

**PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI KAR
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA**

Doktori Iskola vezetője:

Prof. Dr. Bódis József, Ph.D., D.Sc.

4. Program (PR-4)

Perinatális egészségtudomány

Programvezető:

Prof. Dr. Sulyok Endre D.Sc.

Téma (P-12)

Az akcelerált arterioszklerózis mechanizmusának rizikója urémiás haemodializált betegekben

**SAJÁTOS SZÍV- ÉS ÉRRENDSZERI KOCKÁZATI TÉNYEZŐK
GYERMEKEKBEN, ILLETVE VÉGSTÁDIUMÚ VESEELÉGTELEN, KRÓNIKUS
HAEMODIALYSIS KEZELÉSBEN RÉSZESÜLŐ FELNŐTT BETEGEK BEN**

Doktori (Ph.D.) téziszfüzet

CZUCZ ISTVÁNNÉ DR. LAKATOS ORSOLYA JUDIT

Témavezető:

Dr. habil. Csiky Botond Ph.D.



Pécs

2018.

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).

A volumen-dependens (só-szenzitív) hypertonia

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

Renalis nátriumretenció

A renalis Na^+ -retenció mediálásában az alábbi endokrin és parakrin rendszerek játszanak kiemelt szerepet: az endogén ouabain (EO), a renalis dopaminerg rendszer, valamint a szív eredetű natriureticus peptid hormonok (atrialis natriureticus peptid – ANP, brain natriureticus peptid – BNP).

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. Az egyik patogenetikai tényező az extracelluláris tér (ECT) volumenének növekedése. 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.

A Na^+ és a volumenszabályozás disszociációja

A jelenség patofiziológiájának feltárására Titze és munkatársai vizsgálatssorozatot 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. A legjelentősebb inaktív Na^+ -rezervoárt a csontszövet mellett a bőr és a subcutis képezi. Az inaktív Na^+ -tárolás biokémiai alapját a kötőszöveti glikóz-aminoglikánok (GAG) jelentik.

Újabb állatkísérletes és klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a vascularis endothelium luminalis felszínét borító glycocalyx 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. 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.

A sópreferencia kialakulása

A nutricionalis faktorok között ismételten vizsgálták a perinatalis-, illetve a csecsemőkori 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. 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. A gyermekkori sóbevitel mérséklése összességében jelentős vérnyomás csökkenést eredményezett.

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 T helper 17 (Th17) sejtek indukcióját és aktiválását mutatták ki. További fontos, állatkísérletes megfigyelés, hogy a magas sóbevitel hatására a gyulladáshoz vezető citokinek up-regulációja következik be, melyet a peritonealis membrán fibrosisa és megvastagodása is kísér.

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 hypertoniát okoznak.

Uraemia és arteriosclerosis

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. Újabban felismerésre került, hogy az aszimmetrikus dimetil-arginin (ADMA) részt vesz a hypertonia kialakulásában és progressziójában. 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 szövödmények jelentős prediktora lehet.

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 bocsájtanak 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.

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

Számos adat áll rendelkezésre, hogy a károsodott csontanyagcsere is jelentős hatással bír az érfali meszesedésre. 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. Kiemelt figyelem hárul a csontszöveti hormonok, mint az osteocalcin (OC), az osteoprotegerin (OPG) és az osteopontin (OP) ebben játszott szerepére.

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,
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.

- II. A vérnyomás szabályozás vizsgálata krónikus veseelégtelen betegekben.

A vizsgálat 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 felmérjük a krónikus veseelégtelen, haemodialysis kezelésben részesülő betegeknél tapasztalt felgyorsult arteriosclerosist, 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

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 testmagasságot kalibrált mérőeszközzel (Harpenden stadiométerrel, Crymych, Egyesült Királyság), a testsúlyt pedig validált elektronikus mérleggel (Seca 899, Birmingham, Egyesült Királyság) mértük, tizedes pontossággal. Minden gyermeknél testtömeg indexet (BMI) számoltunk. 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.

Megalapozott tény, hogy a táplálékkal bevitt nátrium több, mint 90%-a ürül a vizelettel, és a vizelettel kiválasztott kálium mennyisége a bevitt mennyiség 77 %-át teszi ki. Arra való tekintettel, hogy a 24 órás gyűjtött vizelettel ürített elektrolit meghatározás jól korrelál a diétás felmérésekkel, 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 kisdedek 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.

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. 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 káliumbevitelt, 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 hypertóniás (16%) és 42 túlsúlyos (21%) egyént találtunk. A vizelettel kiválasztott nátrium mennyisége, mely megegyezik a bevitt értékkel, pozitív korrelációt mutatott az életkorral ($r=0,502$, $p < 0,0001$), a BMI-vel ($r=0,485$, $p < 0,0001$) és a systolés vérnyomás értékkel ($r=0,452$, $p < 0,0001$).

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. 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 nátriumbevitel 25 %-kal csökkent az 1-8 éves gyermekek között, de nem mutatott változást a 9-18 éves korcsoportnál.

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 káliumbevitel a nemzetközi ajánlásban (DRI) szereplő érték egyharmada, a 9-18 éves korcsoportban pedig mindösszesen annak 40%-a volt. A nátriumhoz hasonlóan a káliumbevitel 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 káliumbevitel pedig párhuzamosan csökkent az életkorral. A két vizsgálat között eltelt 20 év során a káliumbevitel 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 káliumürítés 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 hypertoniás és normotoniás, valamint a túlsúlyos és normális testalkatú gyermekek között. 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 megfeleződött.

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

Megbeszélés

A jelen vizsgálat igazolta, hogy a magyar gyermekek és serdülők napi nátriumbevitelük magasabb, káliumfogyasztása pedig alacsonyabb volt, mint a nemzetközi ajánlásokban szereplő értékek. 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 nátriumbevitel döntően ugyan nem változott (kivéve az 1-8 éves korcsoportnál, ahol 25%-os csökkenés volt megfigyelhető), 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 az elmúlt húsz év során.

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

Betegek és módszerek

A vizsgálathoz 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. Hypotensionak azt tekintettük, ha a systolés vérnyomás több, mint 15 Hgmm-rel csökkent a kiinduláshoz képest. A két csoport tagjai között nem volt érdemi 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. A végstádiumú veseelégtelenséghez vezető patológia is összehasonlítható volt a két csoport között.

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. A rutin vérvétel eredményében nem volt különbség a két vizsgált csoport között. A vérnyomást 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 meghatározhassuk a plazma L-arginin, aszimmetrikus dimetil-arginin (ADMA) és szimmetrikus dimetil-arginin (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 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, fagyaszttva tároltuk. A plazma L-arginin, ADMA és SDMA szintjét folyadék chromatographia - tömeg spectrometria segítségével határoztuk meg, ahogy az már korábban leírásra került. A haemodialysist követő haemoconcentrationra 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 közéértéket 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

A HD előtt mért systolés és diastolés vérnyomás összehasonlítható volt mind a normotenziós, mind a hypotenziós csoportban. A normotenziós betegeknél a vérnyomás gyakorlatilag nem változott a haemodialysis kezelés alatt, de a hypotenziós csoportban a vérnyomás szignifikánsan lecsökkent a kezelés végére. A két csoport közötti különbség a HD kezelés 160. percére érte el a szignifikáns szintet.

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: $0,62 \pm 0,11\text{ }\mu\text{mol/l}$ és $0,71 \pm 0,13\text{ }\mu\text{mol/l}$, $p=0,04$; HD után: $0,31 \pm 0,11\text{ }\mu\text{mol/l}$ és $0,43 \pm 0,11\text{ }\mu\text{mol/l}$, $p=0,01$). Nem várt módon, a normotenziós betegekhez képest szignifikánsan magasabb plazma ADMA értékeket mértünk a hypotenzióra hajlamos betegeknél, 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 keressük 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.

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 ($r = - 0,40$, $p < 0,02$).

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 szérum nátrium szinttel rendelkeztek, mint azok, akik normotenziósak maradtak. Így a hyponatraemia kockázati tényezőt jelenthet a HD kezeléshez kapcsolódó hypotensio kialakulására. Ugyanakkor a szérum 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 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 hypotensiora hajlamos betegeknél az induláskor mért

magasabb plazma ADMA szint feltehetőleg egy olyan adaptív válasz, melynek segítségével megakadályozható a HD kezelés alatti további vérnyomásesés.

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. 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 vérnyomásesés a megemelkedett nitrogén-monoxid termeléssel magyarázható. A túlzott NO termelés csökkenti a DDAH aktivitást az enzim aktív helyének nitrolizációja révén, ami pedig az ADMA akkumulációjához és iNOS gátláshoz vezet. 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.

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 az ellenregulációt.

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

Betegek és módszerek

Az első keresztmetszeti vizsgálatba összesen 96, klinikailag egyensúlyban lévő, krónikus haemodialysis kezelésben részesülő beteget (49 férfi, 47 nő) vontuk be. 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 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.

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 HD kezelést mindkét vizsgálati sorban Magyarországon, a pécsi FMC Dialízis Központban végeztük. 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 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 adatkból számoltuk. A carotis-femoralis pulzushullám-terjedési sebesség (cfPWV) értéket, valamint az aorta augmentatio indexet (AIx) applanációs tonometria segítségével (SphygmoCor system, AtCor Medical, Ausztrália) mértük. 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. Minden rögzített érték megfelelt a gyártó által a szoftver csomagba beépített minőségellenőrzési szabványnak.

A rutin biokémiai paramétereket a szokványos laboratóriumi módszerekkel határoztuk meg. A szérumban 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 szérumban C-reaktív protein (CRP), 25-hydroxy-D-vitamin szint meghatározása immunometriás módszerrel történt. A szérumban OC, OP és OPG szintjét szendvics ELISA módszerrel (IBL International GmbH, Hamburg, Németország és BioVendor Laboratory Med. Inc., Brno, Csehország) határoztuk meg.

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

A vizsgálat megfelelt a Helsinki Nyilatkozatban (World Medical Association, WMA) szereplő elveknek. A vizsgálatához 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.

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 szérumban 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.

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 olyan független változót kerestünk, 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.

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- β 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 ($\beta = -0,24$, $p < 0,01$).

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.

Egyváltozós lineáris regresszió számítás 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 szérum 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 ($r=-0,321$, $p<0,008$). A PWV és az AIx függetlennek bizonyult a többi vizsgált változótól.

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 ($r=-0,247$, $p<0,049$).

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 ($r=-0,261$, $p<0,03$). 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, 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 ($\beta=0,25$, $p<0,044$).

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.

Megbeszélés

Az első vizsgálati sorban igazoltuk, hogy a PWV-t, mint az arteriosclerosis egyik markerét, a szérum koleszterin szint, a fetuin-A és a dialysisben eltöltött idő befolyásolta. Más általunk vizsgált faktor nem gyakorolt jelentős hatást az arteriafal merevség paramétereire. Számos klinikai és laboratóriumi tényező kapcsolatát igazoltuk a pro- és anti-inflammatorikus biomarkerekkel, hangsúlyozva ezáltal, hogy az uraemiás környezet, a kis fokú gyulladás, illetve a cardiovascularis egészség közötti kapcsolatrendszer mennyire összetett.

A keresztmetszeti vizsgálatunkban az érfali merevség és a gyulladásos markerek közötti összefüggést vizsgáltuk. Meglepő módon az AIx és a PWV 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.

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) szérum 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.

Paradox javulást tapasztaltunk az érfali meszesedés indirekt vizsgálta kapcsán, amikor a PWV-t az anyagcsere végtermékek (kreatinin, urea nitrogén, foszfát, kálium, iPTH) függvényeként elemeztük. Erre a megfigyelésre nincs teljes 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 felülmúlják minden egyéb faktor hatását és/vagy egymástól függetlenül társulnak a vascularis megbetegedéssel. 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. Mindezt tovább fokozza a HD kezelés, illetve az öregedés is. A saját vizsgálatunk is megerősítette az életkor szerepét, hiszen pozitív korrelációt találtunk az életkor és a PWV érték között.

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 bevétele 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 serdülőkori 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 hipertóniához 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. 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.

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 lelkileg 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 képző vizsgálatok statisztikai elemzésében nyújtott rengeteg segítségét.

Köszönet azért, hogy a második vizsgálat a Magyar Nemzeti Kutatási Alap támogatásával létrejöhetett (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.

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.