

# Artériás érfalmerevség és kardiovaszkuláris szövődmények krónikus vesebetegségben

*Doktori (Ph.D.) értekezés*

***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.**

# Tartalomjegyzék

1. Rövidítések jegyzéke.....	4
2. Bevezetés, alapfogalmak.....	6
2.1. Vaszkuláris kalcifikáció.....	6
2.2. Korai vaszkuláris öregedés.....	8
2.3. Az artériás érfalmerevség.....	11
2.3.1. Az artériás érfalmerevséget jellemző főbb paraméterek.....	12
2.3.1.1. Pulzushullám terjedési sebesség (Pulse wave velocity, PWV).....	12
2.3.1.2. Augmentációs index (AIx).....	12
2.4. Nem-tradicionális rizikófaktorok.....	14
2.5. Krónikus vesebetegség és a kardiovaszkuláris rizikófaktorok kapcsolata.....	15
2.5.1. Krónikus vesebetegség és artériás érfalmerevség.....	15
2.6. Vizsgált vesebetegség típusok.....	16
2.6.1. IgA-nefropátia.....	16
2.6.2. Policisztás vesebetegség.....	17
3. Célkitűzések.....	17
4. Vizsgálataink.....	19
4.1. Artériás érfalmerevség vizsgálata krónikus vesebetegségekben.....	19
4.1.1. A stiffness index prognosztikai szerepe IgA nefropátia esetén .....	19
4.1.1.1. Beteganyag és módszer.....	19
4.1.1.2. Statisztikai analízis.....	21
4.1.1.3. Eredmények.....	22
4.1.1.4 Megbeszélés.....	26
4.1.2. Az artériás érfalmerevség prognosztikai szerepe autoszomális domináns policisztás vesebetegség esetén .....	30

4.1.2.1. Beteganyag és módszer.....	30
4.1.2.2. Statisztikai analízis.....	31
4.1.2.3. Eredmények.....	32
4.1.2.4. Megbeszélés.....	38
4.2. Csonthormonok hatása az artériás érfalmerevségre hemodializált betegekben.....	41
4.2.1. Beteganyag és módszer.....	41
4.2.2. Statisztikai analízis.....	42
4.2.3. Eredmények.....	42
4.2.4. Megbeszélés.....	48
5. Összefoglalás.....	52
5.1. A dolgozat főbb megállapításai.....	53
5.2. Konklúzió.....	54
6. Köszönetnyilvánítás.....	55
7. Irodalomjegyzék.....	56
8. A szerző publikációinak jegyzéke.....	67

## 1. Rövidítések

ABI: boka-kar index (ankle-brachial index)	DBP: diasztolés vérnyomás
ABPM: ambuláns vérnyomás monitorozás	DVP: digitális pulzusvolumen (digital volume pulse)
ADPKD: autoszomális domináns policisztás vesebetegség	E: elaszticitás (elastance)
ACEI: angiotenzin konvertáló enzim inhibitor	EF: ejekciós frakció
ADQI: Acute Dialysis Quality Initiative	eGFR: becsült glomeruláris filtrációs ráta
AGE: előrehaladt glikációs végtermék (advanced glycosylation end-product)	ESRD: végstádiumú veseelégtelenség (end-stage renal disease)
Aix: augmentációs index	EVA: korai vaszkularis öregedés (early vascular aging)
AKI: akut vesekárosodás	FGF23: fibroblaszt növekedési faktor 23
ARB: angiotenzin receptor blokkoló	GLS: global longitudinal strain
BMI: testtömeg (body mass) index	HD: hemodialízis
C: compliance	HDL-C: magas denzitású lipoprotein koleszterin
CABG: coronary artery bypass grafting	HF: szívelégtelenség (heart failure)
CH: szénhidrát (carbohydrate)	HRR: szívfrekvencia visszatérés (heart rate recovery)
CKD: krónikus vesebetegség (chronic kidney disease)	IgAN: IgA nefropátia
CKD-MBD: krónikus vesebetegséghez társuló csont-és ásványianyagcsere-zavar	IL-6: interleukin-6
CRP: C-reaktív protein	IMT: intima media vastagság (intima media thickness)
CVD: kardiovaszkuláris betegség (cardiovascular disease)	IR: inzulin rezisztencia
D: pulzushullám által megtett út	ISZB: iszkémiás szívbetegség

MAP: átlagos artériás középnyomás (mean arterial pressure)

MCP-1: monocita kemoattraktikus protein 1

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

MetS: metabolikus szindróma

MMP: matrix metalloproteáz

NO: nitrogén-monoxid

NYHA: New York Heart Association

OC: oszteokalcin

OGTT: orális glükóz tolerancia teszt

OP: oszteopontin

OPG: oszteoprotegerin

P: nyomás (pressure)

P1 előremenő pulzushullám amplitúdó

P2: visszaverődő pulzushullám amplitúdó

PAD: perifériás érbetegség

PC: polycystin

PP: pulzusnyomás (pulse pressure)

PWV: pulzushullám terjedési sebesség (pulse wave velocity)

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

RANK: receptor activator of nuclear factor kappa-B

ROS: reaktív oxigén gyökök

RR: vérnyomás

SBP: szisztolés vérnyomás

SD: standard deviáció

SI<sub>DVP</sub>: stiffness index

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

t: idő

TNF: tumor nekrozis faktor

TRAIL: TNF-hez kapcsolódó apoptózis-indukáló ligandum

V: volumen

VC: vaszkuláris kalcifikáció

VS: vaszkuláris stiffness

VSMC: vaszkuláris simaizomsejt (vascular smooth muscle cell)

## **2. Bevezetés, alapfogalmak**

Krónikus vesebetegségben (chronic kidney disease, CKD) szenvedő betegeknél jól ismert, hogy a felgyorsult érlemezésesedés következtében gyakoribb a kardiovaszkuláris szövődmények előfordulása, mint az átlag populációban [1, 2]. A CKD-t a kardiovaszkuláris betegségek (CVD) független kockázati tényezőjének tekintik. Krónikus vesebetegség esetén a korai halálozás oka elsősorban nem a veseelégtelenség, hanem a betegség lefolyása során kialakuló kardiovaszkuláris megbetegedés [3]. Becslések szerint már a CKD korai szakaszában is 40% -ról akár 100% -ra nőhet a szív- és érrendszeri események kockázata [4-6].

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- anyagcserezavar (CKD-MBD) is kialakulhat, amely extraosszeális kalcifikáció révén, részben az ereket érinti szintén az érfalmerevség fokozódását idézheti elő. Krónikus vesebetegségben szenvedő betegekben nem vesebeteg kontroll személyekhez képest 10-20-szor nagyobb a kardiális halálozás kockázata [4]. Bár a szív- érrendszeri betegségek kialakulásának és progressziójának alapjául szolgáló mechanizmusok nem pontosan ismertek, a tradicionális rizikófaktorok (hipertónia, diabétesz, lipid anyagcsere-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 [7].

Újabb adatok arra utalnak, hogy a komplett metabolikus szindróma (MetS) jelenléte az egyes faktoroktól függetlenül, addicionálisan az ateroszklerózis, ill. a kialakuló veseelégtelenség rizikófaktora lehet [8-11].

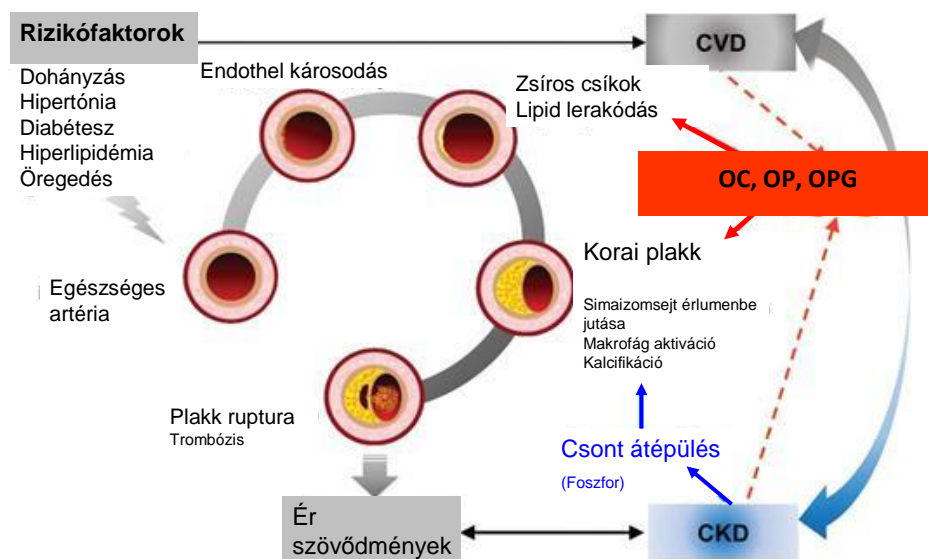
### **2.1 Vaszkuláris kalcifikáció:**

Korábbi vizsgálatok alapján a CKD során kialakuló vaszkuláris kalcifikáció (VC) kulcsfontosságú szerepet játszik a szív-és érrendszeri betegségek kialakulásában [12]. A vaszkuláris kalcifikáció legkifejezettebben végstádiumú vesebetegség (ESRD) esetén

figyelhető meg. Központi szerepe van ebben az érrendszeri simaizomsejteknek (VSMC) [12]. Közelmúltban végzett vizsgálatok arra utalnak, hogy az endothel sejtek és VSMC kölcsönhatása szabályozhatja a VC progresszióját is [13].

A csontvesztés és a VC közötti káros kölcsönhatás a csont-érrendszeri tengely diszfunkciójának eredménye, amelyet a CKD amplifikál [14]. Számos inhibitor és promotert 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 [15-18] (1. ábra).

**1. ábra: Csontfehérjék szerepe a vaszkuláris kalcifikációban [19]**



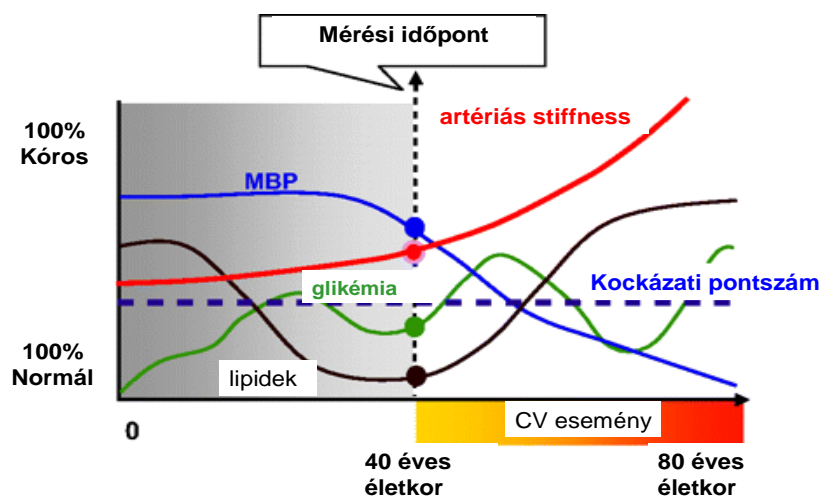
Az artériás érfalmerevség az arterioszklerotikus károsodás egyre inkább felismert klinikai markere, a nem halálos kimenetelű kardiovaszkuláris események független prediktora a populációban, időseknél, magasvérnyomásban, cukorbetegségben és végstádiumú vesebetegségben egyaránt [20]. A kardiovaszkuláris szövődmények és az idült vesebetegség kapcsolatának ugyanakkor nem minden részlete tisztázott.

## 2.2 Korai vaszkuláris öregedés (early vascular aging=EVA)

A vaszkuláris öregedést először a tizenhetedik században, Thomas Sydenham írta le: "Az ember olyan öreg, mint az artériái". Ezt a teóriát gondolta újra Peter Nilsson, amikor megalkotta a „korai vaszkuláris öregedés” koncepciót [21]. Tekintettel arra, hogy az érrendszer öregedése egy fokozatos folyamat, amely biokémiai, enzimatikus, sejtszintű változások és a jelátviteli mechanizmusok módosulása következtében jön létre. A korai érrendszeri öregedés a vaszkuláris öregedési folyamat felgyorsulását jelenti.

Nilsson és mtsai az „EVA és ADAM” vizsgálat [21] tanulságait az alábbiakban foglalták össze: az artériás falmerevség életünk során a szív- érrendszeri betegségek rizikófaktoraival által az aortafalra gyakorolt károsító hatásának összegzett, halmozott mértékét fejezi ki (2. ábra) [22]. A szerzők szerint az ún. változó biomarkerek (pl. a vérnyomás, a vércukor-, a vérzsírszint, a C-reaktív protein-szint, stb.) mérése az egyén életének egy időpontjában csak egy „pillanatfelvételt” ad az aktuális kardiovaszkuláris kockázatról – amely az adott pillanatban lehet akár ideális is -, de semmiképpen nem fejezi ki az egyén addigi élete során esetlegesen elszenvedett érfali károsodásnak az összegzett mértékét. Éppen ezért a kockázatbecslés során sokkal fontosabbnak tartják az ún. szöveti („tissue”) biomarkerek (PWVao, SBPao, cIMT, endothel funkció) mérését a korábban említett ún. változó biomarkerekkel szemben.

2. ábra: Artériás stiffness és egyéb kardiovaszkuláris rizikófaktorok [22]





Gerard London 2018-as összefoglaló közleményében [23] taglalja, hogy a korai vaszkuláris öregedés leginkább jellemző paramétere az artériás stiffness, amelynek emelkedése, mint korai "progeria" marker, már megfigyelhető a CKD korai szakaszában. Az aortafal merevebbé válása gyakran társul bal kamra hipertrófiával, csökkent koronária perfúzióval és fontos prognosztikai marker a halálozás és a szív- és érrendszeri megbetegedések előfordulásában. Az öregedéssel az artériás érfalmerevség sokkal hangsúlyosabban jelenik meg az aortában és centrális artériákban, mint a perifériás erekben. Artériás érfalmerevség kialakulása multifaktoriális okokra vezethető vissza, amelyben szerepet játszik a szisztémás mikroinflammáció, amelyről ismert, hogy legfontosabb tényezője a vaszkuláris kalcifikációnak.

Az artériás remodelling és a korai vaszkuláris öregedés kapcsolatát már CKD korai stádiumaiban és progressziójában megfigyelték [24-27]. Hasonlóan, mint a nem vesebetegekben a normotenzív és a hipertóniás, CKD 2-5 stádiumú betegeknél szignifikánsan magasabb volt az aorta PWV. A PWV-mérést a fiatalabb (<60 év alatti) CKD-s és különösen ESRD betegeknél is el kell végezni, hogy prognosztikai információt szerezzünk a potenciálisan nagy rizikójú betegekről és az irreverzibilis strukturális elváltozások előfordulása előtt irányítsuk őket korán további kivizsgálásra. CKD-ban és még súlyosabb formában ESRD-ben, az érfalmerevség kialakulása során megnövekedett artériás átmérővel és fokozott intima- média vastagsággal találkozunk és a belső rugalmasság megváltozásával az artéria falak tulajdonságai megváltoznak, nevezetesen a rugalmas lamellák, elasztinolízis, megnövelt kollagén tartalom, kollagén keresztkötés, apoptózis, az érrendszeri simaizomsejtek ritkulása és krónikus szubklinikus gyulladás kialakulása jön létre (3. ábra) [28-35].

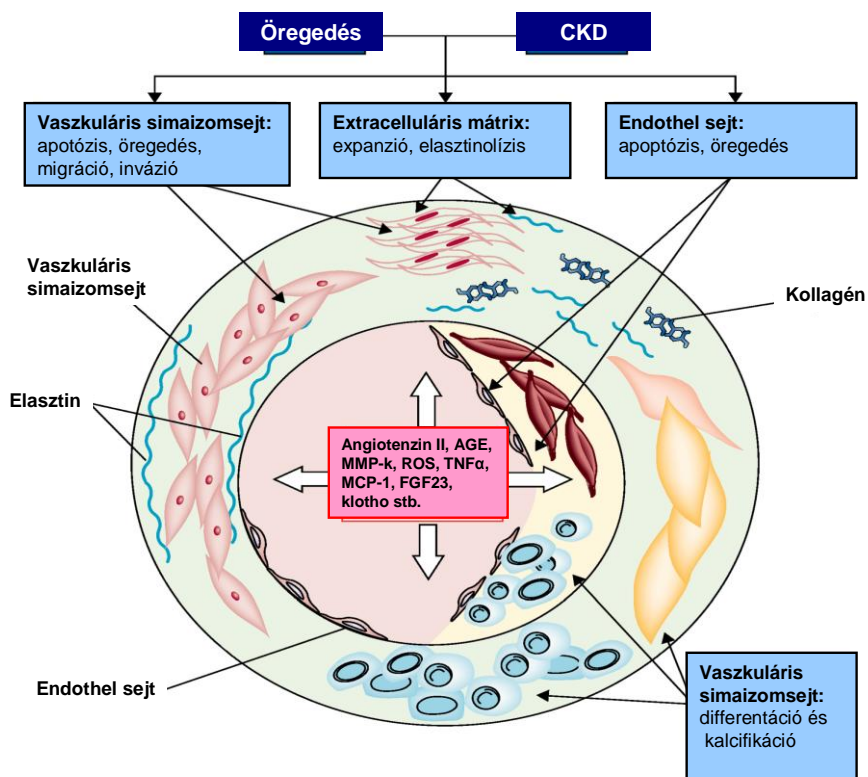
A krónikus mikroinflammáció jellemző állapot CKD-ban és szerepet játszik az artériák öregedésében [36, 37]. A gyulladással kapcsolatos citokinek részt vesznek a "simaizomsejteknek" és az artériáknak "oszteogen" fenotípusú megjelenésében és meszesedés kialakulásában [38]. Számos nem kardiovaszkuláris betegség, mint például a reumatoid arthritis vagy szisztémás lupus erythematosus, fokozott artériás érfalmerevséggel társulnak, hangsúlyozva a gyulladás szerepét a nagy artériák elmerevedésében [39-41]. Hipertóniában az artériás érfalmerevség és a gyulladás kapcsolata alapvető fontosságú, az érfalmerevség és a gyulladással kapcsolatos citokinek (tumor nekrozis faktor- $\alpha$ , interleukin-6 vagy hsCRP) közötti kapcsolaton keresztül [41].

A vérnyomás csökkentésének általában csökkentenie kell a PWV-t, amely ebben az esetben "nyomásfüggő". Guérin és mtsai [42] vizsgálták hemodializált betegek kimenetelét az aorta PWV csökkenésének mértéke szerint az antihipertenzív terápiákra (nem farmakológiai beavatkozásokra és vérnyomáscsökkentő szerekre) és a vérnyomás csökkentésére. Az 50

hónapos átlag követés után a túlélő betegeket az aorta PWV és BP egyidejű csökkenése jellemezte, vagyis "nyomásfüggő stiffness". A nem túlélő betegeknél, hasonló BP csökkenés ellenére, az aorta PWV fokozatosan emelkedett, azaz "nyomás-független volt a stiffness". Ez a megfigyelés arra a hipotézisre utalt, hogy az artériás érfalmerevség módosítása, és nem a magasvérnyomás lehet a prognózis és kimenetellel társuló kockázati tényező.

Számos tanulmány hangsúlyozta az artériás érfalmerevség szerepét a szív- és érrendszeri betegségek kialakulásában, az artériás stiffness szorosan kapcsolódik a vaszkuláris öregedéshez és a korai érrendszeri öregedés megfigyelhető volt a CKD progressziójában és ESRD-ben. Az artériás stiffness multifaktoriális eredetű, kiterjedt artériás meszesedésekkel jár, amelyeknek a megjelenése nagyon változó lehet. Non-farmakológiai vagy farmakológiai beavatkozások mérsékelten lassítják az artériás érfalmerevség kialakulását, de jelenleg olyan hatással, amely képes megakadályozni az érfalmerevség létrejöttét elsősorban vérnyomáscsökkentő gyógyszerek rendelkeznek.

**3. ábra: Az öregedés és a CKD hatása az érfali struktúrákra [43]**



### 2.3 Az artériás érfalmerevség

Az artériás érrendszernek kettős – egymással összefüggő – funkciója van: (i) megfelelő vérmennyiséget továbbít csőhálózatán keresztül a szívtől egészen a perifériás szövetekig és (ii) a szív intermittáló pumpálását, valamint a vérnyomás következményes oszcillációját csillapítva egyfajta tároló funkciót is ellát rugalmas falrendszere segítségével. A legnagyobb artériáknak, különösen az aortának a fala dominálónan rugalmas rostokat tartalmaz, mely igen alacsony áramlási ellenállást okoz. A perifériás, ún. muszkuláris típusú artériák rezisztenciája miatt a verőtér fogat közel 50%-ban a nagy artériák falában „raktározódik”, és a diasztolé ideje alatt továbbítódik a periféria felé, csaknem folyamatos véráramlást biztosítva. Amennyiben eme érfalrendszer rigiditása fokozódik, a véráramlás egyre inkább a szisztolé időtartamára korlátozódik, a diasztolés vérnyomás és véráramlás lecsökken, a pulzusnyomás megnő. Mindezzel a rendszer hatékonysága lecsökken, a bal kamrára jóval nagyobb terhelés hárul.

Az artériáknak a bal kamra által kilövellt volumen hatására történő alkalmazkodóképességét túgulékonyosság, rugalmasság, compliance, vagy érfalmerevség, stiffness fogalmakkal jellemezzük. A folyamatokat a következő képletekkel írhatjuk le:

$$C = \Delta V / \Delta P$$

Ahol  $C$  a compliance-t jelöli, és az egységnyi nyomásváltozásra bekövetkező volumenváltozás hányadosaként határozzuk meg. Ennek reciproka az elaszticitás (elastance,  $E$ ) vagy stiffness. Képlete:

$$E = \Delta P / \Delta V [44]$$

A fokozott érfali merevség létrejöttében kétfajta vaszkuláris elváltozásnak együttesen van szerepe [45]:

#### (i) Ateroszklerózis

Klasszikus formája az ateromatózis plakk. Kialakulásában az oxidált LDL-koleszterinnel szembeni gyulladáshoz vezető folyamat játszik kulcsszerepet, mely az endotéliumra ill. a subendoteliális régióra korlátozódik. A folyamat előrehaladtával a lipid depozíciót kalcifikáció követi. A folyamat lokális artériás érszűkület, ill. elzáródás kialakulásához vezethet, mindez a célszerv iszkémiáját idézheti elő.

## *(ii) Arterioszklerózis*

A folyamat a lumen szűkülésével nem, csak az érfal megvastagodásával jár együtt, érinti az intimát és a mediát egyaránt, és az életkor előrehaladtával az elváltozás fokozódik. Zömmel a rugalmas, ún. elasztikus típusú nagyartériákat érinti, de a kisebb, muskuláris típusú artériákban, arteriolákban is felfedezhető. A stiffness fokozódásával a médiában az elasztikus rostok dezorganizálódnak, fibrotikus elemek és mészes lerakódása figyelhető meg [46]. Mindezek következtében az artéria fent említett ún. szélkázán funkciója károsodást szenved.

### **2.3.1 Az artériás érfalmerevséget jellemző főbb paraméterek**

Számos módszer létezik az artériás érfalmerevség (stiffness) mérésére, a hétköznapi gyakorlatban két paramétert határoznak meg a leggyakrabban: a pulzushullám terjedési sebességét, valamint a pulzus kontúr analíziséből származó augmentációs indexet [47].

#### **2.3.1.1 Pulzushullám terjedési sebesség (Pulse wave velocity, PWV)**

A szisztolében a vér kiáramlásával szimultán egy hullám fut végig az artériás rendszeren, mely meghatározható a

$$PWV = D / t$$

képlettel, ahol D a pulzushullám által megtett utat, t pedig azt az időt jelzi, mely alatt a hullám az utat megtette. A PWV értéke általában 5-15 m/s között változik, a nagyobb értékek fokozott artériás érfalmerevséget tükröznek. A PWV nem tévesztendő össze az artériás véráramlás sebességével, melynek maximuma a bal kamrából az aortabillentyűn át az aortába történő kiáramláskor normálisan kb. 1 m/s, mely sebesség a periféria felé haladva fokozatosan cm/s nagyságrendűvé csökken [48].

#### **2.3.1.2 Augmentációs index (AIx)**

A pulzus nyomáshulláma végighaladva az artériás rendszeren bizonyos érelágazódásokról (mint pl. az aorta bifurkációjáról) visszaverődik, és a pulzushullám formáját az előremenő és ezen visszaverődő hullám együttesen alakítja ki, az eredeti pulzushullám amplitúdóját módosítva, augmentálva, felerősítve. Az augmentációs index (AIx) értékét a következő módon számítjuk:

$$AIx (\%) = (P2 - P1) / PP \times 100$$

ahol P1 az előremenő, P2 a visszaverődő pulzushullám amplitúdóját, azaz vérnyomását jelzi, PP pedig a pulzusnyomást. Kellően rugalmas aortában a pulzushullám relatíve lassabb

terjedése miatt a visszaverődő hullám az előremenő hullám leszálló szárára rakódik rá. Mindezzel segít az aorta optimális vérnyomásának fenntartásában, megfelelő vérellátást biztosítva a koszorúereknek, melyek dominálónan a diasztolében telődnek. Gyors pulzushullám terjedésnél a hamar visszatérő hullám ráakódva az előremenőre annak amplitúdóját növeli, a csökkenő diasztolés hullám azonban kedvezőtlen a koronáriák számára. Az AIx tehát egy összetett paraméter, mely együttesen jelzi a perifériás érrendszer reflexiós képességét és a nagy artériák rugalmasságát. A PWV és az AIx – bár korrelálnak, de – egymással nem helyettesíthető, vagy kicserélhető fogalmak.

A stiffness mérésére számos eszközt fejlesztettek ki az utóbbi néhány évtizedben. A stiffnessst minden szempontból ideálisan vizsgáló módszer nem létezik. A legtöbb tapasztalat a karotisz-femorális pulzusgörbe felvételével és kiértékelésével kapcsolatban született. A Pulse Trace rendszer egy a direkt PWV mérésre szolgáló eszközök közül (1. táblázat).

**1. táblázat: Az artériás érfalmerevség mérésére használható módszerek és eszközök [48]**

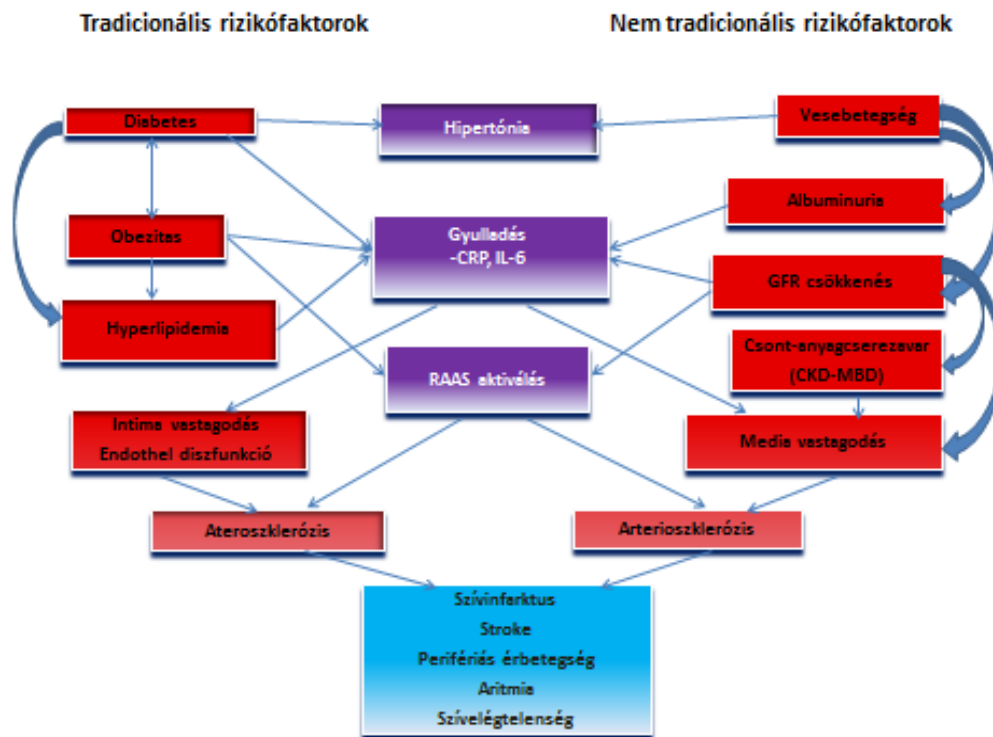
<b>Technika/Módszer</b>	<b>Gyártó</b>	<b>Jel</b>	<b>Teszt</b>	<b>Megjegyzés</b>
<b><i>Direkt PWV mérés</i></b>				
Complior	Alam Medical, Fr	Nyomás	Standard	Szimultán
Sphygmocor	AtCor Medical, Au	Nyomás	High fidelity	EKG-vezérelt
PulsePen	Diatechne, It	Nyomás	High fidelity	EKG-vezérelt
PulseTrace	Micromedical, UK	Áramlás	Doppler	EKG-vezérelt
Vicorder	Skidmore Medical, UK	Nyomás	Mandzsetta	Szimultán
<b><i>Boka-kar PWV</i></b>				
Omron VP-1000	Omron Medical, Jp	Plethysmograph	Mandzsetta	Szimultán
Q-KD	Novacor, Fr	Korotkov hang	Mandzsetta	EKG-vezérelt
<b><i>Echo-tracking technikák</i></b>				
Artlab System	Esaota, It	128 sor		Online
E-Tracking	Aloka, Jp	4 sor		Online
HDI-lab	Philips, NL	Nincs adat		Offline
<b><i>Indirekt technikák</i></b>				
CV Profilor	HDI, US	Nyomás	Mandzsetta	
Arteriograph	Tensiomed, Hu	Nyomás	Mandzsetta	Suprasystoles felfújás
Mobilograph	IEM healthcare, De	Nyomás	Mandzsetta	

Az artériás érfalmerevség vizsgálatára a legjobban elfogadott, legtöbb evidenciával bíró, arany standardnak számító fő paraméter a pulzushullám terjedési sebesség (PWV), melyet a karotisz és femorális 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 betegpopulációkban (általános populációban, időseknél, magas vérnyomásban, cukorbetegségben és végstádiumú vesebetegségben egyaránt) [25, 46, 50, 53, 59].

#### **2.4 Nem-tradicionális rizikófaktorok:**

CKD-ban a jól ismert tradicionális rizikófaktorok (életkor, nem, dohányzás, hipertónia, diabetes, diszlipidémia, obezitás) mellett, amelyek az ateroszklerotikus folyamatokért felelősek megjelennek új, nem tradicionális rizikófaktorok (albuminuria, GFR csökkenés, CKD-MBD, hiperfoszfátémia, szekunder hiperparatireózis, hipervolémia, RAAS aktiválódás, szimpatovagális tónus fokozódás, malnutrició, mikroinflammáció, oxidatív stressz, anémia, PWV, urémiás toxinok, FGF 23, fetuin stb. ), amelyek pedig az arterioszklerotikus folyamatokat rontják. Így a két folyamat összekapcsolódik és makrovaszkuláris szövődmény kialakulásához vezet (4. ábra). Mindezen rizikófaktorok optimális szinten tartásával és multifaktoriális rizikócsökkentés megvalósítása útján érhetünk el eredményt CKD esetén [49].

**4. ábra: Tradicionális és nem tradicionális rizikófaktorok, amelyek szerepet játszanak a makrovaszkuláris érbetegségek kialakulásában**



**2.5 Krónikus vesebetegség és a kardiovaszkuláris rizikófaktorok kapcsolata**

**2.5.1 Krónikus vesebetegség és artériás érfalmerevség**

Epidemiológiai hosszmetzeti vizsgálatok igazolták diabéteszes, hipertóniás, ill. az átlagpopulációban a fokozott artériás érfalmerevség prediktív értékét a kardiovaszkuláris kimenetelre [50-53]. Korábbi tanulmányok alapján az is ismert, hogy krónikus veseelégtelenségben a kardiovaszkuláris mortalitás sokszorosán felülmúlja az átlagpopulációét. Mindez különösen igaz fiatalokban [4, 47]. Azok az intervenciók, amelyek sikeresek a fatális kimenetel megelőzésére kardiovaszkuláris betegségekben jó veseműködés esetén (vérnyomáscsökkentés, antilipémiás terápia, stb.), gyakran sikertelenek a dializált populációban [47]. Az elmúlt évtized vizsgálatait alapján általánosan elfogadottá vált, hogy végstádiumú vesebetegségben, ill. dialízis kezelésben részesülő betegekben az artériás stiffness fokozott [30, 54-58]. Szoros összefüggés mutatható ki urémiás betegekben a centrális PWV valamint a kardiovaszkuláris és öszmortalitás között egyaránt [59, 60]. Blacher és mtsai vizsgálatait során minden 1 m/s PWV emelkedés 14 %-os kardiovaszkuláris és öszmortalitással járt e populációban [49].

A fenti, bizonyítottan tekinthető összefüggést az artériás stiffness és a kardiovaszkuláris szövődmények tekintetében azonban jórészt végstádiumú veseelégtelenségben vizsgálták; [46] jóval kevesebb adat áll rendelkezésre még nem urémiás betegpopulációban. Újabb eredmények arra utalnak, hogy már a mérsékelt beszűkült vesefunkció, ill. a mikroalbuminuria jelenléte is fokozott artériás érfalmerevséggel járhat együtt [47, 61-63].

A mechanizmus, mely krónikus vesebetegségben a stiffness fokozódásához vezet, nem tisztázott. Feltételezik a krónikus volumen túlterhelésnek, idült gyulladásos folyamatoknak, lipid-peroxidációnak, a nitrogén-monoxid (NO) szintézis zavarának, szimpatikus túlterhelésnek, valamint a RAAS hiperaktivitásának szerepét egyaránt [64, 65].

## **2.6 Vizsgált vesebetegség típusok**

Vizsgálataink tárgyául CKD 1-4 stádiumú két homogén, de eredetét nézve eltérő vesebetegség típust választottunk: egy immun-patogenezisű idült vesebetegséget, az IgA-nefropátiát és egy nem immun-patogenezisű, öröklődő betegséget a policisztás vesebetegséget, valamint egy végstádiumú (CKD 5 stádium) vesebeteg, krónikusan művesekezelt csoportot. Választásunkat magyarázza az a tény, hogy az immun-patogenezisű vesebetegségek között az IgA nefropátia, az öröklődő vesebetegségek között a policisztás vesebetegség előfordulása a leggyakoribb a populációban.

### **2.6.1 IgA-nefropátia**

Az IgA-nefropátia (IgAN) a leggyakoribb primer glomerulonefritisz forma. Vesebiopszia a diagnózis alapja: a glomerulus mezangiumában történő granulás IgA és C3 lerakódás és sejtszaporulat jellemzi a kórképet. Patogenezisében a megváltozott, kóros szerkezetű IgA1 molekulának van szerepe, amely aggregálódva és lerakódva a mezangiumban hematuriót és/vagy proteinuriát okozhat. Az elváltozás gyakran tünetszegény. Típusos esetben fiatal felnőttkorban derül rá fény rutin egészségügyi vizsgálat során, és bár kimenetele gyakran benignus, mintegy 40 %-ban 20 év leforgása alatt végstádiumú veseelégtelenséghez vezet [91]. Mivel a betegség általában lassan progrediál, a betegség kialakulását és progresszióját meghatározó faktorok minél pontosabb megismerése és mindezek alapján a terápiás és prevenciós stratégiák kidolgozása továbbra is fontos feladat [51].



## 2.6.2 Policisztás vesebetegség

A policisztás vesebetegség (autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD) a leggyakoribb öröklődő vesebetegség, előfordulása a populációban 1-2,5 %-re tehető. A betegség az esetek többségében autoszomális domináns öröklésmentet mutat: a polycystin 1 (PC1) és polycystin 2 (PC2) gén mutációja tehető felelőssé. Az esetek kb 85 %-ában a PC1 gén mutációja okozza a fő klinikai elváltozást, a vesék fokozatos cisztás degenerációját, amely évtizedek alatt a vesefunkció fokozatos beszűküléséhez vezet és általában végstádiumú veseelégtelenség alakul ki. A PC2 gén mutációja mintegy 15 %-ban mutatható ki, az okozott betegség klinikailag benignusabb, a cisztás degeneráció folyamata lassabb. A betegség gyakran szövődik kardiovaszkuláris manifesztációkkal: artériás aneurizma a legjellemzőbb forma. Igen gyakori a hipertónia, a bal kamra hipertrófia és a billentyű elváltozás. A betegek túlnyomó többsége kardiovaszkuláris okból hal meg [99-102].

## 3. 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 krónikus vesebetegségben történő előfordulásának megállapítását, és szerepének tisztázását a kardiovaszkuláris elváltozások létrejöttében.

Első vizsgálatunkban meg kívántuk határozni

- a/ az artériás érfalmerevség (stiffness index) prognosztikai szerepét krónikus vesebetegek homogén csoportjában, IgA-nefropátiás (IgAN) betegekben és
- b/ megvizsgáltuk a kimenetelt befolyásoló faktorokat, valamint
- c/ 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/ a metabolikus szindrómának van-e befolyásoló hatása a végpontokra.

Harmadik vizsgálatunkban rendszeres hemodialízissel (HD) kezelt CKD betegeknél

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

## **4. Vizsgálataink**

### **4.1 Artériás érfalmerevség prognosztikai szerepének vizsgálata krónikus vesebetegségekben**

#### **4.1.1 Az ujjpletizmográffal meghatározott stiffness index prognosztikai szerepe IgA nefropátia esetén**

##### **4.1.1.1 Betegek és módszerek**

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.

A metabolikus szindróma diagnózisát az ATP III (Adult Treatment Panel III) kritérium alapján állítottuk fel. A vesefunkció (eGFR, ml/min,1,73 m<sup>2</sup>) becslésére az MDRD formulát használtuk. Betegbevonáskor a súlyos kísérőbetegség (NYHA III-IV stádiumú szívelégtelenség, 3 hónapon belül lezajlott stroke, miokardiális infarktus, aktív kezelést igénylő malignus betegség, zajló lázas infekciók), valamint a kontrollálatlan szívritmuszavar is a bevonás ellenjavallatát képezte. Végstádiumú veseelégtelenség (CKD-5), ill. vesepótló kezelés, vagy vesetranszplantáció az anamnézisben szintén kizáró tényező volt.

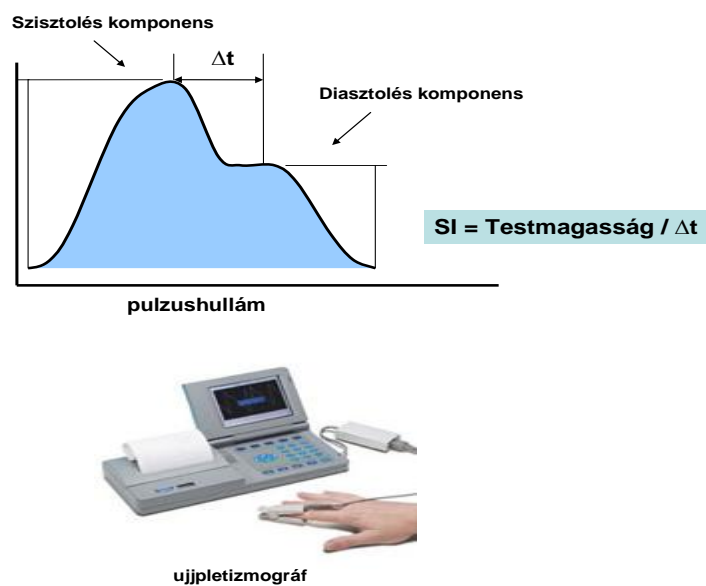
A betegeket ezt követően rendszeresen észleltük ambulanciánkon, 3-6 havonta (szükség esetén gyakrabban) történtek az ellenőrző vizsgálatok. Ezek alkalmával a legutóbbi vizit óta lezajlott eseményekről tájékozódunk, a fizikális státuszon túlmenően mindig részletes laboratóriumi vizsgálatok is történtek. A vérnyomásértékeket a stiffness vizsgálat kapcsán 10 perc nyugalom után mért 3 mérés átlagából határoztuk meg. A panaszok alapján szükség szerint részletes kardiovaszkuláris vizsgálatok (szívultrahang, terheléses EKG, szívkatéterezés stb.) is történtek.

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.

## 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 volumenváltozását az ún. digitális pulzusvolumet (digital volume pulse, DVP) érzékeli, melynek alapján történik a stiffness index ( $SI_{DVP}$ ) meghatározása (5. ábra).

**5. ábra. A Pulse Trace system. Felül látható a pulzushullám görbe vázlatos rajza, alul pedig az ujjpletizmográfias készülék vizsgálat közben. SI = stiffness index.**



A DVP egy szív cikluson belül két egymástól elkülöníthető hullámot tartalmaz: egy korai szisztolésat, mely a bal kamra ejekciójakor keletkező nyomáshullám következtében érzékelhető az ujj artériájában, melyet egy második csúcs követ, ennek okozója a perifériásabb szakaszon, leginkább az aorta bifurkációjától visszaverődő hullám. A testmagasságot az előremenő és visszaverődő pulzushullámok csúcsainak időkülönbségéhez viszonyítva kapjuk a stiffness indexet:  $SI_{DVP}$  (m/s) = testmagasság /  $\Delta t$ . Habár a DVP alakulása helyi tényezőktől is függ, mint pl. a hőmérséklettől vagy a kéz ujjainak [66] vérellátásától, a felvett pulzusgörbe alakja elsősorban a nagy artériák pulzushullám terjedési sebességének a függvénye [68]. Irodalmi adatok szerint az eredmény kiválóan korrelál a más módszerrel, centrálisan az aortában mérhető PWV-vel [68, 69]. A magasabb  $SI_{DVP}$  értékek fokozódó érfalmerevséget jeleznek [67, 69].

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.

#### **4.1.1.2 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 [70].

Az összes értéket átlag $\pm$ 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 tartottuk 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.

#### **4.1.1.3 Eredmények**

A betegeket a stiffness index 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-s 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.

**2. táblázat. A vizsgált IgAN betegek főbb klinikai adatait foglalja össze**

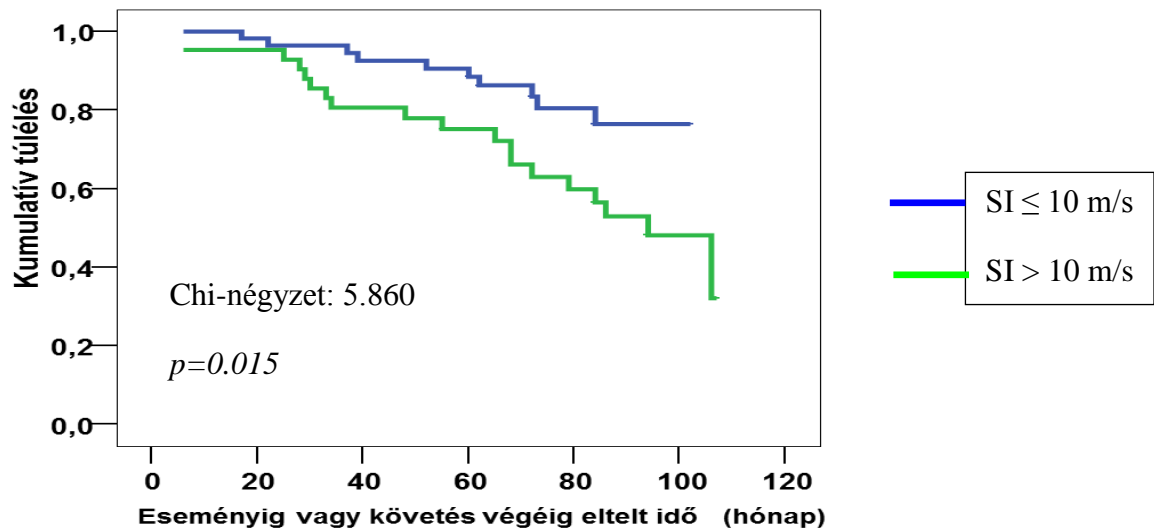
<b>Klinikai adat</b>	<b>összes beteg</b>	<b>SI<math>\leq</math>10m/s</b>	<b>SI<math>&gt;</math>10 m/s</b>	<b>p érték</b>
Férfi/Nő (n=/%)	67/36	39/21 (65/35)	28/15 (70/30)	NS
Átlagéletkor (év)	45 $\pm$ 11	40.4 $\pm$ 10.5	51.4 $\pm$ 9.9	0.001
SI (m/s)	9.98 $\pm$ 2.48	8.35	12,25	0.001
Met. szindróma (n, %)	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 $\pm$ 35	95.9 $\pm$ 35.7	75.0 $\pm$ 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

SI $\leq$ 10 m/s vs. SI $>$ 10 ms/s

p<0.05

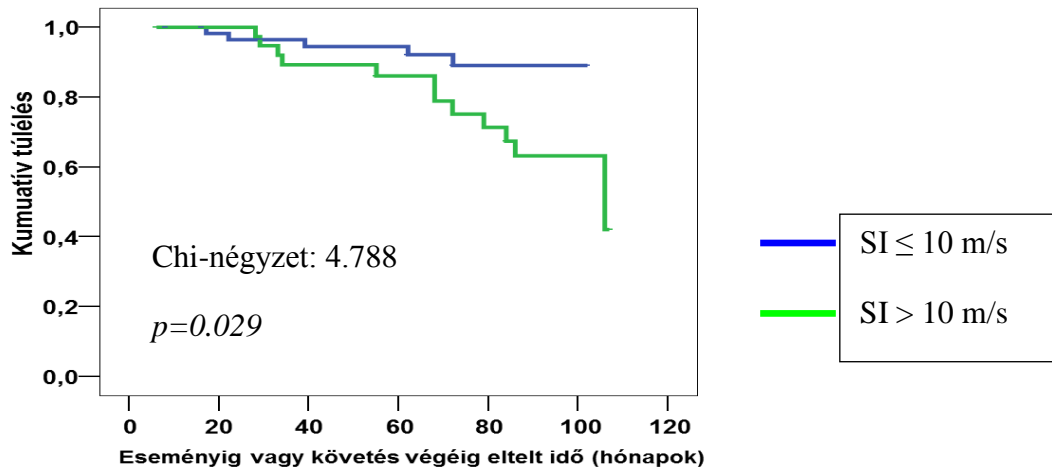
A fokozott érfalmerevségű csoport esetében (SI > 10 m/s) a kombinált (kardiovaszkuláris+renális) elsődleges végpont bekövetkezésének valószínűsége szignifikánsan nagyobb volt (Chi-négyzet: 5.860; p=0.015) – 6. ábra.

**6. ábra: A primer kombinált (kardiovaszkuláris és renális) végpont\* Kaplan-Meier görbéje a stiffness index alapján**

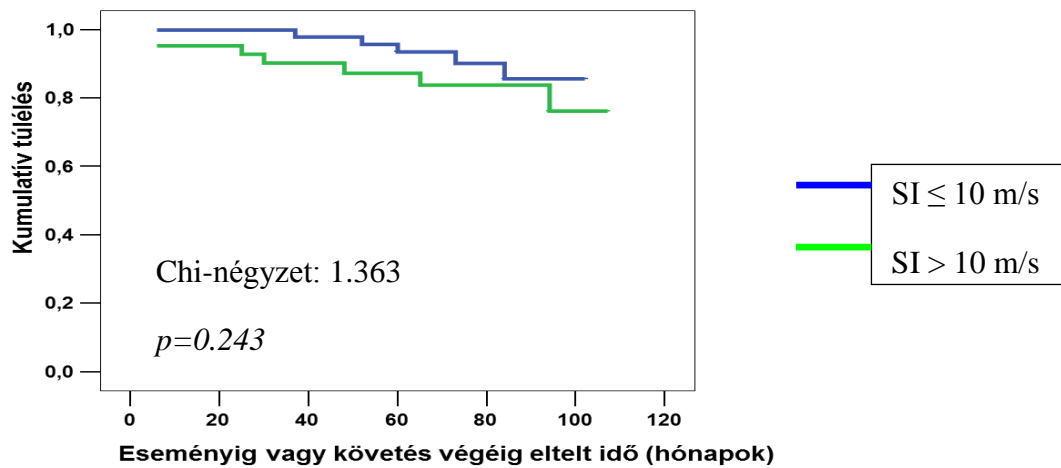


A végpontokat külön vizsgálva, a másodlagos végpontok tekintetében (kardiovaszkuláris illetve renális) csak a vesevégpont (Chi-négyzet:4.788;  $p=0.029$ ) – esetén találtunk szignifikáns különbséget (7. ábra), a kardiovaszkuláris végpont esetén a különbség nem volt szignifikáns (Chi-négyzet:1.363;  $p=0.243$ ) (8. ábra).

**7. ábra: Másodlagos végpont: végstádiumú veseelégtelenség vagy vesepótló kezelés  
Kaplan-Meier görbéi a stiffness index alapján**



**8. ábra: Másodlagos végpont: kardiovaszkuláris események és bármilyen eredetű halál  
Kaplan-Meier görbéi a stiffness index alapján**



A végpontok előfordulását az egyes csoportokban a 3. táblázat mutatja.



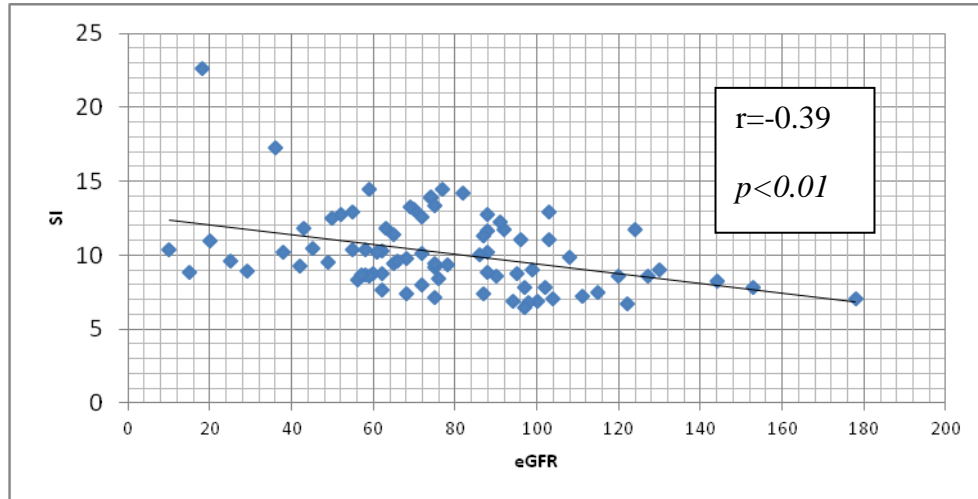
### 3. táblázat: Végpontok előfordulása IgAN betegeknél

összes beteg (IgAN)	betegszám (n) 103	Primer, kombinált végpont	Vesevégpont	Kardiovaszkuláris végpont
SI $\leq$ 10 m/s	60	9 (15)	5 (8)	4 (7)
SI $>$ 10 m/s	43	20 (46)	13 (30)	7 (16)
összes esemény (n,%)		29 (28)	18 (17)	11 (11)

ROC-analízis alapján 9.58 m/s volt az az SI határérték, amely a legjobban elkülönítette a két csoportot a kimenetelre vonatkozóan.

Jelen vizsgálatunkban szignifikáns negatív korrelációt találtunk a stiffness index és a eGFR között ( $r = -0.39$ ;  $p < 0.01$ ). (9. ábra)

### 9. ábra: A stiffness index és a vesefunkció összefüggése



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 változóknak a kiindulási vesefunkció, a szénhidrát-anyagszervezés és az SI bizonyult (4. táblázat).

**4. táblázat: Az elsődleges kombinált (kardiovaszkuláris és renális) végpontokkal összefüggő változók**

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, \*\* p<0.05, \*\*\* p<0.05

**4.1.1.4 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 így 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<sub>DVP</sub> mást mér, mégis szignifikáns korrelációt találtak az SI<sub>DVP</sub> és a PWV között egészséges személyekben, végstádiumú vesebetegekben és koszorúér-betegség esetén [71-73]. Az SI<sub>DVP</sub> noninvazív módon képes meghatározni az artériás érfalmerevséget, amit sikeresen teszteltek hipertóniás, diabeteses és gyermek pácienseken [74-76]. Az SI<sub>DVP</sub> segítségünkre lehet a rizikóbecslés során hipertóniás, egészséges és különböző CV rizikó faktorokkal bíró egyének esetén [77-80] és ráadásul egyes szerzők szerint a „vaszkuláris öregedés” markerének is tekinthető [81].

Munkacsoportunk korábbi keresztmetszeti jellegű vizsgálatai igazolták, hogy homogén vesebeteg csoportban, IgAN-ban a vesefunkció beszűkülésével már CKD-3 stádiumban fokozódik a stiffness [66]. Ugyanakkor az IgAN-t a ADPKD-vel összehasonlítva arra a megállapításra jutottunk, hogy a vesebetegség oka is befolyásolhatja a stiffnesst: ADPKD-ban az artériás érfalmerevség hamarabb jelentkezik, és a progressziója is gyorsabb, mint a hasonló vesefunkciójú IgAN-ás betegekben [66]. Mindemellett, egy inverz korrelációt találtunk az SI és az eGFR között az összes IgAN vesebeteg esetén.

Jelen követéses vizsgálatunkban az Európai Kardiológus és Hipertónia Társaság (ESC/ESH) szakmai ajánlása szerint a 10 m/s-os pulzushullám terjedési sebesség értéket választottuk cut-off pontként, amely több, nagy betegszámú, multicentrikus vizsgálat eredményei alapján került meghatározásra [70]. Ugyanakkor kisebb esetszámon, ujjpletizomográfal végzett vizsgálatunk során a ROC-analízis ehhez nagyon hasonló eredményt adott, mivel a 9.58 m/s érték adódott cut-off pontnak.

Kutatásunkban azt találtuk, hogy IgAN betegekben 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 vizsgálatainak eredményeit, ti. IgAN-ban már korai stádiumban fellépő fokozott artériás érfalmerevséget találtunk nem vesebeteg csoporthoz hasonlítva [66].

Krónikus vesebetegségben az artériás érfalmerevség kardiovaszkuláris kimenetelre vonatkozó prognosztikai jelentőségét epidemiológiai hosszmetzeti vizsgálatokban először végstádiumú vesebetegekben igazolták [67]. Korábbi tanulmányokból ismert, hogy krónikus veseelégtelenségben a kardiovaszkuláris mortalitás sokszorosán felülmúlja az átlagpopulációét, illetve hogy az érfalmerevség független prediktora az össz- és kardiovaszkuláris mortalitásnak hipertóniás és krónikus veseelégtelen betegekben [65, 82]. Szoros összefüggés mutatható ki urémiás betegekben a centrális PWV valamint a kardiovaszkuláris és összmortalitás között egyaránt [82]. Blacher és mtsai vizsgálatainak során minden 1 m/s PWV emelkedés 14 %-os kardiovaszkuláris és összmortalitással járt a populációban [60]. Jelen vizsgálatunkban hasonló eredményt észleltünk, mert az érfalmerevség fokozódása, a stiffness index 1 m/s-os emelkedése az összesített végpont bekövetkezésének valószínűségét 17 %-kal növelte.

A krónikus vesebetegségben jelentkező korai RAAS aktivitás fokozódás és a hipertónia is befolyásolhatta a vaszkuláris események előfordulását CKD-ban szenvedő betegekben [83]. Néhány kutató azt gondolja, hogy a RAAS nagyon fontos szerepet játszik az artériás stiffness kialakulásában vesebetegség esetén [82]. Az ACEI vagy ARB kezelés szignifikánsan javította a stiffness paramétereket az átlag populációban, hipertóniás, valamint veseelégtelen dializált betegekben Gusbeth-Tatomir és mtsai vizsgálata alapján [65]. A hipertónia igen gyakori IgA nefropátiában [83]. Azonban nincs adat arról, hogy az ACEI és/vagy ARB kezelésnek van-e stiffness csökkentő hatása IgAN-ás betegekben. Vizsgálatunkban a betegek több, mint 3/4-e részesült ACEI és /vagy ARB terápiában. A RAAS gátló gyógyszerek kedvező hatásai CKD-ban jól ismert az irodalomból [84-86]. 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 csoportban előforduló gyakoribb hipertónia ellenére az aktuális vérnyomásértékben nem volt szignifikáns különbség. A kisebb esetszám illetve az intenzív vérnyomás csökkentés magyarázhatja, hogy a multivariánca analízis során a hipertónia nem mutatott kapcsolatot a vizsgált kardiovaszkuláris kombinált végpontokkal. A merevebb érfalú IgAN-ás betegek előbb lettek veseelégtelenek, előbb lettek veseelégtelenek és nem szignifikánsan, de több kardiovaszkuláris szövődmény fordult elő náluk, mint a kevésbé merev érrendszerű betegekben.

Wang és munkatársai [63] egy hasonló keresztmetszeti megfigyelést közöltek. 102 különböző etiológiájú vesebeteget vizsgálva azt találták, hogy az SI független kapcsolatban volt a vesefunkcióval. Ezt jelen vizsgálatunkban mi is megerősítettük (4. ábra), annak ellenére, hogy a Wang által végzett és a saját vizsgálatunkba bevont betegek etnikai összetétele és környezete is különbözött.

Az IgAN progressziójában fontos befolyásoló szerepe van a metabolikus paramétereknek, melyet saját korábbi vizsgálataink illetve mások is megerősítettek [87, 88]. 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 [89]. CKD-ban a metabolikus szindróma komponenseinek emelkedésével és a vesefunkció romlásával a szérum adiponektin szint emelkedik, amely további kedvezőtlen

hatást gyakorolhat az érfalmerevségre [90]. A jelen vizsgálatban a merevebb érfalú betegeknek több metabolikus eltérésük volt, amely eltérések szintén hozzájárulhattak ahhoz, hogy e csoport tagjai nagyobb számban érték el a primer végpontot. Mindezekből az következik, hogy az említett paraméterek mielőbb kezelendők és megerősíti a betegek komplex metabolikus rizikócsökkentésének fontosságát [91-92].

Az érfalmerevség további romlásának megelőzésére CKD-ban kevés lehetőségünk van. Az egyik tanács betegeinknek, hogy fokozzák a fizikai aktivitásukat, javítva a funkcionális kapacitást, amely szoros összefüggést mutatott az érfalmerevséggel [93].

A vaszkuláris funkcióra ható gyógyszeres terápia irodalma igen kiterjed, de figyelmet érdemel az átlagpopulációval szemben CKD-ban a kettős RAAS-gátlás artériás érfalmerevségre gyakorolt kedvező hatása [69], természetesen ennek megerősítésére további követéses vizsgálatok és speciálisan válogatott betegek szükségesek.

Eredményeink arra utalnak, hogy az alkalmazott ujjpletizmográfias módszer alkalmas lehet prognózis készítésére, továbbá, hogy IgAN-ban a fokozott érfalmerevség ( $SI > 10$  m/s) a többi rizikófaktortól független önálló prognosztikai tényező a major kardiovaszkuláris esemény és végstádiumú veseelégtelenség előfordulását illetően. Bármilyen eredetű vesebetegség esetén a magasabb SI rosszabb prognózist jelent [65].

A vizsgálat korlátai:

A fent részletezett eredmények arra utalnak, hogy az ujjpletizmográfia 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 pulzusingörbe detektálásának. Az eredmények értékelését az alacsony esetszám is gyengítheti. Elképzelhető, hogy a követési idő hossza sem volt elegendő a kardiovaszkuláris eseménykülönbség kialakulásának megítéléséhez.

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

### **4.1.2.1. Betegek és módszerek:**

Vizsgálatunkat 2007 áprilisa és 2008 decembere között indítottuk el a PTE KK II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrumban, 60 ADPKD-es betegnél. 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) mind kizárási kritériumok voltak. Az ESRD-t (CKD 5. stádium) elérő, a vesepótló kezelést elkezdő vagy a veseátültetésen átesett betegeket szintén kizártuk a vizsgálatból.

#### Klinikai értékelés

Az MDRD-képletet használtuk a vesefunkció meghatározására (becsült glomeruláris filtrációs ráta, eGFR, ml / perc / 1,73 m<sup>2</sup>). Az első ambuláns vizsgálat során a betegek klasszikus CV-kockázati tényezőit is felmértük, úgymint a magas vérnyomás, a szénhidrát-anyagcsere-rendellenességek (diabétes mellitusz, csökkent glükóz tolerancia és emelkedett éhomi vércukorszint), az elhízás, a lipid rendellenességek és a dohányzás. A metabolikus szindróma meghatározásához az Egészségügyi Világszervezet kritériumait használtuk. A betegeket rendszeresen, 3-6 hónapos időközönként (vagy gyakrabban, amikor szükséges volt) vizsgáltuk. A vizitek során a legutóbbi vizsgálat óta bekövetkezett minden nemkívánatos eseményre rákérdeztük és rögzítettünk, fizikai státuszt vettünk fel és részletes laboratóriumi vizsgálatokat végeztünk. A vérnyomás értékeket a 3 mérés átlagaként számítottuk 10 perces pihentetés után. Teljes körű CV vizsgálatokat (szívultrahang, terheléses EKG, szívkatéterezés stb.) végeztünk, amikor a beteg panasa alapján szükségesnek tartottuk. Minden beteg esetében két évente hasi ultrahang vizsgálatot készítettünk. A követés során 5 beteg nem jelent meg az ellenőrző vizsgálaton, ezért az ő adataikat nem elemeztük.

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.

A helyi etikai bizottság jóváhagyta a klinikai vizsgálati protokollt (3170/2008), és minden résztvevő írásos tájékoztatást kapott és beleegyezését adta a vizsgálatba.

Az érfalmerevség meghatározása

A Pulse Trace Systemet (Micro Medical Ltd., Rochester, UK) a pulzus hullámsebesség (PWV) mérésére használtuk, amint azt korábban leírtuk [66, 76]. Ez a módszer lehetővé teszi a DVP-ből levezethető SI-t, és amely  $SI_{DVP}$  -ként jelenik meg. A felvett pulzusgörbe-profil alapján a nagy artériák PWV-jét határozza meg [77, 78]. Az irodalmi adatok alapján az itt alkalmazott módszer jól korrelál más módszerekkel, például a centrális aorta PWV-vel [71]. A magasabb  $SI_{DVP}$  értékek emelkedett érrendszeri merevséget jeleznek [72, 94, 95].

A betegek rendszeres gyógyszeres kezelést kaptak. A résztvevőket arra kértük, hogy ne dohányozzanak, és ne fogyasszanak kávé a vizsgálat napján. Valamennyi résztvevőt 10 perc pihenés után fekvő helyzetben vizsgáltunk. Egy hullámot a DVP profil 30 másodperces átlagolásával kaptunk. A  $SI_{DVP}$  mérések pontosságának növelése érdekében öt mintát rögzítettünk, és a DVP felső és alsó értékeit töröltük. A fennmaradó három értéket átlagoltuk és további elemzéshez használtuk. Minden mérést a reggeli órákban 9 és 11 óra között végeztünk, hogy ezzel kiküszöböljük a cirkadián variabilitás zavaró hatásait. Az adatelemző személy nem volt tisztában a betegek klinikai adataival.

#### **4.1.2.2. Statisztikai elemzés**

Az összes érték kifejezése átlag $\pm$ SD formába 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 annak meghatározására, hogy az általunk használt vizsgálati módszer során mi az a stiffness index 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.

### 4.1.2.3. Eredmények

Ötvenöt ADPKD beteg (21 férfi, átlagéletkor  $45 \pm 12$  év) adatait elemeztük. A betegeket átlagosan  $63 \pm 32$  hónapig követtük. A betegek klinikai jellemzőit az 5. táblázatban foglaltuk össze. Az átlagos  $SI_{DVP}$  érték  $11.11 \pm 2.22$  m / s volt, és a betegeket ezen érték alapján 2 csoportra osztottuk. Az 5. táblázat a betegek klinikai adatait mutatja az  $SI_{DVP}$  érték alapján. A magasabb  $SI_{DVP}$ -s betegek ( $SI_{DVP} > 11$  m / s) szignifikánsan idősebbek voltak ( $p = 0,002$ ), és vesefunkciójuk szignifikánsan alacsonyabb ( $p = 0.013$ ).

Az elsődleges kombinált és másodlagos végpontok előfordulását az  $SI_{DVP}$ -értékek alapján a 6. táblázatban és az 10. A és B ábrán mutatjuk be.



**5. táblázat ADPKD-s betegek klinikai adatai**

	<b>ADPKD betegek (n=55)</b>	<b>SI ≤11 m/s (n=27)</b>	<b>SI &gt;11 m/s (n=28)</b>	<b>p érték</b>
Férfi/nő (n=)	21/34	8/19	13/15	0.103
Életkor (év)	45±12	41±10*	49±11*	0.002
Követési idő (hónap)	63±32	67±31	58±33	0.156
ADPKD fennállási ideje(év)	13.2 ± 9.2	12.8 ± 8.5	13.7 ± 9.7	0.364
eGFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	72 ± 36	82 ± 37**	61 ± 31**	0.013
Stiffness index (m/s)	11.11 ± 2.22	9.44 ± 1.41***	12.71 ± 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

SI ≤11 m/s vs. SI >11 m/s

\* p<0.05, \*\* p<0.05, \*\*\* p<0.05

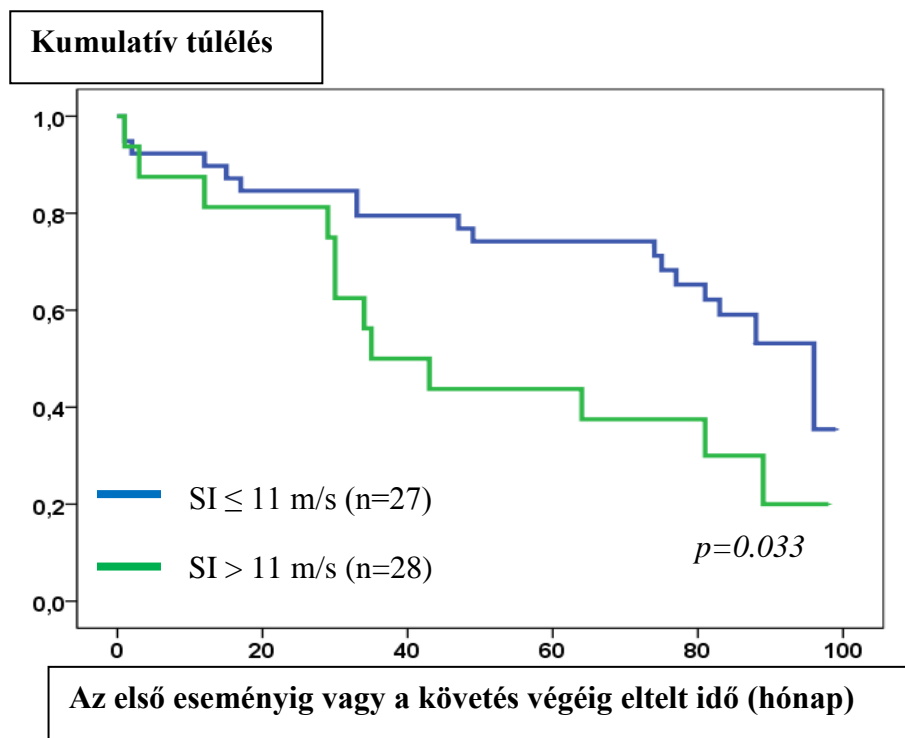
**6. táblázat. A vizsgált ADPKD betegek bekövetkezett eseményei**

	<b>Betegszám (n)</b>	<b>Primer kombinált végpont (renális és kardiovaszkuláris)</b>	<b>Renális végpont</b>	<b>Kardiovaszkuláris végpont</b>
SI ≤ 11 m/s	27	12	9	3
SI > 11 m/s	28	18	12	6
összes esemény (n / %)		29 (52.7)	21 (38.2)	9 (16.3)

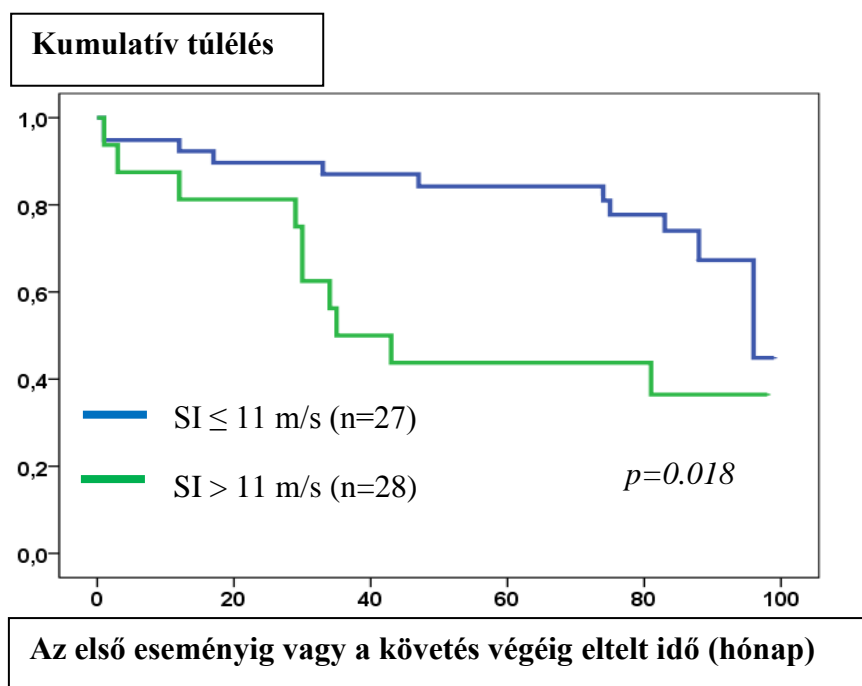
A kombinált primer végpont (CV és vese) valószínűsége szignifikánsan magasabb volt a merevebb érfalú csoportban, ( $SI_{DVP} > 11 \text{ m / s}$ ) a rugalmasabb artériájúakhoz képest ( $SI_{DVP} \leq 11 \text{ m / s}$ ), (Chi-négyzet: 4.571,  $p = 0.033$ ) (10. A ábra). A CV végpont esetében nem volt szignifikáns különbség a csoportok között (Chi-négyzet: 0.004,  $p = 0.952$ ) (az adatok nem láthatók). Ezzel szemben a vese-végpont bekövetkezésének valószínűsége szignifikánsan magasabb volt az arteriális merevség növekedésével (Chi-négyzet: 5.591,  $p = 0.018$ ) (10. B ábra).

ROC analízist végeztünk, azon SI érték meghatározására, amely a legmegfelelőbb módon választja el a két csoportot bármelyik eredményre vonatkozóan, ez az  $SI_{DVP}$  érték 10,66 m / s volt.

10. A ábra: A betegek kumulatív túlélése a két ADPKD csoportot összehasonlítva a kombinált (kardiovaszkuláris és renális) végpont tekintetében 11 m/s-os cut-off értéknél



10. B ábra: A betegek kumulatív túlélése a két ADPKD csoportot összehasonlítva a vesevégpont tekintetében 11 m/s-os cut-off értéknél



A Cox-regressziós modell azt mutatta, hogy az SI minden 1 m/s-os növekedése 18.7% -kal növelte a kumulatív végpont valószínűségét, Odds ratio (OR): 1.187 (CI: 1.001-1.408);  $p = 0.048$ .

Többváltozós elemzést használtunk azon tényezők feltárására, amelyek előre jelezhetik 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 (7. táblázat,  $p < 0.001$ ).

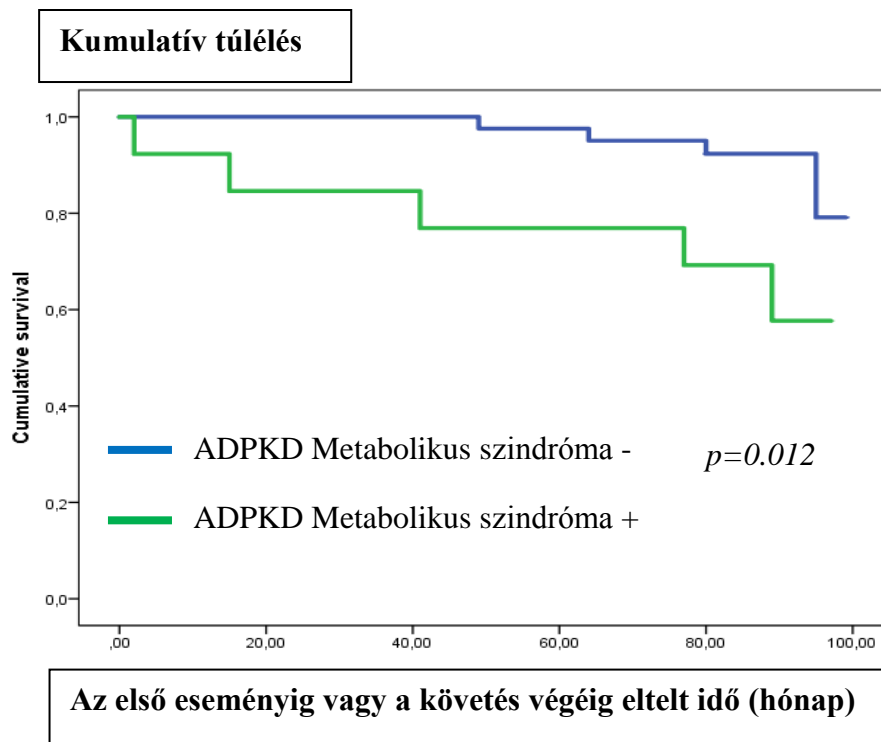
**7. táblázat: Az egyes paraméterek prognosztikai szerepe a kombinált végpont kialakulásában ADPKD esetén**

	<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

\* $p < 0.05$

A metabolikus szindrómában szenvedő betegek csoportjában szignifikánsan több CV-esemény volt, mint a nem metabolikus szindrómás betegek csoportjában (Chi-square: 6.246,  $p = 0.012$ ) (11. ábra). A metabolikus szindrómás betegek  $SI_{bvp}$  -je szignifikánsan magasabb volt, mint a nem metabolikus szindrómás betegeké ( $12.1 \pm 2.3$  m / s vs.  $10.8 \pm 2.1$  m / s,  $p = 0.036$ ).

**11. ábra: Szekunder kardiovaszkuláris végpontok ADPKD-s betegeknél metabolikus szindróma megléte versus hiánya esetén**



A Cox-regressziós analízis azt mutatta, hogy a metabolikus szindróma megléte csak a CV végpontok esetén volt független prediktor ( $p = 0.022$ ), de a kombinált primer és másodlagos vese-végpontok esetében nem (8. táblázat).

**8. táblázat: A metabolikus szindróma prognosztikai szerepe az elsődleges és másodlagos végpontok tekintetében policisztás vesebetegség esetén (Cox regressziós analízis)**

	Hazard Ratio	95% CI	Coeff.	S.E.	Z-statistic	p value
Primer, kombinált (CV és renális) 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

\* $p < 0.05$

#### 4.1.2.4 Megbeszélés

Vizsgálatunkban azt találtuk, hogy az emelkedett artériás érfalmerevség önálló prognosztikai tényező ADPKD-s betegek kombinált szív- 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-ben. CKD-ban az artériás érfalmerevség fokozódik. Több évvel ezelőtt igazolták, hogy az ESRD-ben az artériás érfalmerevség jelentősen megnövekedett [30, 54, 55, 57, 58, 81]. A legújabb adatok azt mutatták, hogy az artériák merevsége megnő CKD-ban, már enyhe-közepes vesefunkció csökkenés vagy mikroalbuminuria esetén [61-63, 96].

ADPKD-ban szenvedő betegek vaszkuláris diszfunkcióját, mint a megnövekedett artériás érfalmerevséget már nagyon korai stádiumban a normál vesefunkciójú ADPKD betegeknél is megfigyelték [97, 98]. Korábbi keresztmetszeti vizsgálatunk azt mutatta, hogy IgA nefropátiában a vesefunkció romlásával az artériás érfalmerevség nő [66]. Ezenkívül az IgAN-betegek ADPKD-beteggel történő összehasonlításával arra a következtetésre jutottunk, hogy a CKD etiológiája szintén befolyásolhatja az artériás érfalmerevség mértékét; az artériás érfalmerevség korábban alakul ki és a progresszió gyorsabb ADPKD-ban, mint a hasonló vesefunkciójú IgAN-s betegeknél [66].

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 kaskád mechanizmusokat indíthat be, amely nitrogén-monoxid (NO) termelés csökkenéséhez, endothel diszfunkcióhoz vezethet [99, 100]. A cilium-genezis károsodása útján a sejt-differenciálódás zavara, ezáltal a kötőszövet átépülésével vaszkuláris remodelling jöhet létre, amelynek megjelenése lehet a fokozottabb érfalmerevség [100]. Ezt támasztja alá az is, hogy PKD-ban az NO plazma koncentrációja alacsonyabb [101-103].

Egy másik hipotézis szerint az ADPKD-ban jelentkező érrendszeri szövödmények oka önmagában a policisztás vesével magyarázható. Röviden, a nefronok strukturális károsodását okozó, megnagyobbodott vese és a normál vese-struktúra torzulása az intrarenális iszkémiához vezet, amely aktiválja a RAAS rendszert, amely fontos szerepet játszik a szív-érrendszer remodellingjében. A RAAS aktiválása nagyon korán fordul elő ADPKD-ban

szenvedő betegeknél, mind felnőtteknél, mind gyermekeknél, amely fontos elváltozás a magas vérnyomás és a veseelégtelenség megelőzésében [104-106]. ADPKD-betegek eltávolított veséiben megfigyelhető volt a renintermelő sejtek hiperplázia a juxtaglomeruláris apparátusban, jelezve a RAAS-aktivitás [109] fokozódását.

Kocigit és mtsai normotenzív ADPKD-s betegeknél írták le a korai artériás érfalmerevség és a gyulladáshoz kapcsolódó 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 nekrozis faktor- alfa (TNF- $\alpha$ ) és a C-reaktív protein (CRP) szint. Mindez feltételezi egy szisztémás, szubklinikus gyulladáshoz kapcsolódó mechanizmus talaján kialakult ateroszklerotikus folyamat meglétét, amely szerepet játszhat a korai stiffness emelkedésben [107].

A vese- és CV-események és a megnövekedett érfalmerevség. Epidemiológiai longitudinális vizsgálatok egyértelműen kimutatták, hogy az artériás érfalmerevség önálló prediktív tényező a CV-kimenetelre vonatkozóan különböző populációkban [50-53]. Blancher és munkatársai azt találták, hogy a PWV minden 1 m / s emelkedésével a CV és a teljes mortalitás 14% -kal nőtt az ESRD-ben [59]. 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 [108].

Mao és mtsai. metabolikus rendellenességek széles skáláját mutatták ki ADPKD klinikai spektrumának részeként [109].

Tanulmányaiban [110, 111] Ecker felhívja a figyelmet a CV-szövődmények korai előfordulására ADPKD-ban, és javasolja a multifaktoriális kockázatcsökkentést (magas vérnyomás, elhízás, diszlipidémia és dohányzás), különösen a magas vérnyomás korai kimutatását az érrendszeri szövődmények megelőzésére, és az angiotenzin konvertáló enzim inhibitor (ACEI) kezelés alkalmazását a CV események [83, 104, 110, 111] csökkentésére. Vizsgálatunkban az ADPKD-betegek 84% -nál az ACEI vagy az angiotenzin receptor blokkoló ágens (ARB) terápiája volt a magas vérnyomás miatt, ami pozitívan befolyásolhatja a betegek  $SI_{DVP}$  és CV kimenetelét [112].

Az artériás érfalmerevség több módszerrel mérhető [113]. A követéses vizsgálatban az ujjlpletizmográfus módszert alkalmaztuk 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, magas vérnyomásban, cukorbetegségben, koszorúér-betegségben és ESRD-ben [76, 114]. Ezen kívül az  $SI_{DVP}$  segítette a hipertóniás és kis CV kockázatú betegekben a kockázat becslésében [77, 78]. A módszert nem alkalmazták ADPKD betegek érfalmerevség mérésére vonatkozó korábbi [66] és jelenlegi tanulmányaink előtt.

#### A vizsgálat korlátai

A fent részletezett eredmények bár arra utalnak, hogy az ujjpletizmográffal végzett stiffness meghatározás prognosztikai jelentőséggel 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 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 eredetű a célszervkárosodás mértékét is jelentősen befolyásolhatja.



## **4.2. Krónikus veseelégtelenségben szenvedő hemodializált betegekben az oszteokalcin, az oszteoprotegerin és az oszteopontin hatása az artériás érfalmerevségre**

### **4.2.1. Betegek és módszerek**

#### Betegek

A keresztmetszeti vizsgálatba 68 (33 férfi, 35 nő) krónikusan hemodializált (HD) beteget vontunk be, akik a pécsi Fresenius Medical Care dialízis központban kezelt, stabil klinikai állapotú betegek voltak. Az alsó végtag-amputált, vagy bármely akut fertőzéssel, malignitással, akut miokardiális infarktussal, tüdőödémával vagy hemodinamikai instabilitással bíró betegeket kizártuk a vizsgálatból.

Az ESRD-re vezető okok az alábbi betegségek voltak: diabéteszes nefropátia (26%), jóindulatú nefroszklerózis (23%), krónikus glomerulonefritisz (15%), policisztás vesebetegség (13%), krónikus intersticiális nefritis (10%), renovaszkuláris betegség (1%) és egyéb / ismeretlen okok (12%). A legtöbb beteg (66/68) vérnyomáscsökkentő kezelést kapott. A betegeknél hetente 3 alkalommal végeztek hemodialízist, mindegyiküknél 4 óras időtartamban. On-line hemodiafiltrációt végeztünk Fresenius 5008 B berendezéssel Helixone/Fresenius poliszulfon, High flux dializáló membránokkal. A testtömegindexet (BMI) kiszámítottuk.

35 kardiovaszkuláris, anyagcsere- és vesebetegséggel nem rendelkező egészségügyi dolgozó szolgált kontrollként a szív- érrendszeri és biokémiai paraméterek elemzésére.

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

A vérnyomást kalibrált, automata eszközökkel mértük, megfelelő mandzsetta méretekkel. Az itt bemutatott eredmények a predialízis értékek. A pulzusnyomást és az átlagos artériás nyomást számoltuk.

A karotisz-femorális PWV-t és az augmentációs indexet (AIx) applanációs tonometriával (SphygmoCor 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 (karotisz-femorális szegmens) végeztük. Minden rögzített érték megfelelt a gyártó által a szoftvercsomagba beépített minőségellenőrzési szabványoknak.

## 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 BioVendor 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%.

### 4.2.2. 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 ferdek helyesbítésére eloszlás. A folyamatos változók közötti összefüggéseket a 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.

## Etikai megfontolások

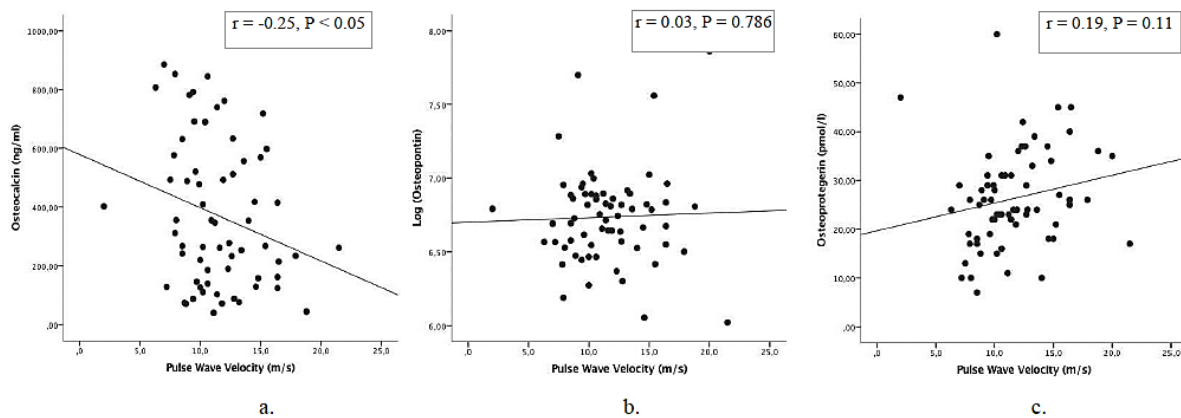
A kutatást a Regionális Etikai Bizottság jóváhagyta. A vizsgálat megfelel a Orvosi Világszervezet Helsinki Nyilatkozatában foglalt elveknek. Minden résztvevő tájékoztatást követően írásos beleegyezést adta a vizsgálatba.

### 4.2.3. Eredmények

A PWV és az AIx szignifikánsan emelkedett volt hemodializált betegeinknél szemben, a kardiovaszkuláris, vese- és anyagcsere-betegségben nem szenvedő felnőttekkel (9. táblázat). Az OC, OPG és OP fehérjék szérumszintjei, többszörösen emelkedettek voltak az urémiás betegeknél, mint kontrollokban.

A VS markereknek a klinikai és laboratóriumi paraméterekkel való összefüggéseinek feltárására szolgáló egyváltozós lineáris regressziós analízis szerint, a PWV pozitívan korrelált a korrallal ( $r = 0,411$ ,  $p < 0,001$ ), míg a szérum 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 negatívan (12. ábra).

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



Az AIx-t szorosan 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 ( $r = -0.321$ ,  $p < 0.008$ ) (10. táblázat). A PWV és az AIx függetlenek voltak a többi vizsgált változótól.

A csont fehérjék közül az OC pozitív korrelációt mutatott a szérum 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 ( $r = -0.247$ ,  $p < 0.049$ ). Az OPG pozitív összefüggést mutatott a korrallal ( $r = 0.652$ ,  $p < 0.001$ ) és negatívat a BMI-vel ( $r = -0.313$ ,  $p < 0.011$ ), a testtömeggel ( $r = -0.371$ ,  $p < 0.002$ ) és magassággal ( $r = -0.261$ ,  $p < 0.03$ ) (10. táblázat). Fontos, hogy nem volt szignifikáns korreláció az OP és a klinikai / laboratóriumi paraméterek között, amelyeket rutinszerűen mérünk urémiában. Feltételezhető, hogy az OC ( $r = 0.282$ ,  $p < 0.024$ ) és az OPG ( $r = 0.256$ ,  $p < 0.040$ ) összefüggésbe hozható (10. táblázat), ami azt sugallja, hogy ezek a különféle csont specifikus fehérjék kölcsönhatásba léphetnek az urémiás betegeknél.

Többszörös lineáris regressziós modelleket alkalmaztunk olyan független változók keresésére, amelyek klinikai környezetünkben jelentős hatást gyakorolnak a csontokkal összefüggő fehérjékre. Az OC varianciáját a PWV ( $\beta = -0.25$ ,  $p < 0.029$ ), a BMI ( $\beta = -0.26$ ,  $p < 0.026$ ), a szisztolés vérnyomás ( $\beta = 0.37$ ,  $p < 0.001$ ) és a hsCRP ( $\beta = 0.23$ ,  $p < 0.049$ ) befolyásolta szignifikánsan. Az OPG-t függő változóként választva korrelációt találtunk az életkor ( $\beta = 0.69$ ,  $p < 0.001$ ) és a BMI-vel ( $\beta = -0.31$ ,  $p < 0.001$ ). Amikor az OP-t választottunk

függő változónak, az LDL-koleszterin volt az egyetlen fontos tényező, ami összefüggést mutatott OP-vel ( $\beta = 0.25$ ,  $p < 0.044$ ) (11. táblázat).

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

## 9. táblázat: Klinikai adatok

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 (Hgmm)	121.2±21.7	124.1±24.2	Total koleszterin (mmol/l)	4.64±1.1	4.89±1.6
DBP (Hgmm)	79.4±8.8	81.8±9.4	LDL koleszterin (mmol/l)	3.0±0.9	2.68±1.1
Pulzusnyomás (Hgmm)	50.2±15.9	49.6±17.2	HDL koleszterin (mmol/l)	1.22±0.46	1.28±0.38
MAP (Hgmm)	91.8±12.4	90.1±14.6	Triglicerid (mmol/l)	1.51±1.24	1.42±1.28
AIx	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 (Hgmm)	13.8±7.3	12.7±8.4	Kalcium (mmol/l)	2.2±0.2	2.3±0.3
Centrális SBP (Hgmm)	117.3±20.2	121.1±21.4	Foszfor (mmol/l)	1.6±0.4	1.1±0.2*
Centrális DBP (Hgmm)	79.2±9.3	82.1±10.2	Alkalikus fosfatáz (IU/l)	114.0±43.1	96.6±18.9
Centrális pulzusnyomás (Hgmm)	41.5±13.9	40.1±14.8	iPTH (pmol/l)	58.6±23.9	2.2±1.8*
			Vitamin D3 (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*
			Oszteopontin(ng/ml)	848.9 (697.5; 979.5)	216.7 (27.7-468.2)*
			Oszteoprotegerin (pmol/l)	26.2±9.9	5.2±1.3*

SBP, szisztolés vérnyomás; DBP, diasztolés vérnyomás; MAP, átlagos arteriás középnyomás; AIx, 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.

**10. táblázat: Statisztikailag szignifikáns korrelációk univariancia analízis esetén**

<u>Stiffness paraméterek</u>			<u>Csont specifikus fehérjék</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 kalium	-0.307	<0.011	OC-iPTH	0.512 <0.001
PWV-OC	-0.247	<0.049	OC-centralis SBP	0.348 <0.005
AIx-centralis PP	0.405	<0.001	OC- HD időtartam	0.255 <0.042
AIx-augmentációs nyomás	0.800	<0.001	OC-PWV	-0.247 <0.049
AIx-SBP	0.316	<0.001	OPG-életkor	0.652 <0.001
AIx-testsúly	-0.277	<0.022	OPG-BMI	-0.313 <0.011
AIx-testmagasság	-0.254	<0.036	OPG-testsúly	-0.371 <0.002
AIx-pulzus szám	-0.436	<0.001	OPG-testmagasság	-0.261 <0.034
AIx-karbamid nitrogén	-0.321	<0.008	OP-OC	0.282 <0.024
			OP-OPG	0.256 <0.040

Statisztikailag szignifikáns összefüggések univariancia linearis regressziós analysisseel. PWV, carotis-femoralis pulzus hullám terjedési sebesség; BUN, karbamid nitrogén; OC, oszteokalcin; OP, oszteopontin; AIx, augmentációs index; PP, pulzus nyomás; SBP, systoles vérnyomás; HD, hemodialízis; OPG, oszteoprotegerin; BMI, body mass index, p<0.05

**11. táblázat: Statisztikailag szignifikáns korrelációk multivariancia linearis regressziós analízissel vizsgálva**

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; %: relative contribution to the variance, respectively; PWV, pulzus hullám terjedési sebesség; SBP, szisztolés vérnyomás; BMI, body mass index; CRP, C-reactive protein; LDL koleszterin low-density lipoprotein koleszterin.  $p < 0.05$

#### 4.2.4. Megbeszélés

Vizsgálatunk kimutatta, hogy krónikus HD kezelésben részesülő betegek esetén a PWV, mint a VS paramétere szignifikánsan emelkedett volt, valamint az OC, OPG, OP szérumszintje is többszörös emelkedést mutattak. Mivel ezen fehérjékről ismert, hogy szerepet játszanak a VC kialakulásában, a PWV-vel való összefüggésüket tanulmányoztuk, azt találtuk, hogy csak az OC korrelált a PWV-vel.

Váratlanul, paradox módon javult a VC közvetett mérésére szolgáló PWV, amikor az anyagcsere-termékek (kreatinin, karbamid nitrogén, foszfát, kálium és iPTH) függvényében elemeztük. Ennek a megfigyelésnek nincs nyilvánvaló magyarázata, azonban nem valószínű, hogy ezek az anyagok vaszkuláris védő hatást nyújtanak, inkább azt feltételezhetjük, hogy a szubklinikus gyulladás és az oxidatív stressz meghaladja a többi tényezőt és/vagy függetlenül érrendszeri megbetegedésekhez vezethet [115]. Ebben a tekintetben figyelembe kell venni, hogy mind a gyulladás, mind az oxidatív stressz fokozott a CRF-ben szenvedő betegeknél és kulcsszerepet játszanak a VC kialakulásában [2, 13, 49, 54, 58]. Mindezeket tovább rontja a HD kezelés és az öregedés [13, 20, 116, 117]. Vizsgálatunk megerősítette az életkor, mint befolyásoló paraméter fontosságát, ahogy az a korábbi irodalmi adatokból már ismert volt, vizsgálatunkban mi is szoros összefüggést találtunk a PWV és az életkor között, amely a releváns zavaró tényezők korrigálása után is megmaradt.

#### Oszteokalcin (OC)

Az OC, a csont  $\gamma$ -karboxil-glutamát fehérje (BGLAP) génje, egy nem kollagénes mátrix fehérje, amelyet főleg csontképző oszteoblasztok expresszálnak. 45-50 aminosav-maradékot tartalmaz, amelyeket K-vitamin-függő  $\gamma$ -karboxilezés után transzláció útján képződik. A karboxilezés mértékétől függően számos izoformája létezik és kerül a keringésbe, amelyek különböző biológiai aktivitást mutatnak, beleértve a VC és ateroszklerózis szabályozását, valamint az inzulinszekréció és az inzulinérzékenység modulációját. Fontos megjegyezni, hogy az OC-t a meszes ateroszklerotikus elváltozás is expresszálja, így módosítani tudja ezt a folyamatot is [17, 118-120].

Károsodott veseműködésű betegeknél a plazma OC-szint jelentősen emelkedett a csontbontás növekedése és a csökkent renális kiválasztódás miatt [121, 122]. 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 [17, 123, 124]. Összhangban más szerzők megállapításaival mi is egy inverz összefüggést tapasztaltunk



a reguláris HD kezelt betegeknél a szív-érrendszeri események markere és a plazma OC-szint között [121, 125, 126]. A nagy betegszámú, prospektív, keresztmetszeti vizsgálatok azt mutatták, hogy az OC U-alakú összefüggést mutat a halálos kimenetelű kardiovaszkuláris eseményekkel [127, 128]. Egy nemrégiben készült tanulmányban meggyőző bizonyítékok derültek ki arról, hogy a 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 egyensúly eltolódása az endothel károsodás és a helyreállítás folyamatában hozzájárulhat a VC-hez, az OC-pozitív endothel progenitor sejtek számának növelésével [129].

### Oszteoprotegerin (OPG)

Az OPG a TNF receptor szupercsalád tagja és két ligandumhoz kötődik: a RANKL (a nukleáris faktor  $\kappa\beta$  ligandum receptor aktivátor), az oszteoklaszt differenciálódáshoz, aktiváláshoz és túléléshez szükséges citokin, valamint a TRAIL (TNF-hez kapcsolódó apoptózis-indukáló ligandum) amely részt vesz az immun surveillance-ben. „Csali” receptorként működik, blokkolja a RANK / RANKL hatását a csontreszorpcióra és megakadályozza a TRAIL-indukálta apoptózist [130-133]. Az OPG számos szövetben expresszálódik, beleértve az érrendszeri endotéliumot és a VSMC-eket, a pro-inflammatorikus citokinek (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) útján az aktivált endotélsejtek a termelődését elősegítik [134]. Az OPG-gén célzott deléciója nemcsak oszteoporózisban, hanem VC-ben és az érfalon belüli multinukleáris oszteoklast-szerű sejtek előfordulásában is megmutatkozott [135]. Ennek megfelelően az OPG kettős védő szerepet tölt be; elősegíti a vázizmok mineralizációját és gátolja az erekben történő mineralizációt [134].

Korábbi vizsgálatok kardiovaszkuláris és/vagy krónikus vesebetegségben szenvedő betegeknél emelkedett keringő OPG-szinteket írtak le és megállapították, hogy független kapcsolatban van az ösztromortalitással és az ateroszklerózissal [15, 16]. Hasonló eredményeket tettek közzé rendszeresen HD kezelt végstádiumú vesebetegek [135, 136] és vesetranszplantáción átesett krónikus veseelégtelen betegek esetén [137]. Más 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. A VC gátlásához foszforilált OPG szükséges, lehetséges, hogy az általunk alternatív módon mért OPG alul-foszforilált volt vagy azt feltételezhetjük, hogy az életkor és a BMI elfedheti az OPG hatásait [138]. 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 [138].

#### Oszteopontin (OP)

Az OP egy csont specifikus szialoprotein, amely három összekapcsolási variánssal és számos poszttranszlációs módosulási lehetőséggel rendelkezik. A mineralizált csontmátrixban és különböző sejtekben expresszálódik úgy, mint a makrofágok, valamint az érrendszeri endothel-, simaizom- és hámsejtek. Különböző bioaktivitású OP-formák létrehozása miatt az OP egy multifunkcionális fehérje, amely szabályozza a csontmodulációt, gátolja az ektópiás meszesedést és részt vesz a gyulladásban, a fibrózisban ill. a sejtek túlélésében. Kimutatták, hogy kulcsfontosságú szerepet játszik az ateroszklerotikus vaszkulopátiában gyulladás kiváltásával és a VC gátlásával [18]. Klinikai bizonyítékok vannak arra vonatkozóan, hogy az OP a koronária-ateroszklerózis kiterjedésével és súlyosságával, valamint az iszkémiás szívbetegségben szenvedő betegek kedvezőtlen kimenetelével van kapcsolatban. Ezenkívül az OP plazmaszintje pozitív korrelációt mutatott a VS-vel koszorúér-betegségben szenvedő betegeknél, de fiatal ateroszklerózis klinikai tünetei vagy kockázati tényezői nélküli betegekben nem korrelált [139, 140]. Érdekes módon az OP szinteket csökkenteni lehet a statin és az angiotenzin II receptor blokkoló kezeléssel [141].

Krónikus vesebetegségben szenvedő betegeknél emelkedett keringő OP szintet írtak le, de rendszeresen HD kezelt betegek kis csoportjától eltekintve független kapcsolata nem volt kimutatható az OP szint és a VC között [142, 143]. Kísérleti körülmények között létrehozott urémia esetén a plazma OP szint emelkedett volt és pozitív összefüggést mutatott aorta ateroszklerózissal [144]. 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 veseelégtelen betegekben végzett vizsgálataink további bizonyítékot szolgáltatnak arra vonatkozóan, hogy a PWV szignifikánsan magasabb volt ezekben a betegekben, valamint az OC, OPG, OP szérumszintjei szignifikánsan magasabbak voltak a kontrollnál. A PWV csak az OC-vel és az életkorral mutatott szignifikáns korrelációt, 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 korlátai

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. Követéses tanulmányok végzése szükséges, beleértve a különböző etiológiájú és gyógyszeres, valamint a klinikai és a biokémiai paraméterek hatásának részletes elemzését végstádiumú veseelégtelen, HD kezelt betegekben a végleges következtetés levonásához.

## 5. Összefoglalás

Az artériás érfalmerevség több módszerrel mérhető. Első két vizsgálatunkban a Pulse Trace Systemet használtuk  $SI_{DVP}$  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, magas vérnyomásban, cukorbetegségben, koszorúér-betegségben és ESRD-ben. Ezenkívül az  $SI_{DVP}$  segítette a hipertóniás és látszólag egészséges betegek kockázat becslésében a különböző CV rizikófaktorokkal rendelkező egyéneknél. Azonban korábban a módszert nem alkalmazták sem IgAN, sem ADPKD betegek érfalmerevség mérésére vonatkozó korábbi és jelenlegi tanulmányaink előtt.

Eredményeink azt mutatják, hogy az alkalmazott ujjpletizmográfias módszer alkalmas prognózis készítésére, 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. Bármilyen eredetű vesebetegség esetén a magasabb SI rosszabb prognózist jelent. 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 küldenünk, illetve maximális vesevédő kezelésben kell részesítenünk.

A HD-kezelésben részesülő végstádiumú veseelégtelen betegeken végzett vizsgálatunk 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. A PWV csak az OC-vel és a kórral 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.

## **5.1. A dolgozat főbb megállapításai**

1. IgA-nefropátiában és policisztás vesebetegség 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. Policisztás vesebetegség és IgA nefropátia 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 mutatnak 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.

## 5.2. Konklúzió

Vizsgálataink során igazoltuk, hogy a Pulse Trace rendszer segítségével mért stiffness index krónikus vesebetegség esetén hasznos paraméter lehet a vesebetegség, sőt a kardiovaszkuláris betegség előrejelzésében.

A csont specifikus fehérjék vizsgálata szintén fontos paraméter lehet krónikus vesebetegség 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 létjogosultsága van a mindennapi klinikai gyakorlatban krónikus vesebetegség miatt kezelt pácienseinknél, hiszen amellett, hogy segíthet azonosítani a magasabb CV rizikójú betegeket a prognózisról is nyújthat információt és segítségünkre lehet egy egyénre szabott terápiás stratégia meghatározásában.

Mindezek alapján fontosnak tartjuk krónikus vesebetegségben a kardiovaszkuláris rizikófaktorok, valamint a kialakult szív- és érrendszeri betegségek korai felmérését és kezelését, mely egyben egy általános vesevédő stratégia részét is képezi.

## 6. 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 noninvazív 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 Tibornak, 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 hátteret.

## 7. Irodalomjegyzék

- 1 Chen NX, Moe SM: Vascular calcification: pathophysiology and risk factors. *Current hypertension reports* 2012;14:228-237.
- 2 Gauthier-Bastien A, Ung RV, Lariviere R, Mac-Way F, Lebel M, Agharazii M: Vascular remodeling and media calcification increases arterial stiffness in chronic kidney disease. *Clinical and Experimental Hypertension* (New York, NY : 1993) 2014;36:173-180.
- 3 Berl T, Henrich W. Kidney-heart interactions: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;1:8-18.
- 4 Go AS, Chertow GM, Fan DJ, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *New England Journal of Medicine*. 2004;351:1296-1305.
- 5 Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Archives of Internal Medicine*. 2004;164:659-663.
- 6 Johnson DW, Craven AM, Isbel NM. Modification of cardiovascular risk in hemodialysis patients: An evidence-based review. *Hemodial Int*. 2007;11:1-14.
- 7 Kosmas CE, Silverio D, Tsomidou C, Salcedo MD, Montan PD, Guzman E. The Impact of Insulin Resistance and Chronic Kidney Disease on Inflammation and Cardiovascular Disease. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*. 2018;11:1-6
- 8 Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005;16:2134-2140.
- 9 Ryu S, Chang Y, Woo HY, Lee KB, Kim SG, Kim DI, Kim WS, Suh BS, Jeong C, Yoon K. Time-dependent association between metabolic syndrome and risk of CKD in Korean men without hypertension or diabetes. *American Journal of Kidney Diseases*. 2009;53:59-69.
- 10 Spoto B, Pisano A, Zoccali C. Insulin resistance in chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;311:F1087–F1108.
- 11 Moreira DM, da Silva RL, Vieira JL, et al. Role of vascular inflammation in coronary artery disease: potential of anti-inflammatory drugs in the prevention of atherothrombosis. Inflammation and anti-inflammatory drugs in coronary artery disease. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2015;15:1–11.
- 12 Jain S, Khera R, Corrales-Medina VF, Townsend RR, Chirinos JA: Inflammation and arterial stiffness in humans. *Atherosclerosis*. 2014;237:381-390.
- 13 Redfield MM, Jacobsen SJ, Borlaug BA, Rodeheffer RJ, Kass DA: Age- and gender-related ventricular-vascular stiffening: a community-based study. *Circulation* 2005;112:2254-2262.



- 14 Evrard S, Delanaye P, Kamel S, Cristol JP, Cavalier E: Vascular calcification: from pathophysiology to biomarkers. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 2015;438:401-414.
- 15 Bjerre M, Hilden J, Kastrup J, Skoog M, Hansen JF, Kolmos HJ, Jensen GB, Kjoller E, Winkel P, Flyvbjerg A, Gluud C: Osteoprotegerin independently predicts mortality in patients with stable coronary artery disease: the CLARICOR trial. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* 2014;74:657-664.
- 16 Nascimento MM, Hayashi SY, Riella MC, Lindholm B: Elevated levels of plasma osteoprotegerin are associated with all-cause mortality risk and atherosclerosis in patients with stages 3 to 5 chronic kidney disease. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas* 2014; Print version:ISSN 0100-879X, On-line version ISSN 1414-431X.
- 17 Magni P, Macchi C, Sirtori CR, Corsi Romanelli MM: Osteocalcin as a potential risk biomarker for cardiovascular and metabolic diseases. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 2016;54:1579-1587.
- 18 Wolak T: Osteopontin - a multi-modal marker and mediator in atherosclerotic vascular disease. *Atherosclerosis* 2014;236:327-337.
- 19 Zhang X, Eirin A, Lerman A, Lerman LO.: Osteopontin: an emerging therapeutic target in uraemic vascular disease. *Cardiovascular Research*, 2013;98:332–333.
- 20 Ito A, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, Ogawa T, Cooke JP: Novel mechanism for endothelial dysfunction: dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 1999;99:3092-3095.
- 21 Nilsson PM, Lurbe E, Laurent S. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome. *J Hypertens*. 2008;26:1049-1057.
- 22 Nilsson PM, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular aging. A tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention. *Hypertension*. 2009;54:3-10.
- 23 Gerard M. London: Arterial Stiffness in Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease. *Blood Purif* 2018;45:154–158.
- 24 Briet M, Bozec E, Laurent S, et al: Arterial stiffness and enlargement in mild to moderate chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006;96:350–357.
- 25 Kimoto E, Shoji T, Shinohara K, et al: Preferential stiffening of central over peripheral arteries in type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:448–452.
- 26 Ferreira JP, Girerd N, Pannier B, et al: High pulse-wave velocity defines a very high cardiovascular risk cohort of dialysis patients under age 60. *Am J Nephrol* 2017;45:72–81.
- 27 Sarafidis PA, Loutradis Ch, Karpetas A, et al: Ambulatory pulse wave velocity is a stronger predictor of cardiovascular events and all-cause mortality than office and ambulatory blood pressure in hemodialysis patients. *Hypertension* 2017;70:148–157.

- 28 Briet M, Boutouyrie P, Laurent S, London GM: Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int* 2012;82:388–400.
- 29 Amann K, Neuss R, Ritz E, et al: Changes of vascular architecture independent of blood pressure in experimental uremia. *Am J Hypertens* 1995;8:409–417.
- 30 London GM, Guérin AP, Marchais SJ, et al: Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1731–1740.
- 31 Raggi P, Bellasi A, Ferramosca E, et al: Association of pulse wave velocity with vascular and valvular calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;71:802–807.
- 32 Shao JS, Cheng SL, Towler DA: Inflammation and the osteogenic regulation of vascular calcification: a review and perspective. *Hypertension* 2010;55:579–592.
- 33 Klocke R, Cockcroft JR, Taylor GJ, et al: Arterial stiffness and central bloodpressure, as determined by pulse wave analysis, in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:414–418.
- 34 Mahmud A, Feely J: Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension* 2005;46:1118–1122.
- 35 Maki-Petaja K, Hall F, Booth A, et al: Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by antitumor necrosis factor-alpha therapy. *Circulation* 2006;114:1185–1192.
- 36 Kooman JP, Kotanko P, Schols AM, et al: Chronic kidney disease and premature ageing. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:732–742.
- 37 London GM, Safar ME, Pannier B: Aortic aging in ESRD: structural, hemodynamic, and-mortality implications. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:1837–1846.
- 38 Shao JS, Cheng SL, Towler DA: Inflammation and the osteogenic regulation of vascular calcification: a review and perspective. *Hypertension* 2010;55:579–592.
- 39 Klocke R, Cockcroft JR, Taylor GJ, et al: Arterial stiffness and central bloodpressure, as determined by pulse wave analysis, in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:414–418.
- 40 Mahmud A, Feely J: Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension* 2005;46:1118–1122.
- 41 Maki-Petaja K, Hall F, Booth A, et al: Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by antitumor necrosis factor-alpha therapy. *Circulation* 2006;114:1185–1192.
- 42 Guérin A, Blacher J, Pannier B, et al: Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001;103:987–992.

- 43 Covic A, Vervloet M, Massy ZA, Torres PU, Goldsmith D, Brandenburg V, Mazzaferro S, Evenepoel P, Bover J, Apetrii M, Cozzolino M: Bone and mineral disorders in chronic kidney disease: implications for cardiovascular health and ageing in the general population. *Lancet*. 2018;6:319–331.
- 44 McCullough PA. Cardiovascular disease in chronic kidney disease from a cardiologist's perspective. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2004;13:591-600.
- 45 London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: Impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2003;18:1731-1740.
- 46 Zoungas S, Asmar RP. Arterial stiffness and cardiovascular outcome. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2007;34:647-651.
- 47 Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 1998;32:S112-S119.
- 48 Boutouyrie P, Fliser D, Goldsmith D, Covic A, Wiecek A, Ortiz A, Martinez-Castelao A, Lindholm B, Massy ZA, Suleymanlar G, Sicari R, Gargani L, Parati G, Mallamaci F, Zoccali C, London GM: Assessment of arterial stiffness for clinical and epidemiological studies: Methodological considerations for validation and entry into the European Renal and Cardiovascular Medicine registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:232-239.
- 49 Jain K, Mottl AK: Comprehensive Care for People With Diabetic Kidney Disease. *Diabetes Spectrum* 2015;28:187-192.
- 50 Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37:1236-1241.
- 51 Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, Boutouyrie P. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke*. 2003;34:1203-1206.
- 52 Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance - an integrated index of vascular function? *Circulation*. 2002;106:2085-2090.
- 53 Hansen TW, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*. 2006;113:664-670.
- 54 London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F. Arteriosclerosis, vascular calcifications and cardiovascular disease in uremia. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2005;14:525-531.
- 55 Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation*. 2001;103:987-992.

- 56 Sollinger D, Mohaupt MG, Wilhelm A, Uehlinger D, Frey FJ, Eisenberger U. Arterial stiffness assessed by digital volume pulse correlates with comorbidity in patients with ESRD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2006;48:456-463.
- 57 Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJA. Arterial stiffness in renal patients: An update. *American Journal of Kidney Diseases*. 2005;45:965-977.
- 58 Othmane TE, Nemcsik J, Fekete BC, Deak G, Egresits J, Fodor E, Logan AG, Nemeth ZK, Jarai Z, Szabo T, Szathmari M, Kiss I, Tisler A. Arterial stiffness in hemodialysis: Which parameter to measure to predict cardiovascular mortality? *Kidney & Blood Pressure Research*. 2009;32:250-257.
- 59 Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999;99:2434-2439.
- 60 Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, London GM. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2002;39:735-738.
- 61 Upadhyay A, Hwang SJ, Mitchell GF, Vasan RS, Vita JA, Stantchev PI, Meigs JB, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Fox CS. Arterial stiffness in mild-to-moderate CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;20:2044-2053.
- 62 Briet M, Bozec E, Laurent S, Fassot C, London GM, Jacquot C, Froissart M, Houillier P, Boutouyrie P. Arterial stiffness and enlargement in mild-to-moderate chronic kidney disease. *Kidney International*. 2006;69:350-357.
- 63 Wang MC, Tsai WC, Chen JY, Huang JJ. Stepwise increase in arterial stiffness corresponding with the stages of chronic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 2005;45:494-501.
- 64 London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Pannier B. Arterial stiffness: Pathophysiology and clinical impact. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2004;26:689-699.
- 65 Gusbeth-Tatomir P, Covic A. Causes and consequences of increased arterial stiffness in chronic kidney disease patients. *Kidney & Blood Pressure Research*. 2007;30:97-107.
- 66 Késői I., Sági B.,Tóth O.,Vas T., Fazekas A., Kovács T.,Pintér I., Wittmann I., Nagy J:Different Effect of IgA Nephropathy and Polycystic Kidney Disease on Arterial Stiffness *Kidney Blood Press Res* 2011;34:158–166.
- 67 Haddad N, Brown C, Hebert LA: Retarding progression of kidney disease; in Feehally J,Floege J, Johnson RJ (eds): *Comprehensive Clinical Nephrology*. Amsterdam, Mosby, Elsevier, 2007, pp 823–830.
- 68 Van Craenenbroeck AH, Van Craenenbroeck EM, Van Ackeren K, Hoymans VY, Verpooten GA, Vrints CJ, Couttenye MM: Impaired vascular function contributes to exercise intolerance in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(12):2064-2072.

- 69 Frimodt-Møller M, Kamper AL, Strandgaard S, Kreiner S, Nielsen AH: Beneficial Effects on Arterial Stiffness and Pulse-Wave Reflection of Combined Enalapril and Candesartan in Chronic Kidney Disease. *PLoSOne* 2012;7(7):e41757. doi: 10.1371/journal.pone.0041757.
- 70 The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD): Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28:88–136.
- 71 Millasseau SC, Ritter JM, Takazawa K, ChowienczykPJ: Contour analysis of the photoplethysmographic pulse measured at the finger. Review. *J Hypertens* 2006;24:1449–1456.
- 72 Millasseau SC, Kelly RP, Ritter JM, Chowienczyk PJ: Determination of age-related increases in large artery stiffness by digital pulse contour analysis. *Clin Sci* 2002;103:371–377.
- 73 Woodman RJ, Kingwell BA, Beilin LJ, Hamilton SE, Dart AM, Watts GF: Assessment of central and peripheral arterial stiffness. *Am J Hypertens* 2005;18:249–260.
- 74 Millasseau SC, Kelly RP, Ritter JM, ChowienczykPJ: The vascular impact of aging and vasoactive drugs: comparison of two digital volume pulse measurements. *Am J Hypertens* 2003;16:467–472.
- 75 Simonetti GD, Eisenberger U, Bergmann IP, Frey FJ, Mohaupt MG: Pulse contour analysis: a valid assessment of central arterial stiffness in children? *Pediatr Nephrol* 2008;23:439–444.
- 76 Hashimoto J, Watabe D, Kimura A, Takahashi H, Ohkubo T, Totsune K, Imai Y: Determinants of the second derivative of the finger photoplethysmogram and brachial-ankle pulse-wave velocity: the Okasama Study. *Am J Hypertens* 2005;18:477–485.
- 77 Chen JY, Tsai WC, Lin CC, Huang YY, Hsu CH, Liu PY, Chen JH: Stiffness index derived from digital volume pulse as a marker of target organ damage in untreated hypertension. *Blood Press* 2005;14:233–237.
- 78 Gunarathne A, Patel JV, Hughes EA, Lip GY: Measurement of stiffness index by digital volume pulse analysis technique: clinical utility in cardiovascular disease risk stratification. *Am J Hypertens* 2008;21:866–872.
- 79 Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR: Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *Q J Med* 2002;95:67–74.
- 80 Padilla JM, Berjano EJ, Sáiz J, Fácila L, Díaz P, Mercé S: Assessment of relationship between blood pressure, pulse wave velocity and digital volume pulse. *Comput Cardiol* 2006;33:893–896.
- 81 Sollinger D, Mohaupt MG, Wilhelm A, Uehlinger D, Frey FJ, Eisenberger U: Arterial stiffness assessed by digital volume pulse correlates with comorbidity in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2006;48:456–463.
- 82 Mahmud A, Feely J: Arterial stiffness and the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2004;5:102–108.

- 83 Nagy J, Kovács T, Wittmann I: Renal protection in IgA nephropathy requires strict blood pressure control. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1533–1539.
- 84 Kanno Y, Okada H, Saruta T, Suzuki H: Blood pressure reduction associated with preservation of renal function in hypertensive patients with IgA nephropathy: a 3-year follow-up. *Clin Nephrol.* 2000;54(5):360-365.
- 85 Moriyama T, Amamiya N, Ochi A, Tsuruta Y, Shimizu A, Kojima C, Itabashi M, Takei T, Uchida K, Nitta K.: Long-term beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker therapy for patients with advanced immunoglobulin A nephropathy and impaired renal function. *Clin Exp Nephrol:* 2011;15(5):700-707.
- 86 Pei Y, Xu Y, Ruan J, Rong L, Jiang M, Mo Y, Jiang X.: Plasma oxidative stress level of IgA nephropathy in children and the effect of early intervention with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.:* 2016;17(2):1470320316647240.
- 87 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;6(4):395-401.
- 88 Lee CC, Sun CY, Wu IW, et al.: Metabolic syndrome loses its predictive power in late-stage chronic kidney disease progression — a paradoxical phenomenon. *Clin Nephrol.* 2011;75:141–149.
- 89 Tsai SS, Lin YS, Lin CP, Hwang JS, Wu LS, Chu PH: Metabolic Syndrome-Associated Risk Factors and High-Sensitivity C-Reactive Protein Independently Predict Arterial stiffness in 9903 Subjects With and Without Chronic Kidney Disease. *Medicine* 2015;94(36):e1419.
- 90 Kim CS, Lee JY, Chung W, Lee K, Kim YH, Oh KH, Ahn C, Kim SW, Bae EH, Ma SK, Park SK: Association of serum adiponectin concentration with aortic arterial stiffness in chronic kidney disease: from the KNOW-CKD study. *Clin Exp Nephrol* 2017;21:608–616.
- 91 Myllymäki J, Syrjänen J, Helin H, Pasternack A, Kattainen A, Mustonen J.: Vascular diseases and their risk factors in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(7):1876-82.
- 92 Nagasawa Y, Yamamoto R, Shoji T, Shinzawa M, Hasuike Y, Nagatoya K, Yamauchi A, Hayashi T, Kuragano T, Moriyama T, Isaka Y, Nakanishi T. : Serum Uric Acid Level Predicts Progression of IgA Nephropathy in Females but Not in Males. *PlosOne* 2016;11(8):e0160828.
- 93 Van Craenenbroeck AH, Van Craenenbroeck EM, Van Ackeren K, Hoymans VY, Verpooten GA, Vrints CJ, Couttenye MM: Impaired vascular function contributes to exercise intolerance in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(12):2064-2072.
- 94 Alty SR, Angarita-Jaimes N, Millasseau SC, Chowienczyk PJ: Predicting arterial stiffness from the digital volume pulse waveform. *IEEE Trans Biomed Eng* 2007;54:2268–2275.
- 95 Bots ML, Hoes AW, Kousstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE: Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Circulation* 1997;96:1432-1437.
- 96 Townsend RR, Wimmer NJ, Chirinos JA, Parsa A, Weir M, Perumal K, Lash JP, Jing Chen J, Steigerwalt SP, Flack J, Go AS, Rafey M, Rahman M, Sheridan A, Gadegbeku CA,

Robinson NA, Joffe M: Aortic PWV in chronic kidney disease: a CIRC ancillary study. *Am J Hypertens* 2010;23:282–289.

97 Borresen ML, Wang D, Strandgaard S: Pulse wave reflection is amplified in normotensive patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease and normal renal function. *Am J Nephrol* 2007;27:240–246.

98 Nowak KL, Farmer H, Cadnapaphornchai MA, Gitomer B, Chonchol M: Vascular dysfunction in children and young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:342-347.

99 Abou-Aliawi WA, Takahashi M, Mell BR, Jones TJ, Ratnam S, Kolb RJ, Nauli SM: Ciliary polycystin -2 is a mechanosensitive calcium channel involved in nitric oxide signaling cascades. *Circulation Res* 2009;104:860-869.

100 Nauli SM, Kawanabe Y, Kamninski JJ, Pearce WJ, Ingber DE, Zhou J: Endothelial cilia are fluid shear sensor that regulate calcium signaling and nitric oxide production through polycystin -1. *Circulation* 2008;117:1161-1171.

101 Griffin MD, Torres WE, Grande JP, Kumar R: Vascular expression of polycystins. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:616–626.

102 Wang D, Iversen J, Strandgaard S: Endothelium–dependent relaxation of small resistance vessels is impaired in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1371-1376.

103 Wang D, Iversen J, Wilcox CS, Strandgaard S: Endothelial dysfunction and reduced nitric oxide in resistance arteries in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003;64:1381-1388.

104 Nauli SM: An ACE inhibitor improves vascular outcomes in PKD model. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;301:F958.

105 Ng K, Hildreth CM, Avolio AP, Phillips JK: Angiotensin-converting enzyme inhibitor limits pulse-wave velocity and aortic calcification in rat model of cystic renal disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;300:1431-1436.

106 Torres WE, Harris PC, Pirson Y: Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2007;369:1287–1301.

107 Kocyigit I, Kaya MG, Orselik O, Kaya C, Akpek M, Zengin H, Sipahioglu MH, Unal A, Yilmaz MI, Tokgoz B, Oymak O, Axelsson J: Early arterial stiffness and inflammatory bio-markers in normotensive polycystic kidney disease patients. *Am J Nephrol* 2012; 36(1):11-18.

108 Nowak KL, Farmer H, Cadnapaphornchai MA, Gitomer B, Chonchol M: Vascular dysfunction in children and young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:342-347.

109 Mao Z, Xie G, Ong ACM: Metabolic abnormalities in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:197–203.

- 110 Ecker T, Schrier RW: Cardiovascular abnormalities in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:221–228.
- 111 Ecker T. Cardiovascular complications in autosomal dominant polycystic kidney disease *Current Hypertension Reviews* 2013;9:2-11.
- 112 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* 2013;34:2159–2219.
- 113 Nemcsik J, Cseprekál O, Tislér A.: Measurement of arterial stiffness: A novel tool of risk stratification in hypertension. *Adv Exp Med Biol* 2017;956:475-488.
- 114 Benczúr B, Böcskei R, Cziráki A, Illyés M.: The added value of aortic PWV beyond traditional risk factors in cardiovascular risk stratification. *Atherosclerosis* 2016;252:218-219.
- 115 Chen NX, Moe SM: Vascular calcification: pathophysiology and risk factors. *Current Hypertension Reports* 2012;14:228-237.
- 116 Kim H-L, Lim W-H, Seo J-B, Chung W-Y, Kim S-H, Kim M-A, Zo J-H: Association between arterial stiffness and left ventricular diastolic function in relation to gender and age. *Medicine* 2017;96:e5783.
- 117 Wanner C, Amann K, Shoji T: The heart and vascular system in dialysis. *Lancet* (London, England) 2016;388:276-284.
- 118 Neve A, Corrado A, Cantatore FP: Osteocalcin: skeletal and extra-skeletal effects. *Journal of Cellular Physiology* 2013;228:1149-1153.
- 119 Biver E, Chopin F, Coiffier G, Brentano TF, Bouvard B, Garnero P, Cortet B: Bone turnover markers for osteoporotic status assessment? A systematic review of their diagnosis value at baseline in osteoporosis. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme* 2012;79:20-25.
- 120 Levy RJ, Gundberg C, Scheinman R: The identification of the vitamin K-dependent bone protein osteocalcin as one of the gamma-carboxyglutamic acid containing proteins present in calcified atherosclerotic plaque and mineralized heart valves. *Atherosclerosis* 1983;46:49-56.
- 121 Lenora J, Ivaska KK, Obrant KJ, Gerdhem P: Prediction of bone loss using biochemical markers of bone turnover. *Osteoporosis International* 2007;18:1297-1305.
- 122 Farrugia W, Yates NA, Fortune CL, McDougall JG, Scoggins BA, Wark JD: The effect of uninephrectomy on osteocalcin metabolism in sheep: a direct evaluation of renal osteocalcin clearance. *The Journal of endocrinology* 1991;130:213-221.
- 123 Zhang Y, Qi L, Gu W, Yan Q, Dai M, Shi J, Zhai Y, Chen Y, Liu J, Wang W, Ning G, Hong J: Relation of serum osteocalcin level to risk of coronary heart disease in Chinese adults. *The American journal of cardiology* 2010;106:1461-1465.
- 124 Bao Y, Zhou M, Lu Z, Li H, Wang Y, Sun L, Gao M, Wei M, Jia W: Serum levels of osteocalcin are inversely associated with the metabolic syndrome and the severity of coronary artery disease in Chinese men. *Clinical endocrinology* 2011;75:196-201.



- 125 Osorio A, Ortega E, Torres JM, Sanchez P, Ruiz-Requena E: Mineral-bone metabolism markers in young hemodialysis patients. *Clinical biochemistry* 2011;44:1425-1428.
- 126 Osorio A, Ortega E, Torres JM, Sanchez P, Ruiz-Requena E: Biochemical markers of vascular calcification in elderly hemodialysis patients. *Molecular and cellular biochemistry* 2013;374:21-27.
- 127 Yeap BB, Chubb SA, Flicker L, McCaul KA, Ebeling PR, Hankey GJ, Beilby JP, Norman PE: Associations of total osteocalcin with all-cause and cardiovascular mortality in older men. The Health In Men Study. *Osteoporosis international* : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA 2012;23:599-606.
- 128 Lerchbaum E, Schwetz V, Pilz S, Grammer TB, Look M, Boehm BO, Obermayer-Pietsch B, Marz W: Association of bone turnover markers with mortality in men referred to coronary angiography. *Osteoporosis international* : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA 2013;24:1321-1332.
- 129 Soriano S, Carmona A, Trivino F, Rodriguez M, Alvarez-Benito M, Martin-Malo A, Alvarez-Lara MA, Ramirez R, Aljama P, Carracedo J: Endothelial damage and vascular calcification in patients with chronic kidney disease. *American journal of physiology Renal physiology* 2014;307:F1302-1311.
- 130 Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, Nguyen HQ, Wooden S, Bennett L, Boone T, Shimamoto G, DeRose M, Elliott R, Colombero A, Tan HL, Trail G, Sullivan J, Davy E, Bucay N, Renshaw-Gegg L, Hughes TM, Hill D, Pattison W, Campbell P, Sander S, Van G, Tarpley J, Derby P, Lee R, Boyle WJ: Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997;89:309-319.
- 131 Yamaguchi K, Kinoshita M, Goto M, Kobayashi F, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K: Characterization of structural domains of human osteoclastogenesis inhibitory factor. *The Journal of biological chemistry* 1998;273:5117-5123.
- 132 Schoppet M, Preissner KT, Hofbauer LC: RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2002;22:549-553.
- 133 Emery JG, McDonnell P, Burke MB, Deen KC, Lyn S, Silverman C, Dul E, Appelbaum ER, Eichman C, DiPrinzio R, Dodds RA, James IE, Rosenberg M, Lee JC, Young PR: Osteoprotegerin is a receptor for the cytotoxic ligand TRAIL. *The Journal of biological chemistry* 1998;273:14363-14367.
- 134 Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, Scully S, Tan HL, Xu W, Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS: osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes & development* 1998;12:1260-1268.
- 135 Nitta K, Akiba T, Uchida K, Otsubo S, Takei T, Yumura W, Kabaya T, Nihei H: Serum osteoprotegerin levels and the extent of vascular calcification in haemodialysis patients.

*Nephrology, dialysis, transplantation* : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2004;19:1886-1889.

136 Shroff RC, Shah V, Hiorns MP, Schoppet M, Hofbauer LC, Hawa G, Schurgers LJ, Singhal A, Merryweather I, Brogan P, Shanahan C, Deanfield J, Rees L: The circulating calcification inhibitors, fetuin-A and osteoprotegerin, but not matrix Gla protein, are associated with vascular stiffness and calcification in children on dialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation* : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2008;23:3263-3271.

137 Hsu BG, Shih MH, Chen YC, Ho GJ, Lin TY, Lee MC: High Serum Osteoprotegerin Is Associated with Arterial Stiffness in Kidney Transplant Patients. *The Tohoku journal of experimental medicine* 2015;236:247-253.

138 Evrard S, Delanaye P, Kamel S, Cristol JP, Cavalier E: Vascular calcification: from pathophysiology to biomarkers. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 2015;438:401-414.

139 Tousoulis D, Siasos G, Maniatis K, Oikonomou E, Kioufis S, Zaromitidou M, Paraskevopoulos T, Michalea S, Kollia C, Miliou A, Kokkou E, Papavassiliou AG, Stefanadis C: Serum osteoprotegerin and osteopontin levels are associated with arterial stiffness and the presence and severity of coronary artery disease. *International journal of cardiology* 2013;167:1924-1928.

140 Kato R, Momiyama Y, Ohmori R, Tanaka N, Taniguchi H, Arakawa K, Kusuhara M, Nakamura H, Ohsuzu F: High plasma levels of osteopontin in patients with restenosis after percutaneous coronary intervention. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2006;26:e1-2.

141 Lorenzen JM, Neunhoffer H, David S, Kielstein JT, Haller H, Fliser D: Angiotensin II receptor blocker and statins lower elevated levels of osteopontin in essential hypertension--results from the EUTOPIA trial. *Atherosclerosis* 2010;209:184-188.

142 Nitta K, Ishizuka T, Horita S, Hayashi T, Ajiro A, Uchida K, Honda K, Oba T, Kawashima A, Yumura W, Kabaya T, Akiba T, Nihei H: Soluble osteopontin and vascular calcification in hemodialysis patients. *Nephron* 2001;89:455-458.

143 Barreto DV, Lenglet A, Liabeuf S, Kretschmer A, Barreto FC, Nolle A, Slama M, Choukroun G, Brazier M, Massy Z: Prognostic implication of plasma osteopontin levels in patients with chronic kidney disease. *Nephron Clinical practice* 2011;117:c363-372.

144 Pedersen TX, Madsen M, Junker N, Christoffersen C, Vikesa J, Bro S, Hultgardh-Nilsson A, Nielsen LB: Osteopontin deficiency dampens the pro-atherogenic effect of uraemia. *Cardiovascular research* 2013;98:352-359.

## 8. A szerző publikációinak jegyzéke

### Tézissel összefüggő eredeti közlemények:

- 1) Késői I, **Sági B**, Vas T, Kovács T, Wittmann I, Nagy J: Korai artériás érfalmerevség krónikus IgA nephropathiában – a metabolicus paraméterek szerepe. Hypertonia és Nephrologia 2007;11(2):77-84.
- 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 CsP, 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;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):120-127.
- 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 progressziójában. 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

## Kongresszusi előadások, poszterek jegyzéke

- 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, 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, 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 T, Vas T, Wittmann I, 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 T, Wittmann I, Nagy J: A polycystás vesebetegség és az IgA nephropathia különböző hatása az artériás érfalmerevségre. Abstract. MHT XVII. Kongresszusa Budapest. Hypertonia és Nephrologia 2009;13(S3):p213.
- 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 kórlefordására. Abstract. A Magyar Nephrológiai Társaság XXVIII. Naggyűlése. 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 kardioresnalis 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. Abstract. ESH Annual Meeting, 28th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection. Barcelona, Spain 2018.

Könyvfejezet: -