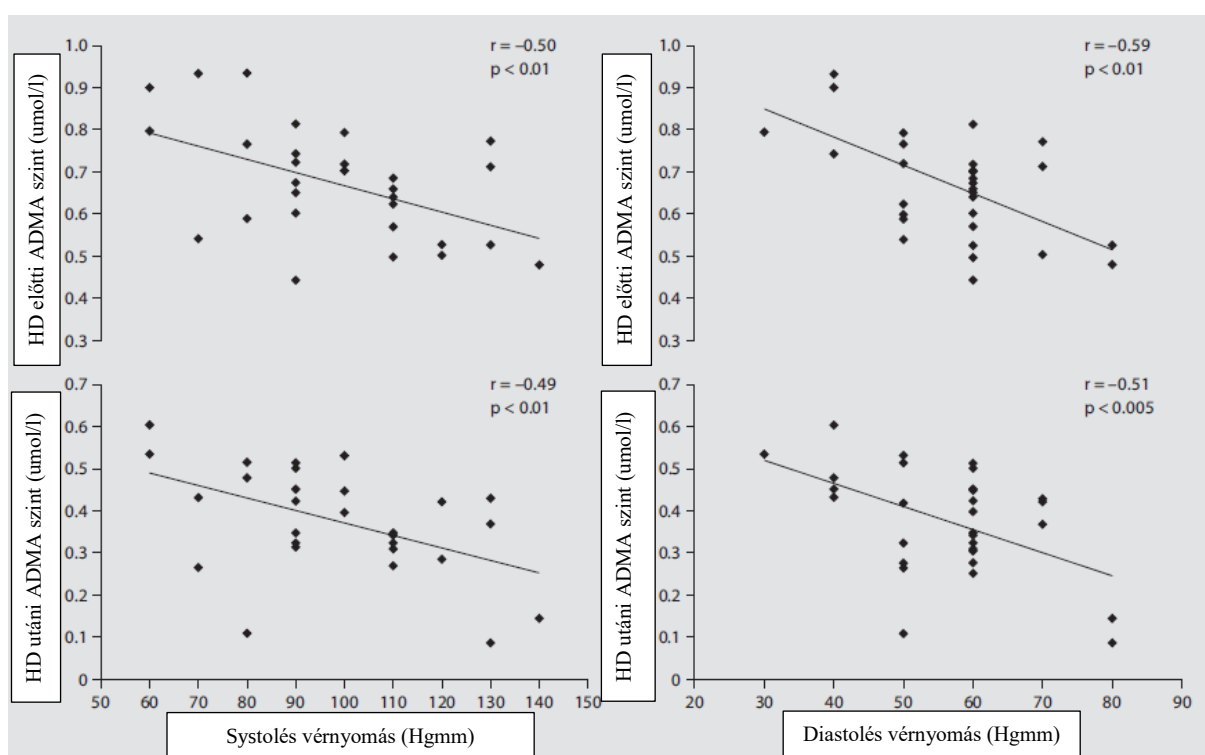
6. ábra: A hypotenziós (n=18) és a normotenziós betegek (n=13) vérnyomás értékei a HD kezelés alatt.

A 4. táblázatból az is kiolvasható, hogy a hypotenziós betegek HD előtti L-arginin szintje jelentősen magasabb volt, mint a normotenziós csoportba tartozóké. Ez a statisztikailag szignifikáns L-arginin szintbeli különbség megmaradt a HD kezelés után is. A plazma L-arginin szintjének csökkenése a HD alatt a normotenzív csoportban 22%, a hypotenziós csoportban viszont 47% volt.

A végstádiumú veseelégtelen betegek szérum ADMA szintje kifejezetten magas volt, és ez a szint a haemodialysis kezelés végére szignifikánsan lecsökkent. Azon betegek ADMA szintje szignifikánsan magasabb volt, akik a haemodialysis kezelés alatt hypotenziós epizódon estek át, mint azoké, akik mindvégig tartották a vérnyomásukat (HD előtt: $0,62 \pm 0,11 \mu\text{mol/l}$ és $0,71 \pm 0,13 \mu\text{mol/l}$, $p=0,04$; HD után: $0,31 \pm 0,11 \mu\text{mol/l}$ és $0,43 \pm 0,11 \mu\text{mol/l}$, $p=0,01$). Nem várt módon, a normotenziós betegekhez képest szignifikánsan magasabb plazma ADMA értékeket mértünk a hypotenzióra hajlamos betegekben, mind a HD előtt ($p < 0,04$), mind pedig a kezelés után ($p < 0,01$). A normotenziós betegek plazma ADMA szintje 50%-val, a hypotenziós

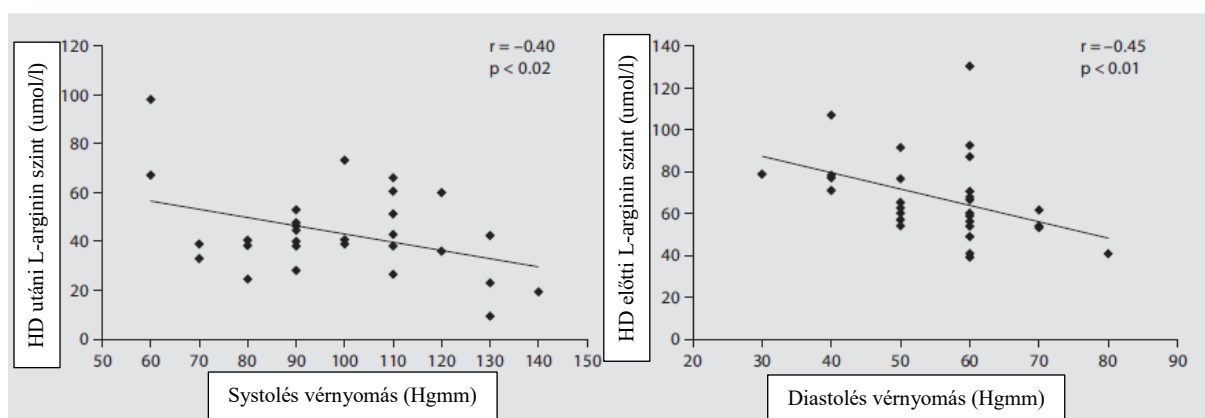
betegeké pedig 42%-val csökkent a HD kezelés végére. A plazma SDMA szintjében nem különbözött a két csoport sem a kezelés előtt, sem az után. A jelentősen emelkedett kiinduló értékek a HD kezelést követően hasonló mértékben csökkentek (52% és 54%).

A hypotenzióra hajlamos betegekben talált, a HD előtt és után is paradox módon magasabb plazma ADMA szint arra ösztönzött minket, hogy megtaláljuk az összefüggést a plazma ADMA szint és a vérnyomás között. Ha a két csoportban kapott összes változót együtt értékeltük, és az ADMA szintet a HD alatti legalacsonyabb systolés és diastolés vérnyomás értékek függvényében vizsgáltuk, akkor a dialysis előtti ADMA szint negatív korrelációt mutatott a systolés ($r = -0,50$, $p < 0,01$) és a diastolés ($r = -0,59$, $p < 0,001$) vérnyomás értékekkel. A dialysis utáni ADMA értékek szintén negatívan korreláltak a systolés ($r = -0,49$, $p < 0,01$) és a diastolés ($r = -0,51$, $p < 0,005$) vérnyomás értékekkel (7. ábra).



7. ábra: A HD kezelés alatt mért minimum systolés és diastolés vérnyomás kapcsolata a kezelés előtt és után meghatározott plazma ADMA szintekkel.

Továbbá szignifikáns negatív összefüggést találtunk a dialysis előtti plazma L-arginin szint és a diastolés vérnyomás ($r = -0,45$, $p < 0,01$), valamint a dialysis utáni plazma L-arginin szint és a systolés vérnyomás között ($r = -0,40$, $p < 0,02$) (8. ábra).



8. ábra: A mért minimum systolés vérnyomás és a dialysis után mért plazma L-arginin szint, valamint a mért minimum diastolés vérnyomás és a dialysis előtt mért plazma L-arginin szint közötti kapcsolatot.

A plazma SDMA szintje nem mutatott összefüggést a mért vérnyomás értékekkel. Az ultrafiltrált folyadék mennyisége nem befolyásolta a vérnyomást, a plazma L-arginin, vagy dimetil-arginin szinteket a HD egyik fázisában sem.

Azok a betegek, akiknél hypotensiot észleltünk, sokkal alacsonyabb szérumszintű nátriummal rendelkeztek, mint azok, akik normotenziósak maradtak. Így a hyponatraemia kockázati tényezőt jelenthet a HD kezeléshez kapcsolódó hypotensio kialakulására. Ugyanakkor a szérumszintű nátrium koncentrációja függetlennek bizonyult a vérnyomástól és a plazma ADMA szintektől.

Megbeszélés

A korábbi megfigyelésekhez hasonlóan a vizsgálatunk is igazolta, hogy a rendszeres HD kezelésben részesülő, végstádiumú veseelégtelen betegek plazmájában jelentősen magasabb a dimetil-arginin szint. A HD kezelés végére pedig egy szignifikáns csökkenés következik be ebben a dimetil-arginin szintben. Mindemellett szignifikánsan magasabb plazma ADMA értékeket mértünk azokban a betegekben, akiknél hypotenziós epizód jelentkezett, mint akik az egész HD kezelés alatt a kiindulási értékhez közel tudták tartani a vérnyomásukat. Továbbá nagyon szoros, negatív összefüggést találtunk a HD alatti legalacsonyabb systolés és diastolés vérnyomás érték, valamint a dialysis előtti és utáni ADMA szintek között. Ez az ellentmondás azt sugallja, hogy a HD kezeléshez kapcsolódó hypotensio egy magasabb plazma ADMA szintet eredményez, ami aztán a vérnyomás további esését akadályozza meg. A

hypotensiora hajlamos betegeknél az induláskor mért magasabb plazma ADMA szint feltehetőleg egy olyan adaptív válasz, melynek segítségével megakadályozható a HD kezelés alatti további vérnyomásesés.

Bergamini és munkatársai [118] az ADMA és a dialysis alatti hypotensio kapcsolatát oly módon vizsgálták, hogy a HD előtt, alatt, után mérték a plazma ADMA szinteket azokban a betegekben, akik stabil vérnyomás értékkel rendelkeztek, illetve azokban, akik hypotensiora voltak hajlamosak. A saját megfigyeléseinkhez hasonlóan, azon betegek ADMA szintje magasabb volt a HD előtt, akiknél a kezelés alatt hypotensio jelentkezett, mint akik nem ejtették a vérnyomásukat. A HD kezelés mindkét csoportban szignifikáns ADMA szint csökkenést eredményezett, de a normotenzív csoportban ez a csökkenés kifejezettebb volt. Ezen felül egy drámai ADMA szint csökkenést figyeltek meg a hypotensios epizód alatt, amit egy visszacsapási reakció követett. Ennek segítségével a HD végére az ADMA szint a kezelés előtti értékre tért vissza. Érdekes módon a hypotensiohoz alacsony nitrit/nitrát szintek társultak, amik az NO képződés megbízható markereinek tekinthetők. Ezzel párhuzamosan a hypotensio mellett magas TNF- α értékeket is találtak, melyeket a dialysis membránhoz kapcsolt, komplement rendszer által aktivált monocyták bocsájtottak ki. Azt feltételezték, hogy a hypotensio az érrendszer nitrogén monoxiddal szembeni fokozott érzékenységeinek köszönhető, ugyanakkor a HD későbbi szakaszában mért magasabb ADMA szint a termelt TNF- α által gátolt DDAH aktivitásnak a következménye [118]. Ez a feltételezés azonban megkérdőjelezendő, mivel a dialysis membránhoz kötött citokin termelés tehető felelőssé leginkább az indukálható nitrogén-oxid-szintáz (iNOS) expresszió és így az NO termelés fokozódásáért [120].

Széles körben elfogadott tény, hogy a krónikus HD kezelésben részesülő, végstádiumú veseelégtelen betegek emelkedett dimetil-arginin szintje a beszűkült veseműködéssel magyarázható. Nevezetesen a glomerularis filtrációs ráta redukciója a dimetil-arginin vizelettel történő kiválasztásának fokozatos csökkenését eredményezi [105,121]. Mindemellett a súlyosan károsodott veseszövetben az ADMA DDAH által végzett enzimatisz degradációja sem megfelelő [122,123]. A dimetil-arginin fokozott termelődése az ADMA akkumulációjához is vezet. Ennek alátámasztására számos bizonyíték áll rendelkezésre. A krónikus vesebetegek egy katabolikus állapotban vannak és a szervezetükben fokozott proteolysis érvényesül [124,125]. A myofibrillaris fehérje katabolizmus egy indikátora, a 3-metil-hisztidin (3MH) szintje kimutathatóan emelkedett a plazmában, intracellularisan és a vizeletben is. A polipeptid láncok bizonyos hisztidin maradékainak poszttranszlációs módosítása során képződik a 3MH. A 3MH

nem kerül újra felhasználásra a fehérje szintézisben, de nem is metabolizálódik, hanem változatlan formában ürül a vizelettel [126-128]. Ahogy a dimetil-arginin képződéshez, úgy a 3MH kialakulásához is metionin-függő transzmetiláció szükséges, amihez effektív metil-donorként az S-adenozil-metionin szolgál [129]. Nem meglepő, hogy mind a 3MH, mind a dimetil-arginin szintje szignifikánsan magasabb krónikus veseelégtelen betegekben, és ez a koncentráció tovább emelkedik, ahogy az alapbetegség végstádiumú veseelégtelenségbe progrediál [121].

A következő érdekes kérdés, amivel foglalkozni kell, az a vérnyomás és a plazma ADMA szint közötti szoros, negatív korreláció, amit a krónikus haemodialysis kezelésben részesülő, végstádiumú veseelégtelen betegekben találtunk. Mivel a vérnyomás és az ADMA szint is függetlennek bizonyult az ultrafiltrációs volumen mennyiségétől, így nem valószínű, hogy a HD alatti volumen változások fontos hajlamosító tényezők lennének, noha már beszámoltak a HD által kiváltott, volumen-függő hormonális változásokról. Valójában a HD előtt a vasodilatatioért felelős hormonális rendszer aktivált állapotban van, és ez a rendszer a HD-t követően szupresszálódik. Ennek épp az ellenkezője érvényes az érszűkítő hormonokra [130,131]. Ennek értelmében a HD előtt egy relatív alacsony ADMA szintre lehetett számítani, ami majd a HD kezelés hatására jelentős növekedést mutat. Paradox módon a vizsgálati csoportjainkban a HD-hoz kötődő hypotensio az emelkedett ADMA szinttel mutatott összefüggést. Ezen paradox reakció mögött álló pontos mechanizmus nem egyértelmű. Feltételezhető, hogy a nitrogén-monoxid szintáz indukálható izoformája a HD kezelés alatt up-regulálódik és a HD alatt tapasztalt vérnyomáscsökkenés a megemelkedett nitrogén-monoxid termeléssel magyarázható [115-117]. A túlzott NO termelés csökkenti a DDAH aktivitást az enzim aktív helyének nitrolizációja révén, ami pedig az ADMA akkumulációjához és iNOS gátláshoz vezet [132]. A kolokalizációra és a demetiláló enzimek NO-szintázzal való kölcsönhatására tekintettel, a NO-DDAH-ADMA-NO-szintáz tengely helyi feedback szabályozása kerül előtérbe. Úgy tűnik, hogy ez jelentős szerepet játszik a HD-hoz kötött hypotensióban szenvedő végstádiumú veseelégtelen betegekben [133]. Ki kell hangsúlyozni, hogy az ADMA tartja kontroll alatt azt a citokin-indukálta NO szintézist, ami a HD kezelés alatt up-regulálódik. Ezt a DDAH aktivitás gátlásán keresztül valósítja meg [134]. Egy feltételezés csupán, hogy az endokrin, parakrin vagy autokrin faktorok hatást gyakorolnak ezen visszacsatolás egyes alkotóelemeire, és ezáltal módosíthatják az érfa tónus szabályozásában játszott szerepüket.

Arra következtethetünk, hogy a rendszeres HD kezelésben részesülő, végstádiumú veseelégtelen betegekben az L-arginin-NO rendszer vesz részt a hypotenzív epizódok kialakulásában. Az ADMA felhalmozódása gátolja az NO túltermelődését és ezáltal megelőzi a vérnyomás további csökkenését.

Mint alternatív magyarázat, az ADMA és a hypotenziós epizódok közötti kapcsolat esetében, figyelembe kell venni az artériafal merevség szerepét. Igazolt, hogy az emelkedett ADMA szint kapcsolatban áll a fokozott artériafal merevséggel, ami viszont rontja a vascularis reaktivitást és így korlátozza azt a képességet, hogy a vérnyomás változásait ellenszabályozni lehessen [135,136].

III. A pro- és anti-inflammatorikus faktorok, valamint a csontszöveti hormonok hatása az érfali merevségre krónikus haemodialysis kezelésben részesülő betegekben

Célkitűzés

A krónikus veseelégtelen betegeknél nagyon jól ismert a felgyorsult arteriosclerosis. Ha a szokványos cardiovascularis kockázati tényezőket vesszük figyelembe, akkor a veseelégtelen betegekben sokkal nagyobb a szív- és érrendszeri megbetegedés előfordulási gyakorisága, mint az átlag populációban [137,138].

Noha a cardiovascularis megbetegedés kezdete és progressziója mögött álló mechanizmus még nem teljesen tisztázott, a nem szokványos kockázati tényezők, mint a kisméretű gyulladás [139], az oxidatív stressz, az endothelium diszfunkciója, a glikációs végtermékek és a szabályozatlan ásványi anyagcsere ebben játszott szerepe már jól ismert [140]. Igazolt, hogy a végstádiumú veseelégtelenségben markánsan jelen van az érfali meszesedés kialakulásában jelentős szerepet játszó gyulladás és az oxidatív stressz [141,142]. Ezek hatását tovább fokozza a haemodialysis kezelés, illetve az öregedés [143-146].

A kísérletes és klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az érfali meszesedésnek esszenciális szerepe van a cardiovascularis betegség kialakulásában krónikus veseelégtelen betegekben [147]. A vascularis simaizom sejtek kalcifikációja fokozott érfali merevséget eredményez, ami systolés vérnyomás emelkedést, bal kamra hypertrophiát és csökkent arteria coronaria perfúziót eredményez. A vascularis kalcifikáció egy aktív, sejt által közvetített folyamat, mely a következő főbb elemeket tartalmazza: a.) az érfali simaizom sejtek fokozott kalcium és foszfát felvétele, b.) a vascularis simaizom sejtek transzformációja osteoblast-, vagy chondrocyta-szerű sejtekké, c.) a sejthalál az apoptózis révén, d.) a vascularis simaizom sejt-eredetű vesiculumok kibocsátása, e.) a kalcifikáció keringő, vagy lokális inhibitorainak a hiánya [147].

A legújabb vizsgálatok szerint az endothel sejt, illetve az endothelium és a vascularis simaizom sejtek közötti interakció szabályozza az érfali meszesedés progresszióját. Az uraemiás betegek aktivált és/vagy károsodott endothel sejtjei mikrorészecskéket bocsátanak ki, melyek elősegítik az endothelialis progenitor sejtekben, az érfali simaizomsejtekben és a fibroblastokban az osteogén fenotípus kialakulását. Az endothel eredetű mikrorészecskék megjelenésével párhuzamosan az endothelium reparációjáért felelős endothelialis progenitor sejtek száma markánsan csökken. Az endothelium károsodása és reparációja között meglévő finom egyensúly felbomlása végül a vascularis kalcifikációhoz vezet [148].

Az endothelium érfali meszesedésben játszott szerepét támogatja az is, hogy az endothelin és a vascularis endothelialis növekedési faktor gyorsítja, a nitrogén monoxid pedig gátolja a kalcifikációt [149].

Számos adat áll rendelkezésre, hogy a károsodott csontanyagcsere is jelentős hatással bír az érfali meszesedésre. Ezt a tényt több megfigyelés is alátámasztja: a.) a csontvesztés, az alacsony csontsűrűség összefüggésben áll a fokozott vascularis kalcifikációval és a gyakoribb cardiovascularis történésekkel [150-152], b.) a csontképződésre jellemző, molekuláris szintű mechanizmusok jelenlétét megfigyelték az érfali kalcifikációban [153,154], c.) a gyulladás, az oxidatív stressz és az endothel diszfunkció közös rizikófaktornak számít az érfali meszesedésben és a csontvesztésben egyaránt [155].

A csontvesztés és a vascularis kalcifikáció közötti interakció a csont-érrendszer tengely diszfunkciójának köszönhető, ami hatványozottan jelen van krónikus veseelégtelenségben. Számos gátló és serkentő faktor ismeretes a vázrendszer és az érrendszer közötti kapcsolatban [156]. Kiemelt figyelem hárul a csontszöveti hormonok, mint az osteocalcin (OC), az osteoprotegerin (OPG) és az osteopontin (OP) ebben játszott szerepére [157-160].

Az arteriafal merevsége az arterioscleroticus károsodás klinikai markerének tekinthető, ugyanakkor a fatális és nem-fatális cardiovascularis események független rizikófaktorai is egyben nemcsak az idős, hypertóniás, diabetes mellitus, vagy éppen végstádiumú veseelégtelenség miatt kezelt betegekben, hanem a teljes populációban is [161]. Az arteriafal merevségét igazoló mérések az érfal szerkezeti és összetételi eltéréseit mutatják.

Ezen megfontolásból két vizsgálati sort terveztünk. Az első vizsgálat célja az volt, hogy felmérje az arteriosclerosis súlyosságát a rendszeres haemodialysis kezelésben részesülő, végstádiumú veseelégtelen betegekben. Megkíséreltük összehasonlítani az arteriafal merevség (Vascular stiffness) vizsgálata során kapott paramétereket a pro-inflammatorikus markerekkel (CRP, TNF- α , TGF- β 1), illetve a jól ismert protektív faktorokkal (α -Klotho, fetuin-A), hogy felmérhessük ezek szerepét a szív- és érrendszeri megbetegedésekben.

A második vizsgálatot is rendszeres haemodialysis (HD) kezelésben részesülő, végstádiumú veseelégtelen betegekben végeztük. A vizsgálat célja volt a.) felbecsülni az arterioscleroticus lézió kiterjedését és súlyosságát az érfali merevség (vascular stiffness) mérésével, b.) megkeresni a lehetséges összefüggéseket az arteriosclerosisra jellemző paraméterek, illetve az OPG, OP és OC között, c.) meghatározni ezen kiválasztott, csontszöveti hormonok kapcsolatát

néhány olyan jól ismert klinikai, illetve biokémiai kockázati tényezővel, amik szív- és érrendszeri megbetegedésekhez vezetnek.

Betegek és módszerek

Betegek

Az első keresztmetszeti vizsgálatba összesen 96, klinikailag egyensúlyban lévő, krónikus haemodialysis kezelésben részesülő beteget (49 férfi, 47 nő) vontuk be. A HD kezelést Magyarországon, a pécsi FMC Dialízis Központban végeztük. Azokat a betegeket kizártuk a vizsgálatból, akiknél korábban alsó végtagi amputáció történt, akiknél aktuálisan heveny fertőzés zajlott, akik akut myocardialis infarktuson estek át, tüdő oedemában szenvedtek, vagy éppen haemodinamikailag instabilak voltak.

A végstádiumú veseelégtelenséghez vezető főbb vesepatológiák a következők voltak: nephropathia diabetica (24%), benignus nephrosclerosis (26%), krónikus glomerulonephritis (14%), policisztás vesebetegség (16%), krónikus interstitialis nephritis (8%), renovascularis megbetegedés (1%) és egyéb, vagy ismeretlen ok (11%). A legtöbb beteg (84) vérnyomáscsökkentő kezelésben is részesült.

A biokémiai paraméterek kiértékelésénél kontroll csoportként húsz felnőtt egyént választottunk ki, akik nem szenvedtek vese, szív- és érrendszeri, vagy anyagcsere betegségben.

A második keresztmetszeti vizsgálatba 68 (33 férfi, 35 nő) rendszeres HD kezelésben részesülő beteget vontunk be. A betegek klinikailag stabil állapotban voltak a vizsgálat időtartama alatt. A HD kezelést Magyarországon, szintén a pécsi FMC Dialízis Központban végeztük. Azokat a betegeket kizártuk a vizsgálatból, akik akut myocardialis infarktuson estek át, akiknél korábban alsó végtagi amputáció történt, akut fertőzés zajlott, malignitás, tüdőoedema, vagy haemodinamikai instabilitás állt fenn.

A végstádiumú veseelégtelenséghez vezető patológia a nephropathia diabetica (26 %), a benignus nephrosclerosis (23%), a krónikus glomerulonephritis (15%), a policisztás vesebetegség (13%), a krónikus interstitialis nephritis (10%), a renovascularis megbetegedés (1%) és más, vagy ismeretlen ok (12%) volt. A legtöbb beteg (66) vérnyomáscsökkentő kezelésben részesült.

A szív- és érrendszeri, valamint biokémiai paraméterek szempontjából a kontroll csoportot 35 egészségügyi dolgozó jelentette, akik nem szenvedtek cardiovascularis, anyagcsere, vagy vesebetegségben.

Mindkét vizsgálati sorban a résztvevő veseelégtelen betegek heti háromszor, alkalmanként négy órában részesültek HD kezelésben. On-line haemodiafiltratio történt Fresenius 5008 B géppel, Helixone/Fresenius poliszulfon high-flux dializátorral. Az eredmények a dialysis előtti értékeket tükrözik. Mindenkinél számoltunk testtömeg indexet (Body mass index, BMI).

A vérnyomás és a pulzushullám-terjedési sebesség (Pulse Wave Velocity, PWV) mérése

A betegek vérnyomását megfelelő méretű mandzsettával, kalibrált automata eszközzel mértük (Omron MX3, Omron Matsusaka, Japán). A kapott paramétereket a haemodialysis előtt mért vérnyomás értékek szolgáltatták. A pulzusnyomást és az arteriás középnyomást a kapott adatból számoltuk. A carotis-femoralis pulzushullám-terjedési sebesség (cfPWV) értéket, valamint az aorta augmentatio indexet (AIx) mértük applanációs tonometria segítségével (SphygmoCor system, AtCor Medical, Ausztrália). A méréseket az aktuális haemodialysis kezelés előtt, hanyatt fekvő testhelyzetben, egy szabályozott hőmérsékletű, csendes szobában végeztük, legalább tíz perces pihenést követően. A kontroll csoportnál végzett mérések reggeli időpontban, hasonló feltételek mellett történtek.

Az aorta pulzushullám-terjedési sebesség a szív generálta nyomáshullám terjedésének sebessége a fő ütőéren. Mint minden sebességet, az eltelt idő alatt megtett út hányadosaként számítjuk. A pulzushullám sebességét úgy kaptuk meg, hogy az aortába ejektált systolés volumen keltette pulzushullámnak két pont (a legkönnyebben hozzáférhető az arteria carotis és az arteria femoralis) közötti utazási idejét (t) határoztuk meg, majd megmértük a mérési pontok közötti távolságot (s). Ezt követően a $v=s/t$ képletbe behelyettesítve kiszámoltuk a PWV-t, amit m/sec mértékegységben fejeztünk ki. Minden rögzített érték megfelelt a gyártó által a szoftver csomagba beépített minőségellenőrzési szabványnak.

Laboratóriumi mérések

A rutin biokémiai paramétereket a szokványos laboratóriumi módszerekkel határoztuk meg (5. táblázat).

Antropometriai adatok		Biokémiai adatok	
Életkor (év)	65,06±14,09	Kreatinin (μmol/l)	683,84±209,61
Testmagasság (cm)	162,97±12,04	Urea nitrogén (mmol/l)	19,47±5,31
Testsúly (kg)	2,21±17,87	spKt/V	1,64±0,34
Testtömeg index (kg/m ²)	26,78±6,03	Haemoglobin (g/l)	115,52±12,94
Dialysisben eltelt (hónap)	54,48±42,26	Albumin (g/l)	40,38±5,58
SBP (Hgmm)	140,21±18,36	Totál koleszterin (mmol/l)	4,69±1,24
DBP (Hgmm)	80,32±9,87	LDL koleszterin (mmol/l)	2,95±1,04
Pulzus nyomás (Hgmm)	62,58±18,37	HDL koleszterin (mmol/l)	1,08±0,34
MAP (Hgmm)	96,6±11,84	Triglicerid (mmol/l)	1,55±1,23
Alx	29,85±10,33	Nátrium (mmol/l)	139,53±2,26
PWV (m/s)	8,31±2,38	Kálium (mmol/l)	4,9±0,63
Centralis SBP (Hgmm)	123,61±18,3	Kalcium (mmol/l)	2,29±0,34
Centralis DBP (Hgmm)	80,21±8,79	Foszfát (mmol/l)	1,65±0,49
Centralis pulzus nyomás (Hgmm)	47,74±15,27	Alkalikus foszfatáz (IU/l)	100,8±44,04
		iPTH (pmol/l)	29,96±16,12

5. táblázat: A 96 hemodializált beteg klinikai és laboratóriumi jellemzői.

SBP - systolés vérnyomás, DBP – diastolés vérnyomás, MAP – arteriás középnyomás, Alx – augmentatio index, PWV – carotis-femorális pulzuhullám-terjedési sebesség, spKt/V – single pool Kt/V, iPTH – intakt parathormon.

A szérum fetuin-A, α -Klotho, TNF- α , TGF- β koncentrációját az enzimhez kapcsolt immunszorbens vizsgálatok (ELISA) segítségével végeztük, a kereskedelmi forgalomban kapható eszközök segítségével (IBL International GmbH, Hamburg, Németország és BioVendor Laboratory Med. Inc., Brno, Csehország). A szérum C-reaktív protein (CRP), 25-hydroxy-D-vitamin szint meghatározása immunometriás módszerrel történt.

A szérum OC, OP és OPG szintjét szendvics ELISA módszerrel (IBL International GmbH, Hamburg, Németország és BioVendor Laboratory Med. Inc., Brno, Csehország) határoztuk meg.

Statisztikai analízis

A statisztikai számításokat SPSS 21.0 szoftver segítségével végeztük (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Az adatok normális eloszlását a Kolmogorov-Smirnov próba segítségével vizsgáltuk. A nem normális eloszlást mutató paramétereket logaritmikusan átváltottuk. A folytonos változók közötti összefüggéseket a lineáris regressziós analízissel, a Pearson-féle teszt segítségével végeztük. Az adatokat, normális eloszlás esetén, átlag $\pm$ SD formában adtuk meg, nem normális eloszlás esetén pedig a mediánt (alsó / felső kvartilis) határoztuk meg.

Többszörös regresszió számítást is végeztünk, hogy a létrehozott kísérleti modellben a kiválasztott független és függő változók közötti kapcsolatot meghatározhassuk. Az adott értéket statisztikailag szignifikánsnak tekintettük, ha a $p < 0,05$ volt.

Etikai megfontolások

A vizsgálat megfelelt a Helsinki Nyilatkozatban (World Medical Association, WMA) szereplő elveknek. A vizsgálathoz minden beteg az írásos beleegyezését adta.

Eredmények

Az első vizsgálati sorban résztvevő, végstádiumú veseelégtelen betegekben a pro-inflammatorikus (kalcinogén) biomarkerek (CRP, TNF- α , TGF- β 1) jelentősen emelkedett ($p < 0,01$), ugyanakkor az anti-inflammatorikus (anti-arterioscleroticus) faktorok (fetuin-A: $p < 0,05$, α -Klotho: $p < 0,01$, D3-vitamin: $p < 0,01$) szignifikánsan alacsonyabb értékeket mutattak az egészséges felnőttekhez képest (6. táblázat).

	D3-vitamin (nmol/l)	Fetuin-A (g/l)	α -Klotho (pg/ml)	TNF- α (pg/ml)	TGF- β 1 (ng/ml)	hsCRP (mg/l)
Beteg	11,4 $\pm$ 7,5	0,43 $\pm$ 0,11	299,3 $\pm$ 124,7	20,2 $\pm$ 15,9	2,85 $\pm$ 1,35	11,8 $\pm$ 10,4
Kontroll	52,2 $\pm$ 13,1	0,55 $\pm$ 0,09	602 $\pm$ 100	5,2 $\pm$ 1,3	0,69 $\pm$ 0,42	4,51 $\pm$ 5,31
P	0,001	0,05	0,01	0,01	0,00	0,01

6. táblázat: A krónikus haemodialysis-kezelt betegben mért pro- és anti-inflammatorikus faktorok plazma szintje.

TNF- α – tumor necrosis faktor- α , TGF- β 1 – transzformáló növekedési faktor- β 1, hsCRP – magas szenzitivitású C-reaktív protein. Szignifikancia szintje $p < 0,05$.

Az egyváltozós regresszió számítás során vizsgáltuk az arteriosclerosis (AS) és a klinikai, laboratóriumi paraméterek közötti összefüggéseket. A számítások szerint a carotis-femorális pulzushullám-terjedési sebesség (cfPWV) pozitívan korrelált az aorta augmentatio indexszel (Aix) ($r = 0,273$, $p < 0,05$), a szérum koleszterin szinttel ($r = 0,244$, $p < 0,05$) és a fetuin-A értékkel

($r = 0,282$, $p < 0,05$). A cfPWV érték negatívan korrelált azonban a haemodialysis megkezdésétől eltelt időtartammal ($r = -0,262$, $p < 0,05$). A cfPWV függetlennek bizonyult az összes többi, vizsgált változótól (7. táblázat).

Változó	r érték	P érték
Életkor (év)	0,214	0,058
Dialysisben eltelt idő (hó)	-0,262*	0,019
Testmagasság (cm)	0,060	0,600
Testsúly (kg)	0,230*	0,042
BMI (kg/m ²)	0,196	0,084
D3-vitamin (nmol/l)	0,203	0,073
iPTH (pmol/l)	0,012	0,919
Fetuin-A (g/l)	0,282*	0,012
α -Klotho (pg/ml)	0,016	0,886
TNF- α (pg/ml)	-0,177	0,163
TGF- β 1 (ng/ml)	-0,093	0,456
Augmentatios index	0,237*	0,035
Centralis augmentatios nyomás (Hgmm)	0,247*	0,028
Centralis SBP (Hgmm)	0,157	0,167
Centralis DBP (Hgmm)	-0,004	0,973
Centralis pulzus nyomás (Hgmm)	0,210	0,065
SBP (Hgmm)	0,111	0,331
DBP (Hgmm)	0,006	0,957
Pulzus nyomás (Hgmm)	0,128	0,261
MAP (Hgmm)	0,155	0,172
hsCRP (mg/l)	-0,015	0,900
Kreatinin (μ mol/l)	-0,066	0,565
Urea nitrogén (mmol/l)	-0,041	0,717
spKt/V	-0,075	0,509
Hemoglobin (g/l)	0,109	0,341
Kalcium (mmol/l)	-0,042	0,714
Foszfát (mmol/l)	-0,159	0,161
Alkalikus foszfatáz (IU/l)	-0,074	0,520
Nátrium (mmol/l)	0,083	0,456
Kálium (mmol/l)	-0,095	0,405
Totál koleszterin (mmol/l)	0,244*	0,037
LDL koleszterin (mmol/l)	0,049	0,680
HDL koleszterin (mmol/l)	-0,139	0,245
Triglicerid (mmol/l)	0,141	0,235
Albumin (g/l)	0,083	0,471

7. táblázat: A 96 haemodialysis-kezelt betegben vizsgált carotis-femoralis pulzushullám-terjedési sebesség és a klinikai-laboratóriumi változók közötti összefüggés egyváltozós lineáris regresszió számításával.

BMI – testtömeg index, SBP – systolés vérnyomás, DBP – diastolés vérnyomás, MAP – arteriás középnyomás, hsCRP – magas szenzitivitású C-reaktív protein, spKt/V – single pool Kt/V, iPTH – intakt parathormon. * $p < 0,05$.

A többváltozós regresszió számítás segítségével vizsgáltuk az arteriafal merevség kapcsán mért paraméterek, valamint a klinikai és a laboratóriumi faktorok közötti összefüggéseket. Ez magában foglalta az augmentatios indexet (Aix), mint függő változót és a PWV-t, a centralis

augmentatios nyomást, a centralis systolés vérnyomást, a centralis pulzus nyomást, a Kt/V értéket és a parathormon szintet, mint független változót. Szignifikáns összefüggést csak a centralis augmentatios index ($\beta = 1,32$, $p < 0,00$) és a centralis pulzus nyomás ($\beta = -0,71$, $p < 0,00$) mutatott. Ha a függő változónak a PWV-t tekintettük, akkor ezt jelentősen befolyásolta a fetuin-A ($\beta = 0,24$, $p < 0,03$) és a dialysisben eltöltött időtartam ($\beta = 0,23$, $p < 0,04$).

Többszörös lineáris regresszió számítás segítségével igyekeztünk olyan független változót keresni, mely szignifikáns összefüggést mutat az általunk vizsgálat pro- és anti-inflammatorikus biomarkerekkel. A pro-inflammatorikus faktorok közül a CRP változását a plazma D3-vitamin ($\beta = -0,23$, $p < 0,01$), a nátrium ($\beta = -0,26$, $p < 0,00$) és az albumin ($\beta = -0,36$, $p < 0,00$) szintje negatívan, ugyanakkor a BMI ($\beta = 0,76$, $p < 0,00$) pozitívan befolyásolta. Ha függő változónak a TNF- α -t és TGF- β 1-et tekintettük, akkor szignifikáns összefüggést csak az α -Klotho- ($\beta = 0,41$, $p < 0,00$) és a plazma kreatinin értékkel ($\beta = 0,30$, $p < 0,00$), illetőleg a fetuin-A ($\beta = 0,24$, $p < 0,02$) és az albumin ($\beta = 0,33$, $p < 0,00$) szinttel mutattak (8. táblázat).

hsCRP

	Modell 1 ($R^2 = 0,289$)				Modell 2 ($R^2 = 0,280$)			
Változók	β	t	P	%	β	t	P	%
D3vitamin	-0,23	-2,38	0,01	4,8	-0,21	-2,26	0,02	4,3
BMI	0,26	2,72	0,00	6,2	0,26	2,78	0,00	6,6
Ca - P anyagcsere termékek	0,09	1,03	0,3	<1,0	-	-	-	-
Nátrium	-0,26	-2,8	0,00	6,6	-0,27	-2,95	0,00	7,3
Albumin	-0,31	-3,19	0,00	8,5	-0,3	-3,1	0,00	8,1

TNF- α

	Modell 1 ($R^2 = 0,32$)				Modell 2 ($R^2 = 0,28$)			
Változók	β	t	P	%	β	t	P	%
Életkor	-0,07	-0,53	0,59	<1,0	-	-	-	-
α -Klotho	0,39	3,90	0,00	15,2	0,41	4,12	0,00	17,7
Centralis SBP	-0,09	-0,31	0,75	<0,1	-	-	-	-
SBP	0,04	0,40	0,68	<1,0	-	-	-	-
DBP	0,16	0,59	0,55	<1,0	-	-	-	-
Kreatinin	0,17	1,31	0,19	1,8	0,30	3,10	0,003	10,3
Foszfát	0,14	1,29	0,19	1,7	-	-	-	-

TGF- β 1

	Modell 1 ($R^2 = 0,15$)			
Változók	β	t	P	%
Fetuin A	-0,24	-2,3	0,02	5,9
Albumin	0,33	3,13	0,002	10,9

8. táblázat: A gyulladásos markerek (hsCRP, TNF- α , TGF- β 1), mint függő változók esetén alkalmazott többszörös regresszió számítás.

A szignifikáns értékek vastagon szedettek, β – standardizált regressziós együttható, % - a hsCRP, TNF- α illetve a TGF- β 1 varianciához való relatív viszonyulás.

Ha a védőfaktorokat vizsgáltuk többszörös regresszió analízissel, akkor a fetuin-A szignifikáns negatív összefüggést mutatott az életkorral ($\beta = -0,23$, $p < 0,05$), a TGF- $\beta 1$ -vel ($\beta = -0,23$, $p < 0,02$) és a dialysisben eltöltött időtartammal ($\beta = -0,26$, $p < 0,01$). Ugyanakkor pozitív korreláció igazolódott a fetuin-A és a szérum triglicerid szintje ($\beta = 0,43$, $p < 0,00$) között. Az α -Klotho, mint függő változó, pozitívan korrelált a TNF- α -val ($\beta = 0,44$, $p < 0,00$), ugyanakkor negatív korrelációt mutatott a plazma kalcium szintjével ($\beta = -0,24$, $p < 0,01$) (9. táblázat).

Fetuin A

	Modell 1 (R ² = 0,546)				Modell 2 (R ² = 0,542)			
Változók	β	t	P	%	β	t	P	%
D3vitamin	0,03	0,28	0,77	<1,0	-	-	-	-
Életkor	-0,23	-1,99	0,05	3,4	-0,23	-2,36	0,02	4,9
TGF- $\beta 1$	-0,23	-2,36	0,02	4,8	-0,22	-2,41	0,01	4,9
Dialysisben eltelt idő	-0,26	-2,57	0,01	5,8	-0,28	-2,91	0,005	7,1
BMI	0,06	0,57	0,57	<1,0	-	-	-	-
PWV	0,18	1,82	0,07	2,9	0,21	2,18	0,03	3,6
Koleszterin	0,04	0,33	0,74	<1,0	-	-	-	-
LDL-koleszterin	0,19	1,61	0,11	2,2	0,21	2,27	0,02	4,5
Triglicerid	0,43	3,74	0,00	12,2	0,47	4,83	0,00	14,2

α -Klotho

	Modell 1 (R ² = 0,26)			
Változók	β	t	P	%
TNF- α	0,44	4,46	0,00	19,9
Kalcium	-0,24	-2,43	0,01	5,9
	Modell 2 (R ² = 0,21)			
Változók	β	t	P	%
TNF- α	0,50	4,53	0,00	21,7
Ca- P anyagcsere termékek	-0,14	-1,29	0,19	1,7

9. táblázat: A védőfaktorok (fetuin A, α -Klotho), mint függő változók esetén alkalmazott többszörös regresszió számítás.

A szignifikáns értékek vastagon szedettek, β – standardizált regressziós együttható, % - a fetuin A, illetve az α -Klotho varianciához való relatív viszonyulása.

Amint azt a 10. táblázat mutatja, a második vizsgálati sorozatban mért PWV és az AIx is szignifikánsan magasabb volt a HD kezelésben részesülő végstádiumú veseelégtelen betegeinkben, a kontroll csoportban szereplő azon felnőttekhez képest, akik nem szenvedtek cardiovascularis, anyagcsere, vagy vesebetegségben. A kontrollokhoz képest az uraemiás betegeink szérum OPG, OC és OP szintje is többszörösen magasabb volt.

Klinikai adatok	Hemodializált betegek	Kontroll csoport	Biokémiai adatok	Hemodializált betegek	Kontroll csoport
Életkor (év)	59,7±13,3	60,3±16,2	Kreatinin (umol/l)	658,7±185,2	101,8±9,2*
Testmagasság (cm)	166,6±8,6	171,7±9,1	BUN (mmol/l)	17,5±3,8	5,8±1,8*
Testsúly (kg)	73,6±17,7	75,2±19,1	spKt/V	1,7±0,32	NA
BMI (kg/m ²)	26,3±5,1	27,6±7,2	Haemoglobin (g/l)	113,0±11,1	140,8±6,2*
			Albumin (g/l)	42,1±4,6	41,8±5,2
Dialysisben eltöltött idő (hónap)	50,9±40,5	NA	Total koleszterin (mmol/l)	4,64±1,1	4,89±1,6
SBP (Hgmm)	121,2±21,7	124,1±24,2	LDL koleszterin (mmol/l)	3,0±0,9	2,68±1,1
DBP (Hgmm)	79,4±8,8	81,8±9,4	HDL koleszterin (mmol/l)	1,22±0,46	1,28±0,38
Pulzus nyomás (Hgmm)	50,2±15,9	49,6±17,2	Triglicerid (mmol/l)	1,51±1,24	1,42±1,28
MAP (Hgmm)	91,8±12,4	90,1±14,6	Nátrium (mmol/l)	138,4±2,1	137,6±3,2
Aix	31,6±10,4	28,8±8,1	Kálium (mmol/l)	4,7±0,6	4,1±0,4*
PWV (m/s)	11,5±3,4	8,6±2,8*	Kalcium (mmol/l)	2,2±0,2	2,3±0,3
Centralis augmentatios nyomás (Hgmm)	13,8±7,3	12,7±8,4	Foszfát (mmol/l)	1,6±0,4	1,1±0,2*
			Alkalikus foszfatáz (IU/l)	114,0±43,1	96,6±18,9
Centralis SBP (Hgmm)	117,3±20,2	121,1±21,4	iPTH (pmol/l)	58,6±23,9	2,2±1,8*
Centralis DBP (Hgmm)	79,2±9,3	82,1±10,2	D3-vitamin (nmol/l)	7,7 (5,3; 12,79)	34,2 (7,8; 24,81)*
			Osteocalcin (ng/ml)	370,5±246,7	19,8±5,4*
Centralis pulzus nyomás (Hgmm)	41,5±13,9	40,1±14,8	Osteopontin (ng/ml)	848,9(697,5;979,5)	216,7 (27,7;468,2)*
			Osteoprotegerin (pmol/l)	26,2±9,9	5,2±1,3*

10. táblázat: A krónikus HD kezelésben részesülő 68 beteg és a 35 kontroll egyén klinikai és laboratóriumi adatai.

BMI-testtömeg index, SBP-systolés vérnyomás, DBP-diaszolés vérnyomás, MAP-arteriás középnyomás, Aix-augmentatios index, PWV-carotis-femoralis pulzushullám terjedési sebesség, BUN-szérumban karbamid nitrogén, spKt/V-single pool Kt/V, LDL koleszterin-low-density lipoprotein koleszterin, HDL koleszterin-high density lipoprotein koleszterin, iPTH-intakt parathyreoid hormon, NA-nem alkalmazható, *p<0,05.

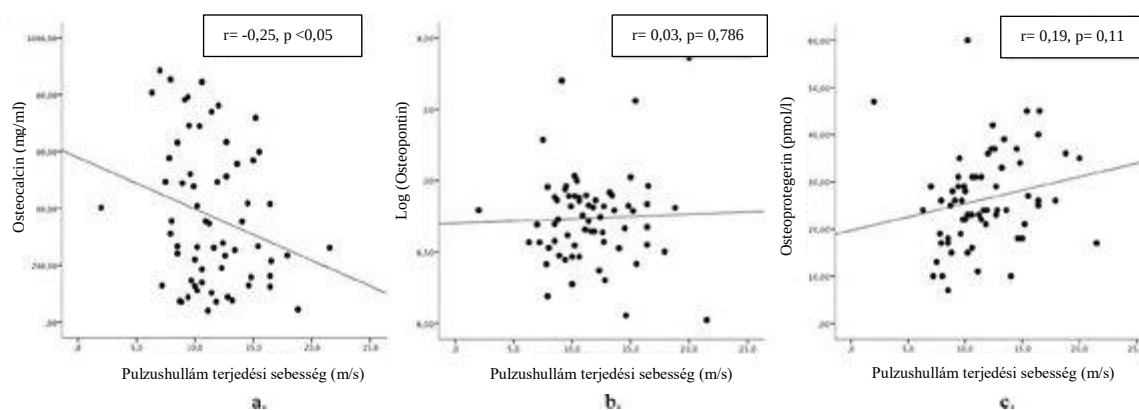
Egyváltozós lineáris regresszió számítását alkalmaztunk, hogy vizsgáljuk az érfali merevség, illetve a klinikai és laboratóriumi paraméterek közötti összefüggéseket. Mindebből kiderült, hogy a PWV pozitív összefüggést mutatott az életkorral ($r=0,411$, $p<0,000$), ugyanakkor negatívan korrelált a szérumban kreatinin ($r=-0,412$, $p<0,000$), urea nitrogén ($r=-0,427$, $p<0,000$), foszfát ($r=-0,325$, $p<0,007$), kálium ($r=-0,307$, $p<0,011$) és OC ($r=-0,247$, $p<0,049$) értékekkel. Az Aix egyenes arányban változott a centralis pulzus nyomással ($r=0,405$, $p<0,001$), az augmentatios nyomással ($r=0,800$, $p<0,000$), a systolés vérnyomással ($r=0,316$, $p<0,000$), és fordítottan arányosan a testmagassággal ($r=-0,254$, $p<0,036$), a testsúllyal ($r=-0,277$, $p<0,022$), a pulzus számmal ($r=-0,436$, $p<0,000$) és az urea nitrogén értékével ($r=-0,321$, $p<0,008$) (11. táblázat). A PWV és az Aix függetlennek bizonyult a többi vizsgált változótól.

Érfali merevség paraméterei			Csontszöveti hormonok		
	r	P		r	P
PWV-életkor	0,41	<0,000	OC-szérum kreatinin	0,543	<0,000
PWV-szérum kreatinin	-0,412	<0,000	OC-BUN	0,358	<0,004
PWV-BUN	-0,427	<0,000	OC-szérum foszfát	0,471	<0,000
PWV-szérum foszfát	-0,325	<0,007	OC-alkalikus foszfatáz	0,375	<0,002
PWV-szérum kálium	-0,307	<0,011	OC-iPTH	0,512	<0,000
PWV-OC	-0,247	<0,049	OC-centralis SBP	0,348	<0,005
AIx-centralis PP	0,405	<0,001	OC-HD-n eltöltött idő	0,255	<0,042
AIx-augmentatios nyomás	0,800	<0,000	OC-PWV	-0,247	<0,049
			OPG-életkor	0,652	<0,000
AIx-SBP	0,316	<0,000	OPG-BMI	-0,313	<0,011
AIx-testtömeg	-0,277	<0,022	OPG-testtömeg	-0,371	<0,002
AIx-testmagasság	-0,254	<0,036	OPG-testmagasság	-0,261	<0,034
AIx-BUN	-0,321	<0,008	OP-OC	0,282	<0,024
			OP-OPG	0,256	<0,040

11. táblázat: Egyváltozós regresszió számítás során talált statisztikailag szignifikáns összefüggések.

PWV-carotis-femoralis pulzus hullám terjedési sebesség, BUN-szérum karbamid nitrogén, OC-osteocalcin, AIx-augmentatios index, PP-pulzus nyomás, SBP-systolés vérnyomás, HD-haemodialysis, OPG-osteoprotegerin, BMI-testtömeg index.

A csontszöveti hormonok közül az OC mutatott pozitív összefüggést a szérum kreatinin ($r=0,543$, $p<0,000$), az urea nitrogén ($r=0,358$, $p<0,004$), a foszfát ($r=0,471$, $p<0,000$), az alkalikus foszfatáz ($r=0,375$, $p<0,002$), az iPTH ($r=0,512$, $p<0,000$), a centralis systolés nyomás ($r=0,348$, $p<0,005$) és a HD-n eltöltött idővel ($r=0,255$, $p<0,042$). Ugyanakkor az OC negatívan korrelált PWV-vel ($r=-0,247$, $p<0,049$) (9. ábra).



9. ábra: A PWV kapcsolata az osteocalcinnal (a.), az osteopontinnal (b.) és az osteoprotegerinnel (c.)

Az OPG pozitív összefüggést mutatott az életkorral ($r=0,652$, $p<0,000$), ugyanakkor negatív korrelációt találtunk a BMI-vel ($r=-0,313$, $p<0,011$), a testsúllyal ($r=-0,371$, $p<0,002$) és a testmagassággal ($r=-0,261$, $p<0,03$) (11. táblázat). Fontos hangsúlyozni, hogy nem találtunk semmilyen összefüggést az OP szintek és az uraemiában rutinszerűen vizsgált klinikai, vagy laboratóriumi paraméterek között. Azt feltételezhetjük, hogy az OC ($r=0,282$, $p<0,024$) és az OPG ($r=0,256$, $p<0,040$) kapcsolatban áll egymással (11. táblázat), azt sugallva, hogy ez a két különböző, csontszöveti hormon hatást gyakorol egymásra a rendszeres HD kezelésben részesülő betegekben.

Többszörös lineáris regresszió számítás segítségével vizsgáltuk azokat a független változókat, amik szignifikáns hatással voltak a csontszöveti hormonokra. Az OC varianciáját negatívan befolyásolta a PWV ($\beta=-0,25$, $p<0,029$) és a BMI ($\beta=-0,26$, $p<0,026$), illetve pozitívan hatott rá a systolés vérnyomás ($\beta=0,37$, $p<0,001$) és a hsCRP ($\beta=0,23$, $p<0,049$). Az OPG, mint függő változó egyenes összefüggést mutatott az életkorral ($\beta=0,69$, $p<0,000$), ugyanakkor fordítottan korrelált a BMI-vel ($\beta=-0,31$, $p<0,001$). Amikor az OP volt a függő változó, akkor egyedül az LDL-koleszterin bizonyult az OP-hez társuló szignifikáns tényezőnek ($\beta=0,25$, $p<0,044$) (12. táblázat).

A többszörös regresszió számítással elvégzett további analízis során a PWV, mint függő változó egyedül az életkorral mutatott összefüggést ($\beta=0,53$, $p<0,001$). A csontszöveti hormonok nem gyakoroltak a PWV-re szignifikáns hatást. Az AIx, mint az érfali merevség másik mértéke, függetlennek bizonyult minden vizsgált klinikai és biokémiai paramétertől.

		Változók			
		β	t	P	%
Osteocalcin, mint függő változó (Model 1 ($R^2=0,291$))	PWV	-0,25	-2,24	0,029	6,1
	SBP	0,37	3,24	0,001	11,5
	BMI	-0,26	-2,28	0,026	7,0
	CRP	0,23	2,00	0,049	5,8
Osteoprotegerin, mint függő változó (Model 1 ($R^2=0,557$))	Életkor	0,69	7,60	0,001	43,3
	BMI	-0,31	-3,54	0,001	9,6
Osteopontin, mint függő változó (Model 1 ($R^2=0,096$))	LDL koleszterin	0,25	2,05	0,044	6,0

12. táblázat: Többszörös lineáris regressziós számítás során talált statisztikailag szignifikáns összefüggések.

β - standardizált regressziós együttható, % - a varianciához való relatív viszonyulás, PWV - pulzus hullám terjedési sebesség, SBP - systoles vérnyomás, BMI - testtömeg index, CRP - C-reaktív protein, LDL koleszterin - low density lipoprotein koleszterin

Megbeszélés

Az első vizsgálati sorban kapott eredmények megerősítették, hogy az arteriosclerosisban a pro-inflammatorikus kaszkád aktiválódik és a krónikus haemodialysisben részesülő betegekben a pro-inflammatorikus biomarkerek (CRP, TNF- α , TGF- β 1) túlsúlyba kerülnek a védő faktorokkal szemben (D3-vitamin, α -Klotho, fetuin-A). Igazoltuk, hogy a PWV-t, mint az arteriosclerosis egyik markerét, a szérum koleszterin szint, a fetuin-A és a dialysisben eltöltött idő befolyásolta. Az egyéb más, általunk vizsgált faktor nem gyakorolt jelentős hatást az arteriafal merevség paramétereire. Fontos, hogy számos klinikai és laboratóriumi faktort hoztunk kapcsolatba a pro- és anti-inflammatorikus biomarkerekkel, hangsúlyozva ezáltal, hogy az uraemiás környezet, az alacsony mértékű gyulladás, illetve a cardiovascularis egészség közötti kapcsolatrendszer mennyire összetett.

Gyulladás

A cardiovascularis betegségek kialakulásában és rosszabbodásában a gyulladás meghatározó szerepe már jól ismert [162]. Az összes sejten, ami részt vesz az arteriosclerosis formálódásában, olyan pro-inflammatorikus ciktokinek expresszióját mutatták ki, melyek

felelőssé tehető az endothelialis sejtek, a simaizom sejtek, a fehérvérsejtek és egyéb, az érrendszerben tartózkodó sejtek közötti interakcióért [163]. A közelmúltban egy új elképzelés alakult ki, miszerint a szokványos gyulladásától függetlenül, egy inflammaszóma nevezetű fehérje oligomer részvétele tehető felelőssé a szív- és érrendszeri megbetegedés kialakulásában, illetve rosszabbodásában. Az inflammaszóma a myeloid sejtekben termelődik és a természetes immunrendszer egyik alkotóeleme. Az inflammaszóma elősegíti a gyulladásos citokinek (IL-1 β és IL-18) kiérését. Az inflammaszóma gyulladásos folyamatok aktivációjáért felelős és igazolt, hogy piroptosist vált ki, ami az apoptosistól különböző, programozott sejthalál mechanizmust jelent. Ez a fehérje oligomer endothel sérülést és diszfunkciót okoz, emellett fokozza a myofibroblastok proliferációját és differenciálódását, ami pedig fokozott kollagén és egyéb extracelluláris mátrix fehérje termeléshez vezet. Ugyanakkor kiválthatja, illetve megsokszorozhatja a fehérvérsejtek gyulladásos választát [164].

A haemodilysis programban lévő betegekre egy pro-inflammatorikus állapot jellemző. A gyulladás súlyossága nagyon jól korrelál a vascularis kalcifikáció mértékével [165]. Bizonyítékok állnak rendelkezésre, hogy a krónikus vesebetegségben szenvedő [166], illetve haemodialysis kezelésre szoruló betegekben [165] szignifikáns összefüggés mutatkozik az érfa meszesedés és a megnövekedett cardiovascularis morbiditás és mortalitás között. Az arteriosclerosis ennek az összefüggésnek egy nagyon jó indikátora. A PWV magasabb értéket ad haemodialyzált betegekben, mint az egészséges kontrollokban. Várhatóan a PWV az egészséges populációban az életkor előre haladtával emelkedést mutat, ennek mértékét a végstádiumú veseelégtelen betegekben tapasztalt értékek jelentősen meghaladják, ami a betegek felgyorsult vascularis öregedését igazolja [167,168].

A keresztmetszeti vizsgálatunkban nem arra törekedtünk, hogy direkt módon kimutassuk az arteriafal meszesedését, de megkíséreltük az érfa merevség és a gyulladásos markerek között meglévő összefüggést igazolni. Meglepő módon azonban az augmentatio index és a pulzushullám-terjedési sebesség egyaránt függetlennek bizonyult mind a pro-inflammatorikus (CRP, TNF- α , TGF- β 1), mind az anti-inflammatorikus (D3-vitamin, fetuin-A, α -Klotho) biomarkerektől. Ugyanakkor az uraemiás betegekben zajló gyulladást szignifikánsan befolyásolta számos klinikai és laboratóriumi változó. Ezek közé tartozott a D-vitamin hiány, az alacsony szérum nátrium és albumin szintek, a plazma kreatinin szint, a dialysisben eltöltött idő, a BMI és az életkor.

D-vitamin

Fokozott figyelmet fordítottunk azon lehetséges védő mechanizmusokra, melyek megakadályozhatják az érfal sérülését. A D-vitamin hiány egy ismert cardiovascularis rizikófaktor. Az irodalomban leírták a D-vitamin, valamint a CRP, az interleukinok és a pro-inflammatorikus citokinek [169] közötti kedvező interakciót. A D-vitamin képes megőrizni az endothelium funkcióját [170], ugyanakkor megakadályozza az érfali simaizom sejtek proliferációját [171]. Számos randomizált, kontrollált vizsgálatból származó meta-analízis felhívta már a figyelmet a D-vitamin szint, valamint a szív- és érrendszeri megbetegedés közötti U-alakú összefüggésre. Az általunk vizsgált populációban igazolt D-vitamin hiányt a gyulladásal (CRP) tudtuk kapcsolatba hozni, és nem az arteriosclerosisral.

α -Klotho

Az α -Klotho egy fehérje, melynek az arteriosclerosis progressziójában játszott szerepe máig a vita tárgyát képezi. Ezt a fehérjét, egy öregedést-gátló faktornak nyilvánították. Később azonban kiderült, hogy többféle biológiai hatással is rendelkezik, beleértve a sejtvédelmet, az antioxidáns, valamint a gyulladás- és apoptózis ellenes hatást is [172,173].

Beszámoltak róla, hogy a krónikus veseelégtelen betegek veséjében a Klotho fehérje mRNS expressziója kifejezetten alacsony [174]. Ugyanakkor a haemodialyzált betegekben alacsony keringő α -Klotho szintet mutattak ki, azonban ezt nem tudták összefüggésbe hozni a cardiovascularis megbetegedésekkel [175]. Másfelől történtek vizsgálatok, melyek a Klotho fehérje protektív szerepét igazolták uraemiás cardiomyopathiában [176]. A Klotho fehérje mRNS up-regulációjával mérsékelhető a vascularis kalcifikáció a krónikus veseelégtelen betegekben [177]. Ezzel összhangban igazolt, hogy a Klotho gén haplo-insufficienciája fokozott arteriafal merevséget okoz [178].

A vizsgálatunk megerősítette a korábban már leírt alacsony szérumszintű Klotho szintet krónikus haemodialysisben részesülő betegekben. Nem sikerült azonban igazolni az alacsony szérumszintű Klotho szint és az arteriosclerosis közvetlen kapcsolatát. Az α -Klotho és a TNF- α közötti pozitív kapcsolat talán azzal magyarázható, hogy az α -Klotho szint emelkedése adaptív jellegű és a gyulladásos reakció enyhítésére szolgál.

Fetuin-A

További célunk volt még a fetuin-A érvédő szerepét igazolni. A fetuin-A egy olyan többfunkciós fehérje, mely számos vascularis, illetve anyagcsere betegségben, mint

például az elhízásban, a II. típusú cukorbetegségben, a metabolikus szindrómában, illetve az arteriosclerosisban kritikusan fontos szerepet tölt be [179]. A fetuin-A a TGF- β szupercsalád számos tagjának antagonistája, emellett csökkenti a macrophagok TNF- α termelését, valamint oldható ásványi komplexek segítségével gátolja a kalcifikációt [180].

Ellentmondásos adatok szólnak a fetuin-A azon szerepéről, amit a krónikus vesebetegek érrendszeri megbetegedésében játszhat. Ez az ellentmondás azzal magyarázható, hogy a betegség lefolyásával párhuzamosan a szérumban a fetuin-A kétfázisú reakciót mutat. A betegség előrehaladott stádiumában a szérumban a fetuin-A szintje alacsony, ugyanakkor fordítottan arányos a PWV által meghatározott arteriosclerosis mértékével [181]. Az alacsony szérumban a fetuin-A szint a csökkent termeléssel és/vagy a fetuin-ásványi komplexek képződésének köszönhető konszumpcióval magyarázható. A krónikus vesebetegség korai stádiumában a fetuin-A up-regulálódik, hogy védelmet biztosítson a pro-inflammatorikus és a kalcifikációt elősegítő stresszhatásokkal szemben [182]. Ezzel egybeesik az általunk kapott eredmény, miszerint a fetuin-A pozitívan korrelált a PWV értékkel a haemodialyzált betegeinkben is.

Azon ellentmondásos adatok birtokában, amik a fetuin-A végstádiumú veseelégtelen, krónikus haemodialysis kezelésben részesülő betegeinkben játszott szerepéről szólnak, mi azokkal értünk egyet, akik azt hangsúlyozzák, hogy ezt a biomarkert a klinikai gyakorlatban még nem lehet hitelesen alkalmazni [183].

A második vizsgálati sorozat is megerősítette, hogy a rendszeres HD kezelésben részesülő, végstádiumú veseelégtelen betegek érfali merevségét jelző PWV érték szignifikánsan magasabb volt. Emellett a csontszöveti hormonok (OC, OPG, OP) szérumban szintjében is többszörös emelkedést detektáltunk. Mivel ezek a fehérjék szerepet játszanak az érfali kalcifikáció kialakulásában, így azt gondoltuk, hogy kapcsolatba hozhatók a PWV-vel. Azonban egyedül az OC mutatott összefüggést a PWV értékével.

Váratlanul paradox javulást tapasztaltunk, amikor az érfali meszesedést olyan indirekt módon vizsgáltuk, hogy a PWV-t az anyagcsere végtermékek (kreatinin, urea nitrogén, foszfát, kálium, iPTH) függvényeként elemeztük. Erre a megfigyelésre nincs megfelelő magyarázatunk. Azt valószínűtlennek tartjuk, hogy ezek a tényezők védelmet biztosítanak az érfal számára. Inkább azt feltételezzük, hogy a kis fokú gyulladás és az oxidatív stressz felülmúlja minden egyéb faktor hatását és/vagy egymástól függetlenül társulnak a vascularis megbetegedéssel

[155]. E tekintetben figyelembe kell venni, hogy mind a gyulladás, mind az oxidatív stressz előfordulási gyakorisága magas a végstádiumú veseelégtelen betegekben, valamint azt is, hogy ezeknek döntő szerepe van az érfali kalcifikáció kialakulásában [141,142]. Mindezt tovább fokozza a HD kezelés, illetve az öregedés is [143-146]. A saját vizsgálatunk is megerősítette az életkor szerepét, hiszen pozitív korrelációt találtunk az életkor és a PWV érték között.

Csontszöveti hormonok

Az OC részt vesz a vascularis kalcifikáció és az arteriosclerosis szabályozásában. A kalcifikált atheroscleroticus léziókban is expresszálódik OC, ahol magát az arteriosclerosis folyamatát modulálhatja [159, 184-186]. Az OPG gén meghatározott deléciónja nem csak osteoporosist, hanem vascularis kalcifikációt is okoz. Emellett az érfalban többmagvú osteoclast-szerű sejtek megjelenéséhez vezethet [187]. Az OPG-nek kettős védő szerepe van: elősegíti az ásványi anyagok beépülését a csontváz rendszerbe, ugyanakkor gátolja a vascularis szöveti mineralizációt [188]. Az OP egy multifunkcionális fehérje, mely szabályozza a csont átalakulást, illetve megakadályozza az ectopiás kalcifikációt. Emellett hatással van a gyulladásra, a fibrosisra és a sejt túlélésre egyaránt. Igazolt, hogy döntő szerepe van az atherosclerotikus vasculopathiában, miszerint gyulladást indukál és megakadályozza az érfali meszesedést [160]. Irodalmi adatok alapján a krónikus veseelégtelen betegekben mindhárom fehérje plazmaszintje megemelkedett. Mindez a fokozott csontanyagcserével, illetve a csökkent renalis kiválasztással magyarázható [189].

A vizsgálati eredmények klinikai vonatkozásai, új megállapítások

I/1. A disszertáció első témáját jelentő klinikai vizsgálat igazolta, hogy a magyar gyermekek és serdülők napi nátrium bevitelük magasabb, kálium fogyasztása pedig alacsonyabb volt, mint a nemzetközi ajánlásokban szereplő értékek. Ez egyfelől magyarázható volt a készételek, illetve a közétkeztetésben szereplő ételek magas sótartalmával, másfelől a magyar gyermekek alacsony gyümölcs és zöldség fogyasztásával.

I/2. A jelen vizsgálatban nem sikerült kimutatni a sófogyasztás és a magasvérnyomás közötti direkt kapcsolatot. Mindenesetre hangsúlyozandó, hogy az eddigi irodalmi adatok alapján a gyermek- és serdülőkorban magas nátrium bevitelnek bizony hosszú távú hatásai vannak a sópreferenciára, a magas vérnyomásra, valamint az ezzel kapcsolatos megbetegedések kialakulására a későbbi életkorban.

I/3. Összehasonlítva az 1990-ben és a 2010-ben elvégzett méréseket, egy pozitív tendenciát figyelhettünk meg, miszerint a napi nátriumbevitel döntően nem változott (kivéve az 1-8 éves korcsoportot, ahol 25%-os csökkenést figyelhettünk meg), ugyanakkor a káliumbevitel egy szignifikáns növekedést mutatott. Ennek a változásnak köszönhető, hogy a legjelentősebb szív- és érrendszeri kockázati tényezőnek számító nátrium-kálium arány a felére csökkent a húsz év során.

Eredményeink is felhívják a figyelmet, hogy a helytelen táplálkozási szokásokra való tekintettel, mihamarabb csatlakoznunk kell olyan nemzetközi prevenciós programokhoz, melyek az alacsonyabb nátrium- és a megfelelő mennyiségű káliumbevitelt preferálják, már fiatal életkortól kezdve. Az ilyen program csökkenthetné a magasvérnyomás előfordulását, az életkorral várható vérnyomás emelkedés mértékét és a későbbi életkorban a hypertóniához kapcsolódó morbiditást és mortalitást egyaránt.

II. A korábbi megfigyelésekhez hasonlóan a disszertáció második vizsgálata is igazolta, hogy jelentősen emelkedettek a rendszeres HD kezelésben részesülő, végstádiumú veseelégtelen betegek plazmájában mért dimetil-arginin szintek.

Az eredmények alapján arra következtethetünk, hogy a rendszeres HD kezelésben részesülő, végstádiumú veseelégtelen betegekben az L-arginin-NO rendszer vesz részt a hypotenzív

epizódok kialakulásában. Az ADMA felhalmozódása gátolja az NO túltermelődését és ezáltal megelőzi a vérnyomás további csökkenését.

Az ADMA és a hypotenziós epizódok közötti összefüggések vizsgálatokor figyelembe kell venni az arteriafal merevség szerepét is. Igazolt, hogy az emelkedett ADMA szint kapcsolatban áll a fokozott arteriafal merevséggel, ami viszont rontja a vascularis reaktivitást és így korlátozza az ellenregulációs képességet.

III/1. A disszertáció harmadik témájában vizsgáltuk a végstádiumú veseelégtelen, krónikus haemodialysis kezelésben részesülő betegekben zajló felgyorsult arteriosclerosis mechanizmusát. Az első vizsgálati sorban kapott eredmények megerősítették, hogy az arteriosclerosisban a pro-inflammatorikus kaszkád aktiválódik és a krónikus haemodialysisben részesülő betegekben a pro-inflammatorikus biomarkerek (CRP, TNF- α , TGF- β 1) túlsúlyba kerülnek a védő faktorokkal szemben (D3-vitamin, α -Klotho, fetuin-A). A kapott eredmények is hangsúlyozzák a D-vitamin szupplementáció fontosságát a haemodialyzált betegekben.

Mivel ez a vizsgálatunk keresztmetszeti volt, az eredmények megerősítéséhez hosszútávú, prospektív tanulmányok is szükségesek lesznek. Csupán néhány biomarkert választottunk ki és mértünk.

A metabolom egy sejt, egy szövet, vagy egy szervezet metabolitjainak, mint a metabolikus folyamatok végtermékének a gyűjteménye. A metabolomika azoknak a biokémiai folyamatoknak a lenyomatát tanulmányozza, melyek során ezek a metabolitok létrejönnek. A proteomika tanulmányozza az élőlényt meghatározó összes fehérje eredetét, az azonos biológiai funkciót ellátó proteinek szerkezetének összehasonlítását, emellett a fehérjék funkcióit egészséges, illetve patológias körülmények között. Ahhoz, hogy a végstádiumú veseelégtelen betegek vascularis károsodásának pontos patomechanizmusát megérthessük, további proteomikai és metabolikus vizsgálatok szükségesek.

III/2. Ezzel a vizsgálattal meg tudtuk erősíteni az OC érfali meszesedésben játszott szerepét, azonban az OP és OPG, valamint a vascularis lézió közti direkt összefüggést nem sikerült igazolni. Ezek magas keringő szérum szintje lehet egy epifenomén, azaz egy másodlagos fontosságú kísérő jelenség, vagy lehet valamilyen ellenszabályozó szerep, amivel enyhítik az uraemiában játszódó kalcifikációs folyamatokat.

A HD kezelésben részesülő betegek körében longitudinális, prospektív tanulmányokra lenne szükség, beleértve a különböző etiológiai faktorok és gyógyszerek klinikai és biokémiai paraméterekre gyakorolt hatásának részletes elemzését is, hogy definitív következtetéseket lehessen levonni.

Irodalom

1. Intersalt Cooperative Research Group: Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *Br. Med. J.*, 1988; 297: 319-328.
2. Poulter N. R., Khaw K. T., Hopwood B. E., et al.: The Kenyan Luo migration study, observations on the initiation of a rise in blood pressure. *Br. Med. J.*, 1990; 300: 967-972.
3. Forte J. G., Miguel J. M., Miguel M. J., et al.: Salt and blood pressure, a community trial. *J. Hum. Hypertens.*, 1989; 3: 179-184.
4. Lifton R. P.: Molecular genetics of human blood pressure variation. *Science*, 1996; 272: 676-680.
5. Denton D., Weisinger R., Mundy N. I., et al.: The effect on increased salt intake on blood pressure of chimpanzees. *Nat. Med.*, 1995; 1: 1009-1016.
6. Meneton P., Jeunemaitre X., de Wardener H.E., et al.: Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases. *Physiol. Rev.*, 2005; 85: 679-715.
7. Adrogué H. J., Madias N. E.: Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 2007; 356: 1966-1978.
8. He F. J., MacGregor G. A.: Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J. Hum. Hypertens.*, 2002; 16: 761-770.
9. Cook N. R., Cutler J.A., Obarzanek E., et al.: Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (THOP). *Br. Med. J.*, 2007; 334: 885-888.
10. Dahl L. K., Heine M., Thompson K.: Genetic influence of the kidneys on blood pressure. Evidence from chronic renal homografts in rats with opposite predispositions to hypertension. *Circ. Res.*, 1974; 40: 94-101.
11. Hamilton B. P., Blaustein M. P.: Molecular mechanisms linking sodium to hypertension: report of a symposium. *J. Investig. Med.*, 2006; 54: 86-94.
12. Nesher M., Shpolansky U., Rosen H. et al.: The digitalis-like steroid hormones, new mechanisms of action and biological significance. *Life Sci.*, 2007; 80: 2093-2107.

13. Amberg GC, Bonev AD, Rossow CF, Nelson MT, Santana LF. Modulation of the molecular composition of large conductance, Ca^{2+} activated K^{+} channels in vascular smooth muscle during hypertension. *J Clin Invest* 2003; 112:717-724.
14. Haddy FJ, Vanhoutte PM, Feletou M. Role of potassium in regulating blood flow and blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 290:R546-552.
15. Siragy H. M., Felder R. A., Howell N. L., et al.: Evidence that intrarenal dopamine acts as a paracrine substance at the renal tubule. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 1989; 257: F469-477.
16. Padia S. H., Kemp B. A., Howell N. L., et al.: Intrarenal angiotensin III infusion induces natriuresis and angiotensin type 2 receptor translocation in Wistar-Kyoto but not in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*, 2009; 53: 338-343.
17. Padia S. H., Kemp B. A., Howell N. L., et al.: Mechanisms of dopamine D(1) and angiotensin type 2 receptor interaction in natriuresis. *Hypertension*, 2012; 59: 437-445.
18. Gildea J. J., Wang X., Shah N., et al.: Dopamine and angiotensin type 2 receptors cooperatively inhibit sodium transport in human renal proximal tubule cells. *Hypertension*, 2012; 60: 396-403.
19. Salomone L. J., Howell N. L., McGrath H. E., et al.: Intrarenal dopamine D1-like receptor stimulation induces natriuresis via an angiotensin type-2 receptor mechanism. *Hypertension*, 2007; 49: 155-161.
20. Gildea J. J.: Dopamine and angiotensin as renal counterregulatory systems controlling sodium balance. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2009; 18: 28-32.
21. Xu-Cai Y. O., Wu Q.: Molecular forms of natriuretic peptides in heart failure and their implications. *Heart*, 2010; 96: 419-424.
22. Dong N., Chen S., Wang W., et al.: Corin in clinical laboratory diagnostics. *Clin. Chim. Acta*, 2012; 413: 378-383.
23. Chan J. C., Knudson O., Wu F., et al.: Hypertension in mice lacking the proatrial natriuretic peptide convertase corin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005; 102: 785-790.
24. Ibebuogu U. N., Gladysheva I. P., Hounq A. K., et al.: Decompensated heart failure is associated with reduced corin levels and decreased cleavage of pro-atrial natriuretic peptide. *Circ. Heart Fail.*, 2011; 4: 114-120.
25. Gladysheva I. P., Wang D., McNamee R. A., et al.: Corin overexpression improves cardiac function, heart failure, and survival in mice with dilated cardiomyopathy. *Hypertension*, 2013; 61: 327-332.

26. Cui Y., Wang W., Dong N., et al.: Role of corin in trophoblast invasion and uterine spiral artery remodeling in pregnancy. *Nature*, 2012; 484: 246-250.
27. He F. J., Markandu N. D., Sagnella G. A., et al.: Plasma sodium: ignored and underestimated. *Hypertension*, 2005; 45: 98-102.
28. DeWardener H. E., He F. J., MacGregor G. A.: Plasma sodium and hypertension. *Kidney Int.*, 2004; 66: 2454-2466.
29. Bulpitt C. J., Shiply M. J., Semmence A.: Blood pressure and plasma sodium and potassium. *Clin. Sci. (Lond.)*, 1981; 61 (Suppl. 7): S85-S87.
30. Komiya I., Ymada T., Takasu N., et al.: An abnormal sodium metabolism in Japanese patients with essential hypertension, judged by serum sodium distribution, renal function and the renin-aldosterone system. *J. Hypertens.*, 1997; 15: 65-72.
31. Gu J. W., Anand V., Shek E. W., et al.: Sodium induces hypertrophy of cultured myocardial myoblasts and vascular smooth muscle cells. *Hypertension*, 1998; 31: 1083-1087.
32. Greaney J. L., DuPont J. J., Lennon-Edwards S. L., et al.: Dietary sodium loading impairs microvascular function independent of blood pressure in humans, role of oxidative stress. *J. Physiol.*, 2012; 590: 5519-5528.
33. Heer M., Baisch F., Kropp J., et al.: High dietary sodium chloride consumption may not induce body fluid retention in humans. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2000; 278: F585-595.
34. Qi N., Rapp J. P., Brand P. H., et al.: Body fluid expansion is not essential for salt-induced hypertension in SS/Jr rats. *Am. J. Physiol.*, 1999; 277: R1392-1400.
35. Titze J., Krause H., Hecht H., et al.: Reduced osmotically inactive Na storage capacity and hypertension in the Dahl model. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2002; 283: F134-141.
36. Titze J., Lang R., Ilies C., et al.: Osmotically inactive skin Na⁺ storage in rats. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2003; 285: F1108-1117.
37. Titze J., Shakibaei M., Schafflhuber M., et al.: Glycosaminoglycan polymerization may enable osmotically inactive Na⁺ storage in skin. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2004; 287: H203-H208.
38. Rik H. G. Olde Engberink, Nienke M. G. Rorije, Jaap J. Homan van der Heide, Bert-Jan H. van den Born, Liffert Vogt: Role of the Vascular Wall in Sodium Homeostasis and Salt Sensitivity. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2015; 26: 777-783.

39. Kusche-Vihorg K., Jeggle P., Oberleithner H.: The role of ENaC in vascular endothelium. *Pflügers Arch. – Eur. J. Physiol.*, 2014; 466: 851-859.
40. Vlahu C. A., Lemkes B. A., Sruijk D. G., Koopman M. G., Krediet R. T., Vnk H.: Damage of endothelial glycocalyx in dialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2012; 23: 1900-1908.
41. Oberleithner H., Peters W., Kusche-Vihrog K., Korte S., Schillers H., Klische K., Oberleithner K.: Salt overload damages the glycocalyx sodium barrier of vascular endothelium. *Pflügers Arch.*, 2011; 462: 519-528.
42. Dragovich M. A., Chester D., Fu B. M., Wu Ch., Goligorsky M. S., Zhang X. F.: Mechanotransduction of the endothelial glycocalyx mediates nitric oxide production through activation of TRP channels. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2016; 311: C846-C853.
43. Machnik A., Neuhofer W., Jantsch J., et al.: Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism. *Nat. Med.*, 2009; 15: 545-552.
44. Marvar P. J., Gordon F. J., Harrison D. G.: Blood pressure control: salt gets under your skin. *Nat. Med.*, 2009; 15: 487-488.
45. Sulyok E.: A szervezet víztartalmának perinatális átrendeződése. *Gyermekegyógyászat*, 2012; 63: 48-52.
46. Barker D. J., Osmond C.: Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet*, 1986; 327: 1077-1081.
47. Barker D. J., Osmond C.: Death rates from stroke in England and Wales predicted from past maternal mortality. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*, 1987; 295: 83-86.
48. Barker D. J.: In utero programming of chronic disease. *Clin. Sci. (Lond.)*, 1998; 95: 115-128.
49. Stein L. J., Cowart B. J., Beauchamp G. K.: The development of salty taste acceptance is related to dietary experience in human infants: a prospective study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2012; 95: 123-129.
50. Ross M. G., Desai M., Guerra C., et al.: Prenatal programming of hypernatremia and hypertension in neonatal lambs. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2005; 288: R97-R103.

51. Galaverna O., Nicolaidis S., Yao S. Z., et al.: Endocrine consequences of prenatal sodium depletion prepare rats for high need-free NaCl intake in adulthood. *Am. J. Physiol.*, 1995; 269: R578-R583.
52. Geleijnse J. M., Hofman A., Witteman J. C., et al.: Long-term effects of neonatal sodium restriction on blood pressure. *Hypertension*, 1997; 29: 913-917.
53. Brion M. J., Ness A. R., Davey Smith G., et al.: Sodium intake in infancy and blood pressure at 7 years, findings from Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2008; 62: 1162-1169.
54. Ellison R. C., Capper A. L., Stephenson W. P., et al.: Effects on blood pressure of a decrease in sodium use in institutional food preparation, the Exeter-Andover Project. *J. Clin. Epidemiol.*, 1989; 42: 201-208.
55. Kleinewietfeld M., Manzel A., Titze J., Kvakan H., Yosef N., Linker R. A., Hafler D. A.: Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic Th17 cells. *Nature*, 2013, 496 (7446); 518-522. doi: 10.1038/nature11868
56. Pletinck A., Consoli C., Van Landschoot M., Steppan S., Topley N., Passlick-Deetjen J., Van Biesen W.: Salt intake induces epithelial-to-mesenchymal transition of the peritoneal membrane in rats. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2010; 25(59): 1688-1696. doi: 10.1093/ndt/gfq036
57. Sakata F., Ito Y., Mizuno M., Sawai A., Suzuki Y., Tomita T., Takei Y.: Sodium chloride promotes tissue inflammation via osmotic stimuli in subtotal-nephrectomized mice. *Lab. Invest.*, 2017; 97(4): 432-446. doi: 10.1038/labinvest.2017.4
58. Muller S., Quast P., Schröder A., et al.: Salt-dependent chemotaxis of macrophages. 2013, PLoS One 8:e73439. doi: 10.1371/journal.phone 0073439
59. Yanez D. A., Lacher R. K., Vidyarthi A., Colegio O. R.: The role of macrophages in skin homeostasis. *Pflügers Arch.*, 2017; 469(3-4): 455-463. doi: 10.1007/s00424-017-1953-7
60. Crowley S. D., Jeffs A. D.: Targeting cytokine signaling in salt-sensitive hypertension. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2016; 311(6): F1153-f1158. doi: 10.1152/ajprenal.00273
61. Tamás P., Bódis J., Sulyok E., Kovács L. G., Hantosi E., Molnár G., Martens-Lobenhoffer J., Bode-Böger S. M.: L-arginine metabolism in early onset and late-onset pre-eclamptic pregnancies. *Scandinavian J. of Clin. Lab. Investig.*, 2013; 73: 436-443.

62. Li H., Meininger C. J., Hawker J. R., Haynes T. E., Kepka-Lenhart D., Mistry S. K., Morris S. M. Jr, Wu G.: Regulatory role of arginase I and II in nitric oxide, polyamine, and proline synthesis in endothelial cells. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2001; 280: E75-82.
63. Durante W., Johnson F. K., Johnson R. A.: Arginase: a critical regulator of nitric oxide synthesis and vascular function. *Clin. Exp. Pharm. Physiol.*, 2007; 34: 906-911.
64. Huynh N. N., Chin-Dusting J.: Amino acids, arginase and nitric oxide in vascular health. *Clin. Exp. Pharm. Physiol.*, 2006; 33: 1-8.
65. Strazzullo P., D'Elia L., Kandala N.B., Cappuccio F. P.: Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2009; 339:b4567.
66. World Health Organization, European HFA Database, June 2011 [www.euro.who.int/hfadab].
67. Frohlich E. D.: The salt conundrum: a hypothesis. *Hypertension* 2007; 50:161-166.
68. Stolarz-Skrzypek K., Bednarski A., Czamecka D., Kawecka-Jaszcz K., Staessen J. A.: Sodium and potassium and the pathogenesis of hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* 2013; 15(2): 122-30.
69. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ* 1988; 297:319-328.
70. Meneton P., Jeunemaitre X., de Wardener H.E., MacGregor G.A. Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases. *Physiol. Rev.* 2005; 85:679-715.
71. Adroque H.J., Madias N.E. Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356:1966-1978.
72. MacGregor G.A., Markandu N.D., Best F.E., Elder D.M., Cam J.M., Sagnella G.A., Squires M. Double-blind randomised crossover trial of moderate sodium restriction in essential hypertension. *Lancet* 1982; 1:351-355.
73. He F.J., MacGregor G.A. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J. Hum. Hypertens.* 2002; 16:761-770.
74. Appel L.J., Moore T.J., Obarzanek E., Vollmer W.M., Svetkey L.P., Sacks F.M., Bray G.A., Vogt T.M., Cutler J.A., Windhauser M.M., Lin P.H., Karanja N. A clinical trial

- of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336:1117-1124.
75. Sacks F.M., Svetkey L.P., Vollmer W.M., Appel L.J., Bray G.A., Harsha D., Obarzanek E., Conlin P.R., Miller E.R. 3rd, Simons-Morton D.G., Karanja N., Lin P.H.; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344:3-10.
 76. Cook N.R., Cutler J.A., Obarzanek E., Buring J.E., Rexrode K.M., Kumanyika S.K., Appel L.J., Whelton P.K. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ* 2007; 334:885.
 77. Kesteloot H., Tzoulaki I., Brown I.J., Chan Q., Wijeyesekera A., Ueshima H., Zhao L., Dyer A.R., Unwin R.J., Stamler J., Elliott P. Relation of urinary calcium and magnesium excretion to blood pressure: The International Study of Macro- and Micro-nutrients and Blood Pressure and the International Cooperative Study on Salt, Other Factors, and Blood Pressure. *Am. J. Epidemiol.* 2011; 174: 44-51.
 78. Dumler F. Dietary sodium intake and arterial blood pressure. *J. Renal. Nutr.* 2009; 19: 57-60.
 79. Shirazki A., Weintraub Z., Reich D., Gershon E., Leshem M. Lowest neonatal serum sodium predicts sodium intake in low birth weight children. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2007; 292:R1683-1689.
 80. Ducher M., Fauvel J.P., Cerutti C. Risk profile in hypertension genesis: A five-year follow-up study. *Am. J. Hypertens.* 2006; 19:775-781.
 81. Whelton P.K., He J., Cutler J.A., Brancati F.L., Appel L.J., Follmann D., Klag M.J. Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA* 1997; 277:1624-1632.
 82. Siani A., Strazzullo P., Giacco A., Pacioni D., Celentano E., Mancini M. Increasing the dietary potassium intake reduces the need for antihypertensive medication. *Ann. Intern. Med.* 1991; 115:753-759.
 83. Morris R.C. Jr, Sebastian A., Forman A., Tanaka M., Schmidlin O. Normotensive salt sensitivity: effects of race and dietary potassium. *Hypertension* 1999; 33:18-23.
 84. Meneely G.R., Battarbee H.D. High sodium-low potassium environment and hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1976; 38:768-785.

85. Geleijnse J.M., Grobbee D.E., Hofman A. Sodium and potassium intake and blood pressure change in childhood. *BMJ* 1990; 300:899-902.
86. Huggins C. E., O'Reilly S., Brinkman M., Hodge A., Giles G. G., English D. R., Nowson C. A.: Relationship of urinary sodium and sodium-to-potassium ratio to blood pressure in older adults in Australia. *Med. J. Aust.* 2011; 195(3): 128-32.
87. United States Department of Agriculture, National Agricultural Library, 2009 [<http://fnic.nal.usda.gov/dietary-guidance/dietary-reference-intakes>] és [www.nap.edu].
88. Györke Zs., Sulyok E. Összefüggés a sóbevitel és a 24 órás elektrolitürítés között gyermekkorban. *Orvosi Hetilap* 1990; 49:2685-2740.
89. Ovesen L., Boeing H.; EFCOSUM Group. The use of biomarkers in multicentric studies with particular consideration of iodine, sodium, iron, folate and vitamin D. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2002; 56 Suppl 2:S12-17.
90. Tasevska N., Runswick S.A., Bingham SA. Urinary potassium is as reliable as urinary nitrogen for use as a recovery biomarker in dietary studies of free living individuals. *J. Nutr.* 2006; 136; 1334-1340.
91. Pietinen P. Estimating sodium intake from food consumption data. *Ann. Nutr. Metab.* 1982; 26(2):90-99.
92. Laatikainen T., Pietinen P., Valsta L., Sundvall J., Reinivuo H., Tuomilehto J. Sodium in the Finnish diet: 20-year trends in urinary sodium excretion among the adult population. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2006; 60:965-970.
93. Yang Q., Zhang Z., Kuklina E.V., Fang J., Ayala C., Hong Y., Loustalot F., Dai S., Gunn J.P., Tian N., Cogswell M.E., Merritt R. Sodium intake and blood pressure among US children and adolescents. *Pediatrics* 2012; 130(4):611-619.
94. Reinivuo H., Valsta L.M., Laatikainen T., Tuomilehto J., Pietinen P. Sodium in the Finnish diet: II trends in dietary sodium intake and comparison between intake and 24-h excretion of sodium. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2006; 60:1160-1167.
95. Dennis B., Stamler J., Buzzard M., Conway R., Elliott P., Moag-Stahlberg A., Okayama A., Okuda N., Robertson C., Robinson F., Schakel S., Stevens M., Van Heel N., Zhao L., Zhou B.F.; INTERMAP Research Group. INTERMAP: the dietary data--process and quality control. *J. Hum. Hypertens.* 2003; 17:609-622.
96. Heird W.C., Ziegler P., Reidy K., Briefel R. Current electrolyte intakes of infants and toddlers. *J. Am. Diet. Assoc.* 2006; 106:S43-51.

97. He F.J., MacGregor G.A. How far should salt intake be reduced? *Hypertension* 2003; 42:1093-1099.
98. Leyvraz M., Taffé P., Chatelan A., Paradis G., Tabin R., Bovet P., Bochud M., Chiolerio A.: Sodium intake and blood pressure in children and adolescents: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016; 6(9): e012518
99. Linder A., Charra B., Sherrard D.J., Scribner B.H.: Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 1974; 290: 697-701.
100. Kielstein J.T., Böger R.H., Bode-Böger S.M., Schaffer J., Barbey M., Koch K.M., Froloch J.C.: Asymmetric dimethyl arginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease: relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10: 594-600.
101. Kielstein J.T., Bode-Böger S.M., Frohlich J.C., Haller H., Böger R.H.: Relationship of asymmetric dimethyl arginine to dialysis treatment and atherosclerotic disease. *Kidney Int.* 2001; 59 (suppl 78): S9-S13.
102. Zoccali C., Mallamaci F., Maas R., Benedetto F.A., Tripepi G., Malatino L.S., Cataliotti A., Bellanuova I., Boger R., CREED Investigators: Left ventricular hypertrophy, cardiac remodeling and asymmetric dimethyl arginine (ADMA) in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002; 62: 339-345.
103. Böger R.H.: The emerging role of asymmetric dimethyl arginine as novel cardiovascular risk factor. *Cardiovasc. Res.* 2003; 59: 824-833.
104. Németh B., Kustán P., Németh Á., Lenkey Zs., Cziráki A., Kiss I., Sulyok E., Ajtay Z.: Aszimmetrikus dimetilarginin: a cardiovascularis betegségek prediktora? *orvosi Hetilap.* 2016; 157(13): 483-487.
105. Fliser D., Kronenberg F., Kielstein J.T., Morath C., Bode-Böger S.M., Haller H., Ritz E.: Asymmetric dimethyl arginine and progression of chronic kidney disease: the mild to moderate kidney disease study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 2456-2461.
106. Vallance P., Leone A., Calver A., Collier J., Moncada S.: Accumulation of an endogenous inhibitor of NO synthesis in chronic renal failure. *Lancet.* 1992; 339: 572-575.
107. Böger R.H., Sydow K., Borlak J., Thum T., Lenzen H., Schubert B., Tsikas D., Bode-Böger S.M.: LDL cholesterol upregulates synthesis of asymmetric dimethyl arginine in human endothelial cells: involvement of S-adenosyl-methionine-dependent methyl transferases. *Circ. Res.* 2000; 87: 99-105.

108. Cooke J.P.: Asymmetrical dimethyl arginine: the Über marker? *Circulation*. 2004; 109: 1813-1819.
109. Kielstein J.T., Salpeter S.R., Bode-Böger S.M., Cooke J.P., Fliser D.: Symmetric dimethyl arginine (SDMA) as endogenous marker of renal function – a meta-analysis. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2006; 21: 2446-2451.
110. Dogan I., Dogan T., Yetim M., Kayadibi H., Yilmaz M. B., Eser B., Kalcik M., Karavelioglu Y.: Relation of Serum ADMA, Apelin-13 and Lox-1 Levels with Inflammatory and Echocardiographic parameters in Hemodialysis Patients. *Ther. Apher. Dial*. 2018; 22(2): 109-117.
111. Schmidt R.J., Domico J., Samsell L.S., Yokata S., Tracy T.S., Sorkin M.I., Engels K., Baylis C.: Indices of activity of the nitric oxide system in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis*. 1999; 34: 228-234.
112. Anderstam B., Katzarski K., Bergström J.: Serum levels of NG, NG-dimethyl-L-arginine, a potential endogenous nitric oxide inhibitor in dialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol*. 1997; 8: 1437-1442.
113. MacAllister R.J., Rambusek M.H., Vallance P., Williams D., Hoffmann K.H., Ritz E.: Concentration of dimethyl-L-arginine in the plasma of patients with and-stage renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant*. 1996; 11: 2449-2452.
114. Cifci A., Inal S., Kaya C.: Asymmetric dimethyl arginine levels in chronic hemodialysis patients. *Turk. J. Med. Sci*. 2014; 44(4): 60610.
115. Beasley D., Brenner B.M.: Role of nitric oxide in hemodialysis hypotension. *Kidney Int*. 1992; 38 (suppl): S96-S100.
116. Yokokawa K., Mankus R., Saklayan M.G., Kohno M., Yasunari K., Minami M., Kano H., Horio T., Takeda T., Mandel A.K.: Increased nitric oxide production in patients with hypotension during hemodialysis. *Ann. Intern. Med*. 1995; 123: 35-37.
117. Rysz J., Luciak M., Kedziora J., Blaszczyk J., Sibinska E.: Nitric oxide release in the peripheral blood during hemodialysis. *Kidney Int*. 1997; 51: 294-300.
118. Bergamini S., Vandelli L., Bellei E., Rota C., Manfredini P., Tomasi A., Albertazzi A., Ianone E.: Relationship of asymmetric dimethyl arginine to hemodialysis hypotension. *Nitric oxide*. 2004; 11: 273-278.
119. Martens-Lobenhoffer J., Bode-Böger S.M.: Simultaneous detection of arginine, asymmetric dimethyl arginine, symmetric dimethyl arginine and citrullin in human plasma and urine applying liquid chromatography-mass spectrometry with very straightforward sample preparation. *J. Chromatogr [B]*. 2003; 798: 231-239.

120. Ito A., Tsao P.S., Adimoolan S., Kimoto M., Ogawa T., Cooke J.P.: Novel mechanism for endothelial dysfunction, dysregulation of dimethyl arginine dimethyl aminohydrolase. *Circulation*. 1999; 99: 3092-3095.
121. Fleck C., Schweitzer F., Karge E., Busch M., Stein G.: Serum concentration of asymmetrical (ADMA) et symmetric (SDMA) dimethyl arginine in patients with chronic kidney disease. *Clin. Chim. Acta*. 2003; 336: 1-12.
122. Achan V., Broadhead M., Malaki M., Whitley G., Leiper J., MacAllister R., Vallance P.: Asymmetric dimethyl arginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethyl arginine dimethyl aminohydrolase. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol*. 2003; 23: 1455-1459.
123. Fliser D.: Asymmetric dimethyl arginine (ADMA): the silent transition from an 'uremic toxin' to a global cardiovascular risk molecule. *Eur. Clin. Invest*. 2005; 35: 71-79.
124. Li J.B., Wassner S.J.: Muscle degeneration in uremia: 3-methylhistidine release in fed and fasted rats. *Kidney Int*. 1981; 20: 321-325.
125. Canepa A., Divino Filho J.C., Forsberg A.M., Perfumo F., Carrera A., Gusmano R., Bergstrom J.: Nutritional status and muscle amino acids in children with end-stage renal failure. *Kidney Int*. 1992; 41: 1016-1022.
126. Young V.R., Alexis S.D., Baliga B.S., Munro H.N., Muecke W.: Metabolism of administered 3-methylhistidine. Lack of muscle transfer ribonucleic acid charging and quantitative excretion as 3-methylhistidine and its N-acetyl derivative. *J. Biol. Chem*. 1972; 247: 3592-3600.
127. Long C.L., Haverberg L.N., Young V.R., Kinney J.M., Munro H.N., Geiger J.W.: Metabolism of 3-methylhistidine in man. *Metabolism*. 1975; 24: 929-935.
128. Munro H.N., Young V.R.: Urinary excretion of N_γ-methylhistidine: a tool to study metabolic responses in relation to nutrient and hormonal status in health and disease in man. *Am. J. Clin. Nutr*. 1978; 31: 1608-1614.
129. Hardy M.F., Harris C.I., Perry S.V., Stone D.: Occurrence and formation of the N_ε-methyllysines in myosin and in myofibrillar proteins. *Biochem. J*. 1970; 120: 653-660.
130. Rascher W., Tulassay T., Lang R.E.: Atrial natriuretic peptide in plasma of volume-overloaded children with chronic renal failure. *Lancet*. 1985; ii: 303-305.
131. Heintz B., Reiners K., Gladziwa U., Kirsten R., Nelson K., Wieland D., Riehl J., Mann H., Sieberth H.G.: Response of vasoactive substances to reduction of blood volume during hemodialysis in hypotensive patients. *Clin. Nephrol*. 1993; 39: 198-204.

132. Tojo A., Welch W.J., Bremer V., Kimoto M., Kimura K., Omata M., Ogawa T., Vallance P., Wilcox C.S.: Colocalization of demethylating enzymes and NOS and functional effects of methylarginines in rat kidney. *Kidney Int.* 1997; 52: 1593-1601.
133. Leiper J., Murray-Rust J., McDonald N., Vallance P.: S-nitrosylation of dimethyl arginine dimethylaminohydrolase regulates enzyme activity: further interactions between nitric oxide synthase and dimethyl arginine dimethylaminohydrolase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002; 99: 13527-13532.
134. Ueda S., Kato S., Matsuoka H., Kimoto M., Okuda S., Morimatsu M., Imaizumi T.: Regulation of cytokine-induced nitric oxide synthesis by asymmetric dimethyl arginine: role of dimethyl arginine dimethylaminohydrolase. *Circ. Res.* 2003; 92: 226-233.
135. Kielstein J.T., Donnerstag F., Gasper S., Menne J., Kielstein A., Martens-Lobenhoffer J., Scalera F., Cook J.P., Fliser D., Bode-Böger S.M.: ADMA increases arterial stiffness and decreases cerebral blood flow in humans. *Stroke.* 2006; 37: 2024-2029.
136. Weber T., Maas R., Auer J., Lamm G., Lassnig E., Rammer M., O'Rourke M.F., Böger R.H., Eber B.: Arterial wave reflection and determinants of endothelial function a hypothesis based on peripheral mode of activation. *Am. J. Hypertens.* 2007; 20: 256-262.
137. Go A.S., Chertov G.M., Fan D., McCulloch C.E., HSU Chi-yuan. Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1296-1305.
138. Shroff R., Long D.A., Shanahan C. Mechanistic insights into vascular calcification in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 24: 179-189.
139. Jain S., Khera R., Corrales-Medina V.F., Townsend R.R., Chirinos J.A. Inflammation and arterial stiffness in humans Atherosclerosis. 2014; 237:381-390.
140. Shroff R.C., Shanahan C.M. Vascular calcification in patients with kidney disease: The vascular biology of Calcification. *Seminars in Dialysis.* 2007; 20: 103-109.
141. Gauthier-Bastien A., Ung R.V., Lariviere R., Mac-Way F., Lebel M., Agharazii M.: Vascular remodeling and media calcification increases arterial stiffness in chronic kidney disease. *Clin. Exp. Hypertens.*, 2014; 36, 173-180.
142. Jian S., Khera R., Corrales Medina V. F., Townsend R. R., Chirinos J. A.: Inflammation and arterial stiffness in humans. *Atherosclerosis*, 2014; 237, 381-390.

143. Redfield M. M., Jacobsen S. J., Borlaug B. A., Rodeheffer R. J., Kass D. A.: Age- and gender-related ventricular-vascular stiffening: a community based study. *Circulation*, 2005; 112, 2254-2262.
144. Ito A., Tsao P. S., Adimoolam S., Kimoto M., Ogawa T., Cooke J. P.: Novel mechanism for endothelial dysfunction: dysregulation of dimethylarginine-dimethylaminohydrolase. *Circulation*, 1999; 99, 3092-3095.
145. Kim H. L., Lim W. H., Seo J. B., Chung W. Y., Kim S. H., Kim M. A., Zo J. H.: Association between arterial stiffness and left ventricular diastolic function in relation to gender and age. *Medicine (Baltimore)*, 2017; 96, e5783.
146. Wanner C., Amann K., Shoji T.: The heart and vascular system in dialysis. *Lancet*, 2016; 388, 276-284.
147. Schoppet M., Shroff R.C., Hofbauer L.C., Shanahan C.M. Exploring the biology of vascular calcification in chronic kidney disease: what's circulating? *Kidney Int.* 2008; 73: 384-390.
148. Soriano S., Camona A., Triviano F., Rodriguez M., Alvarez-Benito M., Martin-Malo A., Alvarez-Lara M.A., Ramirez R., Aljama P., Carracedo J. Endothelial damage and vascular calcification in patients with chronic kidney disease. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2014; 307: F1302-F1311.
149. David S., John S.G., Jefferies H.J., Sigrist M.K., Kumpers P., Kielstein J.T., Haller H., McIntyre C.W. Angiopoietin-2 levels predict mortality in CKD patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27: 1867-1872.
150. Shroff R., Long D. A., Shanahan C.: Mechanistic insight into vascular calcification in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2013; 24, 179-189.
151. Shroff R. C., Shanahan C. M.: Vascular Calcification in Patients with Kidney Disease: The Vascular Biology of Calcification. *Semin. Dial.*, 2007; 20, 103-109.
152. Vasselle C., Mazzone A.: Bone loss and vascular calcification: A bi-directional interplay? *Vascul. Pharmacol.*, 2016; 86, 77-86.
153. Tyson K. L., Reynolds J. L., McNair R., Zhang Q., Weissberg P. L., Shanahan C. M.: Osteo/Chondrocytic transcription factors and their target genes exhibit distinct patterns of expression in human arterial calcification. *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2003; 23, 489-494.
154. Duer M. J., Friscic T., Proudfoot D., Reid D. G., Schoppet M., Shanahan C. M., Skepper J. N., Wise E. R.: Mineral surface in calcified plaque is like that of bone:

- further evidence for regulated mineralization. *Atheroscler. Thromb., Vasc. Biol.*, 2008; 28, 2030-2034.
155. Chen N. X., Moe S. M.: Vascular calcification: pathophysiology and risk factors. *Curr. Hypertens. Rep.*, 2012; 14, 228-237.
 156. Evrard S., Delanaye P., Kamel S., Cristol J. P., Cavalier E.: Vascular calcification: from pathophysiology to biomarkers. *Clin. Chim. Acta*, 2015; 438: 401-414.
 157. Bjerre M., Hilden J., Kastrup J., Skoog M., Hansen J. F., Kolmos H. J., Jensen G. B., Kjoller E., Winkel P., Flyvbjerg A., Gluud C., Claricor Trial Group: Osteoprotegerin independently predicts mortality in patients with stable coronary artery disease: the CLARICOL trial. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 2014; 74: 657-664.
 158. Nascimento M. M., Hayashi S. Y., Riella M. C., Lindholm B.: Elevated levels of plasma osteoprotegerin are associated with all-cause mortality risk and atherosclerosis in patients with stages 3 to 5 chronic kidney disease. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 2014; 47: 995-1002.
 159. Magni P., Macchi C., Sirtori C. R., Corsi Romanelli M. M.: Osteocalcin as a potential risk biomarker for cardiovascular and metabolic diseases. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2016; 54, 1579-1587.
 160. Wolak T.: Osteopontin – a multi-modal marker and mediator in atherosclerotic vascular disease. *Atherosclerosis*, 2014; 236: 327-337.
 161. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 1318-1327.
 162. Lakkur S., Judd S., Bostick R.M., McClellan W., Flanders W.D., Stevens V.L., Goodman M. Oxidative stress, inflammation, and markers pf cardiovascular health. *Atherosclerosis*. 2015; 243: 38-43.
 163. Tousoulis D., Economou E.K., Oikonomou E., Papageorgiou N., Siasis G., Latsios G., Kokkou E., Mourouzis K., Papioannou S., Deftereos S., Cleman M.W., Lymberi M., Gennimata V., Stefanadis C. The role and predictive value of cytokines in atherosclerosis and coronary artery disease. *Curr. Med. Chem.* 2015; 22: 2636-2650.
 164. Li P-L. Cardiovascular Pathobiology of inflammasomes: Inflammatory machinery and beyond. *Antioxid. Redox Signal.* 2015; 22: 1079-1083.
 165. Gauthier-Bastien A., Ung R.V., Larivière R., Mac-Way F., Lebel M., Agharazii M. Vascular remodeling and media calcification increases arterial stiffness in chronic kidney disease. *Clin. Exp. Hypertension*. 2014; 36: 173-180.

166. Górriz J.L., Molina P., Cerveron M.J., Vila R., Bover J., Nieto J., Barril G., Martinez-Castelao A., Fernández E., Escudero V., Pinera C., Adragao T., Navarro-Gonzalez J.F., Molinero L.M., Castro-Alonso C., Pallardo L.M., Jamal S.A. Vascular calcification in patients with nondialysis CKD over 3 years. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 10: 654-666.
167. Othmane T.E.J., Nemcsik J., Fekete B.C., Deák G., Egresits J., Fodor E., Logan A.G., Németh Z.K., Járαι Z., Szabó T., Szathmári M., Kiss I., Tislér A. Arterial stiffness in hemodialysis: which parameter to measure to predict cardiovascular mortality? *Kidney Blood Press. Res.* 2009; 32: 250-257.
168. Georgianos P.I., Sarafidis P.A., Lasaridis A.N. Arterial stiffness: a novel cardiovascular risk factor in kidney disease patients. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2015; 13: 229-238.
169. Schnatz P.F., Vila-Wright S., Jiang X., Register T.C., Kaplan J.R., Clarkson T.B., Appt S.E. The association between plasma 25OHD3 concentrations, C - reactive protein levels, and coronary artery atherosclerosis in postmenopausal monkeys. *Menopause.* 2012; 19: 1074-1080.
170. Gurses K.M., Tokgozgu L., Yalcin M.U., Kocygit D., Dural M., Canpinar H., Yorgun H., Sahiner M.L., Kaya E.B., Akin S., Gurlek A., Guc D., Aytemir K. Markers of subclinical atherosclerosis in premenopausal women with vitamin D deficiency and effect of vitamin D replacement. *Atherosclerosis.* 2014; 237: 784-789.
171. Wu-Wong J.R., Nakane M., Ma J., Ruan X., Kroeger P.E. Effects of vitamin analogs on gene expression profiling in human coronary artery smooth muscle cells. *Atherosclerosis.* 2006; 186: 20-28.
172. Kuro-O. M. Klotho as a regulator of oxidative stress and senescence. *Biol. Chem.* 2008; 389: 233-241.
173. Imura A., Iwano A., Tohayama O., Tsuji Y., Nozaki K., Hashimoto N., Fujimori T., Nabeshima Y. Secreted Klotho protein in sera and SCF: implication for post-translational cleavage in release of Klotho protein from cell membrane. *FEBS let.* 2004; 565: 143-147.
174. Koh N., Fujimori T., Nishiguchi S., Tamori A., Shiomi S., Nakatani T., Sugimura K., Kishimoto T., Kinoshita S., Kuroki T., Nabeshima Y. Severely reduced production of Klotho in human chronic renal failure kidney. *Biochem. Biophys. Commun.* 2001; 280: 1015-1020.

175. Buiten M.S., de Bie M.K., de Krijger A., van Dam B., Bekker F.W., Jukema J.W., Rabelink T.J., Rotmans J.I. Soluble Klotho is not independently associated with cardiovascular disease in a population of dialysis patients. *BMC Nephrology*. 2014; 15: 197-204.
176. Xie J., Yoon J., An S.W., Kuor-o M., Huang C.L. Soluble Klotho protects against uremic cardiomyopathy independently of fibroblast growth factor 23 and phosphate. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2015; 26: 1150-1160.
177. Zhao Y., Zhao M-M., Cai Y., Zheng M.F., Sun W.L., Zhang S.Y., Kong W., Gu J., Wang X., Xu M.J. Mammalian target of rapamycin signaling inhibition ameliorates vascular calcification via Klotho upregulation. *Kidney Int*. 2015; 88: 711-721.
178. Chen K., Zhou X., Sun Z. Haplodeficiency of Klotho gene causes arterial stiffening via upregulation of scleraxis expression and induction of autophagy. *Hypertension*. 2015; 66: 1006-1013.
179. Mori K., Emoto M., Inaba M. Fetuin-A: a multifunctional protein. *Recent Pat. Endocr. Metab. Immune Drug Disc*. 2011; 5: 124-146.
180. Komaba H., Fukagawa M. Fetuin-mineral complex: a new potential biomarker for vascular calcification? *Kidney Int*. 2009; 75: 874-876.
181. Ford M.L., Tomlinson L.A., Smith E.R., Rajkumar C., Holt S.G. Fetuin-A is an independent determinant of change of aortic stiffness over 1 year in non-diabetic patients with CKD stages 3 and 4. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2010; 25: 1853-1858.
182. Shroff R.C., Shah V., Hiorns M.P., Schoppet M., Hofbauer L.C., Hawa G., Schurgers L.J., Singhal A., Merryweather I., Brogan P., Shanahan C., Deanfield J., Rees L. The circulating calcification inhibitors, fetuin-A and osteoprotegerin, but not Matrix Gla protein, are associated with vascular stiffness and calcification in children on dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2008; 23: 3263-3271.
183. Liabeuf S., Okazaki H., Desjardins L., Fliser D., Goldsmith D., Covic A., Wiecek A., Ortiz A., Martinez-Castelao A., Lindholm B., Suleymanlar G., Mallamaci F., Zoccali C., London G., Massy Z.A. Vascular calcification in chronic kidney disease: are biomarkers useful for probing the pathobiology and the health risks of this process in the clinical scenario? *Nephrol. Dial. Transplant*. 2014; 29: 1275-1284.
184. Neve A., Corrado A., Cantatore F. P.: Osteocalcin: skeletal and extra-skeletal effects. *J. Cell. pysiol.*, 2013; 228: 1149-1153.

185. Biver E., Chopin F., Coiffier G., Brentano T. F., Bouvard B., Garnero P., Cortet B.: Bone turnover markers for osteoporotic status assessment? A systematic review of their diagnosis value at baseline in osteoporosis. *Joint, bone, spine*, 2012; 79: 20-25.
186. Levy R. J., Gundberg C., Scheinmann R.: The identification of the vitamin K-dependent bone protein osteocalcin as one of the gamma-carboxyglutamic acid containing proteins present in calcified atherosclerotic plaque and mineralized heart valves. *Atherosclerosis*, 1983; 46: 49-56.
187. Emery J. G., McDonnell P., Burke M. B., Deen K. C., Lyn S., Silverman C., Dul E., Appelbaum E. R., Eichmann C., DiPrinzio R., Dodds R. A., James I. E., Rosenberg M., Lee J. C., Young P. R.: Osteoprotegerin is receptor for cytotoxic ligand TRAIL. *J. Biol. Chem.*, 1998; 273: 14363-14367.
188. Bucay N., Sarosi I., Dunstan C. R., Morony S., Tarpley J., Capparelli C., Scully S., Tan H. L., Xu W., Lacey D. L., Boyle W. J., Simonet W. S.: Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev.*, 1998; 12: 1260-1268.
189. Csiky B., Sági B., Peti A., Lakatos O., Prémusz V., Sulyok E.: The Impact of Osteocalcin, Osteoprotegerin and Osteopontin on Arterial Stiffness in Chronic Renal Failure Patients on Hemodialysis. *Kidney Blood Press. Res.*, 2017; 42: 0-0.

Rövidítések

A

ACEI - angiotenzin-konvertáló enzim inhibitor

ADMA - aszimmetrikus dimetil-arginin

AI - Adequate Intake

ANP - atrialis natriureticus peptid

AIx - augmentatios index

ATR - angiotenzin receptor

ARB - angiotenzin II. receptor blokkoló

B

BNP - brain natriureticus peptid

BMI - body mass index (test tömeg index)

C

CCR2 - chemochin receptor2

D

DRI – Dietary Reference Intakes

DDAH – dimetil-arginin dimetil-aminohidroláz

E

ECT – extracellularis tér

EDTA – etilén-diamin tetraacetát

EO – endogén ouabain

G

GAG – glikóz-aminoglikán

GFR – glomerulus filtratios ráta

H

HD – haemodialys kezelés

M

MCP1 – monocyta chemotactic protein-1

3MH – 3-metil-hisztidin

N

NO – nitrogén monoxid

NOS – nitrogén monoxid szintáz

iNOS – indukálható nitrogén monoxid szintáz

O

OC – osteocalcin

OPG – osteoprotegerin

OP – osteopontin

P

PWV – pulse wave velocity (pulzushullám terjedési sebesség)

R

ROS – reaktív oxigén szabadgyökök

S

Sgk1 – szérum- és glucocorticoid-indukálható kináz-1

T

TonEBP – Tonicity-responsive enhancer binding protein-t

V

VEGF-C – vascular endothelial growth factor-C

A publikációk listája

Az értekezés témakörében megjelent idegennyelvű közlemények

1. Vida G., Sulyok E., Lakatos O., Ertl T., Martens-Lobenhoffer J., Bode-Böger S.M.: Plasma levels of asymmetric dimethylarginine in premature neonates: its possible involvement in developmental programming of chronic diseases. *Acta Paediatr.* 2009; 98(3):437-41.
2. Csiky B., Sulyok E., Lakatos O., Wittmann I., Martens-Lobenhoffer J., Bode-Böger S.M.: Response to asymmetric dimethylarginine to hemodialysis-associated hypotension in end-stage renal disease patients. *Nephron. Clin. Pract.* 2008; 108(2):127-34.
3. Lakatos O., Györke Zs., Sulyok E.: Sodium and potassium intake in hungarian children and adolescents: comparison of two cross sectional studies. *Acta Alimentaria.* 2015; 44(1): 139-149.
4. Csiky B., Sági B., Peti A., Lakatos O., Prémusz V., Sulyok E.: The Impact of Osteocalcin, Osteoprotegerin and Osteopontin on Arterial Stiffness in Chronic Renal Failure Patients on Hemodialysis. *Kidney Blood Press. Res.* 2017; 42: 0-0.

Az értekezés témakörében megjelent magyar nyelvű közlemények

1. Lakatos O., Györke Zs., Sulyok E. A napi nátrium és kálium bevitel, valamint a hipertónia kapcsolata dél-dunántúli gyermekek és serdülők körében. *Egészség-Akadémia.* 2013; 4(1):59-66.

Az értekezés témakörébe nem tartozó (egyéb) közlemények

1. Lakatos O., Györke Zs., Vajda P., Juhász Zs., Degrell P., Sulyok E., Molnár D.: Egyoldali arteria renalis stenosis talaján kialakult hyponatraemiás-hipertenzív szindróma két esete. *Hypertonia és nephrologia.* 2011; 15(4):177-81.
2. Kerti A., Csohány R., Szabó A., Arkossy O., Sallay P., Morinière V., Vega-Warner V., Nyíró G., Lakatos O., Szabó T., Lipska B.S., Schaefer F., Antignac C., Reusz G.,

Tulassay T., Tory K.: NPHS2 p.V290M mutation in late-onset steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2013; 28(5):751.

Elbírálásra váró közlemény

1. Csiky B., Peti A., Lakatos O., Gyimesi T., Sulyok E., Wittmann I.: Pro- and anti-inflammatory factors and vascular stiffness in chronic hemodialysis patients.

Idézhető előadás kivonatok az értekezés témaköréből

1. Lakatos O, Tóth G, Nyul Z, Sulyok E: Napi nátrium, kálium bevitel és a hypertonia kapcsolata dél-dunántúli gyermekek körében. *Hypertonia és Nephrologia*, 2007, 11(S3): 17-80.

Az értekezés témakörében tartott (első szerzős) előadások

1. Lakatos O, Tóth G, Nyul Z, Sulyok E: Napi nátrium, kálium bevitel és a hypertonia kapcsolata dél-dunántúli gyermekek körében. Magyar Hypertonia Társaság XV. Kongresszusa, Budapest, 2007. (poszter)
2. Lakatos O, Tóth G, Nyul Z, Sulyok E: A hypertonia és a napi nátrium, kálium bevitel kapcsolata dél-dunántúli gyermekek és serdülők körében. *Fiatal gyermekgyógyászok VII. Konferenciája*, Pécs, 2008. (előadás)
3. Dr. Lakatos O., Dr. Györke Zs., Prof. Dr. Sulyok E. Napi nátrium, kálium bevitel és a hipertónia kapcsolata dél-dunántúli gyermekek körében. II. Tudományos Fórum, Pécs, 2012. (előadás)

Az értekezés témakörébe nem tartozó (egyéb) előadások

1. Lakatos O, Karsai I, Ángyán L: A váll mozgásainak kinetikai és kinematikai elemzése. MÉT 67. Nagygyűlése, Pécs, 2003.
2. Karsai I, Lakatos O, Ángyán L: A vállízület aktív és passzív mozgástartományainak összehasonlítása fiatal úszókon. MÉT 68. Vándorgyűlése, Debrecen, 2004. (poszter)

3. Lakatos O, Györke Zs, Sulyok E: Focalis segmentalis glomerulosclerosisos betegeinkkel nyert tapasztalataink. MGYT Nagygyűlés, Siófok, 2006. (poszter)
4. Lakatos O, Székely J, Györke Zs, Sulyok E: Vesebiopsziás tapasztalataink az elmúlt 17 évben. Magyar Gyermeknephrológiai Kongresszus, Lillafüred, 2008. (előadás)
5. Lakatos O, Györke Zs, Rostás T, Battyáni I, Sulyok E: 7 éves gyermeknél diagnosztizált renovascularis hypertonia esete – megoldása intervenciós radiológiai módszerrel. Fiatal Gyermekgyógyászok VIII. Konferenciája, Kőszeg, 2009. (előadás – Nephrológiai Szekcióban első helyezés)
6. Lakatos O, Györke Zs, Hartmann Á, Sulyok E: A Pécsi Gyermekek Dialízis részleg működése 1990. és 2009. között. MGYT 53. Nagygyűlése, Eger, 2009. (poszter)
7. Lakatos O, Györke Zs, Rostás T, Battyáni I, Sulyok E: 7 éves gyermeknél diagnosztizált renovascularis hypertonia esete – megoldása intervenciós radiológiai módszerrel. MGYT 53. Nagygyűlése, Eger, 2009. (előadás)
8. Lakatos O, Györke Zs, Prohászka Z, Sulyok E: Ritka genetikai konstelláció az atípusos HUS háttérében. Magyar Gyermeknephrológiai Egyesület Kongresszusa, Pécs, 2009. (előadás)
9. Lakatos O, Györke Zs, Benke M, Aradi P, Nyúl Z, Török K, Degrell P, Sütő G: Miért is késik az SLE diagnózisa? Gyermekimmunológiai Konferencia, Tolna, 2010. (előadás)
10. Lakatos O, Györke Zs, Benke M, Aradi P, Sulyok E: Beküldő diagnózis: hyperkalaemia. Magyar Gyermeknephrológiai Kongresszus, Balatonalmádi, 2010. (előadás)
11. Lakatos O, Nyúl Z., Dr. Török K., Dr. Sütő G, Dr. Sólyom A, Dr. Degrell P, Dr. Györke Zs: Miért is késik az SLE diagnózisa? MGYT, Pécs, 2011. (előadás)

12. Lakatos O, Degrell P: 6 éves heveny veseelégtelen gyermek esete. Debreceni Nephrológiai Napok, Debrecen, 2011. (előadás)
13. Lakatos O: Húgyúti fertőzések csecsemő- és gyermekkorban. Pécsi PEDIATER Értékvédelmi Egyesület és a PTE Gyermekklinika által szervezett továbbképzés, Pécs, 2011. (előadás)
14. Lakatos O.: Haemolyticus uraemiás szindróma (HUS) korszerű diagnosztikája és terápiája. Tavaszi gyermekgyógyász továbbképzés, Szekszárd, 2012. (előadás)
15. Dr. Lakatos O., Dr. Juhász Zs., Dr. Oberitter Zs., Dr. Sándor Gy. „Sokszor hosszú az út a sikerhez...”. Gyermekgyógyász Továbbképzés, Szekszárd, 2014. (előadás)
16. Dr. Lakatos O. A gyermekkori nephrosis syndroma aktualitásai. Gyermekgyógyász Továbbképzés, Szekszárd, 2016. (előadás)
17. Dr. Lakatos O. Az urogenitális traktus infekciói (UTI), a vesebetegek gondozása. Urogenitális Sebészet Tanfolyam, Pécs, 2016. (előadás)
18. Dr. Lakatos O. A gyermekkori nephrosis syndroma aktualitásai. Pediáter, Pécs, 2016. (előadás)

19. Hartmann Á., Lakatos O., Erhardt É., Decsi T., Hernádi G. Hipertenzív krízis kiváltotta Posterior Reversible Encephalopathy syndrome gyermekkorban két esetismertetés kapcsán. MGYT, Győr, 2017. (előadás)
20. Kvárik T., Lakatos O., Hartmann Á., Hernádi G., Büki A., Piski Z., Kereskai L., Kajtár B., Decsi T. Vesetranszplantációt követően gyors növekedésnek induló maxillaris térfoglalás. MGYT, Győr, 2017. (előadás)
21. Lakatos O., Hartmann Á., Vajda P., Juhász Zs., Vas T., Iványi B., Tory K., Decsi T. Mitokondriális megbetegedés egy terápiára polirezisztens nephrosis syndroma hátterében. MGYT, Győr, 2017. (előadás)
22. Düh A., Hartmann Á., Till Á., Vas T., Iványi B., Tory K., Lakatos O. Szomatomentális retardáció, leukopénia, nefrózis szindróma és ami mögöttük áll. FIGYEK, Pécs, 2018. (előadás)
23. Mátis V., Hartmann Á., Lakatos O., Tory K. Genetikai betegséget rejtő secunder enuresis nocturna. FIGYEK, Pécs, 2018. (előadás)
24. Nagy A., Hartmann Á., Lakatos O. Akut postrenalis vesekárosodás két esetünk kapcsán. FIGYEK, Pécs, 2018. (előadás)

Köszönetnyilvánítás

Hálás köszönettel tartozom Sulyok Endre professzor úrnak, hogy segített elindulnom a klinikai kutatás útján és a munka során mindvégig támogatott, ösztönzött nem csak szakmailag, de lelkiileg is!

Külön köszönet Csiky Botond docens úrnak a belém vetett bizalomért, hogy a rám szabott feladatot véghez tudom vinni. Mindemellett a sok segítségért is köszönetemet kell kifejeznem, amivel a munkámat egyengette.

Köszönöm Jeges Sára professzor asszonynak, illetve Nyul Zoltán adjunktus úrnak az első klinikai vizsgálat során a statisztikai elemzésben nyújtott sok-sok segítséget.

Köszönöm Peti Attila doktornak a disszertáció második és harmadik témáját képező vizsgálatok statisztikai elemzésében nyújtott rengeteg segítségét.

Köszönet azért, hogy a második vizsgálat a Magyar Nemzeti Kutatási Alap támogatásával létrejöhett (OTKA No. T 042 956 és ETT No. 50035).

Végül, de nem utolsó sorban nagyon hálás vagyok a családomnak, hogy türelemmel viselték a munkámat, és mindvégig mellettem álltak, támogattak abban, hogy végül a célomat elérhessem.

DOKTORI ÉRTEKEZÉS BENYÚJTÁSA ÉS NYILATKOZAT A DOLGOZAT EREDETISÉGÉRŐL

Alulírott

név:.....

születési név:

anyja neve:

születési hely, idő:

.....

.....

című doktori értekezésemet a mai napon benyújtom a(z)

.....Doktori Iskola

.....Programjához/témacsoportjához

Témavezető(k) neve:

Egyúttal nyilatkozom, hogy jelen eljárás során benyújtott doktori értekezésemet

- korábban más doktori iskolába (sem hazai, sem külföldi egyetemen) nem nyújtottam be,

- fokozatszerzési eljárásra jelentkezésemet két éven belül nem utasították el,

- az elmúlt két esztendőben nem volt sikertelen doktori eljárásom,

- öt éven belül doktori fokozatom visszavonására nem került sor,

- értekezésem önálló munka, más szellemi alkotását sajátomként nem mutattam be, az irodalmi hivatkozások egyértelműek és teljesek, az értekezés elkészítésénél hamis vagy hamisított adatokat nem használtam.

Dátum:

.....

doktorjelölt aláírása

.....
témavezető aláírása

.....
társtémavezető aláírása