

# ARTÉRIÁS ÉRFALMEREVSÉG ÉS KARDIOVASZKULÁRIS SZÖVŐDMÉNYEK KRÓNIKUS VESEBETEGSÉGBEN

*Ph.D. tézisek*

***Dr. Sági Balázs***

*Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola vezetője:*

*Prof. Dr. Bogár Lajos*

*Programvezető:*

*Prof. Dr. Wittmann István*

*Témavezető:*

*Prof. Dr. Kovács Tibor és Dr. Csiky Botond*



*PTE KK II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrologiai Centrum, Pécs*

**2018.**

## Rövidítések

ABPM ambuláns vérnyomás monitorozás

ACEI angiotenzin konvertáló enzim inhibitor

ADPKD autoszomális domináns policisztás vesebetegség

Alx augmentációs index

ARB angiotenzin receptor blokkoló

BMI testtömeg (body mass) index

CH szénhidrát (carbohydrate)

CKD krónikus vesebetegség (chronic kidney disease)

CKD-MBD krónikus vesebetegséghez társuló csont-és ásványianyagcsere-zavar

CRP C-reaktív protein

CVD kardiovaszkuláris betegség (cardiovascular disease)

DBP diasztolés vérnyomás

DVP digitális pulzus volumen (digital volume pulse)

eGFR becsült glomeruláris filtrációs ráta

ESRD végstádiumú veseelégtelenség (end-stage renal disease)

FMC Fresenius Medical Care

HD hemodialízis

IgAN IgA nefropátia

IL-6 interleukin-6

iPTH intakt parathormon

IR inzulin rezisztencia

MAP átlagos artériás középnyomás (mean arterial pressure)

MDRD Modification of Dietin Renal Disease

MetS metabolikus szindróma

NO nitrogén-monoxid

NYHA New York Heart Association

OC oszteokalcin

OP oszteopontin

OPG oszteoprotegerin

PAD perifériás érbetegség

PC polycystin

PWV pulzushullám terjedési sebesség (pulse wave velocity)

RAAS renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (renin-angiotensin-aldosterone system)

RANK receptor activator of nuclear factor kappa-B

RR vérnyomás

SBP szisztolés vérnyomás

SD standard deviáció

SI<sub>DVP</sub> stiffness index

SPSS Statistical Package for the Social Sciences

TNF tumor nekrosis faktor

VC vaszkuláris kalcifikáció

VS vaszkuláris stiffness

VSMC vaszkuláris simaizomsejt (vascular smooth muscle cell)

## 1. Bevezetés

Krónikus vesebetegségben szenvedő betegeknél (chronic kidney disease, CKD) jól ismert, hogy a felgyorsult érlemezésesedés következtében gyakoribb a kardiovaszkuláris betegségek (CVD) előfordulása, mint az átlag populációban. A CKD-t a CVD-ek független kockázati tényezőjének tekintik. CKD esetén a korai halálozás oka elsősorban nem a veseelégtelenség, hanem a betegség lefolyása során kialakuló CVD. Becslések szerint már a CKD korai szakaszában is 40% -ról akár 100% -ra nőhet a szív- és érrendszeri események kockázata.

CKD-ban a vesefunkció beszűkülésével részben a vaszkuláris kalcifikáció révén érfalkárosodás és fokozott érfalmerevség jön létre, másrészt a miokardium funkciója is romlik, mindez növeli az aritmia hajlamot, továbbá a bal kamra szisztolés és diasztolés diszfunkciójához vezethet. Mindezek mellett CKD-ban a vesefunkció romlásával párhuzamosan csont és ásványi- anyagcsere-zavar (CKD-MBD) is kialakulhat, amely extraosszeális kalcifikáció révén, amely részben az ereket érinti szintén az érfalmerevség fokozódását idézheti elő. CKD-ban szenvedő betegeknél nem vesebeteg kontroll személyekhez képest 10-20-szor nagyobb a kardiális halálozás kockázata. Bár a szív-érrendszeri betegségek kialakulásának és progressziójának alapjául szolgáló mechanizmusok nem pontosan ismertek, a tradicionális rizikófaktorok (hipertónia, diabétesz, lipidanyagcsere-zavar, elhízás, életkor) mellett a kardiovaszkuláris szövődmények kialakulásában CKD-ban nem-tradicionális rizikótényezők is szerepet játszhatnak: endothel diszfunkció, fokozott szimpatikus aktivitás, oxidatív stressz, hiperhomociszteinémia, anémia, előrehaladott glikációs végtermékek felszaporodása, CKD okozta csont és ásványi-anyagcsere rendellenesség, szekunder hiperparatireózis, valamint szubklinikus gyulladás.

### Artériás érfalmerevség

Az artériás érfalmerevség vizsgálatára a legjobban elfogadott, legtöbb evidenciával bíró, arany standardnak számító fő paraméter a pulzushullám terjedési sebesség (PWV), melyet a karotisz és femorálisz artéria felett nyert pulzushullámokból a két pont közötti távolság segítségével számíthatunk ki. A pulzushullám terjedési sebesség (cfPWV) fokozódása elfogadott CV rizikótényező. Számos hagyományos, kardiovaszkuláris rizikót tükröző, variábilis paraméterrel szemben, mint a vérnyomás, vércukor- vagy koleszterinszint, a PWV egy stabilabb, lassan változó, jól reprodukálható paraméter. Értéke, jelen ismereteink szerint, az artériák falát érő ismert és még ismeretlen károsító tényezők és genetikai faktorok közös hatását tükrözi. Számos követéses vizsgálat bizonyította a PWV kardiovaszkuláris halálozást előre jelző képességét különböző betegpopulációban (általános populációban, időseknél, magasvérnyomásban, cukorbetegségben és végstádiumú vesebetegségben /ESRD/ egyaránt).

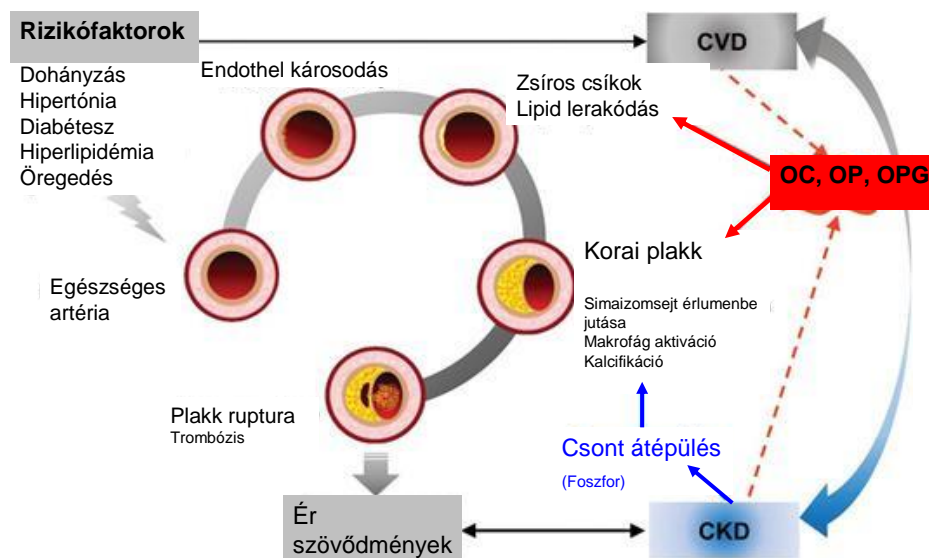
### Vaszkuláris kalcifikáció:

Korábbi vizsgálatok alapján a CKD során kialakuló vaszkuláris kalcifikáció (VC) kulcsfontosságú szerepet játszik a szív-és érrendszeri betegségek kialakulásában. A VC legkifejezettebben ESRD esetén figyelhető meg. Központi szerepe van ebben az érrendszeri simaizom sejteknek (VSMC). Közelmúltban végzett vizsgálatok arra utalnak, hogy az endothel sejtek és VSMC kölcsönhatása szabályozhatja a VC progresszióját is.

A csontvesztés és a VC közötti káros kölcsönhatás a csont-érrendszeri tengely diszfunkciójának eredménye, amelyet a CKD amplifikál. Számos inhibitor és promótor azonosítottak, amelyek szerepet játszhatnak a vázizom és az érrendszer közötti jelátvitel

közvetítésében. Az utóbbi években különös figyelmet fordítottak a csontokkal kapcsolatos fehérjékre, beleértve az oszteoprotegerint (OPG), az oszteokalcint (OC) és az oszteopontint (OP), amelyek közös kapcsolódási pontot jelenthetnek krónikus CVD és CKD érrendszeri szövődményeinek kialakulása között (1. ábra).

1. ábra: Csontfehérjék szerepe a vaszkuláris kalcifikációban



Cardiovasc Res. 2013;98(3):332-333. doi:10.1093 módosítva

## 2. Célkitűzések

Vizsgálataink kezdetekor kevés adat állt rendelkezésre krónikus – nem urémiás – vesebetegségben, valamint homogén etiológiájú vesebeteg csoportokban az artériás érfalmerevség prognózist befolyásoló hatásáról. Nem volt tisztázott továbbá a csonthormonok és az artériás érfalmerevség kapcsolata krónikusan dializált vesebetegekben. Mindezek alapján vizsgálataink céljaul tűztük ki néhány nem tradicionális rizikófaktor CKD-ben történő előfordulásának megállapítását és szerepének tisztázását a kardiovaszkuláris elváltozások létrejöttében.

Első vizsgálatunkban meg kívántuk határozni

- az artériás érfalmerevség (stiffness index) prognosztikai szerepét CKD-ben szenvedő betegek homogén csoportjában, IgA-nefropátiás (IgAN) betegekben és
- megvizsgáltuk a kimenetelt befolyásoló faktorokat, valamint
- az érfalmerevség és a vesefunkció (becsült GFR) kapcsolatát.

Második vizsgálatunkban autoszomális domináns policisztás vesebetegekben (ADPKD)

a/ azt mértük fel, hogy az artériás érfalmerevség előre jelezheti-e a vese és kardiovaszkuláris prognózist és

b/ milyen prognosztikai faktorok befolyásolják a kimenetelt,

c/ valamint a metabolikus szindrómának van-e befolyásoló hatása a végpontokra.

Harmadik vizsgálatunkban rendszeres hemodialízissel (HD) kezelt CKD betegeknél

a/értékeljük az arterioszklerotikus lézió mértékét és súlyosságát az artériás stiffness mérésével,

b / az artériás stiffness paraméterek és az OPG, az OC és az OP közötti lehetséges összefüggést kerestük és

c / megvizsgáltuk az OPG, az OC és az OP, valamint a szív-és érrendszeri megbetegedéseknek néhány jól ismert klinikai és biokémiai kockázati tényezőhöz való viszonyát.

### 3. Betegpopuláció

Első vizsgálatunkba a PTE KK II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum gondozott 108 IgAN-s vesebetegét vontunk be, akiket átlagosan 65 (6-107) hónapig követtünk. A követés során 5 beteg ellenőrző vizsgálatokon nem jelent meg, ezért csak 103 beteg adatait dolgoztuk fel. Az IgAN diagnózisát vesebiopsziával igazoltuk minden betegnél. A beteg bevonás alkalmával a klasszikus rizikófaktorokat is felmértük (hipertónia, szénhidrát-anyagcsere-zavar, obesitas, lipid eltérések, dohányzás) és a betegek gyógyszerelése is rögzítésre került.

Második vizsgálatunkba 60 ADPKD-s beteget vontunk be, 5 beteg adatai nem kerültek elemzésre, mert nem jelentek meg az ellenőrző vizsgálatokon. A betegeket átlagosan 63 (1-99) hónapig követtük. Az ADPKD diagnózisát a klinikai kép, a fizikális vizsgálat és a tipikus ultrahangos morfológia alapján határoztuk meg. Súlyos klinikai állapotok (NYHA III-IV szívelégtelenség, stroke és miokardiális infarktus 3 hónapon belül, ellenőrizetlen szívritmuszavar, aktív kezelést igénylő rosszindulatú betegség, fertőzés, lázas állapot) kizárási kritériumok voltak. Az ESRD-t elérő (CKD 5. stádium), a vesepótló kezelést elkezdő vagy a veseátültetésen átesett betegeket szintén kizártuk a vizsgálatból.

A harmadik vizsgálatba 68 krónikusan HD-val kezelt, stabil klinikai állapotú beteget vontunk be, akik a pécsi FMC dialízis központban voltak kezelve. Az alsó végtag-amputáción átesett, vagy bármely akut fertőzéssel, malignitással, akut miokardiális infarkttal, tüdőödémával vagy hemodinamikai instabilitással bíró betegeket kizártuk a vizsgálatból. Az ESRD-re vezető okok az alábbi vesebetegségek voltak: diabeteses nefropátia (26%), benignus nefroszklerózis (23%), krónikus glomerulonefritisz (15%), policisztás vesebetegség (13%), krónikus intersticiális nefritisz (10%), renovaszkuláris betegség (1%) és egyéb / ismeretlen okok (12%). A legtöbb beteg (66/68) vérnyomáscsökkentő kezelést kapott. A bemutatott eredmények a predialízis értékek. 35 kardiovaszkuláris, anyagcsere- és vesebetegséggel nem rendelkező egészségügyi dolgozó szolgált kontrollként a szív-, érrendszeri és biokémiai paraméterek elemzésére.

## 4. Az ujjpletizmográfal meghatározott stiffness index prognosztikai szerepe IgA nefropátia esetén

### 4.1 Módszerek:

#### 4.1.1 Az artériás stiffness meghatározása

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

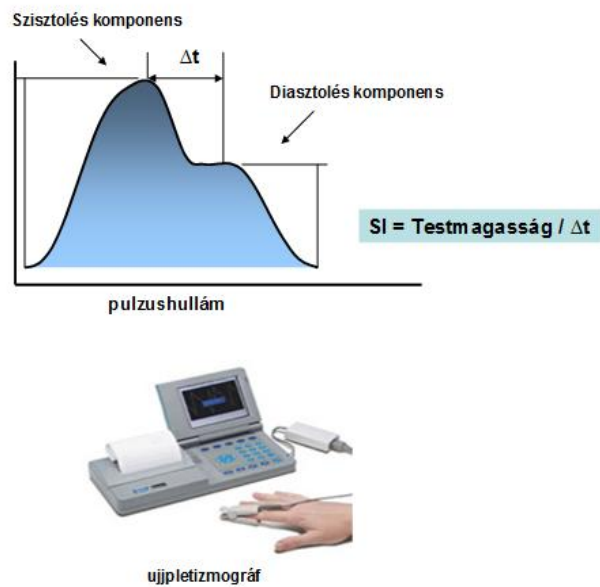
A DVP egy szívcikluson belül két egymástól elkülöníthető hullámot tartalmaz: egy korai szisztolésat, mely a bal kamra ejekciójakor keletkező nyomáshullám következtében érzékelhető az ujj artériájában, melyet egy második csúcs követ, ennek okozója a perifériásabb szakasról, leginkább az aorta bifurkációjától visszaverődő hullám. A testmagasságot az előremenő és visszaverődő pulzushullámok csúcsainak időkülönbségéhez viszonyítva kapjuk a stiffness indexet:  $SI_{DVP}$  (m/s) = testmagasság /  $\Delta t$ . Habár a DVP alakulása helyi tényezőktől is függ, mint pl. a hőmérséklettől vagy a kéz ujjainak vérellátásától, a felvett pulzusgörbe alakja elsősorban a nagy artériák pulzushullám terjedési sebességének a függvénye. Irodalmi adatok szerint az eredmény kiválóan korrelál a más módszerrel, centrálisan az aortában mérhető pulzus hullám terhelési sebességgel (PWV). A magasabb  $SI_{DVP}$  értékek fokozódó érfalmerevséget jeleznek.

A vizsgálatok azonos napszakban, délelőtti órán (9-12 óra között) történtek, ezzel szándékoztuk kiküszöbölni az  $SI_{DVP}$  értékének esetleges cirkadián variabilitását. Megkértük a betegeket, hogy a vizsgálat napján könnyű reggelit fogyasszanak, kávé ne igyanak, és ne dohányozzanak, szokásos reggeli gyógyszereiket vegyék be. A vizsgálatot megelőzően legalább 10 percet nyugalomban töltöttek. Megfelelő kalibrálást követően ülő testhelyzetben végeztük a méréseket. A készülék 30 másodpercen keresztül felvett pulzushullámokat átlagolt. Öt mérést végeztünk, a szélső értékek kiesését követően a maradék hármat átlagoltuk, az  $SI_{DVP}$  értékét m/s-ban adtuk meg (2. ábra). A vizsgálatokat ugyanaz a megfelelően betanított asszisztens végezte.

#### Primer és szekunder végpontok

A vizsgálat összetett primer végpontjaként a bármilyen eredetű halálozás, akut koronária esemény miatti intervenció, akut miokardiális infarktus, továbbá stroke bekövetkezése, mint kardiovaszkuláris végpontok, valamint a végstádiumú veseelégtelenség elérése, mint renális végpont együttesen szolgáltak. Ezt követően külön-külön is elemeztük szekunder végpontként a kardiovaszkuláris és renális végpontokat.

## 2. ábra: Ujjpletizmográf (PulseTrace) működése



### 4.1.2 Statisztikai analízis

Az artériás stiffness értéke az egyes vizsgáló módszerektől bizonyos mértékben függhet. A statisztikai elemzés alkalmával a nemzetközi irodalomban elfogadott 10 m/s-os határérték mentén osztottuk betegeinket két csoportba. Az összes értéket  $\text{átlag} \pm \text{SD}$  formában adtuk meg, hacsak nem jeleztük másképpen. A túlélést Mantel-Cox féle log-rank teszttel vizsgáltuk. Cox-féle regresszió analízissel elemeztük a túlélést befolyásoló tényezők hatását. ROC-analízist is végeztünk azon célból, hogy az általunk végzett vizsgálómódszerrel melyik az a SI határérték, amely a lehető legjobban elkülöníti a két csoportot a kimenetelre vonatkozóan. Multivariancia-analízissel vizsgáltuk a kardiovaszkuláris eseményeket vagy a vesefunkció romlását befolyásoló tényezőket. A  $p < 0,05$  értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. A számításokat SPSS programcsomag 22.0 verziója segítségével végeztük. A vizsgálatokat megelőzően a területileg illetékes etikai bizottság a vizsgálati protokollt jóváhagyta; azok megkezdésekor valamennyi résztvevő az elvégzésükbe írásos beleegyezését adta.

1. táblázat. Az IgAN-s betegek főbb klinikai paraméterei

Klinikai adat	összes beteg	SI≤10m/s	SI>10 m/s	p érték
Férfi/Nő (n=/%)	67/36	39/21 (65/35)	28/15 (70/30)	NS
Átlagéletkor (év)	45±11	40.4±10.5	51.4±9.9	0.001
SI (m/s)	9.98±2.48	8.35	12.25	0.001
Metabolikus szindróma (n, %)	27(27)	11 (18)	16 (37)	0.01
Átlag vérnyomás (Hgmm)	128/81	128/80	130/82	NS
Hipertónia (n, %)	75(74)	38 (63)	39 (91)	0.001
Diszlipidémia (n, %)	49(48)	23 (38)	26 (60)	0.013
Obezitás (n, %)	28(27)	14 (23)	14 (32)	NS
Szénhidrát anyagcsere- zavar (n, %)	30(29)	13 (22)	17 (39)	0.02
eGFR (ml/min)	87 ± 35	95.9±35.7	75.0±32.3	0.001
Dohányzás (n,%)	16(16)	9 (15)	7 (16)	NS
ACEI/ARB terápia (n,%)	84(83)	43 (72)	41 (95)	<0.001

p< 0.05

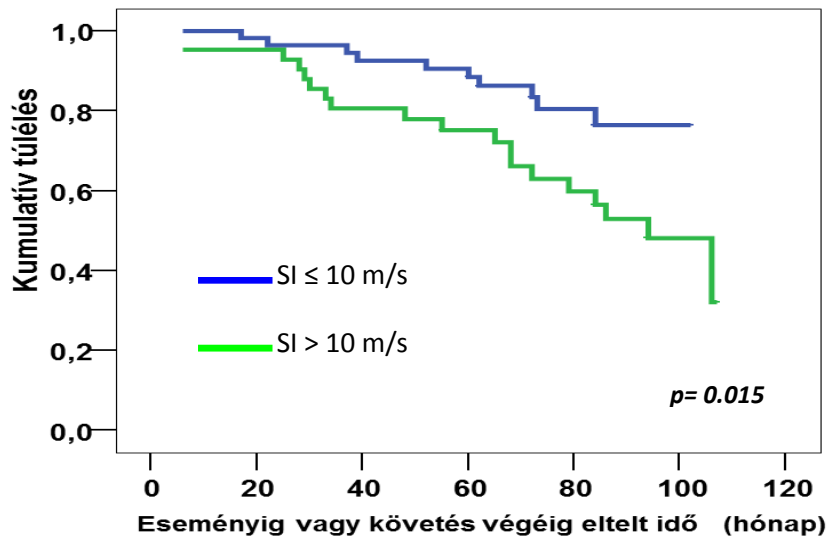
#### 4.2 Eredmények

A betegeket a SI alapján két csoportba osztva az 1. táblázatban felsorolt klinikai adatokból látható, hogy az SI 10 m/s alatti és SI 10 m/s feletti IgAN-ás csoport szignifikánsan különbözött egymástól életkorban, vesefunkcióban, metabolikus paraméterekben (úgy mint hipertónia, diszlipidémia, szénhidrát anyagcserezavar), valamint a metabolikus szindróma előfordulásában illetve az ACEI vagy az ARB használatban. Nem volt különbség a nem, az aktuális átlag vérnyomás, a dohányzás és az obezitás tekintetében a két csoport között. A fokozott érfalmerevségű csoport esetében (SI > 10 m/s) a kombinált (kardiovaszkuláris+renális) elsődleges végpont bekövetkezésének valószínűsége

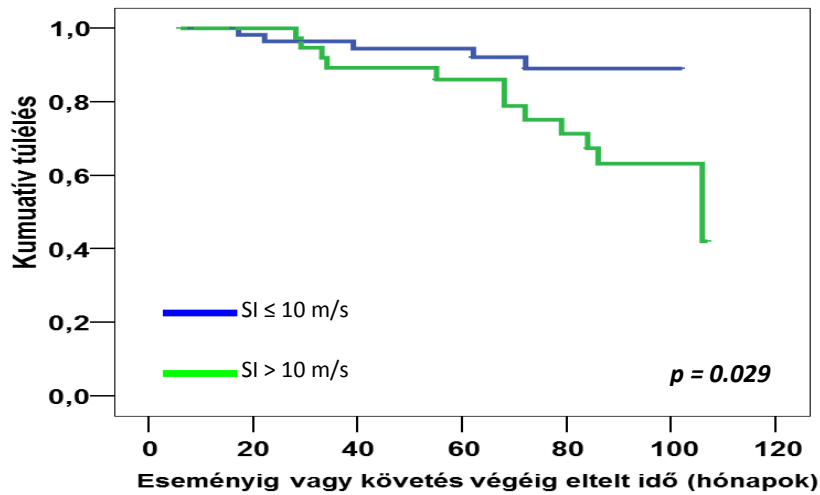


szignifikánsan nagyobb volt (Chi-négyzet: 5.860;  $p=0.015$ ) – 3. ábra. A végpontokat külön vizsgálva, a másodlagos végpontok tekintetében (kardiovaszkuláris illetve renális) csak a vesevégpont (Chi-négyzet:4.788;  $p=0.029$ ) – esetén találtunk szignifikáns különbséget (4. ábra), a kardiovaszkuláris végpont esetén a különbség nem volt szignifikáns (Chi-négyzet:1.363;  $p=0.243$ ) (5. ábra). ROC-analízis alapján 9.58 m/s volt az az SI határérték, amely a legjobban elkülönítette a két csoportot a kimenetelre vonatkozóan.

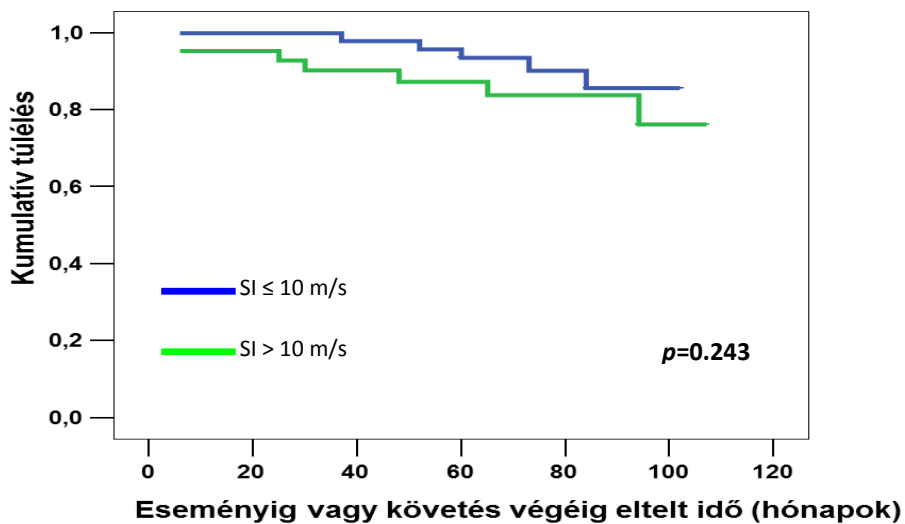
3. ábra: A primer kombinált végpont (kardiovaszkuláris+renális): IgAN-s betegek esetén ( $SI_{DVP} > 10$  m/s vs.  $SI_{DVP} \leq 10$  m/s).



4. ábra: Másodlagos végpont (végstádiumú veseelégtelenség vagy vesepótló kezelés) IgAN-s betegek esetén ( $SI_{DVP} > 10$  m/s vs.  $SI_{DVP} \leq 10$  m/s).

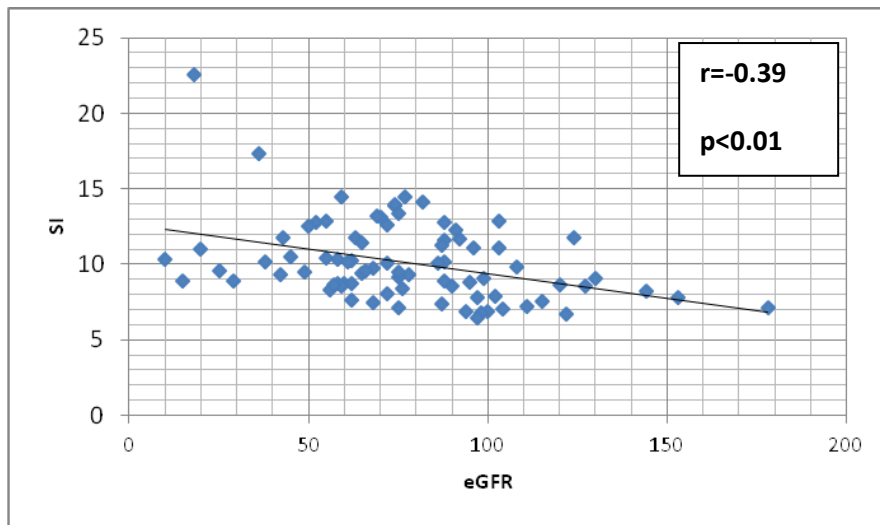


5. ábra: Másodlagos végpont (kardiovaszkuláris események és bármilyen eredetű halál) IgAN-s betegek esetén ( $SI_{DVP} > 10$  m/s vs.  $SI_{DVP} \leq 10$  m/s).



Negatív korrelációt találtunk az SI és az eGFR között ( $r = -0,39$ ;  $p < 0,01$ ). (6. ábra)

6. ábra: Az SI és a vesefunkció összefüggése IgAN-s betegekben



Cox-féle regressziós modellben vizsgálva az SI minden egyes 1 m/s-os emelkedése az összesített végpont bekövetkezésének valószínűségét 17 %-kal növelte.

Multivariancia-analízissel vizsgálva a primer kombinált végpontot (vese+kardiovaszkuláris) befolyásoló változónak a kiindulási vesefunkció, a szénhidrát-anyagcserezavar és az SI bizonyult – 2. táblázat.

2. táblázat: Az elsődleges kombinált végponttal összefüggő változók IgAN-ban

Változók	Relatív rizikó (95%CI)	P érték
SI <sub>DVP</sub>	1.17 (1.01-1.37)	0.039
Életkor	1.04 (0.98-1.10)	0.232
Diszlipidémia	1.37 (0.56-3.35)	0.496
Obezitás	0.73 (0.30-1.79)	0.487
Hipertónia	3.15 (0.04-2.68)	0.290
Szénhidrátanyagcsere-zavar	3.15 (1.27-7.75)	0.013
eGFR (ml/min)	1.03 (1.01-1.05)	0.003

p< 0.05

### 4.3 Megbeszélés

Követéses vizsgálatunkban IgAN-ban, egy típusos CKD-ban elemeztük az artériás érfalmerevség prognosztikai szerepét a kardiovaszkuláris és renális végpontok vonatkozásában. Vizsgálati eredményeink alapján IgAN-ban az emelkedett stiffness index már a végstádiumú veseelégtelenség elérését megelőzően előre jelezheti az erek merevségének fokozódását és a vesebetegség progresszióját, valamint a kardiovaszkuláris események bekövetkeztét is.

Korábbi irodalmi adatokból ismert, hogy az arany standardnak számító pulzus hullám terjedési sebességhez (PWV) viszonyítva az  $SI_{DVP}$ -mást mér, mégis szignifikáns korrelációt találtak az  $SI_{DVP}$  és a PWV között egészséges személyekben, végstádiumú vesebetegekben és koszorúér-betegség esetén. Az  $SI_{DVP}$  jól használhatósága abból adódik, hogy noninvazív módon képes meghatározni az artériás érfalmerevséget, amit sikeresen teszteltek hipertóniás, diabeteses és gyermek pácienseken. Továbbá az  $SI_{DVP}$  segítségünkre lehet a rizikóbecslés során a mind hipertóniás, mind látszólag egészséges, de különböző CV rizikófaktorokkal bíró egyének esetén és egyes szerzők szerint a „vaszkuláris öregedés” markerének is tekinthető.

Kutatásunkban azt találtuk, hogy IgAN-s betegeinkben a 10 m/s-os határértéken elkülönítve a betegeket az artériás érfalmerevség nagysága szignifikánsan befolyásolta mind a kombinált, mind a vese és kardiovaszkuláris kimenetelt. Ez megerősíti a munkacsoportunk korábbi vizsgálati eredményeit, ti. IgAN-ban már korai stádiumban fellépő fokozott artériás érfalmerevséget találtunk nem vesebeteg csoporttal összehasonlítva.

Szoros összefüggés mutatható ki urémiás betegeinkben a centrális PWV valamint a kardiovaszkuláris és ösztörtalitás között egyaránt. Blacher és mtsai vizsgálatai során minden 1 m/s PWV emelkedés 14 %-os kardiovaszkuláris és ösztörtalitás emelkedéssel járt a populációban. Jelen vizsgálatunkban hasonló eredményt észleltünk, mert az érfalmerevség fokozódása, a SI 1 m/s-os emelkedése az összesített végpont bekövetkezésének valószínűségét 17 %-kal növelte. A mechanizmus, amely CKD-ben a stiffness fokozódásához vezet, egyértelműen mindmáig nem tisztázott. Wang és mtsai mutatták ki először, (kevert vesebeteg populációban), hogy a vesefunkció fokozatos beszűkülésével az érfalmerevség fokozódik.

A CKD-ben jelentkező korai RAAS aktivitás fokozódás és a hipertónia is befolyásolhatta a vaszkuláris események előfordulását CKD-ban szenvedő betegeinkben. Néhány kutató azt gondolja, hogy a RAAS nagyon fontos szerepet játszik az artériás stiffness kialakulásában vesebetegség esetén. Az ACEI vagy ARB kezelés szignifikánsan javította a stiffness paramétereket az átlag populációban, hipertóniás, valamint veseelégtelen dializált betegeinkben Gusbeth-Tatomir és mtsai vizsgálata alapján. A hipertónia igen gyakori IgAN-ban. Azonban nincs adat arról, hogy az ACEI és/vagy ARB kezelésnek van-e stiffness csökkentő hatása IgAN-ás betegeinkben. Vizsgálatunkban a betegek több mint 3/4-e részesült ACEI és /vagy ARB terápiában. A RAAS gátló gyógyszerek kedvező hatásai CKD-ban jól ismertek az irodalomból. Vizsgálatunkban az emelkedett stiffness-szel rendelkező betegek szignifikánsan nagyobb arányban kaptak RAAS gátló gyógyszert, de ezek sem tudták kivédeni a vizsgált kardiovaszkuláris illetve renális végpontok bekövetkezését. Viszont szükséges kiemelni, hogy a vizsgált populáció vérnyomása jól kezelt volt, mivel a fokozott stiffness-szel bíró csoportban előforduló gyakoribb hipertónia ellenére az aktuális vérnyomásértékben

nem volt szignifikáns különbség. A kisebb esetszám illetve az intenzív vérnyomáscsökkentés magyarázhatja, hogy a multivarinca analízis során a hipertónia nem mutatott kapcsolatot a vizsgált kardiovaszkuláris kombinált végpontokkal. A merevebb érfalú IgAN-s betegek előbb lettek veseelégtelenek, előbb romlott el a vesefunkciójuk és nem szignifikánsan, de több kardiovaszkuláris szövődmény fordult elő náluk, mint a kevésbé merev érrendszerű betegekben.

Az IgAN progressziójában fontos befolyásoló szerepe van a metabolikus paramétereknek, melyet saját korábbi vizsgálataink illetve mások is megerősítettek. CKD-ban a metabolikus szindróma megjelenése rontani tudja a prognózist. A metabolikus szindróma komponenseinek száma és a hs-CRP erős befolyásoló tényezője az artériás stiffnessnek. CKD-ban a metabolikus szindróma komponenseinek emelkedésével és a vesefunkció romlásával a szérum adiponektin szint emelkedik, amely további kedvezőtlen hatást gyakorolhat az érfalmerevségre. Jelen vizsgálatban a merevebb érfalú betegeknek több metabolikus eltérésük volt, amely eltérések szintén hozzájárulhattak ahhoz, hogy e csoport tagjai nagyobb arányban érték el a primer végpontot. Mindezekből az következik, hogy az említett paraméterek mielőbb kezelendők és megerősíti ezen betegek komplex metabolikus rizikócsökkentésének fontosságát.

A fent részletezett eredmények arra utalnak, hogy az ujjpletizmográfal végzett stiffness meghatározás prognosztikai jelentőséggel is bír, ugyanakkor ritkán a digitális pulzusvolumen regisztrálása során előfordulhatnak nehézségek. Néhány százalékban, különösen idősekben problémát jelenthet a szisztolés és a visszaverődő hullám csúcsainak biztonságos elkülönítése, és ezzel a stiffness index meghatározása. Pitvarfibrilláció, továbbá gyakori pitvari, ill. kamrai ektópiás tevékenység is korlátját jelenteti a korrekt pulzusgörbe detektálásának. Az eredmények értékelését az alacsony esetszám gyengítheti. Elképzelhető, hogy a követési idő hossza sem volt elegendő a kardiovaszkuláris eseménykülönbség kialakulásának megítéléséhez.

## 5. Az artériás érfalmerevség prognosztikai szerepe autoszomális domináns policisztás vesebetegség esetén

### 5.1 Módszerek

#### 5.1.1 Az érfalmerevség meghatározása

A PulseTrace Systemet (Micro Medical Ltd., Rochester, UK) használtuk a pulzus hullám sebesség (PWV) mérésére, amint azt korábban leírtuk.

Primer és szekunder végpontok

A vizsgálat összetett primer végpontjaként a bármilyen eredetű halálozás, akut koronária esemény miatti intervenció, akut miokardiális infarktus, továbbá stroke bekövetkezése, mint kardiovaszkuláris végpontok, valamint az ESRD elérése, mint renális végpont együttesen szolgáltak. Ezt követően külön-külön is elemeztük szekunder végpontként a kardiovaszkuláris és renális végpontokat.

#### 5.1.2 Statisztikai elemzés

Az összes érték kifejezése átlag  $\pm$ SD formában történt, hacsak nem jeleztük másképp. Az artériás stiffness alapján kettéosztott csoportok túlélését Mantel-Cox féle log-rank teszttel vizsgáltuk. Cox-féle regresszió analízissel elemeztük a stiffness túlélést befolyásoló hatását. ROC-analízist is végeztünk azon célból, hogy az általunk végzett vizsgáló módszerrel melyik az az SI határérték, amely a lehető legjobban elkülöníti a két csoportot a kimenetelre vonatkozóan. Multivariancia-analízissel vizsgáltuk a kardiovaszkuláris eseményeket vagy a vesefunkció romlása befolyásoló tényezőket. A  $p < 0,05$  értéket tartottuk statisztikailag szignifikánsnak. A számításokat SPSS programcsomag 22.0 verziója segítségével végeztük. A vizsgálatokat megelőzően a területileg illetékes etikai bizottság jóváhagyta; azok megkezdésekor valamennyi résztvevő az elvégzésükbe írásos beleegyezését adta.

## 5.2 Eredmények

Ötvenöt ADPKD beteg (21 férfi, átlagéletkor  $45 \pm 12$  év) adatait elemeztük. A betegeket átlagosan  $63 \pm 32$  hónapig követtük. Az átlagos  $SI_{DVP}$  érték  $11.11 \pm 2.22$  m / s volt, és a betegeket ezen érték alapján 2 csoportra osztottuk. Az 3. táblázat a betegek klinikai adatait mutatja az  $SI_{DVP}$  érték alapján bontva a betegeket. A megnövekedett  $SI_{DVP}$ -s betegek ( $SI_{DVP} > 11$  m / s) szignifikánsan idősebbek voltak ( $p = 0.002$ ), és vesefunkciójuk szignifikánsan alacsonyabb ( $p = 0.013$ ). A 7. A ábra azt mutatja, hogy a kombinált primer végpont (CV és vese) valószínűsége szignifikánsan magasabb volt a merevebb érfalú csoportban, ( $SI_{DVP} > 11$  m / s) a rugalmasabb artériájú betegekhez képest ( $SI_{DVP} \leq 11$  m / s), (Chi-négyzet: 4.571,  $p = 0.033$ ). A CV végpont esetében nem volt szignifikáns különbség a két betegcsoport között (Chi-négyzet: 0.004,  $p = 0.952$ ) (7. B ábra). Ezzel szemben a vese-végpont valószínűsége szignifikánsan magasabb volt az érfalmerevség növekedésével (Chi-négyzet: 5.591,  $p = 0.018$ ) (7. C ábra). ROC analízist végeztünk, hogy meghatározzuk azt az SI értékét, amely a legmegfelelőbb módon választja el a két csoportot bármelyik eredményre vonatkozóan, ez az  $SI_{DVP}$  érték 10.66 m / s volt. A Cox-regressziós modell azt mutatta, hogy az SI minden 1 m / s-os növekedése 18.7% -kal növelte a kumulatív végpont valószínűségét, esélyhányados

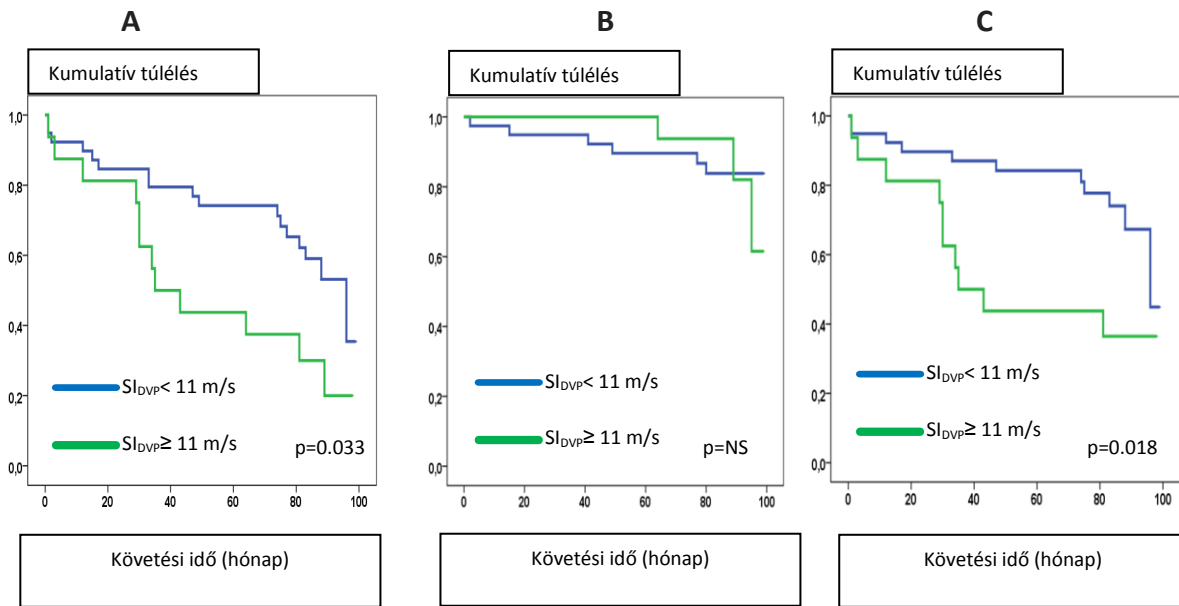
(OR): 1.187 (CI: 1.001-1.408);  $p = 0.048$ . Többváltozós modellt használtunk azon tényezők feltárására, amelyek előre jelezhetők a CV eseményeket és a vesefunkció csökkenését, függetlenül más paraméterektől. Ebben a modellben a kiindulási vesefunkciót (eGFR) független prognosztikai tényezőnek találtuk a kombinált CV és a vese kimenetelre vonatkozóan (4. táblázat,  $p < 0.001$ ). A metabolikus szindrómában szenvedő betegek csoportjában szignifikánsan több CV-esemény volt, mint a nem metabolikus szindrómás betegek csoportjában (Chi-négyzete: 6.246,  $p = 0.012$ ) (8 A és B ábra). A metabolikus szindrómás betegek  $SI_{DVP}$ -je szignifikánsan magasabb volt, mint az anyagcsere-szindrómás betegeknél ( $12.1 \pm 2.3$  m / s  $10.8 \pm 2.1$  m / s,  $p = 0.036$ ). A Cox-regressziós analízis kimutatta, hogy a metabolikus szindróma független prediktor csak CV végpontok esetén ( $p = 0.022$ ), de nem a kombinált primer és másodlagos vese-végpontok esetében (3. táblázat).

3. táblázat: ADPKD-s betegek klinikai adatai

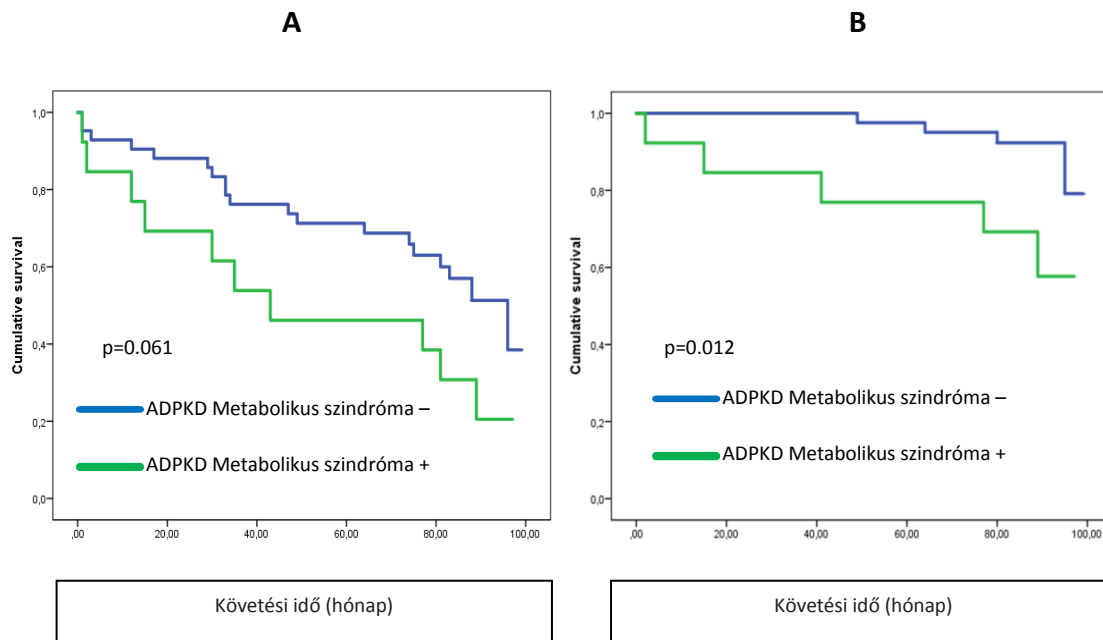
	<b>ADPKD betegek (n=55)</b>	<b>SI <math>\leq 11</math> m/s (n=27)</b>	<b>SI <math>&gt; 11</math> m/s (n=28)</b>	<b>p érték</b>
Férfi/nő (n=)	21/34	8/19	13/15	0.103
Életkor (év)	45 $\pm$ 12	41 $\pm$ 10*	49 $\pm$ 11*	0.002
Követési idő (hónap)	63 $\pm$ 32	67 $\pm$ 31	58 $\pm$ 33	0.156
ADPKD fennállási ideje(év)	13.2 $\pm$ 9.2	12.8 $\pm$ 8.5	13.7 $\pm$ 9.7	0.364
eGFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	72 $\pm$ 36	82 $\pm$ 37**	61 $\pm$ 31**	0.013
Stiffness index (m/s)	11.11 $\pm$ 2.22	9.44 $\pm$ 1.41***	12.71 $\pm$ 1.56***	0.001
<b>Metabolikus szindróma komponensei</b>				
Obezitás (n, %)	22 (40)	11 (37)	11 (39)	0.457
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.5	28.4	28.5	0.453
Szénhidrát anyagcsere- zavar (n, %)	13 (24)	5 (18)	8 (28)	0.194
Diszlipidémia (n, %)	26 (47)	13 (48)	13 (46)	0.450
Hipertónia (n, %)	46 (84)	21 (78)	25 (89)	0.128
Metabolikus szindróma (n, %)	13 (24)	5 (18)	8 (28)	0.194
Dohányzás (n,%)	20 (36)	9 (33)	11 (39)	0.326
ACEI/ARB terápia (n,%)	46 (84)	21 (78)	25 (89)	0.128

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,05$ , \*\*\* $p < 0,05$

7. ábra: Primer kombinált (A) szekunder, kardiovaszkuláris (B) és renális (C) végpontok ADPKD esetén ( $SI_{DVP} \geq 11$  m/s vs.  $SI_{DVP} < 11$  m/s).



8. ábra: Primer kombinált (A) és szekunder, kardiovaszkuláris végpontok (B) ADPKD betegeknél (metabolikus szindróma megléte vs. metabolikus szindróma hiánya esetén)





4. táblázat: Az egyes paraméterek prognosztikai szerepe a kombinált végpont kialakulásában ADPKD-ben

	<b>B</b>	<b>SE</b>	<b>Wald</b>	<b>df</b>	<b>p</b>	<b>Exp(B)</b>
SI	-0.049	0.114	0.182	1	0.670	0.952
életkor	-0.017	0.022	0.603	1	0.437	0.983
eGFR	-0.055	0.010	28.208	1	<0.001	0.946
nem	-0.884	0.455	3.786	1	0.052	0.413
Hipertónia	-0.924	0.896	1.063	1	0.303	0.397
Szénhidrát anyagcsere-zavar	0.016	0.507	0.001	1	0.975	1.016
Diszlipidémia	0.810	0.528	2.350	1	0.125	2.247
Obezitás	-0.686	0.550	1.558	1	0.212	0.504

\*p<0,05

5. táblázat: A metabolikus szindróma prognosztikai szerepe az elsődleges és másodlagos végpontok tekintetében ADPKD-ben (Cox regressziós analízis)

	<b>Hazard Ratio</b>	<b>95% CI</b>	<b>Coeff.</b>	<b>S.E.</b>	<b>Z-statistic</b>	<b>p value</b>
Primer, kombinált végpont	2.046	0.949 4.410	0.716	0.391	1.827	0.067
Kardiovaszkuláris végpont	4.676	1.239 17.641	1.542	0.677	2.277	0.022*
Renális végpont	1.065	0.389 2.916	0.063	0.513	0.123	0.902

\*p<0.05

### 5.3 Megbeszélés

Vizsgálatunkban azt találtuk, hogy az emelkedett artériás érfalmerevség önálló prognosztikai tényező az ADPKD betegek kombinált szív- és érrendszeri és vese kimenetele szempontjából. A Pulse Trace System által mért artériás érfalmerevség hasznos és alkalmazható módszer a vese- és kardiovaszkuláris prognózis becslésére az ADPKD-ban.

CKD-ban az artériás érfalmerevség fokozódik. Több évvel ezelőtt igazolták, hogy az ESRD-ben az artériás érfalmerevség jelentősen megnövekedett. A legújabb adatok azt mutatták, hogy az artériák merevsége megnő CKD-ban, már enyhe-közepes vesefunkció csökkenés vagy mikroalbuminuria esetén. A CKD-ban megfigyelt fokozott artériás érfalmerevség patofiziológiai mechanizmusa nem teljesen definiált. Számos vélelmezett mechanizmus is szerepet játszhat ebben, beleértve a krónikus hipervolémiát, krónikus mikroinflammációt, lipid peroxidációt, a nitrogén-oxid rendszer működésének csökkenését, a túlzott szimpatikus aktivitást, a RAAS aktiválódását, valamint a nagyobb mechanikai igénybevétel miatt a magasvérnyomást vagy az artéria fal kalcifikációját.

ADPKD-ban szenvedő betegek vaszkuláris diszfunkcióját, mint a megnövekedett artériás érfalmerevséget már nagyon korai stádiumban a normál vesefunkciójú betegeknél is megfigyelték. Korábbi keresztmetszeti vizsgálatunk azt mutatta, hogy az artériás érfalmerevség növekszik, amint a vesefunkció csökken homogén csoportú CKD-s betegekben, IgA nefropátiában. Ezen kívül az IgAN-s betegek ADPKD-betegekkel történő összehasonlításával arra a következtetésre jutottunk, hogy a CKD etiológiája szintén befolyásolhatja az artériás érfalmerevség mértékét; mivel vizsgálataink azt mutatták, hogy az artériás érfalmerevség korábban alakul ki, és a progresszió gyorsabb ADPKD-ban, mint a hasonló vesefunkciójú IgAN-s betegeknél.

A korai CV-elváltozások patomechanizmusa ADPKD-ben nem teljesen ismert, azonban több tényező is szerepet játszhat ADPKD-ban a CV-rendellenességek kialakulásában. Nauli és mtsai írták le, hogy a vaszkuláris diszfunkció kialakulásában ADPKD-ban a szoliter cilium („magányos csilló”) öröklött zavara állhat. Az erek belső felszínét borító endothel sejtekben lévő elsődleges csilló zavara olyan biokémiai kaszkád mechanizmusokat indíthat be, amelyek a nitrogén-monoxid (NO) termelés csökkenéséhez, endothel diszfunkcióhoz vezethetnek. A cilium genesis károsodása útján a sejt-differenciálódás zavara, ezáltal a kötőszövet átépülésével egyfajta vaszkuláris remodelling jöhet létre, amelynek megjelenése lehet a fokozottabb érfalmerevség. Ezt támasztja alá az is, hogy ADPKD-ban a NO plazma koncentrációja alacsonyabb.

Egy másik hipotézis szerint az ADPKD-ban jelentkező érrendszeri szövődmények oka önmagában a policisztás vesével magyarázható. Röviden, a nefronok strukturális károsodását okozó, megnagyobbodott vese és a normál vese-struktúra torzulása intrarenális iszkémiához vezet, amely aktiválja a RAAS rendszert, amely fontos szerepet játszik a CV-rendszer remodellingjében. A RAAS aktiválása nagyon korán fordul elő ADPKD-ban szenvedő betegeknél, mind felnőtteknél, mind gyermekeknél. A renin termelő sejtek hiperpláziája a juxtaglomeruláris apparátusban megfigyelhető volt az ADPKD-betegek eltávolított veséiben, utalva a RAAS-aktivitás fokozódására. Az ADPKD-betegek túlnyomó többségét RAAS-gátlókkal kezeltük, így erre vonatkozóan semmilyen következtetést nem tudunk levonni.

Kocyigit és mtsai normotenzív ADPKD-s betegekben írták le a korai artériás érfalmerevség és a gyulladós biomarkerek kapcsolatát. Azt találták, hogy a hipertónia vagy a vesefunkció beszűkülésének a megjelenése előtt már fokozódik az érfalmerevség és a pulzushullám terjedési sebesség szignifikáns prediktora volt az interleukin-6 (IL-6), tumor nekrosis faktor- alfa (TNF- $\alpha$ ) és a C-reaktív protein (CRP) szint. Mindez feltételezi egy szisztémás, alacsony intenzitású gyulladós mechanizmus talaján kialakult atheroszklerotikus folyamat meglétét, mely szerepet játszhat a korai stiffness emelkedésben.

A közelmúltban Nowak és mtsai beszámoltak arról, hogy a károsodott endothel függő vazodilatáció és a megnövekedett artériás érfalmerevség a CV-események és a mortalitás független előrejelzői voltak gyermekek és a fiatal felnőttek esetében, megtartott vesefunkciójú ADPKD esetén.

Metabolikus rendellenességek ADPKD-ban.

Mao és mtsai. metabolikus rendellenességek széles skáláját mutatták ki ADPKD klinikai spektrumának részeként. Pietrzak-Nowacka és mtsai többféle metabolikus eltérést regisztráltak (pl. magas vérnyomás, hasi elhízás és magasabb vércukorszint) ADPKD-ban. Mindazonáltal továbbra is bizonytalan ezen eredmények különböző populációkban való konzisztens megjelenése és a pontos mögöttes molekuláris mechanizmusok, amelyek az ADPKD genetikai hibáihoz kapcsolódnak.

Ecder felhívja a figyelmet a CV-szövődmények korai előfordulására ADPKD-ban, és javasolja a multifaktoriális kockázatcsökkentést (magas vérnyomás, elhízás, diszlipidémia kezelése és dohányzás elhagyása), különösen a magas vérnyomás korai kimutatását az érrendszeri szövődmények megelőzésére, és az angiotenzin konvertáló enzim inhibitor (ACEI) kezelés alkalmazását a CV-események csökkentésére. Vizsgálatunkban az ADPKD-betegek 84% -a ACEI vagy angiotenzin receptor blokkoló (ARB) terápiában részesült, ami pozitívan befolyásolhatja a betegek  $SI_{DVP}$  és CV-kimenetelét.

A digitális pulzusvolumen regisztrálása során előfordulhatnak nehézségek. Néhány százalékban, különösen idősekben problémát jelenthet a szisztolés és a visszaverődő hullám csúcsainak biztonságos elkülönítése, és ezzel a stiffness index meghatározása. Pitvarfibrilláció, továbbá gyakori pitvari, ill. kamrai ektópiás tevékenység is korlátját jelentheti a korrekt pulzusgörbe detektálásának. A vesefunkció meghatározása nem méréssel, hanem becsléssel készült, azonban az irodalom széles körben elfogadja az eGFR használatát. Az eredmények értékelését az alacsony esetszám is gyengítheti. Elképzelhető, hogy a követési idő hossza sem volt elegendő a CV eseménykülönbség kialakulásának megítéléséhez.

Ez a következtetések levonásának bár korlátja lehet, ugyanakkor segít a krónikus vesebetegségeken belül rávilágítani arra, hogy a különböző eredet a célszervkárosodás mértékét is jelentősen befolyásolhatja.

## **6. Hemodializált betegekben a csont specifikus fehérjék hatása az artériás érfalmerevségre**

### **6.1 Módszerek**

#### **6.1.1 Vérnyomás és pulzushullám terjedési sebesség (PWV) mérések**

A vérnyomást kalibrált automatizált eszközökkel mértük, megfelelő mandzsetta méretekkel. Az itt bemutatott eredmények predialízis értékek. A pulzusnyomás és az átlagos arteriális nyomás kiszámításra került.

A karotisz-femorális PWV-t és az augmentációs indexet (Alx) applanációs tonometriával (Sphygmo Cor rendszer, AtCor Medical Australia) mértük. A méréseket hemodialízis előtt végeztük, 10 perces pihenés után, nyugodt, hőmérséklet-szabályozott helyiségben. A kontrollok mérései hasonlóan reggel történtek. A pulzus hullám felvételeket egymást követően, két különböző felszíni artériás tapintási helyen (karotis-femorális szegmens) végeztük. Minden rögzített érték megfelelt a gyártó által a szoftvercsomagba beépített minőségellenőrzési szabványoknak. Így kaptuk meg a karotisz-femorális PWV-t. A vizsgálatot ugyanaz a gyakorlott asszisztens végezte.

#### **6.1.2 Laboratóriumi mérések**

A szokásos biokémiai paramétereket standard módszerekkel mértük. Az OC, OP és OPG szérumkoncentrációit Sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) (IBL International GmbH, Hamburg, Németország és Bio Vendor Laboratory Medicine Inc., Brno, Csehország) módszerrel mértük. A megfelelő intra-assay CV-k 4.7-5.5% között mozogtak; 4.4-10.1% és 2.5-4.9%, míg az inter-assay CV-k 5.7-8.3%; 8.6 – 9.3% és 1.7 – 9.0%.

#### **6.1.3 Statisztikai analízis**

A statisztikai elemzéseket az SPSS (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) 21.0 szoftverével végeztük. Az adatok normalitását Kolmogorov-Smirnov teszttel határoztuk meg. A nem normál eloszlású paramétereket logaritmikusan átalakítottuk. A folyamatos változók közötti összefüggéseket Pearson teszttel végzett lineáris regresszió kiszámításával határoztuk meg. Az adatokat  $\pm$  SD normál eloszlás esetén, és a medián (alsó/felső kvartilis) nem normál eloszlás esetén. Visszamenőleges többszörös regresszió analízist végeztünk, hogy meghatározzuk a kiválasztott független változók relatív befolyásoló hatását a konstruált modellben a függő változó varianciájához. A  $P < 0.05$  értékeket statisztikailag szignifikánsnak tekintettük.

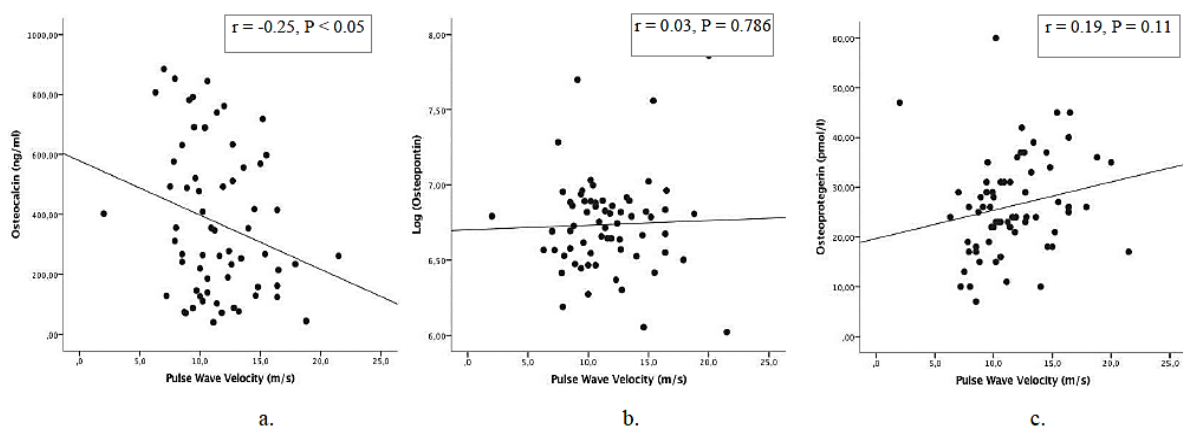
## **6.2 Eredmények**

Amint azt az 6. táblázat mutatja, a PWV és az Alx szignifikánsan emelkedett volt CRF - HD-vel kezelt betegeinknél szemben, a kardiovaszkuláris, vese- és anyagcsere-betegségben nem szenvedő felnőtteknél. Emellett az OC, OPG és OP csontokkal összefüggő fehérjék szérumszintjei, többszörösek voltak az urémiás betegeknél, mint kontrollokban. A vaszkuláris stiffness (VS) markereknek a klinikai és laboratóriumi paraméterekkel való összefüggéseinek feltárására szolgáló egyváltozós lineáris regressziós analízis azt mutatta,

hogy a PWV pozitívan korrelált a korrall ( $r = 0.411$ ,  $p < 0.001$ ), a szérumban kreatinin ( $-0.412$ ,  $p < 0.001$ ) karbamid-nitrogén ( $r = -0.427$ ,  $p < 0.001$ ), foszfát ( $r = -0.325$ ,  $p < 0.007$ ), kálium ( $r = -0.307$ ,  $p < 0.011$ ) és OC ( $r = -0.247$ ,  $p < 0.049$ ) szintekkel. Az Alx szorosban korrelált a centrális pulzusnyomással ( $r = 0.405$ ,  $p < 0.001$ ), az augmentációs nyomással ( $r = 0.800$ ,  $p < 0.001$ ), a szisztolés vérnyomással ( $r = 0.316$ ,  $p < 0.001$ )  $r = -0.254$ ,  $p < 0.036$ ), a pulzusszámmal ( $r = -0.436$ ,  $p < 0.001$ ) és a karbamid-nitrogén szinttel ( $r = -0.321$ ,  $p < 0.008$ ) (7. táblázat). A PWV és az Alx függetlenek voltak a többi vizsgált változótól. A csont-asszociált fehérjék közül az OC pozitív korrelációt mutatott a szérumban kreatinin ( $r = 0.543$ ,  $p < 0.001$ ), a karbamid-nitrogén ( $r = 0.358$ ,  $p < 0.004$ ), a foszfát ( $r = 0.471$ ,  $p < 0.375$ ,  $p < 0.002$ ), az iPTH ( $r = 0.512$ ,  $p < 0.001$ ) szintekkel, a centrális szisztolés vérnyomással ( $r = 0.348$ ,  $p < 0.005$ ) és a HD-n töltött idővel ( $r = 0.255$ ,  $p < 0.042$ ). Az OC azonban negatívan korrelált a PWV-vel ( $r = -0.247$ ,  $p < 0.049$ ) - 9. ábra. Az OPG pozitív összefüggést mutatott a korrall ( $r = 0.652$ ,  $p < 0.001$ ) és negatívan a BMI-vel ( $r = -0.313$ ,  $p < 0.011$ ), a testtömeggel ( $r = -0.371$ ,  $p < 0.002$ ) és magassággal ( $r = -0.261$ ,  $p < 0.03$ ) (8. táblázat). Fontos, hogy nem volt szignifikáns korreláció az OP és a klinikai/laboratóriumi paraméterek között. Feltételezhető, hogy az OC ( $r = 0.282$ ,  $p < 0.024$ ) és az OPG ( $r = 0.256$ ,  $p < 0.040$ ) összefüggésbe hozható (7. táblázat), ami azt sugallja, hogy ezek a különféle csontokkal összefüggő fehérjék kölcsönhatásba léphetnek az urémiás betegeknél, akik rendszeres HD kezelésben részesülnek. Többszörös lineáris regressziós modelleket alkalmaztunk, olyan független változók keresésére, amelyek jelentős hatást gyakorolnak a csontokkal összefüggő fehérjékre. Az OC varianciáját a PWV ( $\beta = -0.25$ ,  $p < 0.029$ ), a BMI ( $\beta = -0.26$ ,  $p < 0.026$ ) és a szisztolés vérnyomás ( $\beta = 0.37$ ,  $p < 0.001$ ), valamint a hsCRP ( $\beta = 0.23$ ,  $p < 0.049$ ) befolyásolta. Az OPG függő változóként vizsgálva korrelációt találtunk az életkorrall ( $\beta = 0.69$ ,  $p < 0.001$ ) és a BMI-vel ( $\beta = -0.31$ ,  $p < 0.001$ ). Amikor a modellt OP-vel végeztük függő változóként, az LDL-koleszterin volt az egyetlen fontos tényező, ami az OP-t befolyásolta ( $\beta = 0.25$ ,  $p < 0.044$ ) (8. táblázat).

A többszörös regressziós modell további elemzésével azt találtuk, hogy a PWV függő változó varianciáját csak az életkor ( $\beta = 0.53$ ,  $p < 0.001$ ) befolyásolta, a csontokkal összefüggő fehérjék nem befolyásolták szignifikáns mértékben. Az augmentációs index (Alx), a VS másik mérési paramétere nem mutatott összefüggést az elemzett klinikai / biokémiai paraméterekkel.

9. ábra: PWV és csonthormonok (oszteokalcin, oszteopontin és oszteoprotegerin) kapcsolata



6. táblázat: Hemodializált betegek klinikai adatai

Klinikai adatok	Hemodializált betegek	Kontrollok	Biokémiai adatok	Hemodializált betegek	Kontrollok
Életkor (év)	59.7±13.3	60.3±16.2	Kreatinin (μmol/l)	658.7±185.2	101.8±9.2*
Testmagasság (cm)	166.6±8.6	171.7±9.1	Karbamid nitrogén (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
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	26.3±5.1	27.6±7.2	Hemoglobin (g/l)	113±11.1	140.8±6.2*
Dialízis időtartam (hónap)	50.9±40.5	NA	Albumin (g/l)	42.1±4.6	41.8±5.2
SBP (mmHg)	121.2±21.7	124.1±24.2	Total koleszterin (mmol/l)	4.64±1.1	4.89±1.6
DBP (mmHg)	79.4±8.8	81.8±9.4	LDL koleszterin (mmol/l)	3.0±0.9	2.68±1.1
Pulzusnyomás (mmHg)	50.2±15.9	49.6±17.2	HDL koleszterin (mmol/l)	1.22±0.46	1.28±0.38
MAP (mmHg)	91.8±12.4	90.1±14.6	Triglicerid (mmol/l)	1.51±1.24	1.42±1.28
Alx	31.6±10.4	28.8±8.1	Nátrium (mmol/l)	138.4±2.1	137.6±3.2
PWV (m/s)	11.5±3.4	8.6±2.8*	Kálium (mmol/l)	4.7±0.6	4.1±0.4*
Centrális augmentációs nyomás (mmHg)	13.8±7.3	12.7±8.4	Kalcium (mmol/l)	2.2±0.2	2.3±0.3
			Foszfor (mmol/l)	1.6±0.4	1.1±0.2*
			Alkalikus foszfatáz (IU/l)	114.0±43.1	96.6±18.9
			iPTH (pmol/l)	58.6±23.9	2.2±1.8*
Centrális SBP (mmHg)	117.3±20.2	121.1±21.4	Vitamin D <sub>3</sub> (nmol/l)	7.7 (5.3; 12.79)	34.2(7.8;24.81)*
			Oszteokalcin (ng/ml)	370.5±246.7	19.8±5.4*
Centrális DBP(mmHg)	79.2±9.3	82.1±10.2	Oszteopontin (ng/ml)	848.9 (697.5; 979.5)	216.7(27.7-468.2)*
Centrális pulzus- nyomás (mmHg)	41.5±13.9	40.1±14.8	Oszteoprotegerin (pmol/l)	26.2±9.9	5.2±1.3*

SBP, szisztolés vérnyomás; DBP, diasztolés vérnyomás; MAP, átlagos artériás középnyomás; Alx, augmentációs index; PWV, karotisz-femorális pulzus hullám terjedési sebesség; BUN, karbamid nitrogén; spKt/V, single pool Kt/V; LDL koleszterin, low-density lipoprotein koleszterin; HDL koleszterin, high-density lipoprotein koleszterin; iPTH, intakt parathormon, NA: nem elérhető, \*p<0.05.

7. táblázat: Statisztikailag szignifikáns korrelációk univariancia analízis esetén hemodializált betegekben

<u>Stiffness paraméterek</u>			<u>Csont-asszociált proteinek</u>		
	r	P		r	P
PWV-életkor	0.41	<0.001	OC-serum kreatinin	0.543	<0.001
PWV-serum kreatinin	-0.412	<0.001	OC-karbamid nitrogén	0.358	<0.004
PWV-karbamid nitrogén	-0.427	<0.001	OC-serum foszfor	0.471	<0.001
PWV-serum foszfor	-0.325	<0.007	OC-alkalikus foszfatáz	0.375	<0.002
PWV-serum kálium	-0.307	<0.011	OC-iPTH	0.512	<0.001
PWV-OC	-0.247	<0.049	OC-centrális SBP	0.348	<0.005
Alx-centrális PP	0.405	<0.001	OC- HD időtartam	0.255	<0.042
Alx-augmentációs nyomás	0.800	<0.001	OC-PWV	-0.247	<0.049
Alx-SBP	0.316	<0.001	OPG-életkor	0.652	<0.001
Alx-testsúly	-0.277	<0.022	OPG-BMI	-0.313	<0.011
Alx-testmagasság	-0.254	<0.036	OPG-testsúly	-0.371	<0.002
Alx-pulzus szám	-0.436	<0.001	OPG-testmagasság	-0.261	<0.034
Alx-karbamid nitrogén	-0.321	<0.008	OP-OC	0.282	<0.024
			OP-OPG	0.256	<0.040

Statisztikailag szignifikáns összefüggések univariancia lineáris regressziós analízissel. PWV, karotis-femorális pulzus hullám terjedési sebesség; BUN, karbamid nitrogén; OC, oszteokalcin; Alx, augmentációs index; PP, pulzus nyomás; SBP, systoles vérnyomás; HD, hemodialízis; OPG, oszteoprotegerin; BMI, body mass index, p<0.05

8. táblázat: Statisztikailag szignifikáns korrelációk multivariancia lineáris regressziós analízissel vizsgálva hemodializált betegeknél

Oszteokalcin, mint függő változó

<b>Modell 1 (R<sup>2</sup> = 0.291)</b>				
<b>Változó</b>	$\beta$	t	P	%
PWV	-0.25	-2.24	0.029	6.1
SBP	0.37	3.25	0.001	11.5
BMI	-0.26	-2.28	0.026	7.0
CRP	0.23	2.00	0.049	5.8

Oszteoprotegerin, mint függő változó

<b>Modell 1 (R<sup>2</sup> = 0.557)</b>				
<b>Változó</b>	$\beta$	t	P	%
Életkor	0.69	7.60	0.001	43.3
BMI	-0.31	-3.54	0.001	9.6

Oszteopontin, mint függő változó

<b>Modell 1 (R<sup>2</sup> = 0.096)</b>				
<b>Változó</b>	$\beta$	t	P	%
LDL koleszterin	0.25	2.05	0.044	6.0

Statisztikailag szignifikáns korrelációk multivariancia regressziós analízissel.  $\beta$ : regressziós koefficiens; %: relatív hozzájárulás a varianciához; PWV, pulzus hullám terjedési sebesség; SBP, szisztolés vérnyomás; BMI, body mass index; CRP, C-reaktív protein; LDL koleszterin low-density lipoprotein koleszterin, p<0.05

### 6.3 Megbeszélés

Vizsgálatunk kimutatta, hogy rendszeresen HD kezelt krónikus veseelégtelen betegek esetén a PWV, mint a VS paramétere szignifikánsan emelkedett volt, valamint az oszteokalcin, oszteoprotegerin és oszteopontin szérumszintjei is többszörös emelkedést mutattak. Mivel ezekről a fehérjékről ismert, hogy szerepet játszanak a VC kialakulásában, a PWV-vel való összefüggésüket kerestük, azt találtuk, hogy csak az OC korrelált a PWV-vel.

Károsodott veseműködésű betegeknél a plazma oszteokalcin (OC) szint jelentősen emelkedett a csontbontás növekedése és a csökkent vesén keresztüli kiválasztódás miatt.



Ellentmondásos eredmények állnak rendelkezésre a plazma OC-ról a szív- és érrendszeri megbetegedés és mortalitás előrejelzését illetően. Általánosságban az alacsony keringő OC-koncentráció összefüggésbe volt hozható a szív- és érrendszeri betegségek fokozott kockázatával. Összhangban más szerzők megállapításaival mi is egy inverz összefüggést tapasztaltunk a reguláris HD kezelt betegeknél a szív-érrendszeri esemény markerek és a plazma OC-szintek között. A nagy betegszámú, prospektív, keresztmetszeti vizsgálatok azt mutatták, hogy az OC U-alakú összefüggést mutat a halálos kimenetelű kardiovaszkuláris eseményekkel. Egy nemrégiben készült tanulmányban meggyőző bizonyítékok derültek ki arról, hogy krónikus vesebetegségben szenvedő betegeknél az OC szerepet játszhat az endothel károsodással összefüggő VC-ben. Az urémiás aktivált endotélsejtek képesek, olyan mikrorészecskék előállítására, amelyek OC expressziót indukálnak az endothel progenitor sejtekben, a VSMC-kben és a fibroblasztokban. Az eltolódás az endothel károsodás és a helyreállítás folyamatában hozzájárulhat a VC-hez, az OC-pozitív endothel progenitor sejtek számának növelésével.

Korábbi vizsgálatok kardiovaszkuláris és/vagy krónikus vesebetegségben szenvedő betegekben emelkedett keringő oszteoprotegerin (OPG) szinteket írtak le és megállapították, hogy független kapcsolatban van az ösztromortalitással és az atheroszklerózissal. Hasonló eredményeket tettek közzé rendszeresen HD kezelt végstádiumú vesebetegek és vese transzplantáción átesett krónikus veseelégtelen betegek esetén is. Ugyanakkor olyan tanulmányok is voltak, amelyek nem írtak le ilyen kapcsolatot. Saját eredményeink összhangban vannak ezekkel a megállapításokkal, mivel a PWV nem korrelált az OPG-vel, de pozitívan korrelált az életkorral és negatívan a BMI-vel. Azt feltételezhetjük, hogy az életkor és a BMI elfedhette az OPG hatásait vagy a mért OPG alul-foszforilált volt, azonban a VC gátlására foszforilezett OPG szükséges. Még mindig vitatott, hogy az OPG/RANKL/RANK tengely elemeinek expressziója az érrendszeri elváltozásban és a keringő OPG magas szintje epifenomenon vagy ellen-reguláló szerepet töltenek be a meszesedési folyamat csökkentésében.

Krónikus vesebetegségben szenvedő betegeknél emelkedett keringő oszteopontin (OP) szintet írtak le, de rendszeresen HD kezelt betegek kis csoportjától eltekintve független kapcsolat nem volt kimutatható az OP szint és a VC között. Kísérleti körülmények között létrehozott urémia esetén a plazma OP szint emelkedett volt és pozitív összefüggést mutatott aorta atheroszklerózissal. Vizsgálatunkban megerősítettük, hogy a plazma OP szint jelentősen megemelkedett a rendszeres HD kezelt betegekben, de nem korrelált a VS paraméterekkel. Meg kell azonban jegyezni, hogy a rizikófaktoroként használt LDL-koleszterin szint független hatással volt a PWV-re.

Összefoglalva, a HD-kezelésben részesülő végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegeken végzett vizsgálataink további bizonyítékot szolgáltatnak arra vonatkozóan, hogy a PWV a VS mérése során szignifikánsan magasabb volt ezekben a betegekben, valamint az egymással szoros kapcsolatban lévő csont specifikus fehérjék (OC, OPG, OP) szérumszintjeinek többszörös emelkedése volt tapasztalható. A PWV csak az OC-vel és a korrallal volt független kapcsolatban, de az artériás meszesedés egyéb kockázati tényezői jelentős hatást gyakoroltak az OC (szisztolés vérnyomás, hsCRP, BMI), OPG (életkor, BMI) és OP (LDL-koleszterin) értékekre.

A vizsgálat viszonylag kis betegszámú mintája potenciális korlátozó tényező lehet. Ezen kívül a keresztmetszeti vizsgálati konstrukció nem adhat ok-okozati összefüggést az artériás merevség, a csontokkal összefüggő fehérjék és a potenciális zavaró tényezők között.

## 7. Összefoglalás

Az artériás érfalmerevség több módszerrel mérhető. Az IgAN-s és ADPKD betegek követéses vizsgálatainkban nem az „arany standardnak” tekintett Sphygmocort használtuk, hanem az ujjpletizmográfós módszert alkalmaztuk a Pulse Trace System segítségével az  $SI_{DVP}$  mérésére. Az  $SI_{DVP}$  összetett paraméter, amelyet a nagy centrális artériák rugalmassága és a perifériás artériák reflexiós tulajdonságai befolyásolnak. Az  $SI_{DVP}$  hasznosságát már sikeresen vizsgálták egészséges egyéneknél, magasvérnyomásban, cukorbetegségben, koszorúér-betegségben és ESRD-ben. Ezen kívül az  $SI_{DVP}$  segítette a hipertóniás és látszólag egészséges betegek kockázat becslésében a különböző CV-rizikófaktorokkal rendelkező egyéneknél. Azonban a módszert nem alkalmazták sem IgAN, sem ADPKD betegek érfalmerevségének mérésére korábbi és jelenlegi tanulmányaink előtt.

Eredményeink arra utalnak, hogy az alkalmazott ujjpletizmográfós módszer alkalmas lehet prognózis becslésére, továbbá, hogy mind IgAN-ban, mind ADPKD-ban a fokozott érfalmerevség ( $SI > 10$  m/s ill.  $>11$  m/s) a többi rizikófaktorától független önálló prognosztikai tényező a major kardiovaszkuláris esemény és a végstádiumú veseelégtelenség előfordulását illetően (3. és 7.A ábra). Bármilyen eredetű vesebetegség esetén a magasabb SI rosszabb prognózist jelent (4. és 7.C ábra). A fokozott artériás érfalmerevség felhívhatja a figyelmet a CKD-s betegek azon csoportjára (mind kardiovaszkuláris, mind renális tekintetben), akiket fokozottabb figyelemmel kell kísérnünk és további kardiovaszkuláris kivizsgálásra kell küldnünk, illetve maximális vesevédő kezelésben kell részesítenünk.

A HD-kezelésben részesülő végstádiumú veseelégtelen betegeken végzett vizsgálataink további bizonyítékot szolgáltatnak arra vonatkozóan, hogy a standardnak számító Sphygmocor módszert használva a PWV a VS mérése során szignifikánsan magasabb volt ezekben a betegeknél, valamint az egymással szoros kapcsolatban lévő csont specifikus fehérjék (OC, OPG, OP) szérumszintjeinek többszörös emelkedése volt tapasztalható (lásd 6. táblázat). A PWV csak az OC-vel és a korral volt független kapcsolatban, de az artériás meszesedés egyéb kockázati tényezői jelentős hatást gyakoroltak az OC (szisztolés vérnyomás, hsCRP, BMI), OPG (életkor, BMI) és OP (LDL-koleszterin) értékekre (8. táblázat).

## 8. Konklúzió

A Puse Trace rendszer segítségével mért SI CKD esetén hasznos paraméter lehet a vesebetegség progressziójának, sőt a CVD előrejelzésében.

A csont specifikus fehérjék vizsgálata szintén fontos paraméter lehet CKD esetén a vaszkuláris kalcifikáció kialakulásában és behatóbb megismerésében. Ezen fehérjék szintén szoros összefüggést mutattak a betegek érfalmerevségével, valamint a terápia megtervezése szempontjából is fontos szerepük lehet a későbbiekben, mint akár terápiás célpontok.

Eredményeink alapján úgy gondoljuk, hogy az artériás stiffness paraméterek mérésének egyértelműen van létjogosultsága a mindennapi klinikai gyakorlatban CKD miatt kezelt pácienseinknél, hiszen amellett, hogy segíthet azonosítani a magasabb CV-rizikójú betegeket a prognózisról is nyújthat információt.

## 9. Új eredmények

1. IgAN-ban és ADPKD esetén a fokozott artériás stiffness előre jelezheti a végstádiumú veseelégtelenség bekövetkeztét leginkább a többszörös CV- rizikófaktorokkal rendelkező betegekben, ezért az artériás stiffness korai mérése javasolt.
2. A digitális pulzus volumen (artériás SI) mérés a Pulse Trace System használatával alkalmas módszer lehet a veseelégtelenség és a CV-események előrejelzésére CKD-ban.
3. ADPKD és IgAN esetén a metabolikus komponensek számának növekedésével a betegek kardiovaszkuláris és renális prognózisa rosszabb lehet.
4. A vaszkuláris kalcifikáció kialakulásában szerepet játszhat az oszteokalcin, de eredményeink nem dokumentáltak közvetlen kapcsolatot az OP és az OPG ill. az érfali elváltozások között, ezért magas keringési szintjük lehet epifenomenon vagy ellenreguláló szerepük lehet az urémiás kalcifikáció csökkentésében.

## 10. Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt szeretnék köszönetet mondani dr. Nagy Judit professzornőnek, aki megismertetett a nefrológiával és elindított szakmai pályafutásomon. Értékes tanácsai, útmutatásai nélkül ez a dolgozat nem készülhetett volna el.

Köszönettel tartozom dr. Wittmann István professzor úrnak, aki lehetővé tette, hogy a klinikai munka mellett a tudományos kutatásban is részt vehessek, valamint minden segítségéért, amellyel munkámat támogatta.

Hálás köszönettel tartozom témavezetőimnek, dr. Kovács Tibor professzor úrnak és dr. Csiky Botond tanár úrnak, akik mindvégig támogattak szakmai előmenetelem és PhD tanulmányaim során.

Külön köszönetet szeretnék mondani dr. Késői István főorvos úrnak a noninvasív kardiológiai vizsgálómódszerek használatának elsajátítása során nyújtott útmutatásáért, illetve a kutatómunkám kezdetétől a mai napig baráti tanácsaiért.

A PTE KK. II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum minden munkatársának köszönöm segítő közreműködését, különösen dr. Vas Tibor, dr. Laczy Boglárka adjunktusoknak, valamint dr. Sámikné Varga Ilonának és Varjasi Ilonának, akik munkájukkal a vizsgálatok elvégzésében tevékeny szerepet játszottak, tanácsaikkal pedig munkámat segítették.

Végezetül köszönöm családom (feleségem Éva, gyermekeim Kamilla és Hanga) megértő türelmét és támogatását, hogy szeretetükkel és türelmükkel biztosították számomra a kutató munkához szükséges nyugodt háttérrel.

## 11. A szerző publikációi

### Tézissel összefüggő eredeti közlemények:

- 1) Késői I, **Sági B**, Vas T, Kovács T, Wittmann I, Nagy J: Korai artériás érfalmerevség krónikus IgA-nephropathiában – a metabolikus paraméterek szerepe. Hypertonia és Nephrologia 2007;11(2):77-84.
- 2) Nagy J, Kovács T, Vas T, Balázs E, Késői I, Pintér I, **Sági B**, Wittmann I: Metabolikus szindróma és a vesék. Hypertonia és Nephrologia 2008;12(5):173-177.
- 3) Késői I, **Sági B**, Tóth I. O., Vas T, Fazekas A, Kovács T, Pintér T, Wittmann I, Nagy J: Different Effect of IgA Nephropathy and Polycystic Kidney Disease on Arterial Stiffness. Kidney Blood Press Res. 2011;34:158-166. IF: 1,714.
- 4) Kovács T, Vas T, Kovesdy CP, Késői I, **Sági B**, Wittmann I, Nagy J: Metabolic syndrome and other cardiovascular risk factors associated with the progression of IgA nephropathy. Clin Kidney J. 2013 Aug;6(4):395-401. IF:0,37.
- 5) **Sági B**, Késői B, Késői I, Vas T, Csiky B, Nagy J, Kovács T: Az ujjpletizmográffal meghatározott stiffness index prognosztikai szerepe polycystás vesebetegség esetén. Hypertonia és Nephrologia 2017;21(3):120-7.
- 6) Nagy J, **Sági B**, Máté J, Vas T, Kovács T: Terápiás megfontolások IgA-nephropathiában a legutolsó vizsgálatok (STOP- IgAN, TESTING, NEFIGAN) eredményei alapján. Orv Hetil. 2017; 158(49): 1946-1952. IF:0,349
- 7) \*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(6):1312-1321.  
(\*Botond Csiky and Balázs Sági contributed equally.) IF:3,104
- 8) **Sági B**, Késői I, Késői B, Vas T, Csiky B, Kovács T, Nagy J: Arterial stiffness may predict renal and cardiovascular prognosis in autosomal dominant polycystic kidney disease. Physiol. Int. 2018;105(2):145-156. IF:0,571
- 9) **Sági B**, Késői I, Vas T, Csiky B, Kovács T, Nagy J: Az artériás érfalmerevség szerepe az IgA nephropathia progressiójában. Hypertonia és Nephrologia 2018;22(6): 260-267.

### Tézissel nem összefüggő eredeti közlemények:

- 10) Késői I, **Sági B**, Vas T, Kovács T, Wittmann I, Nagy J: Heart rate recovery after exercise is associated with renal function in patients with a homogenous chronic renal disease. Nephrol Dial Transplant. 2010 Feb;25(2):509-13. IF: 3,657.
- 11) Késői I, **Sági B**, Vas T, Pintér T, Kovács T, Wittmann I, Nagy J: Cardiorenalis szindrómák. Orv Hetil 2011;152:1520-1527. IF:0,340

12) Vas T, Kovács T, Késői I, **Sági B**, Degrell P, Wittmann I, Nagy J: Az IgA-nephropathia terápiája. Orv Hetil 2011;152:2039-2046.

Összesített IF: 10,105 A dolgozat alapjául szolgáló IF: 3,675

#### Absztraktok

1) Késői I, **Sági B**, Vas T, Kovács T, Wittmann I, Nagy J: Korai artériás érfalmerevség krónikus IgA nephropathiában. Abstract. MHT XIII. kongresszus Budapest. Hypertonia és Nephrologia 2005; 9 (S5): p168.

2) Késői I, **Sági B**, Vas T, Kovács T, Wittmann I, Nagy J: Arterial stiffness in IgA nephropathy. The role of metabolic parameters. Abstract. XIV. European Meeting on Hypertension, Madrid. J Hypert 2006;24(S4):S118.

3) Késői I, **Sági B**, Vas T, Kovács T, Wittmann I, Nagy J: Heart rate recovery after exercise testing associated with renal function in IgA nephropathy. Abstract. Congress of European Society of Cardiology/World Society of Cardiology, Barcelona. Eur Heart J 2006; 27(S1):p245.

4) Késői I, **Sági B**, Vas T, Kovács T, Wittmann I, Nagy J: Metabolikus paraméterek és korai artériás érfalmerevség krónikus IgA nephropathiában. Abstract. MNT XXIII. Nagygyűlése Eger. Hypertonia és Nephrologia 2006; (10) S5: p69.

5) **Sági B**, Késői I, Vas T, Kovács T, Wittmann I, Nagy J: Az ergometria utáni szívfrekvencia-visszatérés együtt csökken a romló vesefunkcióval IgA nephropathiában. Abstract. MNT XXIII. Nagygyűlése Eger. Hypertonia és Nephrologia 2006; (10) S5: p71.

6) Késői I, **Sági B**, Vas T, Kovács T, Wittmann I, Nagy J: Artériás érfalmerevség felmérése IgA-nephropathiában (két módszer összehasonlítása: ujjpletizmográfia és oscillometria). III. Nemzetközi Artériás Stiffness szimpózium és a Magyar Artériás Stiffness Társaság I. Kongresszusa. 2007. Budapest.

7) **Sági B**, Késői I, Vas T, Kovács T, Wittmann I, Nagy J: Effect of the renal function and metabolic syndrome on heart rate recovery after exercise testing in IgA nephropathy. Abstract. ERA-EDTA Congress Barcelona 2007. 70

8) Késői I, **Sági B**, Vas T, Kovács T, Wittmann I és Nagy J: Diasztolés diszfunkció és artériás érfalmerevség krónikus vesebetegségben. Abstract. Card. Hung.2008;38:B58.

9) Késői I, **Sági B**, Kovács T, Vas T, Wittmann I és Nagy J: Krónikus IgA nephropathiában a diasztolés diszfunkció összefügg a beszűkült vesefunkcióval. Absztrakt. Magyar Nephrológiai Társaság XXIV. Nagygyűlése, Pécs. 2007.

10) **Sági B**, Késői I, Kovács r, Vas T, Wittmann I és Nagy J: Diasztolés diszfunkció és artériás érfalmerevség krónikus IgA nephropathiában. Absztrakt. Magyar Nephrológiai Társaság XXIV. Nagygyűlése, Pécs. 2007.

- 11) Késői I, **Sági B**, Tóth IO, Vas T, Kovács T, Wittmann I, Nagy J: Different effect on arterial stiffness of autosomal dominant polycystic kidney disease and IgA nephropathy. Abstract. 19th European Meeting on Hypertension, Milano. June12-16, 2009.
- 12) Késői I, **Sági B**, Tóth IO, Fazekas A, Vas T, Kovács r, Wittmann I, Nagy J: A polycystás vesebetegség és az IgA nephropathia különböző hatása az artériás érfalmerevségre. Abstract. MHT XVII. Kongresszusa Budapest. Hypertonia és Nephrologia 2009;13(S3):p213.
- 13) Késői I, **Sági B**, Vas T, Zibotics H, Kovács T, Wittmann I, Nagy J: Artériás érfalmerevség összehasonlítása idült obstructív tüdőbetegségben és krónikus vesebetegségben. Abstract. MHT XVIII. Kongresszusa Budapest. Hypertonia és Nephrologia 2010;14(S2):p131.
- 14) Vas T, Kövesdy PCs, Késői I, **Sági B**, Wittmann I, Kovács T, Nagy J: Cardiovascularis rizikófaktorok hatása az IgA-nephropathia kórlefolására. Abstract. A Magyar Nephrológiai Társaság XXVIII. Nagyűlése. Hypertonia és Nephrologia 2011;15(S1):p38.
- 15) Vas T, Kövesdy PCs, Késői I, **Sági B**, Wittmann I, Kovács T, Nagy J: Metabolic syndrome and progression of IgA nephropathy. Abstract. American Society of Nephrology Kidney Week 2011. November 10-13, Philadelphia, MA, USA. 71
- 16) **Sági B**, Horváth Zné, Karátson A, Wittmann I, Csiky B: A CAPD kezelés hasznossága terápia refrakter szívelégtelen és kardiorenalis szindrómás betegekben. Absztrakt. Magyar Nephrológiai Társaság XXX. Kongresszusa, Pécs. 2013.
- 17) Késői I, **Sági B**, Vas T, Kovács T, Wittmann I, Nagy J: Az ujjpletizmográffal meghatározott siffness index prognosztikai szerepe krónikus vesebetegségben. Magyar Artériás Stiffness Társaság IX. Kongresszusa, Győr, 2015.
- 18) **Sági B**, Késői I, Vas T, Kovács T, Wittmann I, Nagy J: The prognostic role of stiffness index determined by finger photoplethysmography in chronic kidney disease. Abstract. ERA-EDTA Congress, London 2015.
- 19) Késői I, **Sági B**, Vas T, Kovács T, Wittmann I, Nagy J: The prognostic role of stiffness index determined by finger photoplethysmography in chronic kidney disease. Abstract. ESH Annual Meeting, 27th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection. Milan, Italy 2017.
- 20) **Sági B**, Késői I, Vas T, Csiky B, Kovács T, Nagy J: The prognostic role of heart rate recovery after exercise in IgA nephropathy. Astract. ESH Annual Meeting, 28th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection. Barcelona, Spain 2018.

Könyvfejezet: -