

Az urémia és a vesetranszplantáció vaszkuláris hatásai gyermekkorban

Doktori értekezés

Dr. Kis Éva

Semmelweis Egyetem, Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Program 3. A krónikus betegségek gyermekkori prevenciója

Programvezető: Prof. Dr. Tulassay Tivadar

SE, I.Sz. Gyermekklinika



Témavezető: Dr. Reusz György, MTA doktor, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Járai Zoltán PhD
Dr. Studinger Péter PhD

Szigorlati bizottság - elnök: Dr. Rosivall László, MTA doktor, egyetemi tanár

Szigorlati bizottság - tagok: Dr. med habil. Kiss István PhD, egyetemi tanár

Dr. med habil. Szabó László PhD, egyetemi tanár

Budapest, 2012. január 24.

Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék	1
Rövidítések jegyzéke	3
Ábrajegyzék.....	6
Táblázatok jegyzéke	8
1. Bevezetés	10
1.1. A kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás alakulása vesebetegekben, veseelégtelenségben és vesetranszplantáltakban	10
1.2. A kardiovaszkuláris szövödmények patológiája vesebetegekben	13
1.3. Vaszkuláris eltérések non-invazív vizsgálatának áttekintése	16
1.3.1. Az erek strukturális eltéréseinek vizsgálata	16
1.3.2. Az erek funkcionális eltéréseinek vizsgálata	18
1.3.2.1. Érfali rugalmatlanság regionális meghatározása.....	19
1.3.2.2. Érfali rugalmatlanság lokális meghatározása.....	22
1.3.3. A gyermekkori non-invazív szívérrendszeri rizikófelmérés	25
1.4. Kardiovaszkuláris rizikótényezők és rizikóbecslés urémiában	26
1.4.1 Klasszikus rizikótényezők.....	26
1.4.2. Urémiához kapcsolódó rizikótényezők	28
1.4.2.1. Urémiához kapcsolódó rizikótényezők felnőttkorban.....	28
1.4.2.2. Urémiás betegek non-invazív kardiovaszkuláris rizikóbecslése - felnőttek	44
1.4.2.3. Urémiához kapcsolódó rizikótényezők gyermekkorban	45
1.4.2.4. Urémiás betegek non-invazív kardiovaszkuláris rizikóbecslése - gyermekek	48
1.5. Kardiovaszkuláris rizikótényezők és rizikóbecslés vesetranszplantáció után	50
1.5.1. Rizikófaktorok vesetranszplantáció után	51
1.5.1.1. Csökkent vesefunkció	51
1.5.1.2. Hipertónia.....	53
1.5.1.3. Diabétesz	53
1.5.1.4. Diszlipidémia	53
1.5.1.5. Anémia	54

1.5.1.6. Immunszuppresszív szerek.....	54
1.5.1.7. Proteinuria	56
1.5.1.8. Egyéb rizikófaktorok.....	57
1.5.2. Vesetranszplantált betegek non-invazív kardiovaszkuláris rizikóbecslése ...	57
Saját kutatás.....	59
2. Célkitűzések	60
3. Metodika.....	61
3.1. Vizsgálati módszerek.....	61
3.1.1. Érfalrugalmasság mérése.....	61
3.1.2. Laboratóriumi vizsgálatok.....	63
3.1.3. Vonatkoztatott paraméterek	64
3.2. Vizsgált populációk	65
3.2.1. Urémiás gyermekek vizsgálata.....	65
3.2.2. Vesetranszplantált gyermekek vizsgálata.....	65
3.2.3. Vesepótló kezelésben részesülő gyermekek csont és Ca-P anyagcseréjének vizsgálata	66
3.2.4. Érfali rugalmatlanságra ható tényezők vizsgálata vesetranszplantált gyermekeknél	68
3.3. Adatelemzés.....	69
3.4. Etikai engedély	69
4. Eredmények	70
4.1. Urémiás gyermekek vizsgálata	70
4.2. Vesetranszplantált gyermekek vizsgálata.....	72
4.3. Vesepótló kezelésben részesülő gyermekek csont- és Ca-P anyagcseréjének vizsgálata	77
4.4. Érfali rugalmatlanságra ható tényezők vizsgálata vesetranszplantált gyermekeknél	81
5. Megbeszélés	85
6. Összefoglalás	92
7. Irodalomjegyzék	94
8. Saját publikációk jegyzéke	123
9. Köszönetnyilvánítás	125

Rövidítések jegyzéke

ANZDATA	Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry (ausztráliai/új-zélandi dializáltak és vesetranszplantáltak regisztere)
Aix	Augmentációs index
aPWV	Aortic pulse wave velocity (aorta pulzushullám terjedési sebesség)
Aza	Azathioprin
ALERT	Assessment of Lescol in Renal Transplantation (fluvastatin alkalmazásának vizsgálata vesetranszplantáltaknál)
BALP, BAP	Bone alkaline phosphatase (csont alkalikus foszfatáz)
BMP	Bone morphogenetic protein
CARE-2	Calcium Acetate Sevelamer (Renagel) Evaluation Study (Ca-acetát vs. sevelamer vizsgálat)
CaxP	Kalcium-foszfát szorzat
CCI	Kreatinin klirensz
cfPWV	Carotid-femoral pulse wave velocity (carotis-femoralis pulzushullám terjedési sebesség)
cIMT	A. carotis - intima media thickness (a. carotis intima-média vastagság)
CKD	Chronic kidney disease (krónikus vesebetegség)
CNI	Kalcineurin inhibitor
CRF	Chronic renal failure (krónikus veseelégtelenség)
CRP	C reaktív protein
CV	Kardiovaszkuláris
CyA	Cyclosporin A
DEXA	Dual energy X-ray absorptiometry (kettős energiájú foton absorpciometria)
E	Young-féle elasztikus modulus
ECLIA	Electrochemiluminescence immunoassay
EKG	Elektrokardiográfia
ELISA	Enzyme-linked immunoabsorbent assay
ESRD	End stage renal disease (végállapotú veseelégtelenség)
FGF23	Fibroblast growth factor 23 (fibroblaszt növekedési faktor 23)
GFR	Glomeruláris filtrációs ráta
h	Ér falvastagsága

HDL	High-density lipoprotein (magas denzitású lipoprotein)
IGF-1	Insulin-like growth factor 1 (inzulinszerű növekedési faktor)
IMT	Intima media thickness (intima-média vastagság)
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KEEP	Kidney Early Evaluation Programme
LDL	Low density lipoprotein (alacsony denzitású lipoprotein)
MGP	Matrix GLA protein (mátrix gamma-karboxiglutamát protein)
mTOR	Mammalian target of rapamycin
MR	Mágneses rezonancia
NHD	Nocturnal Home Hemodialysis (otthoni éjszakai hemodialízis)
NPP	Nukleotid pirofoszfátáz foszfodieszteráz
OC	Osteocalcin
OPN	Osteopontin
OPG	Osteoprotegerin
P1CP	Prokollagén 1 típusú C-terminális peptid
P1NP	Prokollagén 1 típusú N-terminális propeptid
PTH	Parathormon
PTDM	Poszttranszplantációs diabétesz mellitusz
PWV	Pulse wave velocity (pulzushullám terjedési sebesség)
PPi	Pirofoszfát
QCT	Kvantitatív komputer tomográfia
R	Ér végdiasztolés sugara
RAAS	Renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer
RANKL	Receptor activator of NF-kappa-B ligand (NF-kappa-B ligand receptor aktivátor)
Runx2/Cbfa1	Oszteoblaszt differenciáció transzkripció faktor
SDS	Standard deviációs hányados
TGF	Transcription growth faktor (transzkripció növekedési faktor)
TRAP	Tartrate-resistant acid phosphatase (Tartarát rezisztens alkalikus foszfátáz)
TUKEB	Tudományos és Kutatásetikai Bizottság
USRDS	United States Renal Data System (Amerikai Egyesült Államok vesebeteg adatbázisa)
VACTERL	Komplex fejlődési rendellenesség (anusz atrézia, légcső-nyelőcső fisztula, nyelőcső atrézia, szív-érrendszeri, vese, csigolya és végtagi eltérés)

VLDL	Very low density lipoprotein (nagyon alacsony denzitású lipoprotein)
VSMC	Vascular smooth muscle cell (vaszkuláris simaizom sejt)
ΔP	Nyomásváltozás
Δt	Időkülönbség
ΔV	Térfogatváltozás
Δx	Távolság különbsége
ρ	Vér viszkozitása

Ábrajegyzék

- | | | |
|-----------------|----------|---|
| 1. ábra | 11. old. | Kardiovaszkuláris mortalitás alakulása kor, nem, etnikum szerint, dializált betegekben és az átlag populációban |
| 2. ábra | 14. old. | Centrális nyomáshullám morfológiája egészséges és merev falú érszakaszban |
| 3. ábra | 17. old. | Túlélés valószínűsége a különböző kalcifikációs score-ral rendelkező dializált betegeknel |
| 4. ábra | 18. old. | Gyermekkorban kezdődő vesebetegség és fiatal felnőttkorra kifejlődő veseelégtelenségben az Agatston score értéke kor, nem, vesepótló modalitástól függően |
| 5. ábra | 20. old. | PWV meghatározása foot-to-foot módszerrel (Δx : távolság; Δt : tranzitidő) |
| 6. ábra | 24. old. | Augmentációs index (AIx) meghatározása (TR reflektálódó nyomáshullám kezdete) |
| 7. ábra | 31. old. | Vaszkuláris simaizomsejtek szerepe a kalcifikáció folyamatában |
| 8. ábra | 40. old. | Az a. carotis intima-média vastagság (IMT) bimodális összefüggése a 1,25(OH) ₂ D vitamin szinttel |
| 9. ábra | 43. old. | Vaszkuláris kalcifikáció és inhibitorai |
| 10. ábra | 50. old. | Veseelégtelenség és transzplantáció utáni kardiovaszkuláris rizikó |
| 11. ábra | 51. old. | Transzplantáció utáni kardiovaszkuláris rizikófaktorok |

Saját munka ábrái

- 1.S. ábra** 71. old. Szérum foszfát szint és PWV/h összefüggése urémiás gyermekeknél
- 2.S. ábra** 73. old. CaxP és PWV SDS összefüggése transzplantált gyermekeknél
- 3.S. ábra** 74. old. Calcitriol kumulatív dózisa és a PWV/h összefüggése transzplantált gyermekeknél
- 4.S. ábra** 79. old. A CaxP/fetuin-A hányados és PWV SDS összefüggése dializált gyermekeknél
- 5.S. ábra** 83. old. BALP és vesetranszplantáció óta eltelt idő transzplantált gyermekeknél
- 6.S. ábra** 84. old. Kevesebb, mint két éve transzplantált gyermekek BALP és PWV SDS összefüggése
- 7.S. ábra** 84. old. A több, mint két éve transzplantált gyermekek PWV SDS és szérum koleszterin szint összefüggése
- 8.S. ábra** 90. old. Vizsgálati eredményeink vázlatos összefoglalása – aPWV-t meghatározó tényezők urémiás és vesetranszplantált gyermekeknél

Táblázatok jegyzéke

1. táblázat	22. old	PWV prediktív értéke magas kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező betegeken és az átlag populációban végzett kemény végpontú vizsgálatban
2. táblázat	52. old	Transzplantáció utáni graft funkció és kardiovaszkuláris rizikó összefüggése

Saját munka táblázatai

1.S. táblázat	62. old	Gyermekkori aPWV normálérték – koresoportonkénti felosztás
2.S. táblázat	68. old	Vesetranszplantált gyermekek anamnesztikus, antropometriai és hemodinamikai jellemzői (Érfali rugalmatlanságra ható tényezők vizsgálata vesetranszplantált gyermekeknél)
3.S. táblázat	70. old	A végállapotú veseelégtelen gyermekek és korban és testméretben illeszett kontrollcsoport hemodinamikai paraméterei
4.S. táblázat	71. old	A végállapotú veseelégtelen gyermekek ill. a kontrollcsoport laboratóriumi paraméterei
5.S. táblázat	72. old	A mért laboratóriumi paraméterek transzplantáció előtt, a transzplantációt követő elsőéves kontroll (Tx12) és a PWV mérés időpontjában (mTx)
6.S. táblázat	75. old	A jó graft funkcióval rendelkező, beszűkült vesefunkciójú transzplantált gyermekek és veseelégtelen gyermekek jellemzői

7.S. táblázat	76. old	Transzplantált gyermekek, akik 1 évnél kevesebb ill. több időt töltöttek dialízisen és veseelégtelen gyermekek jellemzői
8.S. táblázat	77. old	Dializált és transzplantált gyermekek laboratóriumi paraméterei (Vesepótló kezelésben részesülő gyermekek csont- és Ca-P anyagcseréjének vizsgálata)
9.S.táblázat	78. old	Dializált és transzplantált gyermekek csontanyagcserét és antikalciációs potenciált jellemző laborparaméterei (Vesepótló kezelésben részesülő gyermekek csont- és Ca-P anyagcseréjének vizsgálata)
10.S. táblázat	80. old	Csontanyagcserét, antikalciációs potenciált és érfali rugalmatlanságot jellemző paraméterek összefüggése dializált és transzplantált gyermekeknél
11.S. táblázat	82. old	Transzplantált gyermekek Ca-P illetve csontanyagcserét jellemző laboratóriumi paraméterei (Érfali rugalmatlanságra ható tényezők vizsgálata vesetranszplantált gyermekeknél)
12.S. táblázat	83. old	Csontmarkerek egy éves utánkövetése transzplantált gyermekeknél (Érfali rugalmatlanságra ható tényezők vizsgálata vesetranszplantált gyermekeknél)

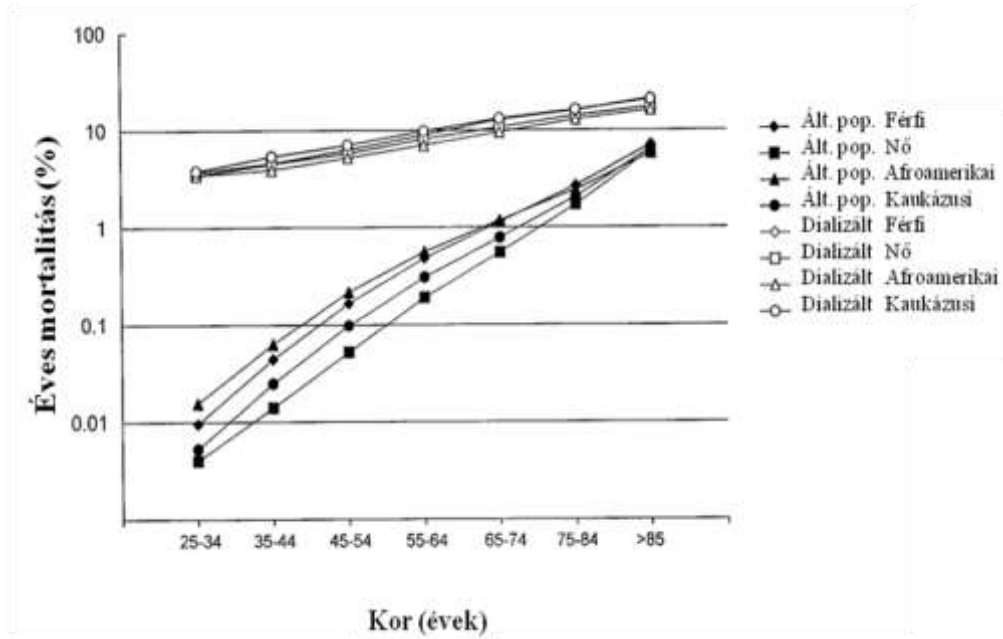
1. Bevezetés

1.1. A kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás alakulása vesebetegekben, veseelégtelenségben és vesetranszplantáltakban

Az elmúlt másfél évtizedben a krónikus vesebetegek és a végállapotú veseelégtelenségben szenvedők komplex kezelésében a figyelem előterébe került a kardiovaszkuláris szövődmények vizsgálata, ellátása ill. megelőzése. Ennek háttérében az a megfigyelés állt, hogy ebben a populációban gyakrabban fordul elő a stroke, miokardiális infarktus, hirtelen szívhalál.

Nagy esetszámú, epidemiológiai vizsgálat bizonyította, hogy a beszűkült vesefunkció önmagában is fokozza a kardiovaszkuláris események előfordulását. A több mint 69 ezer vesebeteg és egészséges önkéntes bevonásával végzett KEEP (Kidney Early Evaluation Programme) vizsgálat eredménye szerint az 50 év feletti populációban a vesefunkció csökkenésével ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) a stroke és a miokardiális infarktus prevalenciája 16.5%-ra nő, míg a jó vesefunkciójú populációban ez csak 7,8%.¹ A Muntner és munkacsoportja által végzett vizsgálatban a GFR csökkenése ($< 70 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) a kardiovaszkuláris események relatív rizikóját 1,68-ra növeli.² Henry és munkatársai vizsgálatukban arra a megállapításra jutottak, hogy a GFR $5 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ -kénti csökkenése 1,26-szorosára növeli a szívérrendszeri mortalitás relatív rizikóját.³ A vesebetegség előrehaladtával tehát a szövődmények gyakorisága fokozódik. A dializált betegek megközelítőleg 40 %-ánál tapasztalható koronáriabetegség, 75 %-ánál bal kamra hipertrófia. Ennek következtében a dialízisre szoruló betegek kardiovaszkuláris mortalitása 10-20-szoros az egészséges populációhoz viszonyítva.⁴

Abban az esetben, ha a veseelégtelenség fiatal felnőttkorra fejlődik ki, a betegek szívérrendszeri rizikója két nagyságrenddel nagyobb az alacsony kardiovaszkuláris rizikójú fiatal felnőttekhez képest. Számszerűsítve ábrázolja ezt a Parfrey és munkatársai által végzett, kardiovaszkuláris halálozást elemző tanulmány, amelyben kor, nem és etnikum szerint vizsgálták a betegeket (1. ábra).⁵



1.ábra

Kardiovaszkuláris mortalitás alakulása kor, nem, etnikum szerint, dializált betegekben és az átlag populációban

(Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. J Am Soc Nephrol. 1999; 10:1606-1615. nyomán)

Vesetranszplantációt követően csökken a rizikó, azonban még így is fokozott marad a szívérrendszeri veszélyeztetettség.⁶

A veseátültetettek közel 40 %-ánál várható a transzplantációt követő három évben kardiovaszkuláris esemény (leggyakrabban pangásos szívelégtelenség vagy iszkémiás szívbetegség).^{7,8}

Habár a transzplantáció csökkenti a stroke kockázatát, a betegség kialakulásának rizikója továbbra is emelkedett marad,⁹ ugyanúgy ahogy fokozottan veszélyeztetett ez a betegcsoport az agyvérzés,¹⁰ illetve a perifériás érbetegség szempontjából is.¹¹

Gyermekkorban a veseelégtelenség ritkább kórallapot, évente „csak” 5-10/millió gyermek kerül vesepótló kezelésre. A kardiovaszkuláris rizikófaktorok jelenléte és a szövődmények megjelenése ugyanúgy jellemzi a gyermek vesebeteg populációt is, hiszen ugyanazt az urémiás kórfolyamatot élik át, mint a felnőttek. Rendhagyó azonban

a populáció abban a tekintetben, hogy a felnőttekben észlelt, a vesebetegségtől független érkárosító tényezők ebben a korban még nem fejtik ki hatásukat.

Az Amerikai Egyesült Államok vesebeteg adatbázisa (USRDS) alapján 1380 olyan beteg halálesetét elemezték, akik már gyermekkorukban vesepótló kezelést igényeltek és 30 éves koruk előtt meghaltak.¹² 23%-ban a halálok kardiovaszkuláris esemény volt. Ugyanennek az adatbázisnak a felhasználásával tudjuk, hogy (a vizsgált időszakban) a 0-19 éves, dialízisre szoruló betegek 31%-nál diagnosztizáltak szívbetegséget, leggyakrabban aritmiát (20%), billentyűbetegséget (12%), kardiomiopátiát (9%). A vizsgált időszakban a halálok 38%-ban volt kardiális eredetű.¹³ Hasonló adatok származnak az ausztráliai/új-zélandi regiszterből (ANZDATA),¹⁴ a holland,¹⁵ ill. német¹⁶ nemzeti vizsgálatból.

A 18 éves kor előtt vesepótló kezelésre szoruló betegek kardiovaszkuláris betegsége gyermekkorban szubklinikusan zajlik, és gyakran csak fiatal felnőttkorban manifesztálódik. Érthető tehát, hogy gyermekeknél sok esetben hiányoznak a kemény végpontú vizsgálatok.

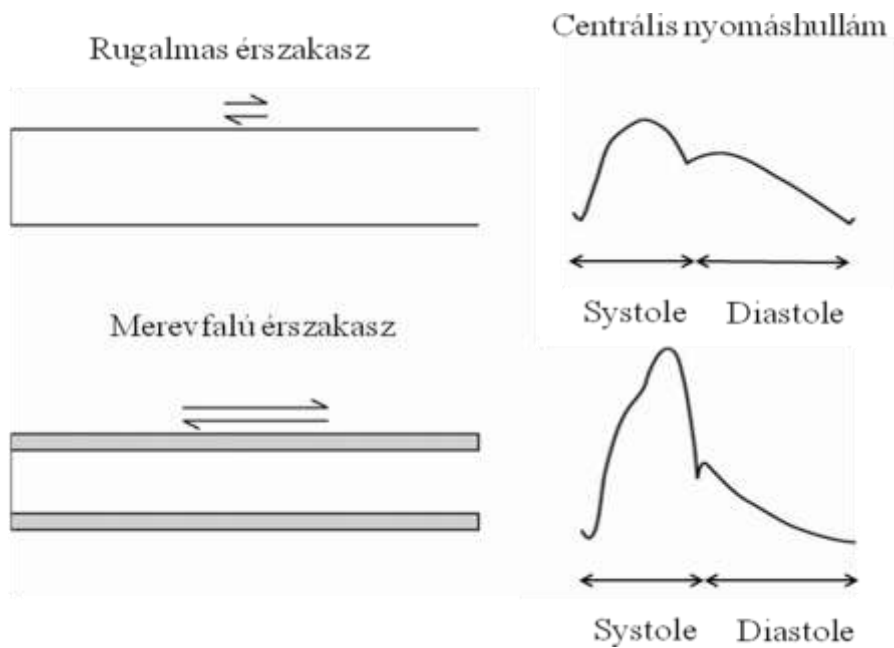
Így ebben a populációban különös jelentőséggel bírnak a később részletezett érfali vizsgálómódszerek, amelyek alkalmasak a panaszt még nem okozó érbetegség észlelésére.

1.2. A kardiovaszkuláris szövődmények patológiája vesebetegekben

Vesebetegeknél a kardiovaszkuláris szövődményeket feloszthatjuk a szív strukturális és/vagy funkcionális károsodására és az érrendszer patológiás folyamataira. A két kórállapot szorosan összefügg, hiszen a nagyerek károsodásának kialakulása fokozza a pangásos szívelégtelenség, a balkamra hipertrófia és a koronáriabetegség előfordulásának esélyét.

Vaszkuláris eltérések szempontjából ebben a populációban gyakori az aterogén plakk jelenléte, azonban esetenként a szövődmények klinikailag szignifikáns ateroszklerózis hiányában is megjelennek. Az ateroszklerózis a metabolikus és hemodinamikai változásokra adott egyik, de nem egyetlen válasz, hiszen az artériák kóros eltérése szélesebb spektrumot ölel fel ebben a betegcsoportban. Az ateroszklerózist az oxidált LDL-re adott gyulladáscsökkentő válasznak tekintjük, amelyben iniciális szerepe van a lipid tartalmú habos sejtek felhalmozódásának az ér intima rétegében. A folyamat végeredményeként kifejezett intima kalcifikáció, beszűkült érlumen alakul ki.

Az érfali átalakulás másik formája az arterioszklerózis. Ez a folyamat az életkor előrehaladtával fiziológiás állapotként is megjelenik, az egész érpályát érinti, de különösképpen jellemzi az elasztikus artériákat. Az ateroszklerózissal szemben az ér intima és a média rétegében jelenik meg. Az arterioszklerózis, mint vaszkuláris hipertrófia, az érfal megvastagodásával, szerkezetének átalakulásával illetve a lumen kitágulásával jár. A szükségszerűen kialakuló remodelling következtében romlik a nagy erek szélkazan funkciója. Ennek következtében a szisztolében keletkező nyomásemelkedés csillapítás nélkül halad tovább a periféria felé, növekszik a szisztolés és csökken a diasztolés nyomás (2. ábra).



2. ábra

Centrális nyomáshullám morfológiája egészséges és merev falú érszakaszban

(Khattar RS, Swales JD. Pulse pressure and prognosis, Heart 2001;85:484-486.¹⁷ nyomán)

Mivel a koronáriák perfúziójának fő meghatározója a diasztolés nyomás, a következmény a romló koronáriakeringés lesz az érfali meszesedés miatt fokozódó utóterheléssel szemben.

Végállapotú veseelégtelen felnőttekre jellemző, hogy az ateroszklerózis és az arterioszklerózis együttesen, az urémia korai szakaszában, a vesefunkció romlásával párhuzamosan jelenik meg.

Az urémiás artériabetegség kifejezett intima és média kalcifikációval jár. Urémiás betegek a carotis communis vizsgálatánál nagy arányban, 91%-ban írtak le meszesedő plakkokat,¹⁸ amellet, hogy más vizsgálatban, dializált betegeknél emelkedett intima-média vastagságot és a carotis communis átmérőt írtak le.¹⁹ A fent említett vizsgálatok eredményei tehát alátámasztják azt a megfigyelést, hogy az ateroszklerózis és arterioszklerózis veseelégtelen felnőtteknél gyakran kéz a kézben jár.

Mint a bevezetőben rámutattam, hogy a vaszkuláris eltérések mellett a szív funkcionális és strukturális eltérései is jellemzőek az urémiás állapotra. A hemodinamikai terhelésre adott adaptív válasz, a romló koronáriakeringés következtében kialakuló iszkémiás károsodás, a megjelenő ritmuszavarok, az urémiás környezettel együtt kardiomiopátia kialakulásához vezetnek, mely nagymértékben felelős a betegcsoport kardiovaszkuláris halálozásért.

Jelen dolgozat kereteit meghaladja a kardiális eltérések vizsgálata, így a dolgozat elméleti bevezetőjének elsődleges célja olyan irodalmi háttér és tudásanyag bemutatása, amely az urémia vaszkuláris eltéréseivel foglalkozik.

1.3. Vaszkuláris eltérések non-invazív vizsgálatának áttekintése

Mielőtt részletezem, hogy urémiában milyen kardiovaszkuláris rizikótényezőket ismerünk, néhány szót kell ejtenem azokról a vizsgálmódszerekről, amelyekkel az érelváltozásokat detektálhatjuk. Bár dolgozatomnak nem tárgya a mérőeszközök részletes bemutatása, a rizikóbecsléssel és rizikófaktorokkal foglalkozó rész megértéséhez szükséges ezen módszerek rövid áttekintése.

1.3.1. Az erek strukturális eltéréseinek vizsgálata

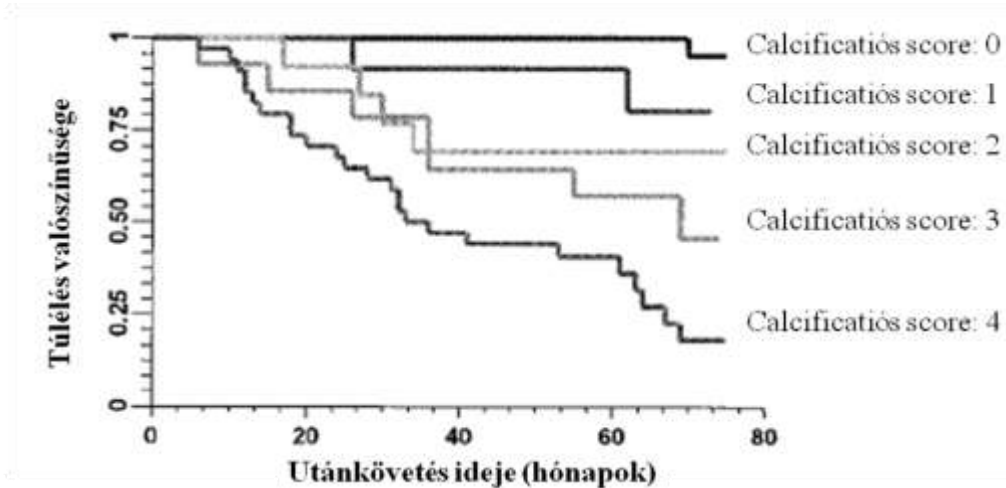
Az érlemeszesedés egyik legkorábban mérhető eltérése az ér intima és média rétegének megvastagodása, amelyet nagy felbontású ultrahang készülékkel mérünk. Az intima-média vastagság (intima-media thickness, IMT) változása évtizedekkel megelőzheti kardiovaszkuláris események klinikai kialakulását. Felnőttkorban az IMT szoros összefüggést mutat az angiográfiás vizsgálatokkal meghatározott érelváltozással, a szövődmények kialakulásával, a hagyományos rizikófaktorok (hipertónia, diszlipidémia) jelenlétével illetve a szívérrendszeri események hatékony előrejelzője is.^{20,21,22}

A felnőttgyógyászatban az IMT vizsgálatára használt standard helyek az a. carotis communis, bulbus caroticus, a. carotis interna.²³ Méréstechnikai okok miatt az a. carotis communis IMT-t a bulbus alatt vizsgálják. Az ateroszklerotikus eltérések gyakrabban fordulnak elő a bulbusban és az a. carotis internában. IMT mérése a távolabbi érfalon, lehetőleg plakkmentes területen, B-módú ultrahangvizsgálattal történik.²⁴

A szisztolés és a diasztolés érátmérő M üzemmódban mérhető, amelyek segítségével a vérnyomásértéket ismerve funkcionális paramétereket (disztenzibilitás, compliance, stiffness és elasztikus modulus) számíthatunk.

A későbbi, kifejezettebb meszesedést jelző paraméterek az ún. kalcifikációs score és az Agatston score (koronária kalcifikációs score).

A kalcifikációs score lényege az a. carotis communis, abdominalis aorta, az ileofemoralis szakasz, ill. az alsó végtag artériáin végzett ultrahang és kiegészítő natív röntgen vizsgálattal meghatározott és számolt kalcifikációs pontérték, mely a mortalitást illetően jó prediktív értékkel bír (lásd 3. ábra).^{25,26}

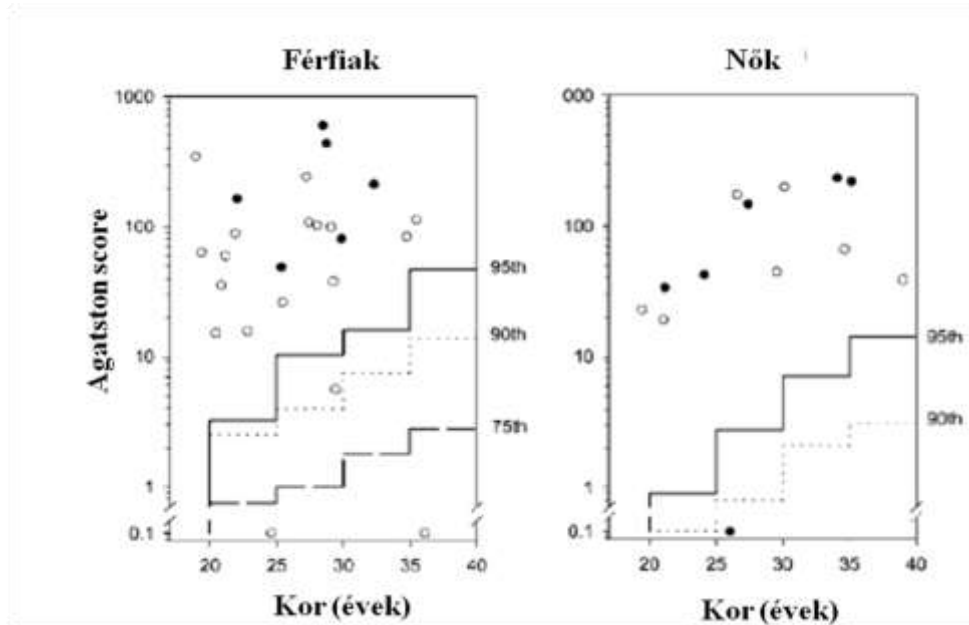


3. ábra

Túlélés valószínűsége a különböző a kalcifikációs score-ral rendelkező dializált betegeknél

(Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2001; 38:938-942. nyomán)

Az Agatston score a koronáriák komputer tomográfiai vizsgálata során nyert, a denzitás növekedéséből vonatkoztatott, meszesedést jelző pontrendszer.²⁷ E non-invazív, vizsgálatól független eljárás, azonban fejlett technikai háttérrel igényel és sugárterheléssel jár. Az Oh és munkatársai által végzett vizsgálatban a fiatal felnőttkorra kialakuló végállapotú veseelégtelenség esetén a betegek Agatston pontértéke 95 percentilis feletti volt, függetlenül a vesepótló kezelés módjától (lásd 4. ábra).¹⁶



4. ábra

Gyermekkorban kezdődő vesebetegség és fiatal felnőttkorra kifejlődő veseelégtelenségben az Agatston score értéke kor, nem, vesepótló modalitástól függően (● dialízis, ○ vesetranszplantáció)

(Oh J, Wunsch R, Turzer M, Bahner M, Raggi P, Querfeld U, Mehls O, Schaefer F. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation*. 2002; 106:100-105. nyomán)

1.3.2. Az erek funkcionális eltéréseinek vizsgálata

Funkcionális eltérések vizsgálatára, az artériás rugalmatlanság non-invazív felmérésére számos indirekt mutatót, kvantitatív paramétert hoztak létre ill. alkalmaztak.

Az érlemezésedés következtében kialakuló érfali rugalmatlanság regionálisan és lokálisan mérhető vagy becsülhető az artériás rendszeren.

1.3.2.1. Érfali rugalmatlanság regionális meghatározása

a) Regionális érfali rugalmatlanság (stiffness) meghatározására alkalmas a pulzushullám terjedési sebesség (Pulse Wave Velocity, PWV) mérése.

A PWV mérés non-invazív, jól reprodukálható,²⁸ prediktív vizsgálómódszer az artériás stiffness meghatározására. A PWV nagyobb érszakasz pl. aorta érfali tulajdonságainak jellemzésére alkalmas. Értéke szorosan korrelál az intraarteriális nyomás adatokkal.²⁹ Függ az érfal fizikai jellemzőitől és a vér reológiai tulajdonságaitól. Ezt fejezi ki a Moens-Korteweg egyenlet:

$$PWV = \sqrt{(Eh/2\rho R)}$$

(Ahol az E a Young-féle elasztikus modulus, az érfal tulajdonságait jellemzi; h a falvastagság; R az ér végdiasztolés sugara; ρ pedig a vér viszkozitása.)

A Bramwell-Hill formula pedig a térfogatváltozást jelöli nyomásváltozás hatására:³⁰

$$PWV = \sqrt{(VdP/\rho dV)}$$

(ρ a vér viszkozitása, dV térfogatváltozás, dP nyomásváltozás)

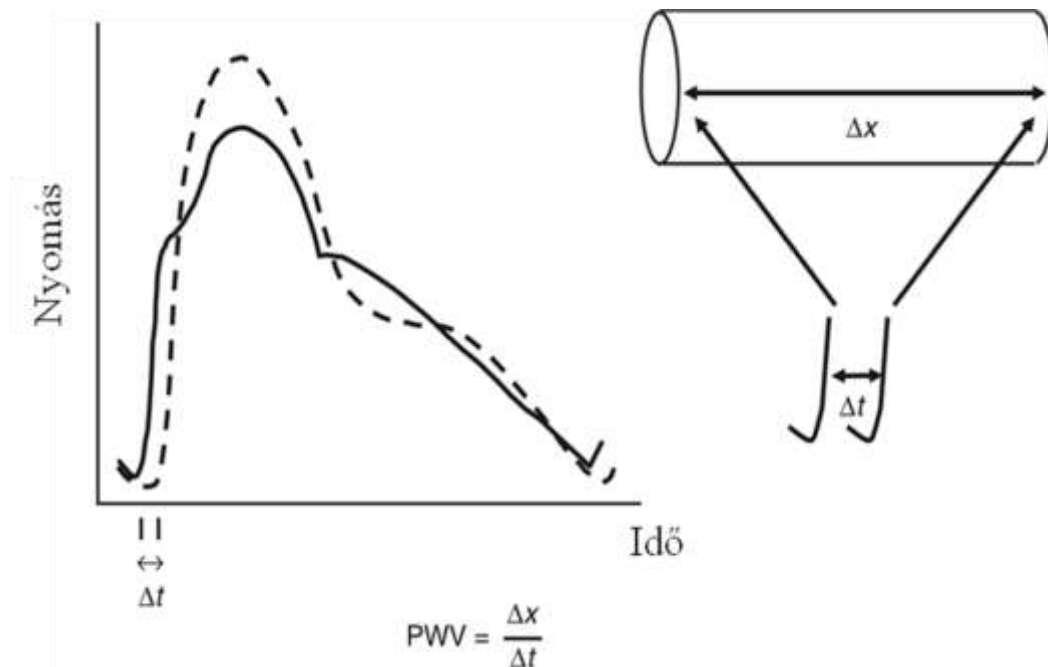
Az artériás stiffness megítélésében a carotis-femoralis PWV vagy aorta PWV (cfPWV vagy aPWV) meghatározást tartják arany standardnak. A mérés az aorta-aorto-iliacalis út mentén történik, azon az érszakaszon, amely leginkább felelős az erek puffer kapacitásáért és az artériás rugalmatlanság legtöbb kórélettani hatásáért.^{31,32,33} Az aPWV prediktív értékét epidemiológiai vizsgálatok igazolták, szemben az aorta-traktuson kívül mért PWV-vel (felső végtag – brachialis PWV³⁴, illetve alsó végtag – femoralis PWV), melynek végstádiumú veseelégtelen betegek körében nem volt előrejelző értéke a szív- és érrendszeri események szempontjából.³⁵

PWV számítása (lásd 5. ábra):

$$PWV = \Delta x / \Delta t$$

(Δx : távolság, méterben kifejezve; Δt : idő, másodperc).

Tranzitidő meghatározása következőképpen történik: az a. femoralison mért nyomáshullám felszálló szárának időbeni távolsága az a. carotison mért nyomáshullám felszálló szárától (foot-to-foot módszer). A nyomásmérés bőrfelszínen történik az a. carotis communis és az a. femoralis felett. A pulzushullám nyomásérzékeny transducerek, ill. Doppler-ultrahang használatával detektálható. A pulzushullám által megtett utat manuálisan mérjük a testfelszínen.



5. ábra

PWV meghatározása foot-to-foot módszerrel (Δx : távolság; Δt : tranzitidő)

(Adji A, O'Rourke MF, Namasivayam M. Arterial stiffness, its assessment, prognostic value, and implications for treatment. Am J Hypertens. 2011; 24:5-17.³⁶ nyomán)

A távolság mérésénél különböző távolságmérési módok ismertek:

- a carotis és a femoralis mérési pontok közötti teljes távolság

- a carotis és a femoralis közötti teljes távolság - mínusz carotis mérési pont-incisura suprasternalis távolság
- a femoralis mérési pont-incisura suprasternalis távolság plusz carotis mérési pont-incisura suprasternalis távolság
- a femoralis mérési pont-incisura suprasternalis távolság mínusz carotis mérési pont-incisura suprasternalis távolság.

Az invazív vizsgálatok alapján Weber és mtsai által javasolt távolságmérés a leginkább megfelelő közelítés (incisura jugularis-femoralis mérési pont távolság mínusz incisura jugularis-carotis mérési pont távolság).³⁷

a1) Nyomásérzékelőkön alapuló mérés technika

A Complior (Artech Medical, France) mechanotransducerekkel, bőrfelületen történő szinkron mérést alkalmaz.³⁸ A tranzitidőt egy korrelációs algoritmus segítségével határozza meg. E közkedvelt mérőeszközt több, PWV kardiovaszkuláris prediktív értékét igazoló epidemiológiai vizsgálatban használták.

A Sphygmocor és PulsePen készülékeknél nagy felbontóképességű applanációs tonométert használnak az a. carotis és az a. femoralison nyomáshullámának detektálására.³⁹ Az adott pontok felett szekvenciálisan regisztrálják a nyomáshullámot. A tranzitidőt szimultán alkalmazott EKG segítségével határozzák meg. Az EKG R-hullámához viszonyítva a tranzitidő: az R-hullám és a disztális pulzus kezdete között eltelt idő mínusz az EKG R-hulláma és a proximális pulzus kezdete között eltelt idő.⁴⁰

a2) Doppler elven működő mérés technika

Nagy felbontású ún. echotracking készülék szekvenciálisan detektálja a pulzushullámot, majd a hullámokból ill. az EKG segítségével számított tranzit időből határozza meg a PWV-t. A két pulzushullám között eltelt tranzit idő mérhető szimultán is.⁴¹ A méréseket általában az a. subclavia gyökénél, az incisura suprasternalisnál és az aorta abdominalis oszlásához közel végzik.

Korábban kifejtettem, hogy a PWV mérés jó prediktív értékkel bír. Az alábbi táblázat néhány, magas kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező betegen és az átlag populációban végzett kemény végpontú vizsgálatot mutat be.

Betegcsoport	Δ PWV	Végpont	Relatív rizikó	Referencia
Dializáltak	1 m/s	Mortalitás	1,39 (1,19-1,62)	Blacher Circulation, 1999; 99: 2434 ⁴²
Magasvérnyomás betegek	5 m/s	Mortalitás	1,34 (1,04-1,74)	Blacher Hypertension 1999; 33:1111-1117 ⁴³
Magasvérnyomás betegek	3,5 m/s	Iszkémiás szívbetegség	1,39 (1,08-1,79)	Boutouyrie Hypertension 2002; 39:10 ⁴⁴
Magasvérnyomás betegek	4 m/s	Stroke mortalitás	1,39 (1,08-1,72)	Laurent Stroke. 2003; 34:1203 ⁴⁵
Általános populáció	3,4 m/s	Kardiovaszkuláris mortalitás	1,17 (1,03-1,14)	Willum-Hansen Circulation. 2006; 113:664 ⁴⁶

1.táblázat

PWV prediktív értéke magas kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező betegeken és az átlag populációban végzett kemény végpontú vizsgálatban

1.3.2.2. Érfali rugalmatlanság lokális meghatározása

A lokális érfali rugalmatlanságot meghatározó paraméterek az egységnyi térfogatváltozást létrehozó nyomásváltozásból származtathatóak.

A klasszikus két-dimenziós vaszkuláris ultrahang rendszerek, limitált felbontóképességük miatt korlátozottan használhatóak a felületes artériák diasztolés érátmérőjének és szívciklus alatti érátmérő-változásainak mérésére. Echotracking készülékek rádiófrekvenciás szignált használva kb. 10-szeres precizitással bírnak, alkalmasak a rugalmasság mérésére ill. az IMT precíz meghatározására is. A vizsgált ér lokális nyomását általában applanációs tonometriával határozzák meg.⁴⁷

A felszínes artériák többsége alkalmas az érfal rugalmatlanságának vizsgálatára, különösen az a. carotis, a. femoralis és a. radialis esetében. Az a. carotison mért stiffness a kardiovaszkuláris események előrejelzőjének bizonyult a végállapotú veseelégtelen⁴⁸ és vesetranszplantáción átesett⁴⁹ betegek körében.

Az utóbbi időben, MR felhasználásával a mély artériák, így az aorta lokális rugalmatlansága is meghatározhatóvá vált.

Az érfali rugalmatlanság másik mérőszáma, a stiffness reciproka, az artéria disztenzibilitása. A disztenzibilitás az érátmérő relatív változása egységnyi nyomásváltozás hatására.⁵⁰ A PWV fordítottan arányos a disztenzibilitás gyökével. Kifejezhető, mint compliance, azaz egy adott szegment térfogat-változása adott nyomásváltozás hatására. A compliance és a disztenzibilitás meghatározásához szükséges, hogy ismerjük a nyomásnövekedést az adott érszakaszon. Az aorta compliance az artériás rendszer pufferkapacitásának mutatója.⁵¹

Az érfal vastagságának ismerete szükséges a Young-féle elasztikus modulus számításához. Ez a paraméter az ér rugalmatlanságának kifejezője az ér geometriájától és a nyomástól függetlenül. Young-modulus valós értéke azonban alulbecsült lehet, mivel valójában a média réteg a fő teherviselő és nem egyenletes eloszlásban tartalmaz elasztikus és kollagén rostokat, ill. simaizomsejteket a kötőszöveti mátrixba ágyazódva.

Az érfal elasztikus tulajdonságainak becslésére egy alternatív mód a stiffness index β ; amely a szisztolés/diasztolés nyomás és a relatív érátmérő változás hányadosának logaritmusaként fejezhető ki.⁵²

A lokális érfali rugalmatlanságot jellemző paraméterek leírásánál néhány szót kell ejtenünk arról is, hogy ezek hogyan viszonyulnak a regionális érfali paraméterekhez.

Paini és munkatársai⁵³ az aorta PVW és az a. carotis stiffness összehasonlítását végezték el egészséges és beteg populációban. Arra a következtetésre jutottak, az aorta PWV és a carotis stiffness hasonló információt nyújt a nagy artériák öregedéséről egészséges populációban. Azoknál a betegeknél azonban, ahol hipertónia vagy diabétesz következtében a rugalmatlanság kialakulásának folyamata felgyorsul, a fenti állítás már nem helytálló. Ezekben az esetekben kifejezettebb a kor és a kardiovaszkuláris rizikófaktorok hatása az aortán, mint az a. carotison. Tehát az aortán meghatározott stiffness nem felcserélhető adat az a. carotison meghatározott stiffness értékkel.

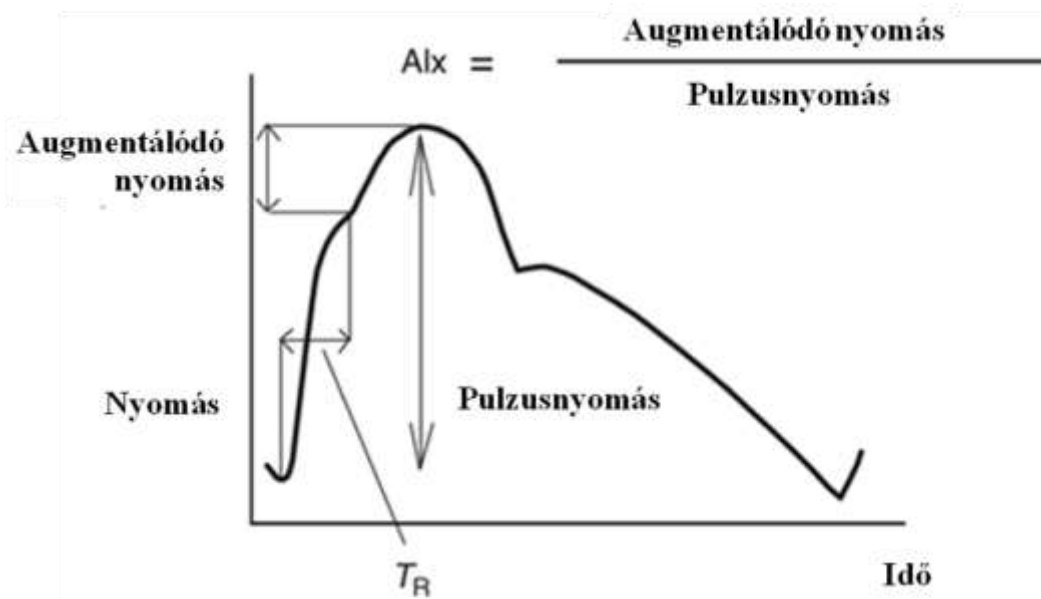
A non-invazív érfali vizsgálatok ismertetésénél említést kell tennünk a pulzushullám analízisről is.

Az elmélet Mahomed artériás pulzusról szóló elméletén alapszik.⁵⁴

Az artériás nyomáshullám egy előrehaladó, a kamrai ejekció által generált, és egy visszavert hullám egymásra rakódásából jön létre. A hullámok visszaverődnek a

perifériáról (főleg elágazási pontokból) és mivel az elasztikus erekben a PWV lassabb, a visszavert hullám diasztolében érkezik meg az aortagyökhöz.

Merev artériák esetében gyorsabban terjed a nyomáshullám, a perifériáról visszavert hullám korábban érkezik vissza, így az odafelé haladó hullámhoz érve a szisztolés komponensét erősíti fel. Ez az augmentáció, ahol a korai hullámvisszaverődés szisztolés nyomásemelkedést eredményez. Általában a pulzusnyomás százalékos arányában határozzuk meg, ez az augmentációs index.



6. ábra

Augmentációs index (AIx) meghatározása (TR reflektáló nyomáshullám kezdete)

(Adji A, O'Rourke MF, Namasivayam M. Arterial stiffness, its assessment, prognostic value, and implications for treatment. Am J Hypertens. 2011; 24:5-17.³⁶ nyomán)

Klinikai vizsgálatokban az augmentációs index fő meghatározója az életkor, a diasztolés vérnyomás és az aPWV.

1.3.3. A gyermekkori non-invazív szívrrendszeri rizikófelmérés

Habár több non-invazív, strukturális és funkcionális eltérést jelző paramétert ismerünk, kevés információnk van arról, hogy ezek hogyan változnak gyermekkorban, a fiziológiás növekedés és fejlődés folyamán, ill. az adott életszakaszban milyen paraméterektől függenek.

Két nagy esetszámú, egészséges gyermekeken végzett vizsgálatot ismerünk, amely vaszkuláris paraméterek normálértékeit határozza meg gyermekeknél.

Az egyik ilyen vizsgálat Jourdan és munkatársai által közreadott munka, amelyben a 247 10-20 év közötti gyermek vizsgálatával kialakították az adott életkor tartományban az intima-média vastagság és a disztenziilitás normálértékeit.⁵⁵

A másik, a gyermekkori PWV normálértékét meghatározó munka, a munkacsoportom által publikált 1008 gyermek adatait feldolgozó, applanációs tonométerrel végzett vizsgálat.⁵⁶

A normálértékek meghatározása mellett, a beteg gyermekeken végzett vizsgálatok esetében gondot jelent a kis esetszám. Ez a korlátozó tényező abból adódik, hogy a felnőtt populációhoz viszonyítva gyermekkorban ritkább a súlyos kardiovaszkuláris rizikófaktorok megjelenése, így szükségszerűen a betegcsoport is relatíve kisebb. Az utóbbi, tudományos vizsgálódást nehezítő körülmény ellen a jövőbeni multicentrikus vizsgálatok tudnak megoldást biztosítani.

1.4. Kardiovaszkuláris rizikótényezők és rizikóbecslés urémiában

A vaszkuláris kórállapot kialakulásának, káros hatásainak és az ezek diagnosztizálására és követésére alkalmas módszerek rövid leírása után továbbiakban a rizikótényezők ismertetésére térek át.

Az urémiás érbetegség kialakulásában a klasszikus és a veseelégtelenséghez társuló rizikófaktorokat ismerünk.

Klasszikus rizikótényezők:

- hipertónia
- diabétesz
- hiperlipidémia
- dohányzás
- elhízás, fizikai inaktivitás

Urémiához kapcsolódó rizikótényezők:

- hipertónia és lipid anyagcsere zavar
- Ca-P anyagcserezavar - renális oszteodisztrófia - foszfátkötők és D vitamin terápia

1.4.1 Klasszikus rizikótényezők

A klasszikus rizikótényezők ismerete ma már tankönyvi adat; sőt, szerencsére, az elmúlt évek sikeres kampánysorozatának köszönhetően, ma már sok laikus számára is nyilvánvaló a tradicionális szívérrendszeri rizikótényezők mibenléte.

Tudjuk, hogy a hipertónia az érfali károsodás oka és következménye is lehet. Magasvérnyomás betegségre jellemző a fokozott Na- és vízretenció, a vasoaktív anyagok koncentrációjának növekedése, az érfal simaizom sejtjeinek kontrakciója. A kialakuló vaszkuláris remodelling a korábbiakban már említett mechanizmussal rontja a koronáriák vérellátását és fokozott terhelést jelent a szívnek. Több mint húsz éve állnak rendelkezésünkre olyan vizsgálatok, amelyek esszenciális hipertóniában az érfali károsodást, a vaszkuláris paraméterek eltérését bizonyítják^{43,57}

A magavérnyomás betegség felnőtt populációban gyakran társul diabétesz mellitusszal. Ismert, hogy a cukorbetegség késői szövődményeként makro- és mikroangiopátia alakul ki. Sok esetben a makroangiopátia szövettani képe nem különbözik a nem diabéteszes kórállapottól, csak a cukorbetegség során gyakrabban és több szervre kiterjedően alakul ki. Ismert, hogy a hiperglikémia mértékével és időtartamával fokozódik a glikoziláció, a glükóz nem enzimikus kapcsolódása a fehérjékhez. Hosszú élettartamú fehérjék (pl. kollagén) esetén a glikozilált végtermékek számos kóros folyamat elindítói. Az érfal kötőszöveti glikozilált fehérjéi aktív csoportokkal rendelkeznek, amelyek albumint, immunglobulinokat, komplement komplexeket, LDL-t köthetnek meg, amelyek mind szerepet játszanak a mikro- és makroangiopátia kialakulásában. Az elmúlt évtizedben nagy esetszámú vizsgálatok bizonyították, hogy a glükóztolerancia csökkenése, illetve a diabétesz kialakulása fokozza az érfali rugalmatlanságot.^{58,59}

A magasvérnyomás és a cukorbetegség mellett a hiperlipidémia kulcsfontosságú kardiovaszkuláris rizikótényező, hiszen az ateroszklerózis kialakulásának kezdeti szereplője. A zsírlerakódás (fatty streak kialakulása) a plakk képződés első eleme, melynek során a plazma lipidelemei az ún habos sejtekbe, majd a folyamat további részében az érfalba rakódnak le. Familiaris hiperkoleszterinemiában szenvedő gyermekeknél végzett vizsgálat igazolja, hogy a kóros lipid szint magasvérnyomástól függetlenül is érfali károsodáshoz vezet.⁶⁰ A hiperlipidémia szerepét jelzik a lipidcsökkentő terápiával végzett vizsgálatok, melyek szerint a lipidcsökkentés, különösen statinnal, javítja az érfali rugalmatlanság alakulását.⁶¹

A fenti kórállapotok mellett tradicionális rizikófaktorként beszélünk az inkább életmódhoz kapcsolódó, egészségtelen szokásként jellemezhető rizikófaktorokról, a dohányzásról és az elhízásról. Dohányzás során a dohányfüst károsító tényezője a nikotin, a CO, CO₂, nitrogén-oxidok, a HCN, és a különféle arzén származékok. A nikotin csökkenti az endotél sejtek prosztagladin szintézisét, trombocita aggregációt okozva, a CO-dal együtt rontja a szívizom anyagcseréjét illetve fokozza a trombózis iránti hajlamot. A dohányzás érfalra kifejtett hatását (az érfali rugalmatlanság fokozódását, a plakk ruptura gyakoriságának növekedését) klinikai vizsgálatok igazolták.⁶²

A másik életmódbeli tényező a fizikai inaktivitás és a nem megfelelő étrend következtében kialakuló elhízás. Ismert, hogy a nagyobb mennyiségű táplálékfelvétel

fokozott inzulin szekrécióval jár. A túltáplálás tartós hiperinzulinémiát okozhat, amely relatív szöveti inzulinrezisztenciával jár. Az inzulin hatására fokozódik a szimpatikus idegi aktivitás, ennek következtében nő az alapanyagcsere és a vérnyomás. A vérnyomás emelkedéséhez és a hipertónia fennmaradásához hozzájárul az inzulin renális tubuláris Na- és vízreabszorpciót serkentő és így volumenexpanziót elősegítő hatása. Korábbi vizsgálatokkal összhangban^{63,64} a több mint 300 középkorú felnőtt részvételével végzett kutatás igazolta, hogy az elhízás és a metabolikus szindróma együttesen és részben egymástól független rizikófaktoroként is fokozott vaszkuláris rugalmatlansággal jár.⁶⁵

1.4.2. Urémiához kapcsolódó rizikótényezők

1.4.2.1. Urémiához kapcsolódó rizikótényezők felnőttkorban

Az amerikai nemzeti vesealapítvány kardiovaszkuláris betegségekről szóló állásfoglalása (National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease) szerint a krónikus vesebetegek kardiovaszkuláris szempontból az igen magas rizikójú csoporthoz tartoznak.⁶⁶

Továbbiakban a rizikótényezőket két nagyobb csoportban fogom ismertetni:

- hipertónia és a lipid anyagcsere zavar
- Ca-P anyagcserezavar - renális oszteodisztrófia - foszfátkötők és D vitamin terápia

Hipertónia-diszlipidémia urémiában

A hipertónia és a veseelégtelenség szorosan összefüggő, egymást rontó kórállapot. A veseelégtelenség kialakulásának szükségszerű velejárója a magasvérnyomás, az ezzel járó fokozott kardiovaszkuláris rizikóval együtt. Az urémiát részben idő előtti öregedésként foghatjuk fel, melynek során az érfal rugalmatlanná válik, a pulzusnyomás nő.

Nehéz meghatározni az ok-okozati viszonyt a glomeruláris funkció csökkenés és a hipertónia esetében. A vesefunkció csökkenés folyadék retenciával (hipervolémia), Na

retenciával, keringő vazoaktív anyagok koncentrációjának növekedésével, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) aktiválódásával jár.⁶⁷ A megemelkedett vérnyomás önröntó kört kialakítva további vesekárosodást, GFR csökkenést okoz.

A vesefunkció romlásának felismeréséig és a kezelés megkezdéséig átlagosan 10-20 Hgmm-es diasztolés vérnyomásemelkedés tapasztalható. A bal kamra hipertrófia a vesebetegség korai szakaszától kezdve együtt jár a magasvérnyomás betegséggel. Kanadában, veseelégtelen betegeken végzett vizsgálat során azt tapasztalják, hogy enyhe vesefunkció csökkenés (CCI 50–75 ml/perc/1,73m²) esetén a betegek harmadában alakult ki bal kamra hipertrófia, súlyosabb állapotú betegek (CCI <25 ml/perc/1,73m²) körében pedig fele arányban. A vizsgálat utánkövetéses szakában azt állapították meg, hogy a magas vérnyomás előfordulása összefüggést mutat a bal kamra hipertrófia kialakulásának gyakoriságával. A koronáriabetegség és a magasvérnyomás közötti kapcsolat szoros, A hosszantartó 10 Hgmm-es diasztolés vérnyomásemelkedés 45-65 éves kor között a koronáriabetegség rizikójának 1,6-szoros, a pangásos szívelégtelenség rizikójának 1,8-szoros emelkedését jelenti.⁶⁷

Veseelégtelen populációban általános elvként javasolható a szoros vérnyomáskontroll. Speciálisan dializáltak körében ismert a vérnyomás és a mortalitás bimodális, U alakú összefüggése (a mortalitás 120szisztolés Hgmm alatt és 180 szisztolés Hgmm felett nő). A dialízis során végzett vérnyomásmérés talán kevésbé, míg a dialízisek között, otthon mért vérnyomásérték illetve a 24 órás vérnyomásmérés talán hatékonyabban képes előrejelezni a fokozott szív-érrendszeri rizikót. Dializáltak esetén a szoros volumenkontroll kiemelkedő szerepet játszik a vérnyomás szabályozásában.

A lipid paraméterek a vesebetegség korai stádiumaiban kórosak lehetnek, amellett, hogy a rutinszerűen vizsgált lipidszintek nagyjából normál tartományban vannak.

A lipid metabolizmus olyan dinamikus rendszer, amelyben a krónikus vesebetegség zavart okoz az apolipoproteinek, lipid transzfer proteinek, lipolitikus enzimek és a lipoprotein receptorok szintjén. Kórjelző lehet az alacsony HDL és a kissé emelkedett triglicerid (>150 mg/100 ml). A nem túl sokatmondó eltérések háttérében VLDL emelkedés, alacsony denzitású LDL felhalmozódás, kóros lipoprotein(a) szint tapasztalható. Ha a GFR 60 ml/perc/1,73 m²-nél alacsonyabb, normál koleszterin és triglicerid szint ellenére, az apolipoprotein AI - apolipoprotein CIII hányados

csökken.^{68,69} A vesefunkció romlásával nő a triglicerid és csökken a koleszterin koncentráció,⁷⁰ ill. felhalmozódnak az aterogén alacsony denzitású lipoproteinek.⁷¹

CKD 4-5 stádiumban romlik a trigliceridben gazdag lipoproteinek lebontása, csökken a lipolitikus enzimek (lipoprotein és hepatikus lipáz) aktivitása, lipoprotein lipáz inhibitorok halmozódnak fel, rontva a lipid katabolizmust.⁷²

A kóros lipoprotein részecskék szabadgyök felszabadulást stimulálnak, gyulladást provokálnak, endoteliális diszfunkciót okoznak.⁷³

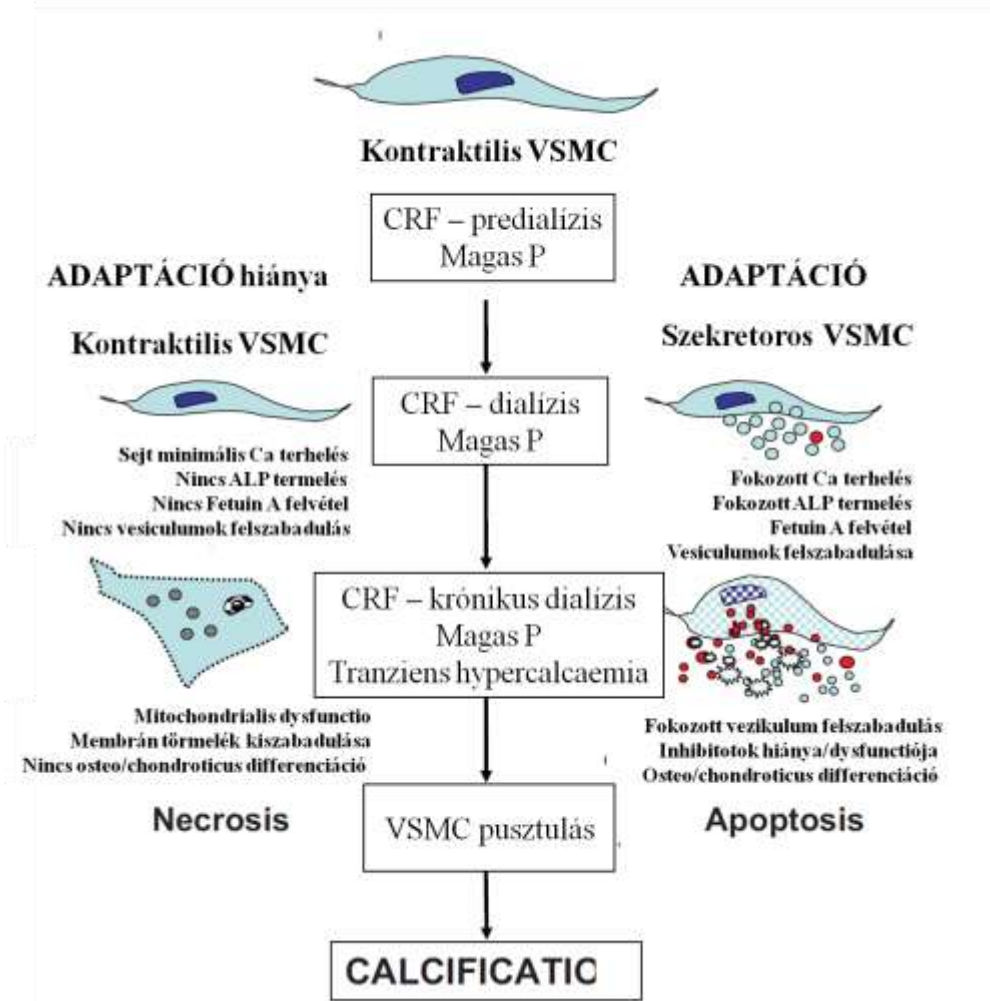
A Ca-P anyagcsere zavara - renális oszteodisztrófia - foszfátkötők és D vitamin terápia

A kalcifikáció patológiája urémiában

A felnőtt krónikus vesebetegek kb. 30%-ánál az urémiás hatás ellenére sem alakul ki kalcifikáció.^{74,75} Követés vizsgálat számolt be arról a jelenségről, hogy azok a betegek, akiknek az érrendszerében a megfigyelés elején nem volt kalcifikáció, később, a dialízis ideje alatt sem mutattak eltérést.⁷⁶ Az elmúlt évek molekuláris biológiai vizsgálatai arra világítottak rá, hogy a vaszkuláris kalcifikáció nem vezethető vissza kizárólag a kalcium és a foszfát passzív lerakódására, hanem az egy aktív, szabályozott folyamat. A fiziológiás kalcifikációt gátló faktorok, fehérjék szerepét állatmodelleken, genetikai defektusok vizsgálatával ill. génkiütött egyedek vizsgálatával erősítették meg.^{77,78}

A vaszkuláris simaizomsejtek (vascular smooth muscle cells - VSMC) az emelkedett extracelluláris Ca és P szintre adott adaptív válaszként fenotípusos átalakuláson esnek át, oszteo/kondrocitákká differenciálódnak ill. apoptózis következik be.⁷⁹

Az alábbi ábrán azt láthatjuk, hogy az adaptációra képtelen VSMC kalciumot halmoz fel intracellulárisan, ami nekrozishoz vezet. Ezzel szemben az alkalmazkodásra képes VSMC-t az jellemzi, hogy a kalcifikáció kezdeti lépéseként kisméretű, membránnal határolt vezikulákat szabadít fel. Az elhúzódó Ca és P expozíciónak kitett VSMC kalciumfoszfát tartalmú vezikulái calcifikálódnak.



7. ábra

A vaszkuláris simaizomsejtek szerepe a kalcifikáció folyamatában

(Shroff RC, McNair R, Skepper JN, Figg N, Schurgers LJ, Deanfield J, Rees L, Shanahan CM. Chronic mineral dysregulation promotes vascular smooth muscle cell adaptation and extracellular matrix calcification. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21:103-112.⁸⁰ nyomán)

Abban az esetben, ha a szérumban a Ca és P tartalma alacsony, a mineralizációs inhibitor fetuin-A és matrix GLA protein hatására a vezikulákban a meszesedés minimális.⁸¹

A VSMC oszteo/kondrotikus átalakulása csontspecifikus transzkripciós faktorok és mátrix proteinek (Runx2/Cbfa1 és alkalikus foszfatáz) szintézisének fokozódásával jár, ami a fokozott kalcifikációhoz vezet. Az emelkedett szérumban a P szint az oszteoblaszt differenciálódás kulcseleme.^{78,82}

A kalcifikáció a CKD 4-5 stádiumában kezdődik, legkifejezettebb a dializált betegekben.⁸³

Fiatal betegekben a kalcifikáció csak a tunica médiában tapasztalható, intima plakkok nélkül, feltehetően azért, mert fiataloknál a klasszikus rizikófaktorok hiányában a kalcifikáció a média rétegre korlátozódik.

Az érfal kalcium terhelése egyenesen arányos a dialízisben töltött idővel és a Ca²⁺P szinttel. Az erek Ca terhelése nem eredményezett intima-média vastagság növekedést, és a betegek 5%-nál volt CT eltérés, vagyis ezek a vaszkuláris paraméterek nem alkalmasak a kalcifikáció korai felismerésére.

Vizsgálatok szerint az egészséges és predializált erek ellenállóbbak a kalcifikációval szemben, míg a dializáltak erei fokozott kalcifikációt mutattak, vagyis a dializáltakban a protektív mechanizmus(ok) hatékonysága csökkent vagy elveszett és az urémiás közeg a meszesedés irányába hat. A kórfolyamathoz feltehetően az emelkedett Ca és P együttes megemelkedése szükséges.

A Ca-P anyagcsere zavara - renális oszteodisztrófia - foszfátkötők és D vitamin terápia - klinikuma

Ismert, hogy krónikus vesebetegségben a kardiovaszkuláris betegség multifaktoriális, ezen belül az érfali károsodásban és meszesedésben a Ca-P anyagcsere- parathormon- D vitamin diszregulációjának kiemelt szerepe van. A nemzetközi irodalomban ezt vaszkuláris -csont tengelynek (vascular-bone axis) nevezik, utalva a két szervrendszer kórállapotának összefüggésére.

A kóros csontanyagcsere felismerése

Jelenlegi ismereteink és a klinikai gyakorlat alapján a szabályozási zavarban kiemelt szerepet játszó parathormon (PTH) szintjének változása (a csont alkalikus foszfatáz szinttel együtt) összefüggést mutat a csontanyagcserével. A PTH variabilitása és a PTH meghatározás labortechnikai különbsége azonban rontja a PTH diagnosztikus hatékonyságát.^{84,85} Emellett ismert, hogy a nagyon magas és a kifejezetten alacsony PTH szint is növeli az alacsony ill. magas turnoverval járó csontbetegség esélyét,⁸⁶ ill.

növeli a mindkét kórállapottal összefüggő vaszkuláris rizikót. Ismert továbbá csontbiopsziás anyagok vizsgálatából, hogy egy betegben ritkán észlelhető izoláltan egyik vagy másik csontátépülési állapot, gyakran mindkét csontfolyamat egyszerre van jelen, híven tükrözve a betegség stádiumai illetve a különböző terápiás beavatkozások hatásait.

Így nem meglepő, hogy a nemzetközi ajánlások által javasolt⁸⁷ PTH szint (150 – 300 pg/ml (15,8 – 31,5 pmol/l) is csak gyenge prediktív értékkel bír a csontanyagcsere állapot megítélés szempontjából.⁸⁸

A különböző csontmarkerek (alkalikus foszfatáz, csontspecifikus alkalikus foszfatáz (BALP), osteocalcin, prokollagén 1 típusú C-terminális peptid (PICP), prokollagén 1 típusú N-terminális propeptid (PINP), inzulinszerű növekedési faktor 1 (IGF)-1 és a tartarát rezisztens alkalikus foszfatáz (TRAP)) hasonló módon korrelálnak a csontanyagcserevel.⁸⁹ A korreláció azonban önmagában nem elégséges a diagnózis felállításához.

Klinikai rutin során az össz alkalikus foszfatázt mérik, amely jól jelzi a csont alkalikus foszfatáz mennyiségét is és a PTH szinthez hasonló prediktív értékkel bír.

A csont alkalikus foszfatázzal, mint a többi csontmarkerrel is hasonló a diagnosztikus probléma, mégpedig az, hogy extraszkeletális kalcifikáció során is termelődhetnek.⁹⁰

Új, rendszerbiológiai vizsgálatok során feltérképezett, hatékony, csontanyagcsere jelző markerek kutatása folyik,⁹¹ ám jelenleg a leghatékonyabb diagnosztikai eszköz a kórállapot felismerésében továbbra is a PTH alakulásának nyomonkövetése.

Hasznos információt nyújthat a kortikális csontvolumen meghatározásában a non-invazív femorális DEXA (dual energy X-ray absorptiometria) vizsgálat. A lumbális szakaszon végzett DEXA vizsgálat ezzel szemben kevésbé hatékony a csontanyagcsere felmérésében.⁹² A QCT (kvantitatív komputer tomográfia) szintén alkalmazott eszköz a csont volumen meghatározásában. Sajnos nincs olyan nagy esetszámú vizsgálat, amely közvetlen összefüggést igazolna a szekunder hiperparatireózis alakulása és a fent említett képalkotó eljárások, vagy a klinikai végpontok pl. csonttörések változása között. A jelenlegi evidenciák alapján a képalkotó vizsgálatok a renális oszteodisztrófia kezeléséhez csak korlátozott segítséget nyújtanak.⁹²

A mineralizáció és a csontvolumen felmérésében egyértelműen hatékony eljárásnak a csontbiopsziát tekintjük, az egyéb, biokémiai paraméterek: a PTH, a csont alkalikus

foszfatáz (BALP) szintjének meghatározása csak hozzávetőleges képet ad a csontanyagcsere állapotáról.⁹³ A renális oszteodisztrófia csontanyagcserét, mineralizációt, csontvolumen figyelembe vevő felosztásához a csont szövettanának ismerete szükséges.^{94,95} Nemzetközi ajánlás alapján a csontbiopszia elvégzése indokolt lehet a CKD 3-5 stádiumú betegeknél, patológiás törés, tartós csontfájdalom, uralkodó hiperkalcémia, hipofoszfatémia, vagy esetleges alumínium toxicitás esetén. A csontbiopszia - a beavatkozás invazivitása miatt - eddig nem vált a mindennapi klinikai rutin részévé. Ezért fontosak a képalkotó technikákat és biokémiai markereket ötvöző klinikai vizsgálatok, melyek eredményeiből levont következtetések várhatóan segítséget nyújtanak majd a betegség szűréséhez illetve a terápia hatékonyságának követéséhez.

Biokémiai változók renális oszteodisztrófiában

A KDIGO ajánlások a szérum P, Ca, PTH, alkalikus foszfatáz monitorozását javasolják azoknál a betegeknél, akik becsült GFR-je kevesebb, mint 60 ml/perc/1,73 m². Az ajánlásokat általában populációs adatok alapján határozzák meg. Az így kapott adatok nem tükrözik a változók nem, kor, a társult betegségek, tápláltsági állapot szerinti variabilitását. Emellett gyakran az egyes változókat kezelik, figyelmen kívül hagyva a kór állapot komplexitását. A szérumparaméterek összefüggő kór állapotokat tükröznek, így az egyik korrigálása hat a többi változóra is.

Hiperfoszfatémia

Krónikus vesebetegségben az emelkedett foszfát szint toxikus hatása ismert.

A foszfát a glomeruláris filtrációt követően nagyrészt a proximális tubulus kefeszegélyében található Na-P kotranszporter IIa-n keresztül szívódik vissza. A krónikus vesebetegség tehát magas foszfát szintet eredményezne, a foszfátürítést segítő FGF23 szintje azonban kompenzatorikusan megnő, így a vesebetegség korai szakaszában a szérum foszfát szint normál tartományban marad.⁹⁶ A vesebetegség progressziójával azonban nő a FGF23 iránti rezisztencia, foszfát retenció alakul ki,

amely PTH szint emelkedéshez vezet. Felnőtt vesebetegek körében végzett vizsgálatok bizonyítják, hogy a szérum foszfát szint emelkedése a mortalitás önálló előrejelzője.

Amennyiben a szérum foszfát szint 5,6 mg/dl (= 1,8 mmol/l) fölé ér, a mortalitás esélye 6%-kal nő minden 1 mg/dl-os (= 0,3 mmol/l) foszfát szint emelkedéssel.⁹⁷ Ennek megfelelően a hiperfoszfatémia predializált betegek körében is emelkedett mortalitással jár.^{98,99}

A nemzetközi ajánlások (KDIGO) ennek megfelelően CKD 3-5 stádiumban a szérum foszfát szint normál tartományban tartását javasolják. A kevésbé megengedő új irányelv azon a fent említett megfigyelésen alapul, hogy a magas szérum foszfát szint egészséges populációban is (tehát nem csak vesebetegeknél) magasabb mortalitással jár.^{98,100,101,102}

Habár a hiperfoszfatémia egyértelműen összefüggést mutat a magasabb halálozással, feltételezhető, hogy a teljes foszfát terhelést kellene figyelembe venni a terápiás lépések tervezésénél. Mivel a mobilizálható foszfát nagyjából 1%-át mérjük szérum foszfát szint meghatározással, így ez nem tükrözi teljesen az aktuális foszfát státuszt. Emellett korábban említettük, hogy a szérum foszfát szint nem emelkedik, csak a krónikus vesebetegség késői fázisában. A fent említett korai kórjelző FGF23 szint emelkedés mellett, a foszfát státusz megítélésében a diétás anamnézis ismerete illetve a vizeletvizsgálat lehet segítségünkre. Bár a GFR csökkenésével a foszfátürítés egy ideig nő, csak a foszfátbevitel és a vizeletürítés körültekintő vizsgálata tájékoztathat a szervezet foszfát terheléséről.^{103,104} Jelenleg azonban klinikai ismeretek hiányában a normál szérum foszfát szintet mutató vesebetegeknél még nem indokolt ill. javasolt a további vizsgálat ill. terápiás lépés.

A már vesepótló kezelésre szoruló betegekben a foszfát szint csökkentésének optimális módja az elsődleges kérdés. A dialízis kezelés során végzett vizsgálatokból ismert, hogy a dialízis első két órájában a szérum foszfátszintje meredeken csökken, míg a dialízis további szakaszában ez a változás már jóval kisebb mértékű. Az is ismert, hogy a dialízis kezelést követően a szérum foszfátszint néhány órán belül jelentős mértékben növekszik. Ennek a háttere, hogy a szérum foszfátszint relatíve gyorsan ekvilibráliódik a dializátummal, így a fennálló koncentrációgrádiens jelentős mértékben lecsökken. A szervezet többi, foszfátanyagcsere szempontjából fontos kompartmentje közötti foszfátranszport azonban meglehetősen lassú.¹⁰⁵

Ezek alapján többféle próbálkozás történt, hogy a konvencionális heti 3x4 órás kezelési

idő megváltoztatásával javítható legyen a dialízis hatékonysága.

Buoncrisiani és kutatócsoportja betegeiket napi rövid, 2 órás dialízissel kezelték, s eredményeik szerint kiváló hatásfokú dialízis kezelés érhető el, a betegek urémiás tünetei nagymértékben csökkentek.¹⁰⁶ Közleményük szerint a hiperfoszfátémia is hatékonyan kezelhető így. Más dialízisközpontban végzett vizsgálat is megerősítette a fenti megfigyelést.^{107,108}

Ezzel szemben egy francia munkacsoport a dialízis idő megnyújtását alkalmazza: ők betegeiket heti 3x8 órán keresztül dializálják. Az ilyen körülmények között vizsgált dializált betegek életkilátásai jobbak a konvencionális kezeléshez viszonyítva, ami részben annak köszönhető, hogy a hosszú dialízis alatt volumenstátusuk ill. ioneltéréseik jól rendezhetőek, vérnyomásuk sok esetben gyógyszerelés nélkül is a normáltartományban van.^{109,110}

A fenti két modalitás előnyeit ötvözi az éjszakai otthoni dialízis (Nocturnal Home Hemodialysis – NHD). A kezelt betegeknél heti 5–7 nap, éjszakánként 6–8 órás dialíziskezelést alkalmaznak. Ennek segítségével a foszfát eltávolítás növelhető, a betegek egy részénél elhagyható volt a foszfátkötők szedése. Mindennek különösen nagy jelentősége lehet a Ca-tartalmú foszfátkötők kardiovaszkuláris meszesedésben játszott feltételezett szerepének ismeretében.^{111,112}

Ezen nem szokványos dialízismodalitásokban a közös a dialízis „dózis” növelése. Az intenzifikált dialízissel lényegesen javíthatók a dializált betegek biokémiai paraméterei és ezzel feltehetően életkilátásaik is.

Hiperkalcémia

A krónikus vesebetegek kalcium terhelése a iatrogén Ca bevitelből (Ca-tartalmú foszfátkötők ill. D vitamin terápia, a dializáló folyadék Ca tartalma) és a vese csökkenő vagy hiányzó Ca ürítéséből adódik. A KDOQI irányelv maximális Ca terhelésként napi 2000 mg-t határoz meg, beleértve a Ca-tartalmú gyógyszereket és a 1,25 mmol/l ionizált Ca-koncentrációjú dializáló folyadékot.⁸⁷

A foszfát szervezetből történő eliminációja céljából foszfátkötőket használunk. Ezek a bélben a foszfáttal komplexet képezve gátolják annak felszívódását. A foszfátkötők

lehetnek kalcium tartalmúak (pl. Ca-karbonát, Ca-acetát) és kalcimot nem tartalmazók (lanthanum karbonát, sevelamer HCl).

A Ca-tartalmú foszfátkötők veszélye, hogy kalcium terhelést okoznak azáltal, hogy a kalcium egy része felszívódik. Veseelégteleneken végzett vizsgálatok alapján a Ca-acetát a Ca-karbonáthoz viszonyítva kevésbé okoz hiperkalcémiát.¹¹³

A Ca-tartalmú foszfátkötők ennek tudatában olyan fiatal, nem diabéteszes betegeknek adhatóak, akik a krónikus vesebetegség korai stádiumában vannak, alacsony Ca szinttel, vaszkuláris kalcifikáció nélkül. Ezeknél a betegeknél a Ca-tartalmú foszfátkötők normál Ca szintet tartanak fenn és gátolják a PTH szint emelkedését.¹¹⁴

Mivel a Ca-tartalmú foszfát kötők csökkent csontaktivitást és fokozott vaszkuláris kalcifikációt eredményezhetnek,^{115,116} a renális osteopátiában vagy vaszkuláris kalcifikációban szenvedő betegek esetén nem Ca-tartalmú foszfát kötők adása indokolt.

A lanthanum karbonát és a sevelamer kevésbé okoz PTH szupresszió okozta adinamiás csontbetegséget,^{117,118,119,120} ennek megfelelően a vaszkuláris kalcifikációra is kedvezően hatnak.^{75,121}

A fentiekkel szemben a kalcium acetát vs. sevelamer vizsgálat (CARE-2) hemodializáltak körében nem bizonyította a sevelamer kedvező hatását vaszkuláris kalcifikáció szempontjából, a Ca-tartalmú foszfátkötőkkel szemben. Az eltérésnek oka lehetett, hogy ebben a vizsgálatban a beteg és kontrollcsoport is statin kezelésben részesült ill. nagy arányban voltak diabéteszesek és dohányzók a vizsgált személyek között.¹²²

A Ca-tartalmú foszfátkötőkkel végzett vizsgálatok eredményei ellentmondásosak, azonban kalcifikációra hajlamos betegekben, vagy kialakult meszesedés esetén továbbra is a Ca-t nem tartalmazó foszfátkötők alkalmazása javasolt.¹¹⁴

Hemodializáltak körében végzett Ca egyensúlyt elemző vizsgálat szerint a betegek többsége folyamatos Ca terhelést él át.¹²³ Emellett a dialízis alatt eltávolított Ca mennyisége nem függött az exogénen bevitt Ca vagy Ca-tartalmú foszfátkötők mennyiségétől.¹²⁴ A Ca szint ilyen módon kialakuló időszakos emelkedései a klinikai gyakorlatban figyelmen kívül maradhatnak, de szerepük lehet az ektópiás kalcifikáció megjelenésében, különösen magas szérum foszfát szint esetén. Klinikai vizsgálatok rávilágítanak arra, hogy a vaszkuláris kalcifikáció közvetlen összefüggést mutat a hiperkalcémiás epizódok számával.¹²⁵ A Treat-to-Goal vizsgálatban, ahol Ca-tartalmú

foszfátkötőt és sevelamert hasonlítottak össze, azt tapasztalták, hogy a sevelamer csoportban kevesebb hiperkalcémiás epizód volt.⁷⁵

Parathormon

A Ca-P anyagcserében kifejtett hatása mellett a parathormon érfali megvastagodást okozva direkt hatást fejt ki a vaszkuláris simaizom sejtekre illetve a kardiomiocitákra. A PTH növeli a kardiomiociták Ca tartalmát,¹²⁶ hipertrófiát okoz¹²⁷ illetve elősegíti a fibrózist.¹²⁸ A vaszkuláris simaizomban a PTH akutan relaxációt okoz, azonban állatkísérletekben krónikusan magas PTH szintnél vazokonstriktió, hipertónia alakul ki.¹²⁹

Csak néhány, kis esetszámú deskriptív kutatás vizsgálta a PTH kardiovaszkuláris rendszerre kifejtett kóros hatását.^{16,130}

A Kalantar-Zadeh és mtsai által végzett vizsgálat kimutatta a magasabb PTH szint és a mortalitás közötti összefüggést.¹³¹ Hogy a fenti megfigyelés ok-okozati összefüggést hordoz magában, megerősíti, hogy a PTH szintet csökkentő D vitamin analógok javítják a túlélés esélyét.^{132,133,134}

Amennyiben a szekunder hiperparatireózis nem kontrollált, a mellékpajzsmirigy Ca érzékeny receptorainak és a D vitamin receptoroknak az expressziója csökken. A PTH termelés negatív visszacsatolással szabályozott kontrollja elvész, a folyamat a terciér hiperparatireózis kialakulásának kedvez. A tartósan fennálló szekunder hiperparatireózis a csont PTH rezisztenciáját eredményezi, így a normál csontanyagcsere fenntartásához is magasabb PTH szint szükséges. Az optimális PTH szint betegenként változó lehet.¹³⁵

A KDIGO irányelvek a PTH szint optimális tartományaként az egészségen normálérték 2-9-szeresét jelölik meg krónikus vesebetegségben.

D vitamin

A 25(OH)D vitamint az 1-alfa-hidroxiláz alakítja át 1,25(OH)₂D vitaminná (calcitriollá),¹³⁶ a folyamat döntően a vesében zajlik, krónikus vesebetegségben a veseállomány redukciójával és az ebből következő alacsonyabb 1-alfa-hidroxiláz aktivitással a calcitriol képződésének csökkenéséhez vezet. Ugyanebbe az irányba hat a megemelkedő FGF23 szint. Az FGF23 gátolja a renális 1-alfa hidroxiláz aktivitást. Ugyanakkor az emelkedő PTH szint a calcitriol szintézis stimulusa, így a calcitriol szint veseelégtelenségben sokáig normális lehet, ennek ára azonban az emelkedő PTH szint. A csökkent calcitriolszintézis hiperparatireózishoz vezet, a calcitriol hiánya egyben csökkenti a PTH elválasztás fiziológiás szabályozásának érzékenységét. Calcitriol hiányában csökken a Ca felszívódás a bélből, az átmeneti hipokalcémia stimulálja a PTH elválasztást, illetve csökken a csont PTH érzékenysége.

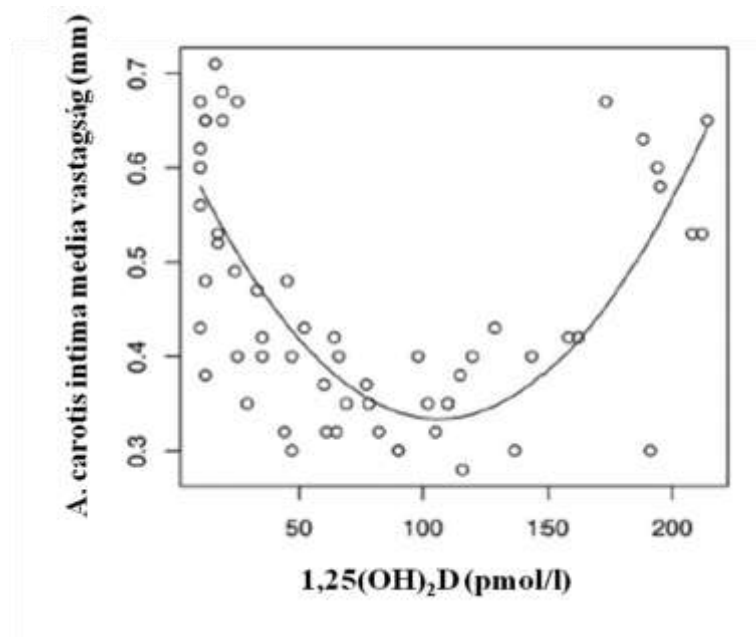
A szekunder hiperparatireózis terápiájában a D vitamin és D vitamin analógok (paricalcitol, doxercalciferol) használata évek óta elterjedt és indokolt.

Klinikai vizsgálatok alapján azonban ismert a magas D vitamin szint vaszkuláris kalcifikációt okozó hatása.^{137,138,139,140} Ugyanezt a jelenséget erősítik meg állatkísérletes vizsgálatok is.^{141,142} A D vitamin analógok a gasztrointesztinalis Ca, P abszorpció, a PTH gátlás következtében kialakuló adinámias csontbetegség^{143,144} és a simaizomra kifejtett direkt hatás útján okozhatnak kalcifikációt.^{141,142}

A vaszkuláris simaizomsejtekre a 25(OH)D vitamin és 1,25(OH)₂D vitamin is direkt hatást fejt ki. A 1,25(OH)₂D a D vitamin receptor szintézisének fokozásával elősegíti a sejt Ca felvételét és csökkenti a vaszkuláris simaizom proliferációt¹⁴¹ illetve VSMC migrációt és VSMC-oszteoklaszt átalakulást indukál.¹⁴²

A magas dózisban adagolt D vitamin mellett a D vitamin hiány is káros hatású.

Ezt bizonyítja Shroff és mtsai által leírt carotis intima-média vastagság (IMT) bimodális összefüggése a 1,25(OH)₂D vitamin szinttel (lásd 8. ábra).¹⁴⁰



8. ábra

Az a. carotis intima-média vastagság (IMT) bimodális összefüggése a 1,25(OH)₂D vitamin szinttel

(Shroff R, Egerton M, Bridel M, Shah V, Donald AE, Cole TJ, Hiorns MP, Deanfield JE, Rees L. A bimodal association of vitamin D levels and vascular disease in children on dialysis. J Am Soc Nephrol. 2008; 19:1239–1246. nyomán)

Az alacsony 1,25 (OH)₂D vitamin szint összefüggést mutat a magas PTH szinttel és a fokozott inflammációs státusszal.

Hemodializáltakon végzett vizsgálatok alapján kb. 20%-kal javította a túlélést bármilyen D vitamin analóg, azzal a csoporttal szemben, akik nem részesültek D vitamin pótlásban.^{132,133,134}

Az újabb D vitamin analógok, a paricalcitol és doxercalciferol ugyan kevésbé okoznak hiperkalcémiát,^{129,145} a túlélés szempontjából előnyük a calcitriollal szemben azonban még megerősítésre szorul.^{132,133,134}

Fibroblaszt növekedési faktor 23 (FGF23)

Az FGF23 foszfát ürítő hormon (foszfátonin), amelyet az oszteociták termelnek. Az FGF23 foszfátürítést indukál, a foszfát reabszorpció gátlásával. A folyamat a proximális tubulusok Na-foszfát kotranszportereinek „down regulálódásán” keresztül valósul meg. Az FGF23 csökkenti a keringő calcitriol szintjét a vesében termelődő 1-alfa-hidroxiáz gátlásával.^{146,147} Ennek azért nagy a jelentősége, mert a calcitriol szintézis csökkenéséért nem csak a veseszövet fokozatos pusztulása a felelős, hanem kialakulásában, aktív, regulációs folyamat is szerepet játszik. Az FGF23 gátolja továbbá a PTH szekrécióját.¹⁴⁸ A felsorolt funkciók klotho koreceptor függőek. A klotho a vesében és mellékpajzsmirigyben expresszálódik és koreceptorként megnöveli az FGF23 kapcsolódási affinitását az FGF receptorokhoz.^{149,150}

A FGF23 szint emelkedése a GFR csökkenésével a CKD korai stádiumaiban elkezdődik.^{151,152,153} Korábban említettem, hogy a szérumban foszfát szint emelkedése a kardiovaszkuláris betegség és a mortalitás rizikóját növeli,^{98,101} mégis klinikai szempontból a korai stádiumban történő foszfát szint monitorozás nem kellően informatív, hiszen ez a paraméter csak később kezd el emelkedni.¹⁵⁴ Az emelkedett FGF23 szint már jóval ezt megelőzően összefüggést mutat a CKD romlásával.¹⁵⁵

Hemodializált betegeknél az emelkedett FGF23 szint az egy éven belüli mortalitással korrelált.¹⁵⁶ Az eddigi vizsgálatok alapján az FGF23 hatékonyabb előrejelző lehet, mint a szérumban foszfát szint.

Krónikus vesebetegeknél kimutatták, hogy az FGF23 összefügg a bal kamra hipertrófiával¹⁵⁷ és a vaszkuláris diszfunkcióval.¹⁵⁸ Az FGF23 szint meghatározásának a későbbiekben talán szerepe lehet a szervezet foszfát státuszának hatékony megítélésében.

Egyéb faktorok

Az urémiás anyagcsere részelemei közül sok, az érlemezésért felelős tényezőt ismerünk. Ezek közül meg kell említenünk a gyulladást és az oxidatív stresszt, amelyek az ateroszklerózis kifejlődésében, a fokozott szívérrendszeri betegségek megjelenésében és mortalitásban meghatározó tényezők krónikus vesebetegeknél is.¹⁵⁹

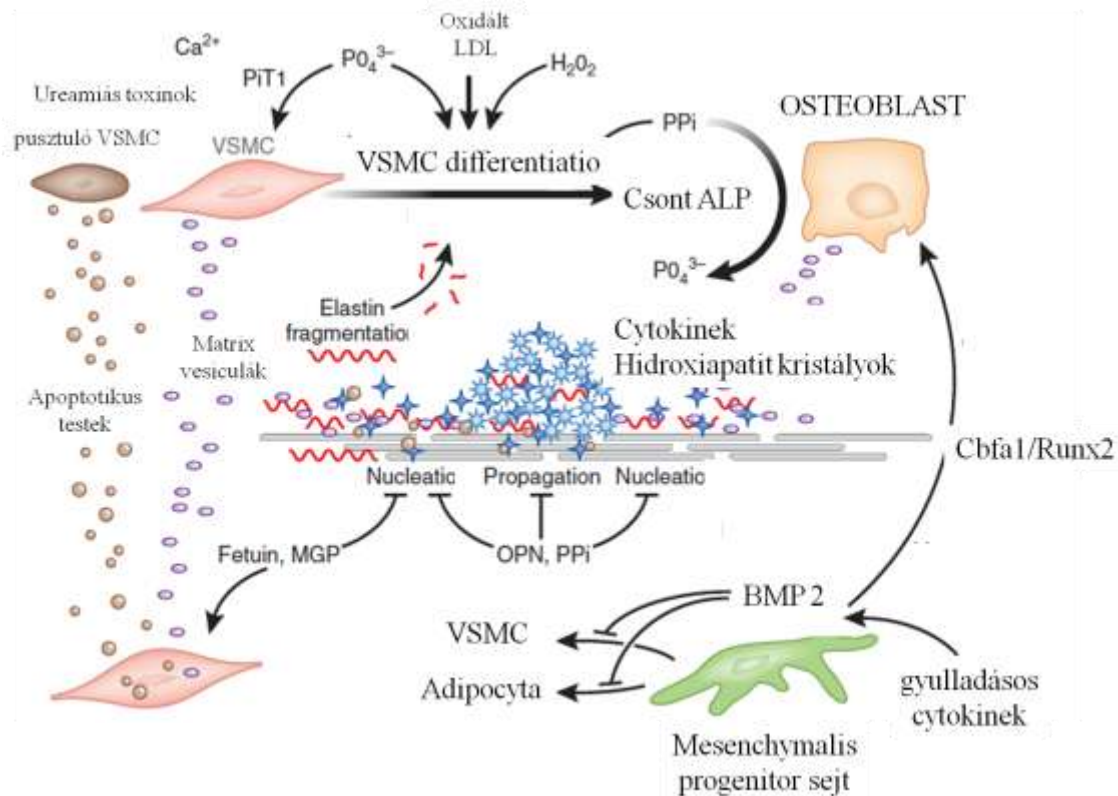
A proinflammatorikus-inflammatorikus állapot malnutricióval jár, amely együttesen az ateroszklerózis magas rizikóját képezi, mint malnutriciós-gyulladásos-ateroszklerózis komplex (malnutrition–inflammation–atherosclerosis =MIA komplex).¹⁶⁰

Kalcifikációs inhibitorok

A vaszkuláris kalcifikáció fő inhibitorai a fetuin-A, az osteoprotegerin (OPG), az osteopontin(OPN), a pirofoszfát (PPi) és a matrix Gla-protein (MGP).

A fetuin-A (alfa-2-Heremans-Schmid-glikoprotein) a szérum kalcifikációt gátló kapacitásának 50% -ért felelős. A fetuin-A egy cisztein-proteináz inhibitor családba tartozó, keringő plazma glikoprotein. Magzati életben számos szövetben kimutatható, de később elsősorban a máj képes a termelésére. A fetuin-A több mechanizmussal gátolja a kalcifikáció kialakulását. Először is az ér simaizomsejt apoptotikus kaszkádjába való beavatkozás révén gátolja a programozott sejthalált. Ennek következtében kevesebb apoptotikus test lesz jelen az érfalban, aminek hatására csökken a hidroxipatit lerakódására alkalmas felület. Másodszor, a vaszkuláris simaizomsejtek felveszik a citoplazmájukba a fetuin-A-t, és vezikulákba csomagolják. A magas környezeti kalcium- és foszfátkoncentráció következtében magas ezen anyag intravezikuláris mennyisége. A fetuin-A jelenléte a vezikulákban meggátolja a kalcium-hidrogénfoszfát spontán kicsapódását és így módon az oldhatatlan depozitumok képződését is. Harmadszor, fokozza a még élő sejtek azon funkcióját, hogy apoptotikus testeket fagocitáljanak és ennek folytán csökken az apoptotikus testek felületén a megkötött és beépített bioapatitok mennyisége is. Végül, koncentrációdependens módon, megakadályozza a bioapatit extracelluláris mátrixban történő képződését és felhalmozódását.^{161,162} Emellett a fetuin-A negatív akut fázis fehérje, így a dialízis proinflammatorikus közege csökkentheti a termelődését.⁷⁷

Az alábbi ábra amellet, hogy a korábban említett VSMC átalakulást szemlélteti, a kalcifikációra ható faktorok szerepét is ábrázolja. A fetuin-A fent részletezett funkciói mellett az osteoprotegerin, pirofoszfát, MGP szerepét is bemutatataja.



9. ábra

Vaszkuláris kalcifikáció és inhibitorai

(Mizobuchi M, Towler D, Slatopolsky E. Vascular calcification: the killer of patients with chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2009; 20:1453-1464¹⁶³ nyomán)

A mátrix Gla protein egy jelentős, lokálisan ható inhibitor, amely a tunica média rétegében található, ahol a Ca-P precipitációját gátolja.^{83,164} Az MPG γ -karboxilációja K vitamin függő folyamat, így bizonyos gyógyszerek, pl. warfarin gátolhatja, ami ektopiás kalcifikációhoz vezethet. Az MGP a VSMC átalakulását segítő BMP 2-hez kapcsolódva segíti az oszteoblaszt differenciációt és emellett a BMP 2 aktivitását gátolva csökkenti a mezenhímális sejtek differenciációs készségét.

Az osteopontin a mineralizálódó szövetben expresszálódik, gátolja a hidroxiapatit képződését és fokozza az oszteoklaszt aktivitást.¹⁶⁵

Az osteoprotegerin és a pirofoszfát is kalcifikációs inhibitorok, azonban szerepük tisztázására további vizsgálatok szükségesek.

Az osteoprotegerin gátolja az oszteoklaszt differenciációt és a csont reszorpció modulátora, oly módon, hogy „csali” receptorként viselkedik az oszteoklaszt aktiváló RANK liganddal szemben.¹⁶⁶ Ismert az is, hogy az OPG csökkenti az alkalikus foszfatáz aktivitását, és így módon csökkenti a média kalcifikációt.¹⁶⁷

Az antikalcificációs hatású pirofoszfát hidrolízis során keletkezik a trifoszfátból a nukleotid pirofoszfatáz foszfodiészteráz enzim hatására. A pirofoszfát szerepe feltehetően az oszteoblaszt differenciáció gátlása.

Az antikalcifikációs faktorok szerepének részletes ismerete segítséget nyújtana a betegek egyéni kalcifikációs hajlamának feltérképezésére.

Ezen ismeretek mellett említést kell tennünk a kalcifikáció folyamatában részt vevő transzkripciós faktorról, a Cbfa1/Runx2-ről, amelynek fontos szerepe van a mezenhímális sejtek oszteoblasztá differenciálódásában. Hiánya állatkísérletben és emberben is súlyos csontosdási zavart eredményez^{168,169} Veseelégtelenségben a Cbfa1/Runx2 aktiválódása feltehetően a magas szérum foszfát szint eredménye, emellett a transzkripciós faktort aktiválhatják a fibroblaszt növekedési hormonok, a BMP-k, PTH illetve az elasztin degradációjának hatására növekvő transzkripciós növekedési faktor is (TGF-beta)

1.4.2.2. Urémiás betegek non-invazív kardiovaszkuláris rizikóbecslése - felnőttek

Ebben a fejezetben az urémiás felnőtteken, non-invazív vaszkuláris paraméterekkel végzett rizikóbecslésről lesz szó.

Az áttekintés során főleg a nagyobb esetszámú, a témában elsők között megjelenő vagy új megállapításokat hozó vizsgálatokat ismertetem.

Goodman és mtsai 2000-ben a korábban Agatston által leírt módon, komputer tomográfiás vizsgálattal 40 veseelégtelen felnőtt koronária meszesedését vizsgálták, arra a megállapításra jutva, hogy a folyamat már igen előrehaladott fiatal felnőtt dializált betegekben is.⁷⁶

A meszesedést mérő pontrendszer („calcification score”) vizsgáltáról szóló, nagy esetszámú közleményt Guerin és mtsai adták közre 2000-ben.²⁵ Eredményeik szerint a vizsgált 120 végállapotú veseelégtelen felnőttél fokozott volt az érfali meszesedés és ez összefüggést mutatott az ultrahanggal detektált érfali rugalmatlansággal. Vizsgálatuk szerint az érlemeszesedés foka összefüggést mutatott a Ca-tartalmú foszfátkötők használatával.

Ugyanezen munkacsoport által 2001-ben közreadott utánkövetéses vizsgálata alapján a meszesedést jelző kalcifikációs score dializáltakban az össz- és kardiovaszkuláris mortalitásnak is erős prediktora. A kalcifikációs score egységenkénti növekedése 1,9 és 2,6 -szorosával növeli az össz- és a kardiovaszkuláris mortalitás relatív rizikóját.²⁶

Shoji és munkatársai 2002-ben több mint 300 hemodializált beteget és 110 predializált beteget vizsgálva kimutatta, hogy az IMT méréssel detektálható érelváltozás dialízisben, de már a dialízist megelőző állapotban is kimutatható.¹⁷⁰ IMT érték felnőtteknél veseelégtelenségben összefüggést mutat a foszfát szinttel,¹⁷¹ PTH szinttel,¹⁷² az oxidatív stresszel.¹⁷³

A funkcionális paraméterek közül a pulzushullám terjedési sebességet tekintjük a nagy erek érfali rugalmatlanságát kifejező arany standard mérési módszernek. A PWV érték emelkedett hemodializáltaknál,¹⁷⁴ összefüggést mutat a szisztolés vérnyomással, a diabétesz előfordulásával,¹⁷⁵ lipid szintekkel,¹⁷⁶ a vesefunkció csökkenésével, foszfát szinttel,¹⁷⁷ és a mortalitás független előrejelzője.¹⁷⁸

1.4.2.3. Urémiához kapcsolódó rizikótényezők gyermekkorban

A felnőtteknél felsorolt rizikófaktorok a gyermek vesebeteg populációra is jellemzőek, azzal a különbséggel, hogy jelen ismereteink alapján, a felnőttekben észlelt, vesebetegségtől független érkárosító tényezők ebben a korban még nem fejtik ki hatásukat.

A krónikus vesebeteg gyermekek körében a hipertónia az egyetlen tradicionális rizikófaktor, amelynek szerepe van a bal kamra hipertrófia¹⁷⁹ és a vaszkuláris károsodás, remodelling kialakulásában.¹⁸⁰

A krónikus vesebetegség korai stádiumában a gyermekek közel fele hipertóniás, és ez a végstádiumú vesebetegségben eléri a 50-75%-ot, illetve transzplantált gyermekeknél a 50–87%-ot.^{181,182}

Annak ellenére, hogy a Na retenció és a hipervolémia a hipertónia fő okai, a magasvérnyomás kifejlődésében a renin-angiotenzin rendszer aktiválódásának és a keringő nitrogén oxid szintáz inhibitor aszimmetrikus dimetilarginin felhalmozódásának is szerepe van.

Más tényezők, így a diszlipidémia,¹⁸³ inzulin rezisztencia,¹⁸⁴ az elhízás vagy a malnutrició eddigi vizsgálatok szerint feltehetően nem játszanak döntő szerepet a gyermekkori urémiához társult felgyorsult szívérrendszeri betegség kifejlődésében. A felsorolt rizikótényezők szerepének tisztázására, a jelenlegi kis esetszámú vizsgálatok helyett, nagy esetszámú, multicentrikus vizsgálatokra lenne szükség.

Hiperfoszfatémia

A korábban említett felnőtt vizsgálatokhoz hasonlóan a gyermekgyógyászati vizsgálatok is megerősítették a magas foszfát szint káros hatását a cIMT-re,^{16,76,130,180,185,186} érfali rugalmatlanságra^{130,187} koronária kalcifikációra,^{16,76,130,185} bal kamra hypertrophiára.^{188,189}

Parathormon

Kevés olyan vizsgálatot ismerünk, amely arra törekedett, hogy a csont szövettanát figyelembe véve meghatározza az ideális PTH szintet gyermekkorban.¹³⁵ Ismert, hogy a magas PTH fokozott csontanyagcserével jár, de a magas PTH fogalma széles határok között mozog. Az alacsony és magas csont turnover meghatározása rutinszerűen mért szérumparaméterek alapján nem mindig egyszerű feladat. Fontos azonban tudnunk, hogy az alacsony és magas turnovervel jellemzett csontanyagcsere is magas keringő Ca és P szintet eredményezhet, így növelve az ektópiás kalcifikáció veszélyét.^{129,190}

A csontanyagcsere és a vaszkuláris szövődmények figyelembevételével Rees 2008-as ajánlása szerint a végállapotú veseelégtelen gyermekeknél a PTH szint lehetőleg ne haladja meg a normál szint felső határának kétszeresét.¹³⁵

D vitamin

Gyermekgyógyászati vizsgálatok a felnőtt vizsgálatokkal egybehangzóan állítják, hogy a szükségesnél magasabb D vitamin adagolás kórosan hat az cIMT és a kalcifikáció alakulására.^{130,138,139}

A további, a munkánkkal egy időben megjelent irodalmi adatokat a saját kutatásunk diszkussziójában szintetizálva ismertetem.

Fibroblaszt növekedési faktor 23 (FGF23)

Gyermekeknél is a CKD 3 stádiumában (GFR 30-60 ml/perc/1,73 m²) szignifikánsan emelkedett FGF23 szintet mértek, amelyet később a vesefunkció romlásával hiperfoszfatémia kísért.¹⁹¹

Egyéb tényezők

Ahogy korábban említettem az inflammáció az intima kalcifikációját segíti a makrofágok lipidben gazdag plakkokba történő infiltrációjával. Hemodializált gyermekek kis esetszámú vizsgálatában a gyulladás és a kalcifikáció mértéke között nem írtak le összefüggést.¹⁹²

A D vitamin számos közleményben megjelenő kardioprotektív és erekre kifejtett pozitív hatása mellett, feltehetően a vitamin antiinflatórikus hatása is szerepet játszik.^{130,193,194}

1.4.2.4. Urémiás betegek non-invazív kardiovaszkuláris rizikóbecslése - gyermekek

Habár a gyermekkorban végzett kutatások gyakran egy centrumban végzett, kis esetszámú keresztmetszeti vizsgálatok, mégis hasonló eredményeket mutatnak. A vizsgálatok majdnem mindegyikében szoros összefüggés mutatható ki a vaszkuláris eltérést jelző paraméter és a dialízisen töltött idő között.^{16,76,180,185} A különböző vizsgálatok szerint összefüggés áll fenn a vaszkuláris paraméter és a Ca, P^{16,76,130,180,185,186,187,195,196} PTH szint^{16,130,185} illetve a Ca-tartalmú foszfátkötők között, megerősítve azt az elméletet, hogy a Ca-P anyagcsere-zavar központi szereplő az urémiás érbetegség kialakulásában.

A tartós urémia, a proinflammatorikus hatás, a glikozilált végtermékek jelenléte, az oxidatív stressz, a keringő kalcifikációs inhibitorok szintjének csökkenése együttesen járul hozzá a vaszkuláris károsodáshoz.

A cIMT^{180,186} és a PWV¹³⁰ növekedése dializált gyermekeknél már az első évtizedben megjelenik, de ugyanez jellemző a krónikus vesebetegség korábbi stádiumaiban is (CKD 2-4).

A Mitsnefes és mtsai által végzett vizsgálatban a predialízis stádiumában lévő betegek erei strukturális átalakuláson estek át, miközben az érfali compliance és disztenziilitás normál tartományban maradt.¹⁸⁶ Az érfal megvastagodása, a cIMT növekedése az érfal remodellingjével jár, ami az a. carotis átmérőjének növekedését okozza, ellensúlyozva a kialakuló érfali rugalmatlanságot.¹⁸⁰ A gyermekeket talán a fiatalabb, rugalmasabb erek és a fent említett, a krónikus vesebetegség korai stádiumában jelentkező kompenzatorikus hatás védi a vaszkuláris károsodástól. A tartós és súlyos urémia azonban a cIMT növekedése mellett, növeli az érfali rugalmatlanságot, bal kamra hipertrófiát okoz,^{130,187} emelkedett szisztolés és diasztolés vérnyomással jár.^{180,186}

Dializált gyermekeknél a koronáriák kalcifikációja 15-30 %-ban volt kimutatható,^{130, 185} összefüggést mutatott a fent említett rizikó faktorokkal.

A fenti ismertetésből látható, hogy az adatok többsége lokális érfali rugalmatlanságot határoz meg urémiás gyermekekben. Korábban a mérések elméletének bemutatásában kitértünk arra a megállapításra, amely szerint a lokális és regionális érfali

rugalmatlanság fokozott kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező betegeknél nem azonos, felcserélhető paraméter. Ahogyan korábban leírtuk, a mérések az a. carotis területén több információt nyújtanak az ateroszklerózisról, míg a regionálisan végzett mérés arról az érszakaszból (aorta) tájékoztat, amely az érfali rugalmatlanság kialakulásában érintettebb.

Ilyen szempontból áttekintve a publikált kutatásokat, kevés olyan vizsgálatot találunk, amely során aPWV-t határoztak meg.

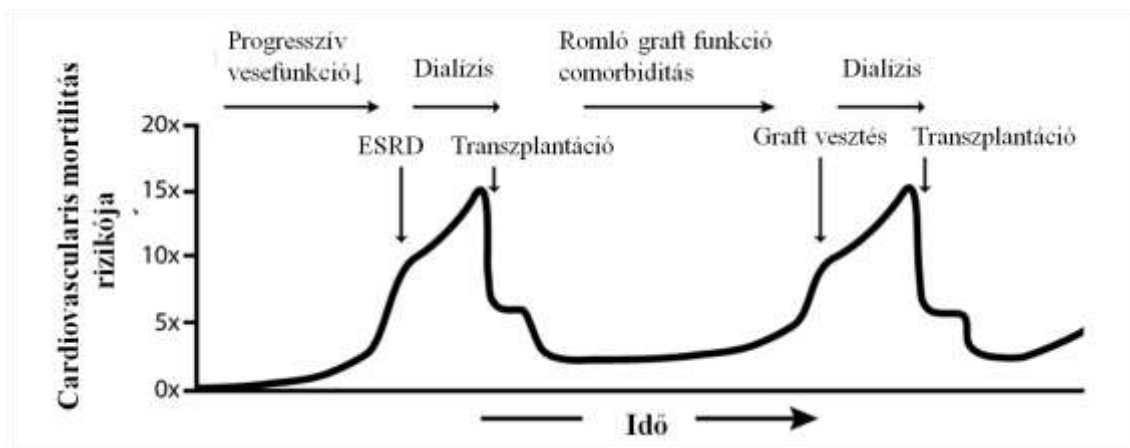
Covic és munkatársai¹⁸⁷ dializált gyermekeknél szignifikánsan emelkedett aPWV-ről számol be. Vizsgálataik során azt is megállapították, hogy a dialízis előtt és a dialízis után mért PWV között nincs különbség, vagyis a funkciókárosodás hátterében feltehetően a strukturális eltérések állhatnak.

Shroff és munkatársai¹³⁰ lokális és regionális paraméterek meghatározását végezték dializált gyermekeknél. Az aPWV meghatározásánál azonban kontrollcsoport nem állt rendelkezésükre. Vizsgálataik alapján a beteg gyermekeknél az aPWV a szérum foszfát szinttel ill CaxP szorzattal mutatott összefüggést, többszörös regresszió során a terápiásan adagolt D vitamin dózis szerepe is igazolódott.

Vizsgálataink kezdetén kevés adat állt rendelkezésre arról, hogy az érfal regionális rugalmassága hogyan változik egészséges és krónikus vesebeteg gyermekekben és melyek azok a tényezők, amelyek összefüggést mutatnak a kórfolyamattal

1.5. Kardiovaszkuláris rizikótényezők és rizikóbecslés vesetranszplantáció után

Ahogy korábban említettem, a vesetranszplantáció jelentősen csökkenti a kardiovaszkuláris események előfordulásának kockázatát. Azonban nem lehet figyelmen kívül hagyni, hogy sok esetben a vesetranszplantáció ellenére a recipiensnél beszűkült vesefunkció mérhető. Ezzel együtt a vesetranszplantáltak kardiovaszkuláris rizikója ugyan csökken, de pl. a hirtelen szívhalál tízszer gyakoribb, mint az átlag populációban.



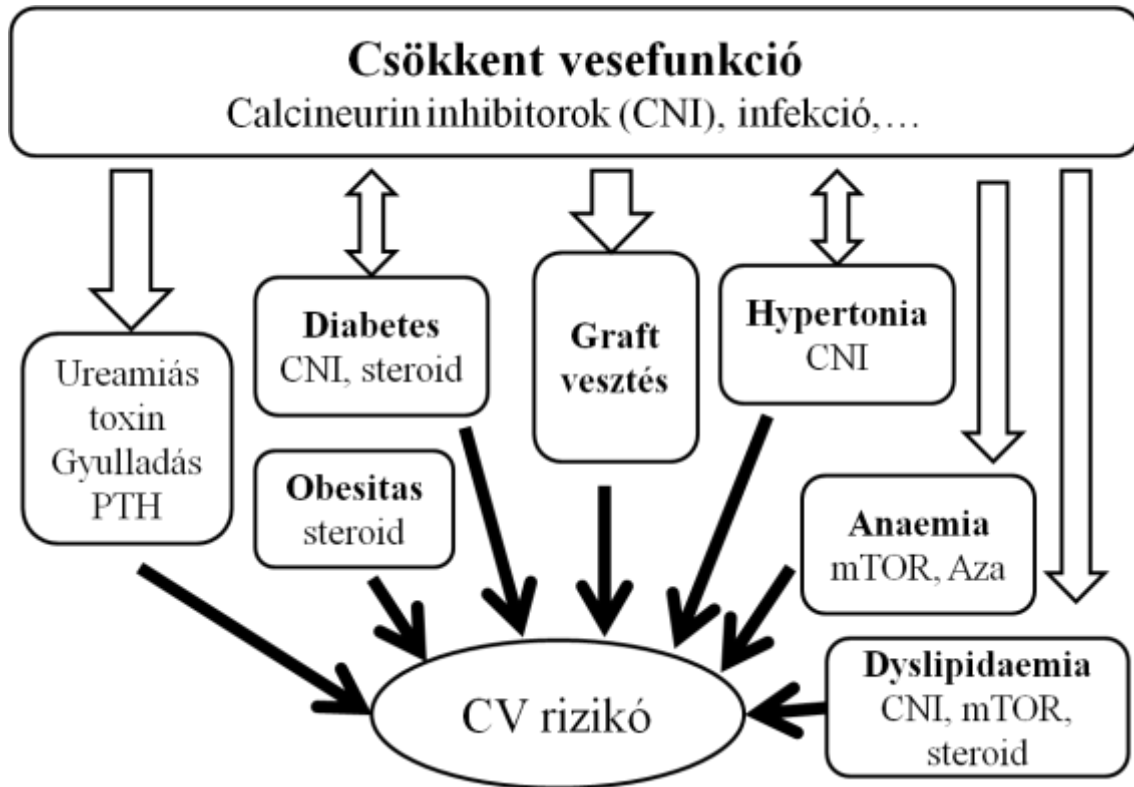
10. ábra

Veseelégtelenség és transzplantáció utáni kardiovaszkuláris rizikó

(Liefeldt L, Budde K. Risk factors for cardiovascular disease in renal transplant recipients and strategies to minimize risk. *Transpl Int.* 2010; 23:1191-1204.⁶ nyomán)

A szívérrendszeri halálozás szempontjából fontos meghatározó tényező a dialízisen eltöltött idő. Az urémia alatt elszenvedett károsodásnak hosszútávú, poszttranszplantációs következményei vannak. A preemptív transzplantáció illetve 0-6 hónapig tartó dialízis esetén az 1 éves CV mortalitás 7,5 ill. 7,2 haláletet/1000 transzplantált beteg, 3 éves mortalitás pedig 4,9 illetve 7,4 haláletet/1000 beteg volt. Abban az esetben, ha a dialízis 48-60 hónapig tartott a poszttranszplantációs 1 illetve 3 éves kardiovaszkuláris mortalitás 12,8 ill 10,3 haláletet/1000 beteg volt.¹⁹⁷

A fokozott szívérrendszeri rizikó háttérében komplex folyamat zajlik, ennek részleteit tárgyalom a továbbiakban.



11. ábra

Transzplantáció utáni kardiovaszkuláris rizikófaktorok

(Liefeldt L, Budde K. Risk factors for cardiovascular disease in renal transplant recipients and strategies to minimize risk. *Transpl Int.* 2010; 23:1191-1204.⁶ nyomán)

1.5.1. Rizikófaktorok vesetranszplantáció után

1.5.1.1. Csökkent vesefunkció

A korábbiakban részletezett összefüggés a beszűkült vesefunkció és az ezzel együtt fokozódó kardiovaszkuláris rizikóról a vesetranszplantált populációra is érvényes. Az alábbi táblázatban néhány vizsgálatot mutatok be, amely ezt demonstrálja.

Vizsgálat	Vesefunkció	kardiovaszkuláris esemény	p érték
Abbott et al.	GFR <44,8 ml/perc/1,73 m ² 1 éves kontrol	akut koronária szindróma rizikója: 2,16 (1,39–3,35) szívelégtelenség rizikója: 2,95 (2,24–3,90)	0,001 <0,001
Meier- Kriesche és mtsai	Szérum kreatinin 1 éves kontroll • 1,5–1,6 mg/dl • 1,7–1,8 mg/dl • 1,9–2,1 mg/dl • 2,2–2,5 mg/dl • 2,6–4,0 mg/dl	Kardiovaszkuláris halálozás rizikója: 1,19 (1,02–1,39) 1,37 (1,16–1,62) 1,49 (1,25–1,76) 1,67 (1,38–3,03) 2,26 (1,85–2,75)	0,025 <0,001 <0,001 <0,001 <0,001

2. táblázat

Transzplantáció utáni graft funkció és kardiovaszkuláris rizikó összefüggése

(Liefeldt L, Budde K. Risk factors for cardiovascular disease in renal transplant recipients and strategies to minimize risk. *Transpl Int.* 2010; 23:1191-1204.⁶ nyomán)

Láthatjuk, hogy Meier-Kriesche és mtsai egy évvel a vesetranszplantációt követően szoros összefüggés találtak a kreatinin szint és a szív-érrendszeri halálozás között.¹⁹⁷

Mivel a vesetranszplantáltak többségénél a graftfunkció progresszív csökkenésével kell számolnunk, így ez a folyamat növeli a CV rizikót. A csökkenő vesefunkció oka vagy súlyosbító tényezője lehet a magasvérnyomásnak, a diszlipidémiának, az anémiának, hiperglikémiának, vagyis olyan faktoroknak, amelyek a CV betegség ismert rizikótényezői.^{67,198}

Az ALERT vizsgálat (fluvastatin alkalmazásának vizsgálata vesetranszplantáltaknál) hosszútávú megfigyelése alapján graftvesztést követően a kardiális események incidenciája megkétszereződött a jó graft funkciójú betegekhez viszonyítva.¹⁹⁹

1.5.1.2. Hipertónia

A magasvérnyomás gyakori a vesetranszplantált betegcsoportban, hiszen nagyjából 70% érintett.²⁰⁰ A hipertónia a korábban részletezett módon, graft funkció csökkenést okozhat, ezzel tovább fokozhatja a magasvérnyomás betegséget, önröntő kört alakít ki. Vesetranszplantáltak első éves utánkövetésénél gyűjtött adatok alapján a hipertónia a graft túlélés egyik fő meghatározó tényezője.^{200, 201}

1.5.1.3. Diabétesz

Azoknál a betegeknél, akik transzplantáció előtt is diabéteszesek voltak, a szívérrendszeri rizikó 2-5-szörös, a nem-diabéteszes vesetranszplantált társaikhoz viszonyítva.^{202,203} Ugyanígy fokozódik a veszélyeztetettség abban az esetben is, ha a diabétesz transzplantáció után jelenik meg (poszttranszplantációs diabétesz mellitusz-PTDM). A PTDM veszélyeztető tényező a vesefunkció romlás és a graft vesztés szempontjából is. PTDM betegek graft túlélése, a transzplantáció után 12 évvel kisebb volt, mint a nem diabéteszes betegeké (48% vs. 70%).²⁰⁴

1.5.1.4. Diszlipidémia

A diszlipidémia gyakori vesetranszplantáltaknál, a betegek 74%-át érinti.²⁰⁵ Jellemző rájuk a magas koleszterin (össz és LDL), VLDL (very low density lipoprotein) és triglicerid szint. Az emelkedett koleszterin szint, ahogyan az átlag populációban, úgy transzplantáltaknál is fokozza az iszkémiás szívbetegség rizikóját.²⁰⁶ Az ALERT vizsgálat rámutatott, hogy a koleszterin szint csökkentése jótékonyan hat a kardiális események előfordulására is.²⁰⁷

Transzplantáltaknál a diszlipidémia következtében kialakuló ateroszklerózis a transzplantált szerv ereit is károsítja. Így a diszlipidémia hozzájárulhat a krónikus allograft diszfunkcióhoz,²⁰⁸ a magas koleszterin és triglicerid szint pedig segíti a graft elégtelenség kialakulását.^{209,210}

1.5.1.5. Anémia

A vesetranszplantáltak 48%-a anémiás három évvel a transzplantáció után.²¹¹ A végállapotú veseelégtelen betegeknél az anémia a bal kamra hipertrófia rizikófaktora, a bal kamra geometriája és funkciója pedig szoros korrelációt mutat az iszkémiás szívbetegség, a szívelégtelenség kialakulásával, a hirtelen szívhalállal.^{212, 213} Az anémia poszttranszplantációs megjelenése a vizsgálatok szerint szoros összefüggést mutat a csökkenő vesefunkcióval.²¹⁴ A vesetranszplantáltaknál az első éves kontrollnál leírt anémia összefügg a graft és a beteg hosszútávú túlélésével.²¹³

1.5.1.6. Immunszuppresszív szerek

Immunszuppresszív szerek hatása a vesefunkcióra

A vesetranszplantált betegek többsége valamilyen calcineurin inhibitorral (cyclosporin A (CyA) vagy tacrolimus) kezelt. A calcineurin inhibitorok nefrotoxikus hatása ismert.²¹⁵ A vesefunkciót csökkentő hatás más, nem vesetranszplantált betegekben is megjelenik. A szív- vagy máj- transzplantáción átesett betegeknél 10 évvel a transzplantációt követően 5-10%-ban alakul ki végállapotú veseelégtelenség, egyharmaduknál pedig jelentősen csökken a vesefunkció (GFR <30 ml/perc/1,73 m²).²¹⁶ Tacrolimusszal és cyclosporinnal végzett vizsgálatok során közel azonos mértékű nefrotoxicitást, hisztopatológiai elváltozást írtak le.²¹⁷ Ennek ellenére a egyes vizsgálatok a tacrolimus előnyeit hozták felszínre. A különbség háttérében az állhat, hogy a tacrolimus kisebb mértékű vazokonstriktiót okoz.^{215,218,219,220} Ezzel szemben más, tacrolimust és cyclosporin A-t összehasonlító vizsgálatok, megközelítőleg azonos vesefunkciót írnak le a két betegcsoport között.^{220, 221,222} A vizsgálatokat áttekintve tehát, a calcineurin inhibitorok összehasonlítása a vesefunkciót csökkentő hatás szempontjából korántsem egyértelmű.

Immunszuppresszív szerek hatása a szénhidrát anyagcserére

Bizonyos immunszuppresszív szerek alkalmazásakor megnő a PTDM illetve a cukoranyagcsere-zavar kialakulásának esélye.²²³ Így a tacrolimus, cyclosporin A, sirolimus zavart okoz az inzulin szekréciónak, a szteroidok, a tacrolimus pedig inzulin rezisztenciát okoz.²²⁴

A kortikoszteroidok dóziszfüggően növelik a cukoranyagcsere zavarának vagy a PTDM kialakulásának veszélyét. A szteroidok növelik a máj glükóz termelését, csökkentik a szöveti glükóz felvételt, glikogén szintézist, és inzulin rezisztenciához vezetnek.²²⁵ A szteroid elhagyása javíthatja az inzulinrezisztencia mértékét.²²⁶

A calcineurin inhibitorok által érintett jelátviteli útvonal fontos a pankreász fejlődésében és funkciójában. A cyclosporin A adása csökkenti a pankreász béta sejtjeinek átmérőjét, csökken az inzulin szintézis és szekréció, és emellett a CyA hat a glukagon termelésre is.^{224, 227} A tacrolimus inzulin rezisztenciát okoz, károsítja a béta sejteket, az inzulin szintézist és szekréciót.^{224, 227} A tacrolimus, feltehetően a kifejezettebb inzulin szekréciót gátló hatás miatt diabetogénebb, mint a cyclosporin A.²²⁸ A tacrolimus használata mellett megjelenő PTDM relatív rizikója 1.86 a cyclosporinnal szemben a transzplantáció utáni első évben.²²⁰

Immunszuppresszív szerek hatása a hipertóniára

A calcineurin inhibitorok adása növeli a hipertónia incidenciáját. Míg az azathioprinral kezelteknél az elsőéves kontroll során 42-60%-ban, addig a CyA-val kezelték 63-78%-ban hipertóniások. Öt évvel a transzplantáció után az cyclosporin A-val kezelték 70-85%-ánál igazoltak magasvérnyomás betegséget.²²⁹ Egyes vizsgálatok a tacrolimus esetén hasonló arányban számolnak be hipertóniáról,²²⁰ más vizsgálatok azonban a tacrolimus kedvezőbb hatását bizonyítják.^{218,230}

Immunszuppresszív szerek hatása a diszlipidemiára

A diszlipidémia gyakran a korai poszttranszplantációs időszakban jelenik meg az immunszuppresszív gyógyszerek hatására.²³¹ A szteroidok, különösen cyclosporinnal együtt adva, dóziszfüggően növelik a koleszterin szintet.²³¹ A szteroid hat az acetil

koenzim A karboxiláz, lipoprotein lipáz aktivitásra, emelkedett VLDL, össz koleszterin és triglicerid szintet okozva.²²⁴ A cyclosporin A gátolja az epesavak képződését, így gátolja a keringő koleszterin kiürülését. A CyA növeli a keringő LDL szintet a LDL receptorok szintézisének gátlása útján és növeli az oxidált LDL mennyiségét.^{224,227} A CyA a lipoprotein lipázra kifejtett hatásával csökkenti a VLDL és az LDL koleszterin kiürülését.²³² A tacrolimusnak kevésbé kifejezett diszlipidémiát okozó hatása van.^{218,220,230} Az mTOR inhibitor immunszuppresszív gyógyszerek lipid szint növelő mellékhatása igen kifejezett. Az ezeket a gyógyszereket szedő betegekben kétszer gyakrabban van szükség lipidcsökkentő terápiára. A hatásmechanizmus ismeretlen és valószínűleg összeadódik a többi, lipid szintet módosító gyógyszerrel: cyclosporin A-val, szteroiddal.²³³

Immunszuppresszív szerek hatása az anémiára

Az anémia az azathioprin és a mycophenolat mofetil ismert mellékhatása, mely a csontvelő szupresszió keresztül jön létre. Kisebb mértékben, de az mTOR inhibitorok használatánál is beszámolnak anemizálódásról.²³⁴ Az mTOR inhibitorok okozta anémia hátterében az eritropoetin receptor jelátviteli útvonal zavara, eritroid sejtek proliferációjának zavara áll.

1.5.1.7. Proteinuria

A proteinuria a graftvesztés,²³⁵ kardiovaszkuláris események rizikófaktora^{236,237} vesetranszplantált betegeknél. A proteinuria azonban nem csak transzplantált, hanem felnőtt vesebeteg populációban is önálló előrejelzője a kardiovaszkuláris mortalitásnak.²³⁸ Gyermekkorban a vesebetegségek heterogenitása, a végállapotú veseelégtelenséget leggyakrabban okozó húgyúti malformációk magas aránya miatt a proteinuria, mint kardiovaszkuláris rizikótényező kevésbé jelentős. Vesebeteg gyermekeknél a nefrotikus mértékű proteinuriáról ismert, hogy egyéb faktorokkal együtt fokozott kardiovaszkuláris rizikót jelentenek.²³⁹

Transzplantált felnőtteknél a korán megjelenő proteinuria a vesekárosodás jelzője,²⁴⁰ a mikroalbuminuria megjelenése a gyulladásos markerek pl. CRP megjelenéséhez, mint

kardiovaszkuláris inflammatórikus rizikófaktorhoz kötődik.²⁴¹ A RAAS rendszer gátlói hatékonyak a proteinuria csökkentésében, de a graft túlélésére kifejtett hosszútávú hatásuk tisztázatlan.^{242,243}

1.5.1.8. Egyéb rizikófaktorok

A metabolikus szindróma ismert kardiovaszkuláris rizikófaktor vesetranszplantáltakban, megjelenése összefüggést mutat a romló graft funkcióval,²⁴⁴ az ateroszklerózis megjelenésével.²⁴⁵ Sajnos a poszttranszplantációs súlynövekedéshez hozzájárul a szteroid adagolás, társuló inzulin rezisztenciával rontva a kardiovaszkuláris rizikót.²⁴⁶

A malnutríciós-inflammációs komplex szindróma gyakori dializált betegeknél, összefüggést mutat az anemizálódással, morbiditással, mortalitással. Molnár MZs és munkatársai vizsgálatai alapján a jelenség vesetranszplantáció után is jellemző.²⁴⁷

1.5.2. Vesetranszplantált betegek non-invazív kardiovaszkuláris rizikóbecslése

Korábbi epidemiológiai adatok tükrében nem meglepő, hogy annál a felnőtt betegcsoportnál, akinél a kardiovaszkuláris mortalitás magasabb, a non-invazívan mérhető köztes vizsgálati pontok, így pl.a IMT vagy a pulzushullám terjedési sebesség is emelkedettek. Felnőtt populációban, ahogy a gyermeknél is, a fent említett paraméterek korai előrejelző szerepét szeretném hangsúlyozni, hiszen a korai felismerés terápiás lehetőségeket rejthet magában.

A felnőtt vesetranszplantált betegeken végzett non-invazív vizsgálatok eredményei a gyermekkori vizsgálatok kiindulópontjai lehetnek. Sokszor azonban a vesebetegség etiológiájának heterogenitása és különbözősége, a gyermekkori intenzív növekedés, a kóros csontanyagcsere és a vaszkuláris kalcifikáció összefüggése szükségszerűen más súlypontokat alakít ki gyermekkorban.

Felnőttkori non-invazív kardiovaszkuláris vizsgálatok során azt tapasztalták, hogy az a. carotis disztenzibilitása a kardiovaszkuláris betegség független előrejelzője vesetranszplantált betegeknél.⁴⁹ Vesetranszplantációt követően az intima média vastagságot jelző IMT összefüggést mutat a dialízisen töltött idővel,²⁴⁸ az anémiát

jelző²⁴⁹ ill. gyulladást jelző paraméterekkel.²⁵⁰ A pulzushullám terjedési sebesség transzplantáció után felnőtteknél a beszűkült vesefunkcióval, a szubklinikus inflammációval,²⁵¹ PTDM megjelenésével mutat összefüggést.²⁵² Covic és mtsi munkája alapján a dializált betegek aPWV értéke szignifikánsan csökkent a transzplantációt követő harmadik hónapra, azonban az esszenciális hipertóniás kontroll csoporthoz hasonló értéket mutat.²⁵³ A Zoungas és munkatársai által közreadott közleményben a transzplantációt követő első évben az aPWV csökkent, ám a különbség vérnyomásra történt korrekció után nem volt tapasztalható.²⁵⁴

Vesetranszplantált gyermekeknél a cIMT szignifikánsan magasabb értéket mutatott a betegpopulációban.^{180,255,256} Mitsnefes és mtsai arra világítottak rá, hogy a kóros vaszkuláris paraméterek a pretranszplantációs emelkedett vérnyomásértékekkel mutatnak összefüggést. Van Summeren és mtsai által végzett vizsgálatban a mért vaszkuláris paraméterek a vesetranszplantált gyermekeknél nem mutattak összefüggést a kalcifikációs inhibitor MGP-vel illetve a fetuin-A-val.²⁵⁶

Vesetranszplantált gyermekeken végzett aPWV vizsgálat során Briese és munkatársai azt tapasztalták, hogy a beteg gyermekeknél szignifikánsan magasabb a PWV érték, amely összefüggést mutat a gyermekek korával és vérnyomásával. A vizsgálat során azonban nem találtak összefüggést a graftfunkcióval ill. az immunszuppresszív szerek dóziséval.²⁵⁷

Munkájuk értékéből levon azonban, hogy adataikat nem standardizálták a betegek testmagasságára, holott az jelentős elmaradást mutatott a kontroll csoporthoz képest. Így adataik nem tükrözik az aPWV emelkedés valós mértékét.

Aoun és mtsai²⁵⁸ gyermekeknél nem találtak különbséget a transzplantáció előtti és transzplantáció után hat hónappal végzett aPWV értékek között. Ennek hátterében feltehetően a transzplantáció óta eltelt relatív rövid idő állhat. Vizsgálataik során azt tapasztalták, hogy a jobb graft funkció összefüggést mutat az alacsonyabb aPWV értékekkel.

Saját kutatás

Saját munkámban – az elsősorban felnőttekre vonatkozó irodalmi adatokból kiindulva – arra kerestem a választ, hogy vesepótló kezelésben részesülő gyermekekben, a rendelkezésünkre álló nem-invazív módszerekkel kimutathatók-e a korai érrendszeri károsodás jelei, illetve amennyiben igen, milyen anamnesztikus ill. laboratóriumi adatokkal mutatnak ezek összefüggést. Kerestem a választ arra is, hogy változik-e az érfal állapota vesetranszplantációt követően a dialízis időszakához hasonlítva.

A fenti kérdésekre négy klinikai vizsgálatot végeztem.

Az egyes, időben egymást követő vizsgálatokban részt vevő gyermekcsoportok között – a vizsgálati hely adottságaiból adódóan (egy gyermekklinikai nephrológiai centrum: Semmleweis Egyetem, I.Sz. Gyermekklinika) – volt átfedés. Az utolsó vizsgálat kivételével – melyben a transzplantált betegek egy részének utánkövetéséről is beszámolok, a felmérések keresztmetszeti jellegűek.

A következő fejezetekben először összefoglalom munkám általános célkitűzéseit, azokat a módszereket, melyek minden vizsgálatban előfordultak illetve ismertetem a statisztikai elemzés módját.

Azt követően az egyes vizsgálatokkal kapcsolatban bemutatom az adott vizsgálatra speciális kérdésfeltevést, a speciálisan alkalmazott vizsgálatokat és a kapott eredményeket.

Végül a megbeszélés részben az irodalmi adatok tükrében elemzem vizsgálati eredményeinket és összefoglalom új megállapításainkat.

2. Célkitűzések

Célul tűztük ki, hogy

- a) Felmérjük urémiás gyermekek érfali állapotát (érfalrugalmasságát), a pulzushullám terjedési sebességének (aPWV) meghatározásával.
- b) Vizsgáljuk az aPWV-re ható, veseelégtelenséggel összefüggő tényezőket (magasvérnyomás, Ca-P anyagcsere) urémiás gyermekekben.
- c) Vizsgáljuk vesetranszplantáción átesett gyermekek érfali állapotát (érfalrugalmasságát), az aPWV meghatározásával.
- d) Vizsgáljuk a vesetranszplantáció után mért aPWV-t meghatározó tényezőket gyermekkorban (vérnyomás, Ca-P anyagcsere).
- e) Összehasonlítsuk az urémiás és vesetranszplantált gyermekek vizsgálata során nyert eredményeket.
- f) Vizsgáljuk, hogy a csontanyagcsere paraméterei ill. a Ca-P precipitációt gátló antikalcifikációs protein (Fetuin-A) mennyisége hogyan befolyásolja vesepótló kezelés során (végállapotú veseelégtelenségben és vesetranszplantáció után) az érfali rugalmatlanság alakulását.
- g) Végül transzplantált gyermekekben vizsgáljuk azt, hogy az idő függvényében mely tényezők állnak előtérben az érfali funkció alakulásában.

3. Methodika

3.1. Vizsgálati módszerek

3.1.1. Érfalrugalmasság mérése

Vizsgálataink során aorta pulzushullám terjedési sebességet (aPWV) határoztunk meg, az a. carotis communison és az a. femoralison végzett nyomásméréssel. A aPWV megegyezik a carotis-femoralis mérési pontok közötti távolság és a tranzitidő hányadosával.

Mérési pontok közötti távolság: Vizsgálataink során a Weber^{Hiba! A könyvjelző nem létezik.} és mtsai által javasolt távolságmérést használtuk (incisura jugularis-femoralis mérési pont távolság mínusz incisura jugularis-carotis mérési pont távolság)

Tranzitidő: Az a. femoralison mért nyomáshullám felszálló szárának időbeni távolsága az EKG görbe R hullámától mínusz az a. carotison mért nyomáshullám felszálló szárának időbeni távolsága az EKG R hullámától.

Az arteriás nyomáshullám mérése az irányelveknek megfelelően, fekvő helyzetben, legalább 10 perces nyugalmi állapotot követően történt.

A nyomásmérő eszköz az applanációs tonometria elvén működő PulsePen (DiaTecne s.r.l., Milan, Italy) készülék volt. A toll nagyságú nyomásmérő eszköz a jelátalakító és EKG jelet detektáló egységhez csatlakozva kapcsolódott a számítógéphez.

A kifejlesztett szoftver nem csak az aPWV számszerű meghatározására, hanem a nyomásgörbe hullámformájának elemzésére is lehetőséget nyújt.

A mérések validitásának ellenőrzése az eszköztől független, kalibrált vérnyomásmérővel történt. Azokat a méréseket, melyeknél a szisztolés vagy diasztolés variabilitás meghaladta a 10% -ot vagy a nyomáshullám amplitúdójából származó jel <80 mV, kizártuk a vizsgálatból.

Az aPWV vizsgálat során kontrollként korban, nemben, testméretben illesztett egészséges gyermekek aPWV értékeit használtuk.

Az testi fejlődésben visszamaradt urémiás gyermekek kontroll illesztési problematikája miatt, a magasságot is figyelembe vevő, érfali rugalmasságot jellemző PWV/magasság hányadossal számoltunk.

Kutatócsoportunk megelőző eredményeinek köszönhetően a transzplantált gyermekek vizsgálatánál (és az ezt követő vizsgálatokban) az ekkor már rendelkezésre álló 188 fős egészséges adatbázis alapján nem csak korban, testméretben illesztett kontrollcsoportot illetve PWV/magasságot határozhattunk meg, hanem aPWV standard deviációs hányadost is számoltunk.²⁵⁹ Először hat csoportra osztottuk a gyermekeket, és meghatároztuk az aPWV normál értékeket (6-tól <8, 8-tól <10, 10-tól <13, 13-tól <16, 16-tól <19, és 19-től <21-év) Cheung és mtsai munkája alapján.²⁶⁰ Ezt követően a standard növekedési görbék²⁶¹ segítségével meghatároztuk a gyermekek életkorát, melynél magasságuk 50 percentilisnek felelne meg. A gyermekek ún. “magasságkorához” tartozó normál aPWV értéktől vett átlagos eltérést aPWV standard deviációs score értékben adtuk meg (PWV SDS). (1.S. táblázat)

Korcsoport (év)	n	Kor (év)	PWV (m/s)
6-tól <8	23	7,3 (7,2 – 7,5)	4,42 (4,17 – 4,68)
8-tól <10	43	9,1 (8,9 – 9,2)	4,55 (4,34 – 4,75)
10-tól <13	46	11,2 (10,9 – 11,4)	4,76 (4,57 – 4,94)
13-tól <16	37	14,7 (14,5 – 15,0)	4,92 (4,70 – 5,13)
16-tól <19	31	17,5 (17,1 – 17,8)	5,70 (5,40 – 5,99)
19-tól <21	8	20,3 (19,3 – 21,3)	6,60 (6,14 – 7,06)

Az adatokat átlag (95%CI)-ben adtuk meg.

1.S.táblázat

Gyermekekori aPWV normálérték – korcsoportokénti felosztás

(Cseprekál O, Kis E, Schäffer P, Othmane Tel H, Fekete BC, Vannay A, Szabó AJ, Rempert A, Szabó A, Tulassay T, Reusz GS. Pulse wave velocity in children following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:309-315.²⁵⁹)

A két paraméter, PWV/h és PWV SDS minden vizsgálatban szoros korrelációt mutat ($r=0,81$, $p<0,05$).

3.1.2. Laboratóriumi vizsgálatok

A vérkémiái mérések (ionok, kreatinin, koleszterin és triglicerid szint meghatározás) klinikánkon honos eljárással, Hitachi autonalyzerrel történtek. A laboratórium hivatalos, gyermekgyógyászati korfüggő referenciatartományán kívül eső értékeket tekintettük kórosnak.

Intakt parathormon (iPTH(1-84)) meghatározás immunochemiluminometriás eljárással történt (CIBA CORNING, Fernwald, Germany). Referencia tartomány 9–60 pg/ml.

A Fetuin-A (α 2-Schmid Heremans glycoprotein, AHSG) szintet DRG Human fetuin ELISA (enzyme-linked immunoabsorbent assay) kittel határoztuk meg.

A csont alkalikus foszfatáz szintet (BALP) HYDRAGEL 15 ISO-PAL reagenssel, a szérumban β -crosslincs szintet ECLIA-val határoztuk meg (electrochemiluminescence immunoassay), Roche Elecsys 2010 immunoassay analyzerrel. A szérummintákat mérés előtt -20° C fokon tároltuk.

Transzplantált betegek esetén retrospektív laboratóriumi adatgyűjtés történt a transzplantáció előtti és transzplantáció utáni első éves kontroll időpontjából (szérumban Ca, P, iPTH és kreatinin).

Az aPWV mérés idejében meghatározott kreatinin clearance-ét (CCl) Schwartz formulával számoltuk ki.

Meghatároztuk a gyermekeknél dialízis kezelés során alkalmazott calcitriol kumulatív dózisát is.

A laboratóriumi vizsgálatok során vizsgált kontroll populáció:

Elektív sebészeti kisműtétre előjegyzett, krónikus betegségben nem szenvedő, gyógyszert nem szedő gyermekek fennmaradó vérmintáit használtuk. Korban és nemben illesztett vizsgálatot végeztünk.

3.1.3. Vonatkoztatott paraméterek

Urémiás pontrendszer

A veseelégtelenség során az érfalat károsító hatások megítélésére olyan pontrendszert alakítottuk ki, amelyben a magas szérumszintű Ca, P, PTH illetve a dialízisben eltöltött időt tekintettük rizikótényezőnek. A beteg gyermek egy-egy pontot kapott, amennyiben szérumszintű kalcium $>2,2$ mmol/l vagy szérumszintű foszfát $>1,8$ mmol/l vagy PTH >180 pg/ml vagy a dialízisen töltött idő egy évnél több volt. Ennek alapján az urémiás terhelés maximális pontszáma 4 lehetett. Egy adott rizikótényező határértékének a nemzetközi irányelvekben meghatározott mértéket tekintettük.⁸⁷

A szérumszintű kalcifikációt gátló potenciáljának jellemzése

A kalcifikáció irányába ható CaxP szorzat, valamint a szérumszintű kalcifikációt gátló aktivitásának mintegy felét jelentő fetuin-A koncentrációjának hányadosát képezve (CaxP/Fetuin-A hányados) jellemeztük a szérumszintű kalcifikációt gátló potenciálját.

A csontmarkerek aktivitási hányadosa

A csontmarkerek mérésekor az adott metodikát alapul vevő gyermekkori referenciatartomány nem állt rendelkezésünkre. Így korban és nemben illesztett, a vizsgált csoporttal azonos esetszámú kontrollcsoportot használtunk.

A csontmarkerek egy éves utánkövetését is elvégeztük: mindkét időpontban csontmarker aktivitást határoztuk meg, úgy, hogy a beteg gyermek adott csontmarkerét korban, nemben illesztett, egészséges gyermek csontmarkerével osztva aktivitási hányadosot képeztünk. Az aktivitási hányados kialakítására a normál referencia tartomány hiánya miatt volt szükség, acélból, hogy a korfüggő csontmarkerek időbeni változását életkortól függetlenül vizsgálhassuk.

3.2. Vizsgált populációk

Munkám során négy, részben átfedő betegcsoport vizsgálata zajlott, akiket a Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekklinika Nephrológiai Centrumában gondoztunk ill. kezeltünk végállapotú veseelégtelenség miatt ill. vesetranszplantációt követően.

3.2.1. Urémiás gyermekek vizsgálata

A tizenegy vesepótló kezelésre szoruló beteg vett részt a vizsgálatban. A végállapotú veseelégtelenség a következő diagnózisokra volt visszavezethető: fokális szegmentális glomeruloszklerózis (4), autoszómális recesszív policisztás vesebetegség (2), obstruktív uropátia, renális hipoplázia (2), krónikus glomerulonefritisz (1), Alport szindróma (1) és juvenilis nefronoftízis (1).

Négy gyermek peritoneális dialízisben, heten pedig hemodialízisben részesültek. Két gyermek korábban transzplantáción esett át, krónikus rejeckió következtében azonban ismét dialízis kezelést igényeltek

Nyolc gyermek magasvérnyomását angiotenzin konvertáló enzim (ACE) gátló enalaprilal kezeltük, hatan kombinációs (enalapril és kalcium csatorna blokkoló amlodipin) terápiában részesültek. A vérnyomáscsökkentővel kezelt gyermekek vérnyomása a vizsgálat idején normál tartományban volt. Három gyermek állapota nem igényelt antihipertenzív kezelést.

3.2.2. Vesetranszplantált gyermekek vizsgálata

A huszonöt vesetranszplantáción átesett beteget 9 (0-60) hónapot (median (terjedelem)) töltöttek dialízisben. Hárman preemptív vesetranszplantáción estek át.

A veseelégtelenséghez vezető diagnózisok a következők voltak: fokális szegmentális glomeruloszklerózis (9), obstruktív uropátia, renális hipoplázia (7), policisztás

vesebettség (4), Prune Belly szindróma (2), krónikus tubulointerstíciális nefritisz (2), nefrokalcinózis (1).

Tizenhét beteget kezeltünk magasvérnyomással, amelynek diagnózisát 24 órás vérnyomásméréssel állítottuk fel. A standard vérnyomáscsökkentő terápia kalcium csatorna blokkolóból (amlodipin) és/vagy béta blokkolóból (metoprolol) állt. Szükség szerint ACE gátlóval (enalapril, ramipril) egészítettük ki a kezelést

Tizenhárom beteg amlodipint, kilenc metoprololt, három enalapril, négy ramipril szedett. Nyolc vesetranszplantált betegnél nem volt szükség antihipertenzív kezelésre.

Immunszuppresszív kezelésként huszonketten kombinált tacrolimus, mycophenolatmofetil, szteroid terápiaiban részesültek, míg három gyermeknél használtunk cyclosporin A-t.

Az alkalmazott tacrolimus/cyclosporin (9/1) arány a klinikánkon kezelt vesetranszplantált gyermekek immunszuppresszív kezelését jól prezentálja. A kis esetszám miatt a gyermekek immunszuppresszív kezelés szerinti összehasonlítását nem állt módunkban elvégezni.

A vesetranszplantált gyermekeket az előző vizsgálatban elemzett veseelégtelen csoporttal hasonlítottuk össze.

A vesetranszplantált gyermekeket felosztottuk a dialízisen eltöltött idő (>1 év dialysisben) és az aktuális vesefunkciójuk alapján (kreatinin clearance (CCI) < 90 ml/perc/1,73 m²).

3.2.3. Vesepótló kezelésben részesülő gyermekek csont és Ca-P anyagcseréjének vizsgálata

Tizenegy dialízis kezelésre szoruló beteget vizsgáltunk (D) (7 peritoneális dialízis/4 haemodialízis). A veseelégtelenséghez a következő betegségek vezettek: fokális szegmentális glomeruloszklerózis (4), policisztás vesebettség (2), renális hipoplázia, obstruktív uropátia (2), nefronoftíziis (1) glomerulonefritisz (1) és Alport szindróma (1). A dialízisben eltöltött idő 11 (3- 78) hónap volt a PWV mérés időpontjában.

Tizenhét vesetranszplantált gyermeket vizsgáltunk (Tx). Transzplantációt megelőzően a dialízisen töltött idő 12 (0-36) hónap volt.

Öt gyermek haemodialízis, kilenc peritoneális dialízis kezelésben részesült, hárman estek át preemptív transzplantáción. A transzplantáció óta eltelt idő 36 (1-166) hónap volt. A veseelégtelenséghez vezető okok: fokális szegmentális glomeruloszklerózis (7), renális hipoplázia, obstruktív uropátia (5), policisztás vesebetegség (2), akut tubuláris nekrózis (1), Prune Belly szindróma (1) és nefrokalcinózis (1).

Nyolc dializált és tizenegy transzplantált gyermek részesült antihipertenzív terápiában. Kilenc gyermeknél nem volt szükség vérnyomáscsökkentésre

Hat beteg kalcium csatorna blokkolót (amlodipin) vagy ACE gátlót (enalapril vagy ramipril) kapott. Tizenhárom beteg kombinált terápiában részesült (ACE gátló és β blokkoló (metoprolol) és/vagy α 1 receptor blokkoló (prazosin)).

3.2.4. Érfali rugalmatlanságra ható tényezők vizsgálata vesetranszplantált gyermekeknél

A 47 vizsgált vesetranszplantált beteg jellemzőit az alábbi táblázatban foglaltam össze. A betegek részben átfedést mutatnak a korábban ismertetett vizsgálatok alanyaival.

	Transzplantáltak
Kor (év)	15,2 (4,1)
Magasság (cm)	153 (18)
Súly (kg)	52,3 (16,8)
BMI (kg/m²)	21,8 (4,5)
RR szisztolés SDS	0,89 (-0,94-2,99)
RR diasztolés SDS	0,35 (-1,13-2,42)
Szívfrekvencia (1/perc)	75 (14)
Dialízisen töltött idő (hónap)	11 (0-61)
Vesetranszplantáció óta eltelt idő (hónap)	35 (3-184)

2.S.táblázat

Vesetranszplantált gyermekek anamnesztikus, antropometriai és hemodinamikai jellemzői

A veseelégtelenséghez vezető kórok az alábbiak voltak:

vese fejlődési rendellenesség, obstruktív uropátia (16), fokális szegmentális glomeruloszklerózis (8), cisztás vesebetegség (6), Alport szindróma (3), cisztinózis (2), lupus eritematózus (2), akut tubuláris nekrozis (1), Prune Belly szindróma (1), nefrokalcinózis (1), szisztémás egyéb szindrómák (VACTERL, Barakat, akrorenális, stb) (5), ismeretlen eredetű (2).

Harminckilenc transzplantált gyermek részesült antihipertenzív terápiában. Nyolc gyermeknél nem volt szükség vérnyomáscsökkentésre.

Huszonöt beteg kalcium csatorna blokkolót (amlodipin) vagy ACE gátlót (enalapril vagy ramipril) kapott. Tizennégy beteg kombinált terápiában részesült (ACE gátló és β blokkoló (metoprolol) és/vagy α 1 receptor blokkoló (prazosin).

3.3. Adatelemzés

A statisztikai elemzést STATISTICA 7.1. szoftver (StatSoft, Inc., Tulsa, OK) segítségével végeztük. Adatainkat normál eloszlás esetén átlag (SD), nem-normál eloszlás esetén median (terjedelem) formában adjuk közre. Az adatok összehasonlítása T teszttel vagy Mann-Whitney U-teszttel történt. Lineáris és többszörös regressziós elemzés történt az aPWV és egyéb változók összefüggéseinek feltárása céljából. Statisztikailag szignifikánsnak a $p < 0,05$ értéket tekintettük.

3.4. Etikai engedély

Vizsgálataink a Helsinkai deklarációval összhangban, a Semmelweis Egyetem TUKEB engedélyével történtek. A résztvevő gyermekek szülei írásos, tájékozott beleegyezésüket adták a vizsgálatban való részvételhez.

4. Eredmények

4.1. Urémiás gyermekek vizsgálata

A végállapotú veseelégtelen gyermekek szignifikánsan alacsonyabbak és soványabbak voltak egészséges kortársaiknál (magasság: 1,42 m (0,21) vs 1,56 m (0,20), $p<0,05$, súly: 36,9 kg (15,5) vs. 46,6 kg (15,6), $p<0,05$). Testméretben illesztett kontroll párjaiknál idősebbek voltak (kor: 14,3 év (4,1) vs. 10,7 (2,6), $p<0,05$).

Hemodinamikai paraméterek tekintetében nem volt eltérés a beteg és az egészséges csoport között. (3.S. táblázat)

A veseelégtelen gyermekek pulzushullám terjedési sebessége nem különbözött a korban illesztett csoporttól, azonban szignifikáns különbséget tapasztaltunk amennyiben testméretben illesztett kontrollt használtunk, illetve amikor PWV/magasság paramétert alkalmaztuk. (3.S.táblázat)

	PWV m/s	PWV / magasság 1/s	Szisztolés vérnyomás SDS	Diasztolés vérnyomás SDS	Szív- frekvencia 1/perc
Veseelégtelen (11) gyermekek	5,72 (0,94)	4,10 (0,75)	0,74 (1,89)	0,67 (1,27)	79 (21)
Kontroll (11) (korban illesztett)	5,01 (1,07)	3,17 (0,6)*	0,24 (0,75)	0,37 (0,36)	74 (11)
Kontroll (11) (testméretben illesztett)	4,56 (0,50)*	3,23 (0,49)*	0,46 (0,54)	0,44 (0,45)	84 (9)**

* $p<0,05$ vs veseelégtelen, ** $p<0,05$ vs korban illesztett kontroll

3.S. táblázat

A végállapotú veseelégtelen gyermekek ill. a korban és testméretben illesztett kontrollcsoport hemodinamikai paraméterei

Az urémiás gyermekeknél szignifikánsan magasabb kreatinin, alacsonyabb Ca, emelkedett P és iPTH értékeket mértünk. (4.S. táblázat)

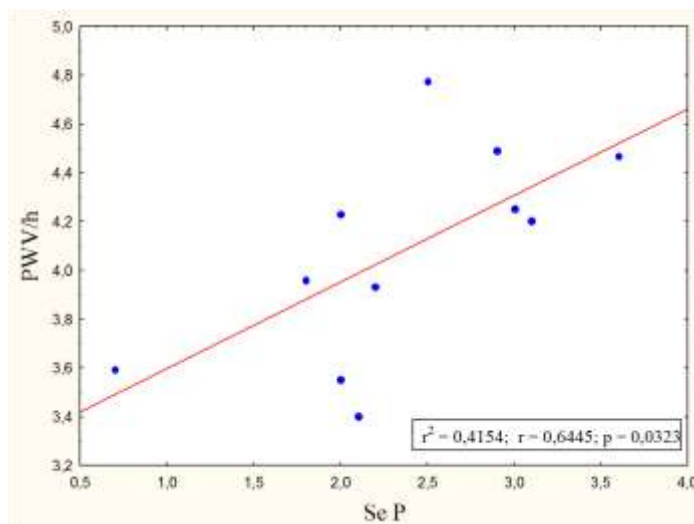
	Kreatinin μmol/l	Ca mmol/l	P mmol/l	PTH pg/ml
Veseelégtelen gyermekek	745 (303)	2,21 (0,23)	2,35 (0,79)	618 (549)
Kontroll	74 (13)§	2,55 (0,13)*	1,35 (2,75)*	34 (5)§

*p<0,05 vs veseelégtelen, §p<0,05 vs veseelégtelen

4.S. táblázat

A végállapotú veseelégtelen gyermekek ill. a kontrollcsoport laboratóriumi paramétereit

Míg az érfalrugalmasságot meghatározó aPWV és a mért laboratóriumi paraméterek között nem volt összefüggés, addig a szérumban lévő foszfát szint (1.S.ábra, $y=0,39*x+3,18$) ill. urémiás terhelés összegző pontérték pozitív korrelációt ($y=0,49*x+2,9$) mutatott a



PWV/magasság hányadosával ($r < 0,64$ ill. $r < 0,61$, $p < 0,05$).

1. S.ábra

Szérumban lévő foszfát szint (mmol/l) és PWV/h (1/s) összefüggése urémiás gyermekeknél ($r < 0,64$, $p < 0,05$).

4.2. Vesetranszplantált gyermekek vizsgálata

A vesetranszplantált gyermekek a veseelégtelen gyermekekhez hasonlóan, szignifikánsan alacsonyabbak és soványabbak egészséges kortársaiknál (magasság: 1,49 m (0,16) vs. 1,63 m (0,15), $p < 0,05$, súly: 46,7 kg (14,0) vs. 56,6 kg (15,5), $p < 0,05$). Testméretben illesztett kontroll párjaiknál idősebbek voltak (kor: 15,1 év (3,8) vs. 12,2 év (3,3), $p < 0,05$).

Vesetranszplantált gyermekek esetén emiatt kiszámítottuk a testméreteket is figyelembe vevő aPWV standard deviációs hányadost (PWV SDS), ill. a klinikumban könnyebben használható PWV/magasság (PWV/h) hányadost.

Transzplantációt követően csökkent a szérumban a kreatinin, iPTH, P szint illetve a CaxP szorzat értéke. A szérumban a Ca szint transzplantációt követően változatlan maradt.

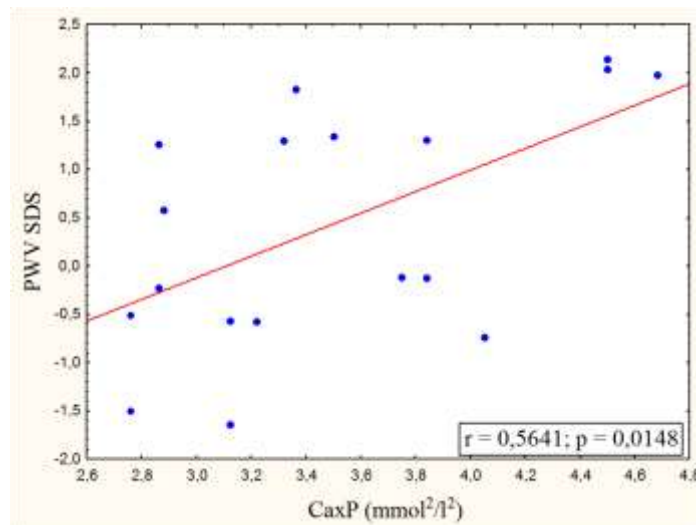
A mért laboratóriumi paraméterek között nem volt különbség a transzplantációt követő elsőéves kontroll (Tx12) és az aPWV mérés időpontjában (mTx). (5.S. táblázat)

	Transzplantáció előtt (btx)	Transzplantációs kontroll (tx12)	PWV mérés idején (mtx)	* $p <$ <i>tx12 vs. btx</i>	# $p <$ <i>mtx vs. btx</i>
Kor (év)	10,3 (2,8)	11,5 (2,8)	15,1 (3,8)	0,05	0,05
Se-Ca (mmol/l)	2,41 (0,3)	2,53 (0,16)	2,50 (0,15)	NS	NS
Se-P (mmol/l)	1,95 (0,61)	1,49 (0,22)	1,45 (0,28)	0,05	0,001
CaxP (mmol²/l²)	4,67 (1,55)	3,77 (0,55)	3,62 (0,69)	0,05	0,05
iPTH (pg/ml)	311 (167,8)	44 (32)	51 (32)	0,05	0,05
Kreatinin (μmol/l)	641 (144)	97 (39,6)	105 (44,9)	0,001	0,001

5.S. táblázat

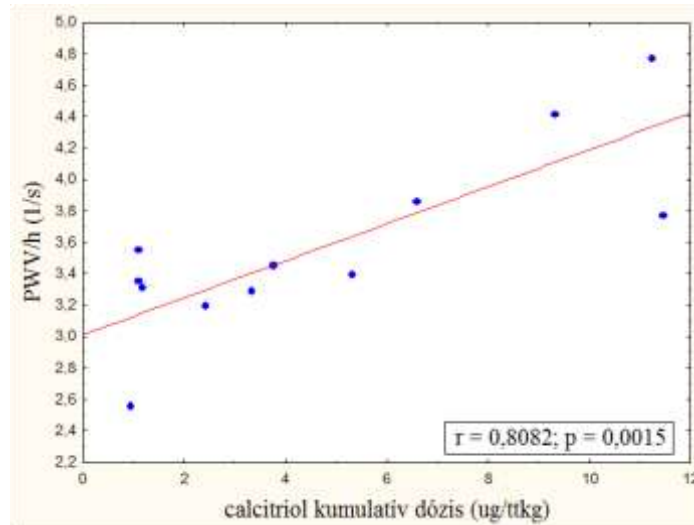
A mért laboratóriumi paraméterek transzplantáció előtt, a transzplantációt követő elsőéves kontroll (Tx12) és az aPWV mérés időpontjában (mTx)

A PWV SDS és PWV/h értékek szignifikáns pozitív korrelációt mutattak a transzplantáció előtti kalcium x foszfát szorzattal (CaxP) ($r=0,58$, $p = 0,03$ ill. $r = 0,56$, $p = 0,03$) és a veseelégtelenség során alkalmazott calcitriol kumulatív dóziséval ($r = 0,81$, $p = 0,002$, ill. $r= 0,83$ $p = 0,0009$). Mivel az összefüggés PWV SDS ill. a PWV/h esetében igen hasonló volt, ezért a Ca x P szorzattal kapcsolatban a PWV SDS-sel (2.S. ábra), a calcitriol dóziséval kapcsolatban a PWV/h értékkel való összefüggést mutatjuk illusztrációként. (3.S. ábra)



2.S. ábra

CaxP (mmol²/l²) és aPWV SDS összefüggése transzplantált gyermekeknél ($r=0,56$, $p<0,05$)



3.S. ábra

Calcitriol kumulatív dózisa (ug/tkg) és a PWV/h (1/s) összefüggése transzplantált gyermekeknél ($r < 0,81$, $p < 0,05$)

Többváltozós regressziós analízissel a calcitriol kumulatív dózisa volt a poszttranszplantációs aPWV fő meghatározó tényezője ($\beta = 0,7$, $p < 0,05$ ill. $\beta = 0,6$ $p < 0,05$ a PWV SDS ill. a PWV/h esetében).

A PWV SDS és PWV/h nem mutatott összefüggést a pre- és poszttranszplantációs P, iPTH szinttel.

Habár a transzplantált gyermekek szisztolés vagy diasztolés vérnyomásértéke szignifikánsan magasabb volt, mint korban és testméretben illesztett társaiké (szisztolés vérnyomás SDS: 0,80 (1,39) vs. 0,19 (0,98) $p < 0,05$; diasztolés vérnyomás SDS: 0,71 (0,84) vs. 0,16 (0,83), $p < 0,05$), a vérnyomásértékek nem mutattak összefüggést a PWV/magasság és PWV SDS értékekkel.

A teljes csoport elemzését követően a beteget a graftfunkció és a dialízisen eltöltött idő alapján alcsoportokra osztottuk. A továbbiakban az alcsoportelemzés adatait ismertetem.

A jó graft funkcióval rendelkező vesetranszplantált gyermekeknél (CCI>90 ml/perc/1,73 m²) alacsonyabb PWV SDS és PWV/h értéket mértünk, mint a beszűkült vesefunkciójú (CCI< 90 ml/perc/1,73 m²) vagy veseelégtelen gyermekeknél. A két utóbbi csoport között nem találtunk különbséget.

Csoportok	Tx (n=25)		ESRD (n=11)§
	1. csoport >90 ml/perc/1,73 m ² n=13	2. csoport <90 ml/perc/1,73 m ² n=12	
Kor (év)	14,9 (2,5)	15,0 (5,1)	14,1 (4,3)
CCI (ml/perc/1,73 m²)	100,5 (8,7)*	65,3 (16,7)* #	12,4 (4,8)
Dialízisen töltött idő (hónap)	8 (0-60)	18 (0-36)	11 (0-78)
PWV SDS	0,67 (1,08)**	1,46 (0,94)#	1,71 (1,48)
PWV/h (1/sec)	3,47 (0,47)**	3,98 (0,51)#	4,1 (0,75)

* p<0,05 1. csoport vagy 2. csoport vs. veseelégtelen gyermekek, ** p<0,05 1. csoport vs. veseelégtelen gyermekek, # p<0,05 1. vs. 2. csoport, § adatok a veseelégtelen gyermekek vizsgálatából

6.S. táblázat

A jó graft funkcióval rendelkező, beszűkült vesefunkciójú transzplantált gyermekek ill. veseelégtelen gyermekek jellemzői

Azoknál a gyermekeknél, akik 1 évnél kevesebb időt töltöttek dialízisen alacsonyabb aPWV-t mértünk a veseelégtelen gyermekekkel szemben (7.S. táblázat)

Csoportok	Tx (n=25)		ESRD (n=11)§
	1. csoport < 1 év dialízisben n=12	2. csoport ≥ 1 év dialízisben n=13	
Kor (év)	14,9 (3,3)	15,0 (4,5)	14,1 (4,3)
Dialízisen töltött idő (hónap)	3,48(0-11)**	21,5 (12-60)#	11 (0-78)
CCI (ml/perc/1,73 m²)	94,3 (15,3)*	82,7 (43,0)*	12,4 (4,8)
PWV SDS	0,78 (1,04)**	1,29 (1,08)	1,71 (1,48)
PWV/h (1/sec)	3,56 (0,46)**	3,86 (0,59)	4,1 (0,75)

* p<0,05 1. csoport vagy 2. csoport vs. veseelégtelen gyermekek

** p<0,05 1. csoport vs. veseelégtelen gyermekek

p<0,05 1. vs. 2. csoport

§ adatok a veseelégtelen gyermekek vizsgálatából

7.S. táblázat

Transzplantált gyermekek, akik 1 évnél kevesebb ill. több időt töltöttek dialízisen és veseelégtelen gyermekek jellemzői

4.3. Vesepótló kezelésben részesülő gyermekek csont- és Ca-P anyagcseréjének vizsgálata

Egyezően a korábbi vizsgálatainkkal a transzplantált és dializált gyermekek ebben a keresztmetszeti vizsgálatban is növekedésben elmaradottak voltak, vérnyomásuk pedig nem haladta meg a 90 percentilis értéket.

A dializált és transzplantált gyermekek laboratóriumi paramétereit az alábbi táblázatban látjuk, értékei megfelelnek az urémiás és poszttranszplantációs kórállapotnak. (8.S. táblázat)

	Dializált	Transzplantált	Kontrollcsoport	
			Kontroll - dializált	Kontroll – transzplantált
Kor (év)	13,8 (4,3)	15,0 (4,2)	14,2 (4,1)	14,7 (4,1)
Kreatinin (µmol/l)	745,6 (291,2)	112,4 (50,1)*	45-90#	
CCl (ml/perc/1,73m²)	12,36 (4,8)	79,11 (21,65)*	>90 #	
Ca (mmol/l)	2,05 (0,44)	2,50 (0,12)*	2,41 (0,08)**	2,41 (0,09)**
P (mmol/l)	2,52 (0,61)	1,41 (0,29)*	1,53 (0,23)**	1,54 (0,13)
CaxP (mmol²/l²)	4,92 (1,80)	3,52 (0,71)*	3,71 (0,55)**	3,74 (0,42)

Laboratóriumi referencia tartomány

*p<0,05 Transzplantált vs. dializált

** p<0,05 Transzplantált vagy dializált vs. kontroll

8.S. táblázat

Dializált és transzplantált gyermekek laboratóriumi paramétereit (Vesepótló kezelésben részesülő gyermekek csont- és Ca-P anyagcseréjének vizsgálata)

Dializált gyermekek iPTH szintje szignifikánsan magasabb a transzplantáltakéhoz viszonyítva, illetve mindkét csoportban a laboratórium referenciatartományánál magasabb iPTH szintet mértünk

Fetuin-A szint a dializált és a transzplantált csoportban is alacsonyabb volt, a kontrollhoz viszonyítva. A transzplantáltaknál a fetuin-A szint dializáltakhoz viszonyított emelkedését tapasztaltuk, ám a különbség nem volt szignifikáns.

CaxP/Fetuin-A hányados emelkedett volt dializáltakban, sőt transzplantáltakban is. A két betegcsoport között szignifikáns különbséget tapasztaltunk.

Emelkedett csont alkalikus foszfátáz (BALP) és β crosslaps szintet mértünk dializáltakban, míg transzplantáltakban ilyen eltérést nem találtunk.

	Dializáltak	Transzplantáltak	Kontrollcsoport	
			Kontroll – Dializáltak	Kontroll – Transzplantáltak
Fetuin-A (g/l)	0,63 (0,37)	0,70 (0,28)	0,967 (0,237)**	0,93 (0,13)**
CaxP/Fetuin-A (mmol ² /l*g)	10,9 (7,87)	6,1 (3,54)*	3,38 (1,04)**	4 (0,76)**
iPTH (pg/ml) ^{&}	773 (94-1588)	46 (10-137)*	10-65#	
BALP (U/l) ^{&}	713 (130-2060)	333 (94-800)*	304 (82-442)**	248 (81-420)
β crosslaps (pg/ml) ^{&}	6701 (222-17620)	1701 (259-4103)*	829 (350-2890)**	865 (502-1680)

Laboratóriumi referencia tartomány

*p<0,05 Transzplantált vs. dializált

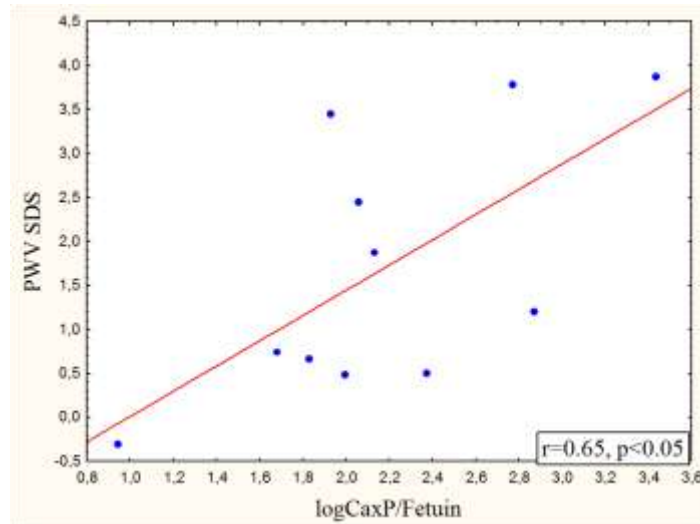
** p<0,05 Transzplantált vagy dializált vs. kontroll

9.S. táblázat

Dializált és transzplantált gyermekek csontanyagcserét és antikalifikációs potenciált jellemző laboratóriumi paramétereit (Vesepótló kezelésben részesülő gyermekek csont- és Ca-P anyagcseréjének vizsgálata)

A csontanyagcserét jellemző paraméterek között dializáltakban (iPTH, BALP, β crosslaps) pozitív korrelációt találtunk.

Nem találtunk összefüggést a CaxP vagy fetuin-A szint és PWV SDS paraméter között. A CaxP/fetuin-A hányados azonban szoros korrelációt mutatott dializáltakban a PWV SDS értékekkel ($y=-1,42+1,43*x$, $r=0,65$, $p<0,05$) (4.S. ábra).



4.S. ábra

CaxP/fetuin-A és PWV SDS összefüggése dializált gyermekeknél ($r=0,65$, $p<0,05$)

Emellett a dializált betegcsoportban a csont alkalikus foszfatáz (BALP) a PWV SDS-sel mutatott összefüggést ($y=0,98+0,0013*x$, $r=0,56$, $p<0,05$). (9.S. táblázat).

Transzplantáltaknál a dialízis kezelés során alkalmazott calcitriol kumulatív dózisa mutatott korrelációt a PWV SDS-sel ($y=0,52+0,082*x$, $r=0,47$, $p<0,05$). (10.S. táblázat).

x	y	Dializált		Transzplantált	
		r	p	r	p
iPTH	BALP	0,85	0,003		
	β crosslaps	0,74	0,02		
CaxP/Fetuin-A	BALP	0,7	0,01		
PWV SDS	CaxP/Fetuin-A	0,65	0,05		
	BALP	0,56	0,05		
	Calcitriol			0,47	0,04

10.S. táblázat

Csontanyagcserét, antikalifikációs potenciált és érfali rugalmatlanságot jellemző paraméterek összefüggése dializált és transzplantált gyermekeknél

Dializáltakban többszörös regressziós analízis során a CaxP/Fetuin-A hányados bizonyult az emelkedett aPWV egyetlen független prediktorának ($\beta=0,63$, $p=0,04$).

4.4. Érfali rugalmatlanságra ható tényezők vizsgálata vesetranszplantált gyermekeknél

A vizsgált gyermek medián graftkora meglehetősen széles határok között mozgott, 35 (3-184) hónap volt. Előzetes elemzés során felmértük, hogy melyek azok a paraméterek, amelyek az általunk vizsgált posztranszplantációs időszakban összefüggést mutatnak a transzplantáció óta eltelt idővel. Elemzésünk célja az volt, hogy információt nyerjünk az általunk vizsgált hosszabb posztranszplantációs időszakokban zajló, aPWV-re ható tényezők változásáról.

Az eredmények elemzése során a betegeket a transzplantáció óta eltelt idő alapján két csoportra osztottuk. A felosztás az eredmények részben bemutatott BALP és transzplantáció óta eltelt idő összefüggése alapján történt. Megfigyelésünk során ugyanis a transzplantáció utáni első két évben tapasztalható, BALP-pal jellemezhető, fokozott csontaktivitás a későbbi időpontban csökkenést mutat. A felosztás alapját adó két éves határt a fent említett összefüggés áthajlási pontja alapján határoztuk meg.

A vesetranszplantált populációban azt tapasztaltuk, hogy amíg az urémiában kóros eltérést mutató kreatinin, Ca, P, iPTH a normáltartomány szintjére csökkent, addig a vizsgált csontmarkerek továbbra is magasabb értékeket mutattak a korban és nemből illesztett kontrollcsoporthoz viszonyítva. (11.S. táblázat)

	Transzplantáltak	Kontroll
Kreatinin clearance (ml/perc/1,73 m²)	93,4 (24,6)	>90 #
Ca (mmol/l)	2,37 (0,22)	2,3-2,7#
P (mmol/l)	1,37 (0,27)	1,0-2,0#
iPTH (pg/ml)	51 (8-914)	10-65#
Csont alkalikus foszfatáz – BALP (U/l)	267 (61-1981)*	213 (68-488)
Osteocalcin – OC (ng/ml)	114 (26-1843)*	49 (12-1470)
β crosslaps (pg/ml)	1442 (79-5178)*	816 (48-2345)

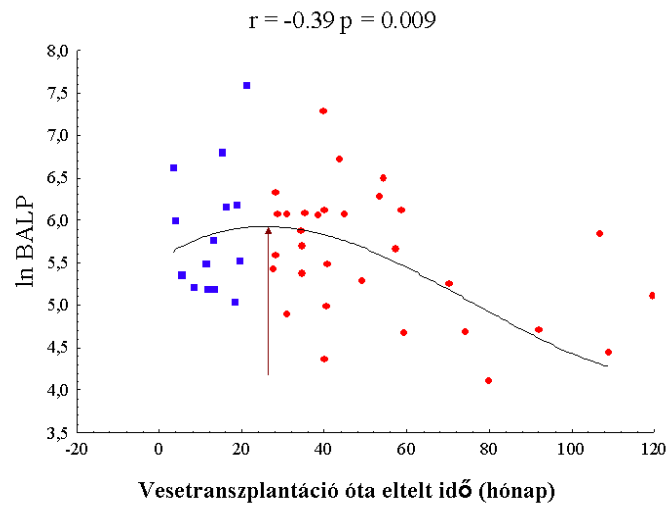
Laboratóriumi referencia tartomány

*p<0,05 Transzplantált vs. kontroll

11.S. táblázat

Transzplantált gyermekek Ca-P illetve csontanyagcserét jellemző laboratóriumi paraméterei

Megfigyelésünk szerint a csont alkalikus foszfatáz szérumszintje csökkenő tendenciát mutatott a transzplantációt követő második éven túl.



5.S ábra

BALP és vesetranszplantáció óta eltelt idő transzplantált gyermekeknél ($r=-0,39$, $p<0,05$)

A csontmarkerek egy éves utánkövetése során a hányados, mindhárom általunk vizsgált csontmarkerre vonatkoztatva szignifikánsan csökkent (12.S.táblázat).

	1. időpont	2. időpont
Kor (év)	14,8 (4,3)	16,1 (4,3)
Csont alkalikus foszfatáz/kontroll	2,95 (1,15)	1,58 (0,74)*
Osteocalcin/kontroll	3,03 (1,22)	1,80 (2,05)*
β crosslaps/kontroll	2,94 (1,11)	1,39 (0,62)*

$p<0,05$

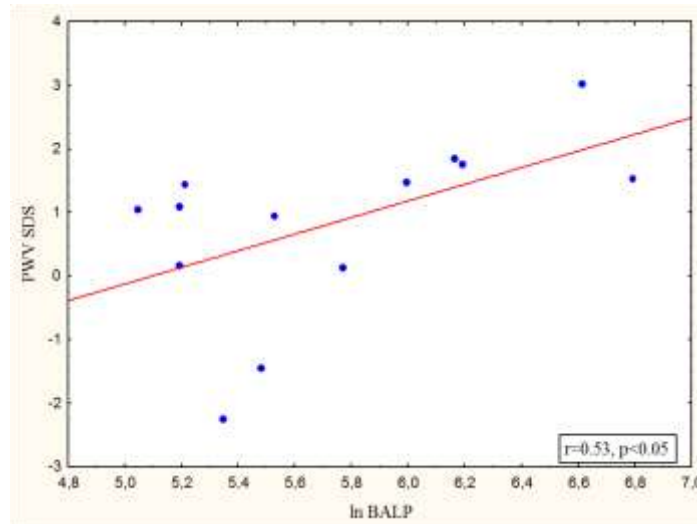
12.S.táblázat

Csontmarkerek egy éves utánkövetése transzplantált gyermekeknél

A vesetranszplantáción átesett gyermekek pulzushullám terjedési sebessége, korábbi vizsgálatainknak megfelelően emelkedett volt (PWV SDS: 1,13 (1,63), $p<0,05$).

A kevesebb, mint két éve transzplantált gyermekeknél a PWV SDS összefüggést mutat a csont alkalikus foszfatáz értékével ($y = -6,66 + 1,31 * x$, $r = 0,53$, $p < 0,05$). (6.S. ábra)

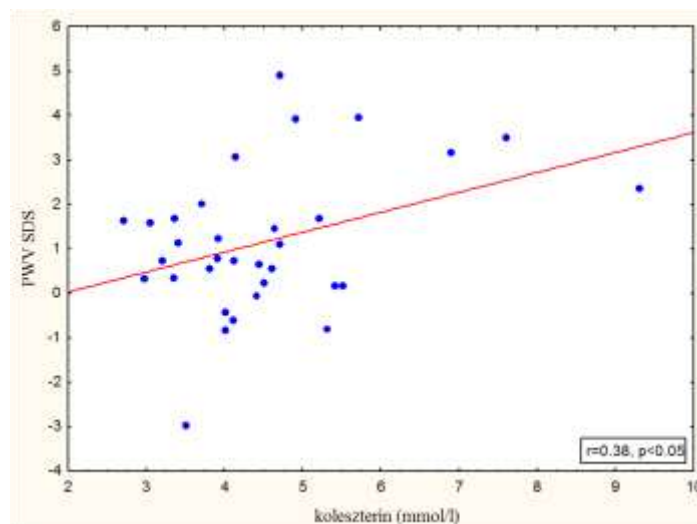
A csont alkalikus foszfatáz összefüggést mutat az egy éves transzplantációs kontroll során mért kreatinin értékkel ($y = -30,89 + 17,29 * x$, $r = 0,80$, $p < 0,05$).



6.S. ábra

Kevesebb mint két éve transzplantált gyermekek BALP és PWV SDS összefüggése ($r < 0,53$, $p < 0,05$)

A több mint, két éve transzplantált gyermekeknél a PWV SDS pedig a szérum koleszterin szinttel mutat összefüggést ($y = -0,87 + 0,45 * x$, $r = 0,38$, $p < 0,05$).



7.S ábra

A több mint, két éve transzplantált gyermekek PWV SDS és szérum koleszterin szint (mmol/l) összefüggése ($r = 0,38$, $p < 0,05$).

5. Megbeszélés

Urémiás gyermekeken végzett érfalrugalmassági vizsgálataink során azt találtuk, hogy a aPWV mérés kontrollcsoport illesztésénél, így az aPWV érték megítélésénél figyelembe kell vennünk a korcsoportos különbségek mellett a testméretbeli függést is.⁵⁶

A munkacsoportunk által végzett gyermekkori normálértékek meghatározása, a percentilis táblázatok kialakítása nem a jelen dolgozat tárgya. Az aPWV testméretbeli függése azonban az általunk vizsgált, fejlődésben elmaradt veseelégtelen és vesetranszplantált gyermekek jellemzője, így emiatt számos esetben visszautalunk az aPWV kor- és testméret-függésére.

A diszkusszió további részében (mint ahogyan ezt az eredmények taglalásánál is tettem), csak korra és testméretre standardizált aPWV értékekről, illetve az ezekkel a paraméterekkel végzett vizsgálatokról számolok be.

Az általunk vizsgált urémiás gyermekeknél az aPWV szignifikánsan magasabb volt, mint testméretben illesztett kortársaiknál, amellet, hogy hemodinamikai paramétereik (vérnyomás, szívfrekvencia) nem különböztek.²⁶² Ez az eredményünk megegyezik Covic és mtsai¹⁸⁷ által korábban már leírt, az urémiás gyermekekre jellemző kóros aPWV értékkel. Vizsgálatunk újdonsága ebből a szempontból abban rejlik, hogy elsőként hívtuk fel a figyelmet a gyermekkori aPWV kor- és magasságfüggőségére. Így tehát nem csak esetlegesen tudunk egy, az érfal állapotára vonatkozó prediktív markerben különbséget kimutatni egy adott kontroll csoporthoz képest, hanem az eljárással bármilyen korcsoportba tartozó gyermekek értékei összehasonlíthatókká válnak, továbbá a módszer alkalmassá válik nyomonkövetéses vizsgálatok kivitelezésére, ill. az adatok metaanalízisekben való felhasználására.

Urémiás betegeinknél, a veseelégtelenségnek megfelelően emelkedett kreatinin, foszfát, PTH szintet mértünk. A szérum foszfát szint és uraemiás terhelést jelző pontrendszer (amelynek határszámái megfelelnek a nemzetközi ajánlásoknak) pozitív korrelációt mutatott a érfali rugalmatlansággal.²⁶² Vizsgálataink során megerősítettük azt a Shroff és mtsai¹³⁰ által leírt megfigyelést, hogy az urémiás gyermekek kóros Ca-P anyagcserét jelző paraméterei összefüggnek az aPWV értékkel.

Az aPWV értéket modifikáló tényezőként említést kell tennünk a vérnyomáscsökkentőkről is. A vizsgált gyermekek jelentős része valamilyen

vazodilatátor kalcium csatorna blokkolót vagy ACE gátlót szedett. Azek a gyógyszerek az érfal feszülésének, illetve a perifériás rezisztenciának a mérséklésével ismerten csökkentik a pulzushullám terjedési sebességet. Eszerint a vesepótló kezelést igénylő betegek a vérnyomáscsökkentő szerek pozitív hatása ellenére is magasabb aPWV értéket mutattak. A fent említett gyógyszerek alkalmazásának a vizsgálat idejére történő felfüggesztése etikai okok miatt nem volt kivitelezhető.

A vizsgált transzplantált gyermekekben az urémiára jellemző emelkedett laboratóriumi paraméterek (kreatinin, P iPTH, CaxP) csökkentek transzplantációt követően.²⁵⁹ Annak magyarázatára, hogy a kor és testméret specifikus aPWV értékek miatt magasabbak transzplantáció után, megállapítottuk, hogy a PWV/magasság hányados és a PWV SDS az urémiás állapotban számított CaxP szorzattal illetve a veseelégtelenség során alkalmazott calcitriol kumulatív dóziséval mutat összefüggést, azaz a kalcium és foszfát anyagcsere, ezen belül is az aktív D vitamin szerepét mutattuk ki.²⁵⁹ Az a megállapítás, hogy a többváltozós regressziós analízissel a poszttranszplantációs aPWV fő meghatározó tényezője a calcitriol kumulatív dózisa, felhívja a figyelmet a kalcium-foszfát-anyagcsere kezelés jelenlegi gyakorlatának veszélyeire. Ezek szerint az aktív D vitamin terápia még hosszabb idővel az átültetést követően is meghatározó szereppel bír az érfal rugalmatlanságának alakításában.

Transzplantált gyermekeken végzett vizsgálatunk során, melyben az urémiában alkalmazott calcitriol mennyiségéről csak retrospektív módon gyűjthettünk anyagot, nem mértünk D vitamin szintet. Irodalmi adatok alapján ismert azonban, hogy mind a túl alacsony, mind a túl magas D vitamin szint fokozott kardiovaszkuláris rizikót jelent urémiában.¹⁴⁰

Munkánk előtt publikált, transzplantáción átesett gyermekeken végzett vizsgálatok^{168,196} azt hangsúlyozzák, hogy az adott betegpopulációban az érfal rugalmasságának meghatározója a magasvérnyomás. Ezzel szemben munkánk új megállapításként igazolta, hogy a kóros vérnyomásérték mellett az elszenvedett urémiás terhelésnek, ezen belül az aktivált D vitamin terápiának is fontos szerepe van a transzplantációs érfali károsodásban.²⁵⁹

A jelenlegi gyakorlat káros következményeit várhatóan az új gyógyszerek – szelektív D vitamin receptor aktivátorok, kalcimimetikumok, ill. nem kalcium tartalmú foszfátkötők tömeges, rutinszerű alkalmazása mérsékelheti majd.^{263, 264}

A tartós urémiás terhelés káros szerepét támasztja alá az a megfigyelésünk is, mely szerint a kevesebb, mint egy évig dialízis kezelésben részesült transzplantált gyermekek érfala rugalmasabb, mint veseelégtelen társaiké.²⁵⁹ A transzplantált, ám több mint egy évet dialízisben töltött gyermekek és az urémiás gyermekek érfali rugalmatlansága között nem tudunk különbséget kimutatni, amit úgy is értelmezhetünk, hogy ebben az esetben a transzplantáció óta eltelt idő nem volt elégséges ahhoz, hogy a kialakult károsodást érzékelhetően mérsékelje.²⁵⁹

Transzplantált gyermekek vérnyomását vizsgálva, azt tapasztaltuk, hogy szignifikánsan magasabb, mint a kontrolloké. A vérnyomáscsökkentés céltartománya jelenleg az életkornak megfelelő 90-es percentilis, mely kritériumnak a vizsgált gyermekek megfeleltek. A vérnyomás beállításának céltartománya vesebetegségek kapcsán felnőttekben azonban különbözik az egészséges populációtól. Felnőtt korban az irányelvek szigorúbb határokat adnak meg nefropátia ill. proteinuria esetében.^{265,266} Gyermekkorban az irányelvek még nem alakultak ki e tekintetben, azonban valószínűleg alacsonyabb értékekre (az eddigi 90-es percentilis határ helyett 50-es percentilisenk megfelelő vérnyomásértékre) kell törekedni. Vizsgálatunk eredménye e tekintetben annyiban megnyugtató, hogy a vérnyomásértékek nem mutattak összefüggést az érfal rugalmatlanságával.

A transzplantált gyermekek vesefunkcióját vizsgálva azt tapasztaltuk, hogy jó vesefunkciójú gyermekek szignifikánsabban alacsonyabb PWV SDS és PWV/h értékkel rendelkeznek, mint beszűkült vesefunkciójú (<90ml/perc/1,73m²) társaik.²⁵⁹ Eredményeink tanulsága a veseátültetés tekintetében kettős: egyrészt a korai átültetés kisebb urémiás terheléssel és jobb artériás funkcióval jár. Másrészt a transzplantált betegek sok esetben továbbra is beszűkült vesefunkciójú betegeknek tekintendők, és ezzel együtt fokozott a szívérrendszeri veszélyeztetettségük is.

Vizsgálódásunk harmadik szakaszában a vesepótló kezelésben részesülő (veseelégtelen és transzplantált gyermekek) csontanyagcseréjével és a vaszkuláris kalcifikáció ellen ható, fetuin-A fehérjével foglalkoztunk, illetve vizsgáltuk ezek érfali merevségre kifejtett hatását. Ahogyan az elméleti bevezetőből tudjuk, a vaszkuláris kalcifikáció nem csak a kalcium-foszfát lerakódás passzív folyamata, hanem a folyamat hátterében a pro- és antikalcifikációs tényezők egyensúlyának felbomlása is felfedezhető.

Dializált gyermekek vizsgálatánál Shroff és mtsai azt tapasztalták, hogy az urémiás terhelés növekedésével, a pro-kalcifikációs és pro-inflammatórikus közegben a fetuin-A szintje csökken.²⁶⁷

Veseelégtelen betegeinket magas CaxP szorzat, alacsony fetuin-A szint, magas iPTH szint és fokozott csontanyagcsere jellemzi.²⁶⁸ Mindezek a vaszkuláris kalcifikáció fokozott rizikóját jelentik.^{16,130,185} Dializált betegeink PWV/h és PWV SDS értékei magasabbak voltak a kontroll és a transzplantált csoportnál is.

Transzplantáció után a csontmarkerek szintje csökkent, a keringő fetuin-A mennyisége azonban a normál populáció szintje alatt maradt.²⁶⁸

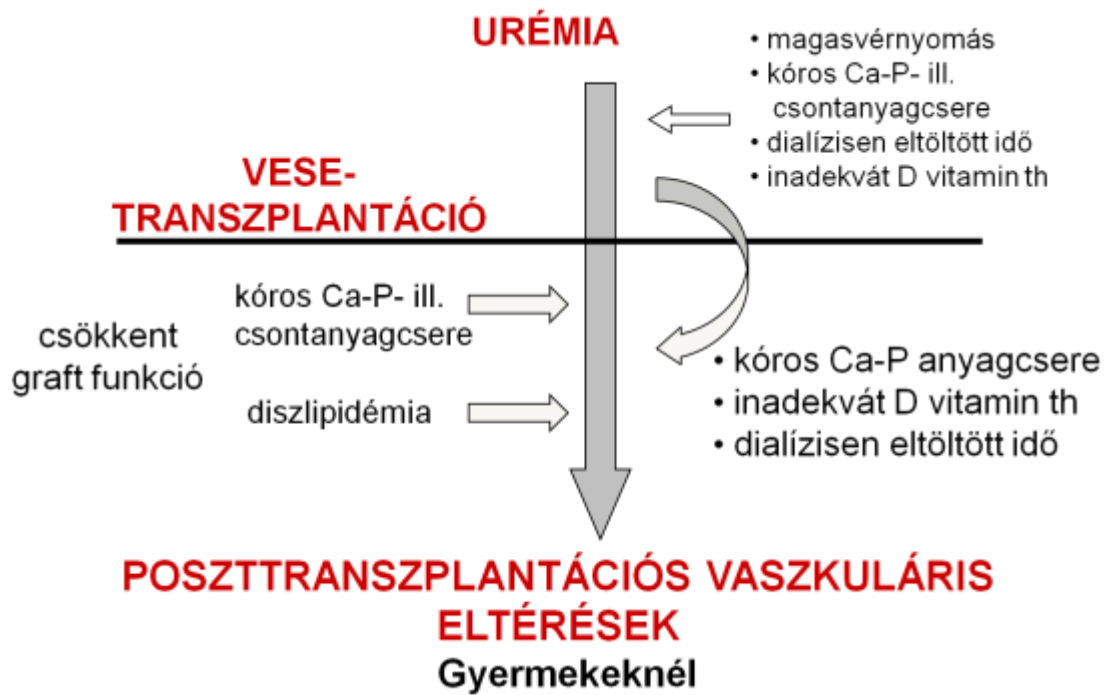
Vizsgálatunk során azt tapasztaltuk, hogy a származtatott, a szérum kalcifikációs potenciálját tükröző CaxP/fetuin-A hányados szoros korrelációt mutatott a PWV SDS paraméterrel, az érfali rugalmatlanság mérőszámával. Többszörös regressziós analízis arra világított rá, hogy transzplantáció előtt az általunk vizsgált paraméterek közül a CaxP/Fetuin-A hányados a PWV SDS fontos prediktora,²⁶⁸ így alkalmas lehet a meszesedés irányában ható folyamatok előrejelzésére, amit követéses vizsgálat során igazolhatunk majd.

Vizsgálatunk negyedik szakaszában a transzplantált gyermekek emelkedett aPWV értékeivel összefüggő további paramétereket vizsgáltunk. A transzplantáció utáni korai két éves szakaszban a csontanyagcsere jelző csont alkalikus foszfatáz és az érfalrugalmasság összefüggését mutattuk ki.²⁶⁹

A transzplantált gyermekek egy évvel később ismételt csontanyagcsere vizsgálata, melynek során a mért, korban illesztett paraméterek csökkenést mutatnak, arra enged következtetni, hogy az urémiában ill. a transzplantáció korai szakaszában jelentkező fokozott csontanyagcsere csökkenést mutat.²⁶⁹ Ez az eredmény egybevág munkacsoportunk korábbi, más módszertannal végzett vizsgálatával. Eszerint a transzplantációt követően fokozott csontátépülés folyik, melynek szerepe valószínűleg az urémia idején kialakult „rossz csont” lebontása, ill. átépítése, majd a sikeres átültetést követően a csontok állapota, javul, melyet a csontdenzitás meghatározásával is igazolhatunk.²⁷⁰ Habár vizsgálatunk során poszttranszplantációs D vitamin szint meghatározás sem történt, irodalmi adatok arra engednek következtetni, hogy transzplantációt követően D vitamin hiány léphet fel, amely összefüggést mutat a transzplantált gyermekek hiperpartireózisával és alacsony növéssel.²⁷¹

Vizsgálataink alapján a transzplantáció utáni későbbi időszakban az érfali rugalmasság az összkoleszterin szinttel mutat összefüggést. A veseátültettekben a koleszterin szintet részben a vesefunkció (ne feledjük, az átültettek a veseelégtelenség (CKD) 1-4 stádiumában vannak), részben az alkalmazott immunszuppresszív terápia határozza meg. Az immunszuppresszív szerek diszlipidémiát okozó hatása ismert. Az általunk vizsgált, főként kombinált immunszuppresszív kezelés alatt álló gyermekeknél is feltételezhető a szerek ilyen jellegű, érfali rugalmatlanságot befolyásoló hatása. A betegek relatíve kis száma, és az immunszuppresszív terápia viszonylag egységes volta miatt az alkalmazott gyógyszerek-gyógyszercsoportok és a koleszterin szintek között összefüggést nem tudtunk kimutatni.

Összegzésként tehát elmondhatjuk, hogy végállapotú veseelégtelenségben az érfali rugalmasságot negatívan befolyásoló tényező az emelkedett foszfát szint, a CaxP szorzat, a csökkent fetuin-A szint, a fokozott csontanyagcsere és a hosszan alkalmazott calcitriol kumulatív dózisa. Vizsgálatunk alapján ennél a betegcsoportnál a fetuin-A szint mérése, a CaxP/fetuin-A hányados számítása, és az aPWV mérés együttesen hasznos kiegészítő információt nyújthat a fokozott kardiovaszkuláris rizikó jelenlétéről. A transzplantációt követő időszak elején a pulzushullám terjedési sebesség fő meghatározója az elszenvedett urémiás terhelés mértéke, a kóros graft funkció és az ezzel összefüggő kóros csontanyagcsere. A posztranszplantációs idő két éven túl szakaszában a diszlipidémiának is kóros szerepe lehet az érfali rugalmatlanság kialakulásában (lásd az összefoglaló 8.S. ábrát)



8.S ábra

Vizsgálati eredményeink vázlatos összefoglalása – aPWV-t meghatározó tényezők urémiás és vesetranszplantált gyermekeknél

Új megállapítások

- 1) Gyermekkori végállapotú veseelégtelenségben megemelkedett a testméretre normalizált pulzushullám terjedési sebesség, ami az érfal rugalmatlanságának fokozódására utal. A kóros folyamat hátterében a kalcium és foszfát anyagcsere zavara, illetve a terápiásan alkalmazott calcitriol kumulatív dózisa áll.
- 2) Veseátültetést követően is magasabb a pulzushullám terjedési sebesség. Ez részben az urémiás terhelés következménye, ugyanazok az anyagcsere tényezők befolyásolják, mint az urémiás gyermekekét. Sikeres átültetést követően a normalizált pulzushullám terjedési sebesség azonban csökkenhet.
- 3) Az érfal állapotát a mészlerakódást gátló fetuin-A illetve a kalcifikációs potenciált jellemző CaxP/fetuin-A alakulása jelentősen befolyásolja. Megfelelő normálértékek felvételét követően a hányados meghatározása alkalmas lehet a kardiovaszkuláris rizikó kialakulásának, fokozódásának előrejelzésére.
- 4) A sikeres veseátültetést követő második évtől a diszlipidémiának is kóroki szerepe lehet az érfali rugalmatlanság alakulásában.

6. Összefoglalás

Az urémia következtében kialakult fokozott kardiovaszkuláris rizikó transzplantáció hatására csökken, a szív-érrendszeri mortalitás előfordulása azonban még így is magasabb az átlagpopulációhoz viszonyítva.

Munkám során arra kerestem a választ, hogy vesepótló kezelésben részesülő gyermekekben, a rendelkezésünkre álló nem-invazív módszerekkel kimutathatók-e a korai érrendszeri károsodás jelei, ill. milyen anamnesztikus ill. laboratóriumi adatokkal mutatnak ezek összefüggést. Az érfal állapotának megítélésére aorta pulzushullám terjedési sebességét (aPWV) határoztunk meg. Az aPWV vizsgálat során korban, nemben, testméretben illesztett egészséges gyermekek aPWV értékeit használtuk kontrollként, ill. a gyermekeknél a rendelkezésre álló egészséges adatbázis alapján aPWV/magasság hányadost és aPWV standard deviációs hányadost is számoltunk.

Vizsgáltuk a Ca, P, a kreatinin szinteket, a csontanyagcsere megítélésére csont alkalikus foszfátáz, szérum β -crosslaps és osteocalcin szintet mértünk. Meghatároztuk a kalcifikációs inhibitor, fetuin A szintjét. A vizsgált dializált ill. veseátültetett betegeket a Semmelweis Egyetem, I.Sz. Gyermekklinika Nephrológiai Centrumában gondoztuk.

Megállapítottuk, hogy mind az urémiás mind a transzplantált gyermekekben az aPWV szignifikánsan magasabb volt a korban és testméretben illesztett kortársaikénál.

Végállapotú veseelégtelenségben az érfali rugalmasságot negatívan befolyásoló tényező az emelkedett foszfátszint, a CaxP szorzat, az emelkedett CaxP/fetuin-A hányados, a fokozott csontanyagcsere és az alkalmazott calcitriol kumulatív dózisa. Transzplantációt követő időszak elején az aPWV fő meghatározója az elszenvedett urémiás terhelés mértéke (CaxP, ill. a terápiásan alkalmazott calcitriol kumulatív dózisa), a kóros graft funkció és az ezzel összefüggő kóros csontanyagcsere. A posztranszplantációs idő két éven túli szakaszában a diszlipidémiának is oki szerepe lehet az érfali rugalmatlanság meglétében.

Summary

Cardiovascular (CV) risk of patients with end stage renal disease is about three magnitudes higher compared to the normal population. Renal transplantation decreases CV risk compared to the traditional renal replacement therapies however it still remains above that of the age-matched normal population.

The aim of the study was to analyze whether the signs of early arterial damage of children on renal replacement therapy could be evaluated by means of non invasive methods and to seek out the determinants of the arterial damage. We measured the aortic pulse wave velocity (aPWV) to characterize the mechanical characteristics (stiffness) of the aorta. To compare patients with different levels of growth retardation aPWV was normalized to age and height (PWV/h) and aPWV standard deviation score (PWV SDS) was calculated. Cardiovascular risk factors as calcium, phosphate, creatinine, markers of bone turnover (bone alkaline phosphatase, β -crosslaps, osteocalcin) were analyzed. Further, the level of fetuin-A, a potent inhibitor of calcification was measured. Patients studied were children on renal replacement therapy at the Ist. Dept. of Pediatrics, Semmelweis University.

aPWV was increased both in children on dialysis and following renal transplantation compared to age and height matched healthy controls. The major determinants of aPWV in children with end stage renal disease were the elevated phosphate level and CaxP product, the decreased fetuin A level, the elevated CaxP/fetuin-A ratio and the cumulative dose of calcitriol administered prior to transplantation. During the first two years period following transplantation the uremic burden (elevated CaxP product, calcitriol treatment before transplantation), decreased graft function and disturbed bone metabolism still had a major impact on aPWV. Two years after transplantation the presence of disturbed lipid metabolism gains importance in determining aPWV.

7. Irodalomjegyzék

1. McCullough PA, Li S, Jurkovitz CT, Stevens LA, Wang C, Collins AJ, Chen SC, Norris KC, McFarlane SI, Johnson B, Shlipak MG, Obialo CI, Brown WW, Vassalotti JA, Whaley-Connell AT; Kidney Early Evaluation Program Investigators. CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general populations: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis.* 2008; 51:S38-S45.
2. Muntner P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton PK. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13:745-753.
3. Henry RM, Kostense PJ, Bos G, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn Study. *Kidney Int.* 2002; 62:1402-1407.
4. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9:S16-S23.
5. Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10:1606-1615.
6. Liefeldt L, Budde K. Risk factors for cardiovascular disease in renal transplant recipients and strategies to minimize risk. *Transpl Int.* 2010; 23:1191-1204.
7. Shirali AC, Bia MJ. Management of cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3:491-504.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009; 9 (S3):S1-S155.
9. Lentine KL, Rocca Rey LA, Kolli S, Bacchi G, Schnitzler MA, Abbott KC, Xiao H, Brennan DC. Variations in the risk for cerebrovascular events after kidney transplant compared with experience on the waiting list and after graft failure. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3:1090-1101.

10. Abedini S, Holme I, Fellström B, Jardine A, Cole E, Maes B, Holdaas H; ALERT Study Group. Cerebrovascular events in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2009; 87:112-117.
11. Snyder JJ, Kasiske BL, Maclean R. Peripheral arterial disease and renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17:2056-2068.
12. Parekh RS, Carroll CE, Wolfe RA, Port FK. Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease. *J Pediatr*. 2002; 141:191-197.
13. Chavers BM, Li S, Collins AJ, Herzog CA. Cardiovascular disease in pediatric chronic dialysis patients. *Kidney Int*. 2002; 62:648-653.
14. McDonald SP, Craig JC; Australian and New Zealand Paediatric Nephrology Association. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med*. 2004; 350:2654-2662.
15. Groothoff JW, Gruppen MP, Offringa M, Hutten J, Lilien MR, Van De Kar NJ, Wolff ED, Davin JC, Heymans HS. Mortality and causes of death of end-stage renal disease in children: a Dutch cohort study. *Kidney Int*. 2002; 61:621-629.
16. Oh J, Wunsch R, Turzer M, Bahner M, Raggi P, Querfeld U, Mehls O, Schaefer F. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation*. 2002; 106:100-105.
17. Khattar RS, Swales JD. Pulse pressure and prognosis. *Heart* 2001;85:484-486
18. London GM, Guerin AP, Marchais SJ. Hemodynamic overload in end-stage renal disease patients. *Semin Dial*.1999; 12:77-83.
19. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Pannier B, Safar ME, Day M, Metivier F. Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 1996; 50:600-608.
20. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal 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.
21. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol*. 1997; 146:483-494.

22. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1999; 340:14-22.
23. Mukherjee D, Yadav JS. Carotid artery intimal-medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J.* 2002; 144:753-759.
24. Litwin M, Niemirska A. Intima-media thickness measurements in children with cardiovascular risk factors. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24:707-719.
25. Guérin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15:1014-1021.
26. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension.* 2001; 38:938-942.
27. Budoff MJ, Georgiou D, Brody A, Agatston AS, Kennedy J, Wolfkiel C, Stanford W, Shields P, Lewis RJ, Janowitz WR, Rich S, Brundage BH. Ultrafast computed tomography as a diagnostic modality in the detection of coronary artery disease: a multicenter study. *Circulation.* 1996; 93:898-904.
28. Lehmann ED. Aortic pulse-wave velocity versus pulse pressure and pulse-wave analysis. *Lancet.* 2000; 355:412.
29. Loukogeorgakis S, Dawson R, Phillips N, Martyn CN, Greenwald SE. Validation of a device to measure arterial pulse wave velocity by a photoplethysmographic method. *Physiol Meas.* 2002; 23:581-596.
30. Bramwell JC, Hill AV. The velocity of the pulse wave in man. *Proc Soc Lond (Biol).* 1922; 93:298-306.
31. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens.* 2002; 15:426-444.
32. Safar ME, London GM. Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension: recommendations of the European Society of Hypertension. The Clinical Committee of Arterial Structure and Function. Working Group on

- Vascular Structure and Function of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2000; 18:1527-1535.
33. Nichols WW, McDonald DA. Wave-velocity in the proximal aorta. *Med Biol Eng.* 1972; 10:327-335.
 34. Giannattasio C, Failla M, Stella ML, Mangoni AA, Turrini D, Carugo S, Pozzi M, Grassi G, Mancia G. Angiotensin-converting enzyme inhibition and radial artery compliance in patients with congestive heart failure. *Hypertension.* 1995; 26:491-496.
 35. Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension.* 2005; 45:592-596.
 36. Adji A, O'Rourke MF, Namasivayam M. Arterial stiffness, its assessment, prognostic value, and implications for treatment. *Am J Hypertens.* 2011; 24:5-17
 37. Weber T, Ammer M, Rammer M, Adji A, O'Rourke MF, Wassertheurer S, Rosenkranz S, Eber B. Noninvasive determination of carotid-femoral pulse wave velocity depends critically on assessment of travel distance: a comparison with invasive measurement. *J Hypertens.* 2009;27:1624-1630.
 38. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, Target R, Levy BI. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension.* 1995; 26:485-490.
 39. Van Bortel LM, Balkestein EJ, van der Heijden-Spek JJ, Vanmolkot FH, Staessen JA, Kragten JA, Vredeveld JW, Safar ME, Struijker Boudier HA, Hoeks AP. Non-invasive assessment of local arterial pulse pressure: comparison of applanation tonometry and echo-tracking. *J Hypertens.* 2001; 19:1037-1044.
 40. Salvi P, Lio G, Labat C, Ricci E, Pannier B, Benetos A. Validation of a new non-invasive portable tonometer for determining arterial pressure wave and pulse wave velocity: the PulsePen device. *J Hypertens.* 2004; 22:2285-2293.
 41. 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.

42. 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.
43. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension*. 1999; 33:1111-1117.
44. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*. 2002; 39:10-15.
45. 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.
46. Willum-Hansen T, 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.
47. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension*. 2001; 38:932-937.
48. Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*. 1998; 32:570-574.
49. Barenbrock M, Kosch M, Jöster E, Kisters K, Rahn KH, Hausberg M. Reduced arterial distensibility is a predictor of cardiovascular disease in patients after renal transplantation. *J Hypertens*. 2002; 20:79-84.
50. Lehmann ED, Riley WA, Clarkson P, Gosling RG. Non-invasive assessment of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Lancet*. 1997;350 (S1):14-19.
51. O'Rourke MF, Avolio AP, Nichols WW. Left ventricular-systemic arterial coupling in humans and strategies to improve coupling in disease states. In: Yin FCP (ed) *Ventricular/ vascular coupling*. Springer, Berlin Heidelberg New York,1987; pp 1-19
52. O'Rourke MF, Mancia G. Arterial stiffness. *J Hypertens*. 1999; 17:1-4.

53. Paini A, Boutouyrie P, Calvet D, Tropeano AI, Laloux B, Laurent S. Carotid and aortic stiffness: determinants of discrepancies. *Hypertension*. 2006; 47:371-376.
54. Mahomed F. On the sphygmographic evidence of arterio-capillary fibrosis. *Trans Pathol Soc*. 1877; 28:394-397.
55. Jourdan C, Wühl E, Litwin M, Fahr K, Trelewicz J, Jobs K, Schenk JP, Grenda R, Mehls O, Tröger J, Schaefer F. Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *J Hypertens*. 2005; 23:1707-1715.
56. Reusz GS, Cseprekal O, Temmar M, Kis E, Cherif AB, Thaleb A, Fekete A, Szabó AJ, Benetos A, Salvi P. Reference values of pulse wave velocity in healthy children and teenagers. *Hypertension*. 2010; 56:217-224.
57. Simon AC, Levenson J, Bouthier J, Safar ME, Avolio AP. Evidence of early degenerative changes in large arteries in human essential hypertension. *Hypertension*. 1985; 7:675-680.
58. Schram MT, Henry RM, van Dijk RA, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Westerhof N, Stehouwer CD. Increased central artery stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Hypertension*. 2004; 43:176-181.
59. Schram MT, Schalkwijk CG, Bootsma AH, Fuller JH, Chaturvedi N, Stehouwer CD; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Advanced glycation end products are associated with pulse pressure in type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Hypertension*. 2005; 46:232-237.
60. Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, Girardet JP, Brucker E, Polak M, Safar ME, Levy BI. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20:2070-2075.
61. Wilkinson I, Cockcroft JR. Cholesterol, lipids and arterial stiffness. *Adv Cardiol*. 2007;44:261-277.
62. Kool MJ, Hoeks AP, Struijker Boudier HA, Reneman RS, Van Bortel LM. Short- and long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22:1881-1886.

63. Cernes R, Zimlichman R, Shargorodsky M. Arterial elasticity in cardiovascular disease: focus on hypertension, metabolic syndrome and diabetes. *Adv Cardiol.* 2008; 45:65-81.
64. Stehouwer CD, Henry RM, Ferreira I. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease. *Diabetologia.* 2008; 51:527-539.
65. Ferreira I, Henry RM, Twisk JW, van Mechelen W, Kemper HC, Stehouwer CD; Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. The metabolic syndrome, cardiopulmonary fitness, and subcutaneous trunk fat as independent determinants of arterial stiffness: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Arch Intern Med.* 2005; 165:875-882.
66. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, Eknoyan G, Foley RN, Kasiske BL, Klag MJ, Mailloux LU, Manske CL, Meyer KB, Parfrey PS, Pfeffer MA, Wenger NK, Wilson PW, Wright JT Jr. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis.* 1998; 32:853-906.
67. Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet.* 2000; 356:147-152
68. Batista MC, Welty FK, Diffenderfer MR, Sarnak MJ, Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Asztalos BF, Dolnikowski GG, Brousseau ME, Marsh JB. Apolipoprotein A-I, B-100, and B-48 metabolism in subjects with chronic kidney disease, obesity, and the metabolic syndrome. *Metabolism.* 2004; 53:1255-1261.
69. Kimak E, Solski J, Janicka L. Lipoprotein profiles at different stages of chronic renal insufficiency. *Ren Fail.* 2000; 22:63-71.
70. Farbakhsh K, Kasiske BL. Dyslipidemias in patients who have chronic kidney disease. *Med Clin North Am.* 2005; 89:689-699.
71. Deighan CJ, Caslake MJ, McConnell M, Boulton-Jones JM, Packard CJ. Atherogenic lipoprotein phenotype in end-stage renal failure: origin and extent of small dense low-density lipoprotein formation. *Am J Kidney Dis.* 2000;35:852-862.

72. Cheung AK, Parker CJ, Ren K, Iverius PH. Increased lipase inhibition in uremia: identification of pre-beta-HDL as a major inhibitor in normal and uremic plasma. *Kidney Int.* 1996; 49:1360-1371.
73. Wanner C, Ritz E. Reducing lipids for CV protection in CKD patients-current evidence. *Kidney Int Suppl.* 2008; S24-S28.
74. Block GA, Port FK. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35:1226-1237.
75. Chertow GM, Burke SK, Raggi P; Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002; 62:245-252.
76. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser L, Elashoff RM, Salusky IB. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2000; 342:1478-1483.
77. Ketteler M, Wanner C, Metzger T, Bongartz P, Westenfeld R, Gladziwa U, Schurgers LJ, Vermeer C, Jahn-Dechent W, Floege J. Deficiencies of calcium-regulatory proteins in dialysis patients: a novel concept of cardiovascular calcification in uremia. *Kidney Int Suppl.* 2003; S84-S87.
78. Schoppet M, Shroff RC, Hofbauer LC, Shanahan CM. Exploring the biology of vascular calcification in chronic kidney disease: what's circulating? *Kidney Int.* 2008; 73:384-390.
79. Shroff RC, Shanahan CM. The vascular biology of calcification. *Semin Dial.* 2007; 20:103-109.
80. Shroff RC, McNair R, Skepper JN, Figg N, Schurgers LJ, Deanfield J, Rees L, Shanahan CM. Chronic mineral dysregulation promotes vascular smooth muscle cell adaptation and extracellular matrix calcification. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21:103-112.
81. Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN, McNair R, Schurgers LJ, Proudfoot D, Jahn-Dechent W, Weissberg PL, Shanahan CM. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for

- accelerated vascular calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15:2857-2867.
82. Giachelli CM. Vascular calcification: in vitro evidence for the role of inorganic phosphate. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14: S300-S304.
 83. Shroff RC, McNair R, Figg N, Skepper JN, Schurgers L, Gupta A, Hiorns M, Donald AE, Deanfield J, Rees L, Shanahan CM. Dialysis accelerates medial vascular calcification in part by triggering smooth muscle cell apoptosis. *Circulation.* 2008; 118:1748-1757.
 84. Herberth J, Monier-Faugere MC, Mawad HW, Branscum AJ, Herberth Z, Wang G, Cantor T, Malluche HH. The five most commonly used intact parathyroid hormone assays are useful for screening but not for diagnosing bone turnover abnormalities in CKD-5 patients. *Clin Nephrol.* 2009; 72:5-14.
 85. Komaba H, Goto S, Fukagawa M. Critical issues of PTH assays in CKD. *Bone.* 2009; 44:666-670.
 86. Ketteler M, Brandenburg V, Jahnke-Dechent W, Westenfeld R, Floege J. Do not be misguided by guidelines: the calcium x phosphate product can be a Trojan horse. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20:673-677.
 87. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42 (S3):S1-S201.
 88. Eknoyan G, Levin A, Levin NW. Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42: 1-201
 89. Bervoets AR, Spasovski GB, Behets GJ, Dams G, Polenakovic MH, Zafirovska K, Van Hoof VO, De Broe ME, D'Haese PC. Useful biochemical markers for diagnosing renal osteodystrophy in predialysis end-stage renal failure patients. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41:997-1007.
 90. Fahrleitner-Pammer A, Herberth J, Browning SR, Obermayer-Pietsch B, Wirnsberger G, Holzer H, Dobnig H, Malluche HH. Bone markers predict cardiovascular events in chronic kidney disease. *J Bone Miner Res.* 2008; 23:1850-1858.
 91. Perco P, Wilflingseder J, Bernthaler A, Wiesinger M, Rudnicki M, Wimmer B, Mayer B, Oberbauer R. Biomarker candidates for cardiovascular disease and

- bone metabolism disorders in chronic kidney disease: a systems biology perspective. *J Cell Mol Med.* 2008; 12:1177-1187.
92. Adragao T, Herberth J, Monier-Faugere MC, Branscum AJ, Ferreira A, Frazao JM, Malluche HH. Femoral bone mineral density reflects histologically determined cortical bone volume in hemodialysis patients. *Osteoporos Int.* 2010; 21:619-625.
 93. Malluche HH, Monier-Faugere MC. The role of bone biopsy in the management of patients with renal osteodystrophy. *J Am Soc Nephrol.* 1994; 4:1631-1642.
 94. Malluche HH, Monier-Faugere MC. Renal osteodystrophy: what's in a name? Presentation of a clinically useful new model to interpret bone histologic findings. *Clin Nephrol.* 2006; 65:235-242.
 95. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006; 69:1945-1953.
 96. Prié D, Ureña Torres P, Friedlander G. Latest findings in phosphate homeostasis. *Kidney Int.* 2009; 75:882-889.
 97. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis.* 1998; 31:607-617.
 98. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B, Sherrard DJ, Andress DL. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16:520-528.
 99. Voormolen N, Noordzij M, Grootendorst DC, Beetz I, Sijpkens YW, van Manen JG, Boeschoten EW, Huisman RM, Krediet RT, Dekker FW; PREPARE study group. High plasma phosphate as a risk factor for decline in renal function and mortality in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22:2909-2916.
 100. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15:2208-2218.

101. Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS, Wang TJ, D'Agostino RB Sr, Gaziano JM, Vasani RS. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med.* 2007; 167:879-885.
102. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Gao Z, Curhan G; Cholesterol And Recurrent Events Trial Investigators. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation.* 2005; 112:2627-2633.
103. Hruska KA, Mathew S, Lund R, Qiu P, Pratt R. Hyperphosphatemia of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008; 74:148-157.
104. Craver L, Marco MP, Martínez I, Rue M, Borràs M, Martín ML, Sarró F, Valdivielso JM, Fernández E. Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1-5 - achievement of K/DOQI target ranges. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22:1171-1176.
105. Marton A, Ambrus Cs, Mucsi I. A hyperphosphataemia klinikai jelentősége és kezelése krónikus veseelégtelen betegekben. *Hypertonia és Nephrologia.* 2003; 7:86-96.
106. Buoncrisiani U. Fifteen years of clinical experience with daily haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13 (S 6):148-151.
107. Kooienga L. Phosphorus balance with daily dialysis. *Semin Dial.* 2007; 20:342-345.
108. Lorenzen JM, Thum T, Eisenbach GM, Haller H, Kielstein JT. Conversion from conventional in-centre thrice-weekly haemodialysis to short daily home haemodialysis ameliorates uremia-associated clinical parameters. *Int Urol Nephrol.* 2011 Feb 27. [Epub ahead of print]
109. Charra B, Calemard E, Ruffet M, Chazot C, Terrat JC, Vanel T, Laurent G. Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int.* 1992; 41:1286-1291.
110. Ok E, Duman S, Asci G, Tumuklu M, Onen Sertoz O, Kayikcioglu M, Toz H, Adam SM, Yilmaz M, Tonbul HZ, Ozkahya M; Long Dialysis Study Group. Comparison of 4- and 8-h dialysis sessions in thrice-weekly in-centre haemodialysis: a prospective, case-controlled study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26:1287-1296.

111. Mucsi I, Hercz G, Uldall R, Ouwendyk M, Francoeur R, Pierratos A. Control of serum phosphate without any phosphate binders in patients treated with nocturnal hemodialysis. *Kidney Int.* 1998; 53:1399-1404.
112. Pierratos A, Ouwendyk M, Francoeur R, Vas S, Raj DS, Ecclestone AM, Langos V, Uldall R. Nocturnal hemodialysis: three-year experience. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9:859-868.
113. Schaefer K, Scheer J, Asmus G, Umlauf E, Hagemann J, von Herrath D. The treatment of uraemic hyperphosphataemia with calcium acetate and calcium carbonate: a comparative study. *Nephrol Dial Transplant.* 1991; 6:170-175.
114. London G, Coyne D, Hruska K, Malluche HH, Martin KJ. The new kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) guidelines - expert clinical focus on bone and vascular calcification. *Clin Nephrol.* 2010; 74:423-432.
115. London GM, Marchais SJ, Guérin AP, Boutouyrie P, Métivier F, de Vernejoul MC. Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19:1827-1835.
116. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15:1014-1021.
117. Ferreira A, Frazao JM, Monier-Faugere M-C, Gil C, Galvao J, Oliveira C, Baldaia J, Rodrigues I, Santos C, Ribeiro S, Hoenger RM, Duggal A, Malluche HH; Sevelamer Study Group. Effects of sevelamer hydrochloride and calcium carbonate on renal osteodystrophy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19:405-412.
118. D'Haese PC, Spasovski GB, Sikole A, Hutchison A, Freemont TJ, Sulkova S, Swanepoel C, Pejanovic S, Djukanovic L, Balducci A, Coen G, Sulowicz W, Ferreira A, Torres A, Curic S, Popovic M Dimkovic N, De Broe ME. A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int.* 2003; S73-S78.
119. Freemont AJ, Hoyland JA, Denton J; Lanthanum Carbonate SPD405-303 Study Group. The effects of lanthanum carbonate and calcium carbonate on bone abnormalities in patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol.* 2005; 64:428-437.

120. Malluche HH, Siami GA, Swanepoel C, Wang GH, Mawad H, Confer S, Smith M, Pratt RD, Monier-Faugere MC; SPD405-307 Lanthanum Carbonate Study Group. Improvements in renal osteodystrophy in patients treated with lanthanum carbonate for two years. *Clin Nephrol.* 2008; 70:284-295.
121. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, Mehta R, Lindbergh J, Dreisbach A, Raggi P. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int.* 2005; 68:1815-1824.
122. Qunibi W, Moustafa M, Muenz LR, He DY, Kessler PD, Diaz-Buxo JA, Budoff M; CARE-2 Investigators. A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: the calcium acetate renagel evaluation-2 (CARE-2) study. *Am J Kidney Dis.* 2008; 51:952-965.
123. Sigrist M, McIntyre CW. Calcium exposure and removal in chronic hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2006; 16:41-46.
124. Sigrist MK, McIntyre CW. Vascular calcification is associated with impaired microcirculatory function in chronic haemodialysis patients. *Nephron Clin Pract.* 2008; 108:c121-c126.
125. London GM, Marty C, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, de Vernejoul MC. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15:1943-1951.
126. Mall G, Rambašek M, Neumeister A, Kollmar S, Vetterlein F, Ritz E. Myocardial interstitial fibrosis in experimental uremia- implications for cardiac compliance. *Kidney Int.* 1988; 33:804-811.
127. Schlüter KD, Piper HM. Trophic effects of catecholamines and parathyroid hormone on adult ventricular cardiomyocytes. *Am J Physiol* 1992; 263: H1739-H1746.
128. Amann K, Ritz E, Wiest G, Klaus G, Mall G. A role of parathyroid hormone for the activation of cardiac fibroblasts in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4:1814-1819.
129. Rostand SG, Drueke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999; 56:383-392.

130. Shroff R, Donald A, Hiorns M, Watson A, Feather S, Milford D, Ellins E, Storry C, Deanfield J, Rees L. Mineral metabolism and vascular damage in children on dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18:2996-3003.
131. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, Shinaberger CS, McAllister CJ, Budoff MJ, Salusky IB, Kopple JD. Survival predictability of timevarying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006; 70:771-780.
132. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med.* 2003; 349:446-456.
133. Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, Rohrscheib MR, Bedrick EJ, Meyer KB, Johnson HK, Zager PG; Medical Directors of Dialysis Clinic Inc. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int.* 2006; 70:1858-1865.
134. Wolf M, Shah A, Gutierrez O, Ankers E, Monroy M, Tamez H, Steele D, Chang Y, Camargo CA Jr, Tonelli M, Thadhani R. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007; 72:1004-1013.
135. Rees L. What parathyroid hormone levels should we aim for in children with stage 5 chronic kidney disease; what is the evidence? *Pediatr Nephrol.* 2008; 23:179-184.
136. Shroff R, Knott C, Rees L. The virtues of vitamin D-but how much is too much? *Pediatr Nephrol.* 2010; 25:1607-1620.
137. 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. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18:1731-1740.
138. Civilibal M, Caliskan S, Oflaz H, Sever L, Candan C, Canpolat N, Kasapcopur O, Bugra Z, Arisoy N. Traditional and "new" cardiovascular risk markers and factors in pediatric dialysis patients. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22:1021-1029.
139. Litwin M, Wuhl E, Jourdan C, Niemirska A, Schenk JP, Jobs K, Grenda R, Wawer ZT, Rajszys P, Mehls O, Schaefer F. Evolution of large-vessel arteriopathy in paediatric patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23:2552-2557.

140. Shroff R, Egerton M, Bridel M, Shah V, Donald AE, Cole TJ, Hiorns MP, Deanfield JE, Rees L. A bimodal association of vitamin D levels and vascular disease in children on dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19:1239-1246.
141. Carthy EP, Yamashita W, Hsu A, Ooi BS. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and rat vascular smooth muscle cell growth. *Hypertension.* 1989; 13:954-959.
142. Jono S, Nishizawa Y, Shioi A, Morii H. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ increases in vitro vascular calcification by modulating secretion of endogenous parathyroid hormone-related peptide. *Circulation.* 1998; 98:1302-1306.
143. Brown AJ. Vitamin D analogs for secondary hyperparathyroidism: what does the future hold? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007; 103:578-583.
144. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Ren Physiol.* 2005; 289:F8-F28.
145. Sprague SM, Llach F, Amdahl M, Taccetta C, Battle D. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2003; 63:1483-1490.
146. Saito H, Kusano K, Kinosaki M, Ito H, Hirata M, Segawa H, Miyamoto K, Fukushima N. Human fibroblast growth factor-23 mutants suppress Na⁺-dependent phosphate co-transport activity and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ production. *J Biol Chem.* 2003; 278:2206-2211.
147. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, Fujita T, Nakahara K, Fukumoto S, Yamashita T: FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res.* 2004; 19:429-435.
148. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M, Mohammadi M, Sirkis R, Naveh-Many T, Silver J. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest.* 2007; 117:4003-4008.
149. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, Fujita T, Fukumoto S, Yamashita T. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature.* 2006; 444:770-774.
150. Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, Yamamoto M, Nandi A, Rosenblatt KP, Baum MG, Schiavi S, Hu MC, Moe OW, Kuro-o M. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. *J Biol Chem.* 2006; 281:6120-6123.

151. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J, Collerone G, Juppner H, Wolf M. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 2205-2215.
152. Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O, Juppner H, Jonsson KB. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int.* 2003; 64:2272-2279.
153. Shigematsu T, Kazama JJ, Yamashita T, Fukumoto S, Hosoya T, Gejyo F, Fukagawa M. Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2004; 44:250-256.
154. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, Andress DL. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: Results of the Study to Evaluate Early Kidney Disease. *Kidney Int.* 2007; 71:31-38.
155. Fliser D, Kollerits B, Neyer U, Ankerst DP, Lhotta K, Lingenhel A, Ritz E, Kronenberg F, Kuen E, Konig P, Kraatz G, Mann JF, Muller GA, Kohler H, Riegler P. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18:2600-2608.
156. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, Smith K, Lee H, Thadhani R, Juppner H, Wolf M. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2008; 359:584-592.
157. Gutierrez OM, Januzzi JL, Isakova T, Laliberte K, Smith K, Collerone G, Sarwar A, Hoffmann U, Coglianese E, Christenson R, Wang TJ, deFilippi C, Wolf M. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation.* 2009; 119:2545-2552.
158. Mirza MA, Larsson A, Lind L, Larsson TE. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community. *Atherosclerosis.* 2009; 205:385-390.

159. Pecoits-Filho R, Sylvestre LC, Stenvinkel P. Chronic kidney disease and inflammation in pediatric patients: from bench to playground. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20:714-720.
160. Aguilera A, Sanchez-Tomero JA, Bajo MA, Ruiz-Caravaca ML, Alvarez V, Del PG, Herranz A, Cuesta MV, Castro MJ, Selgas R. Malnutrition-inflammation syndrome is associated with endothelial dysfunction in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial.* 2003; 19:240-245.
161. Reynolds JL, Skepper JN, McNair R, Kasama T, Gupta K, Weissberg PL, Jahnen-Dechent W, Shanahan CM. Multifunctional roles for serum protein fetuin-a in inhibition of human vascular smooth muscle cell calcification. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16:2920-2930.
162. Cozzolino M, Galassi A, Biondi ML, Turri O, Papagni S, Mongelli N, Civita L, Gallieni M, Brancaccio D. Serum fetuin-A levels link inflammation and cardiovascular calcification in hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 2006; 26:423-429.
163. Mizobuchi M, Towler D, Slatopolsky E. Vascular calcification: the killer of patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20:1453-1464.
164. Schurgers LJ, Teunissen KJ, Knapen MH, Kwaijtaal M, van Diest R, Appels A, Reutelingsperger CP, Cleutjens JP, Vermeer C. Novel conformation-specific antibodies against matrix gammacarboxyglutamic acid (Gla) protein: undercarboxylated matrix Gla protein as marker for vascular calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25:1629-1633.
165. Scatena M, Liaw L, Giachelli CM. Osteopontin: A multifunctional molecule regulating chronic inflammation and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27:2302-2309.
166. Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R, Colombero A, Elliott G, Scully S, Hsu H, Sullivan J, Hawkins N, Davy E, Capparelli C, Eli A, Qian YX, Kaufman S, Sarosi I, Shalhoub V, Senaldi G, Guo J, Delaney J, Boyle WJ. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell.* 1998; 93:165-176.
167. Orita Y, Yamamoto H, Kohno N, Sugihara M, Honda H, Kawamata S, Mito S, Soe NN, Yoshizumi M. Role of osteoprotegerin in arterial calcification.

- Development of new animal model. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27:2058-2064.
168. Otto F, Thornell AP, Crompton T, Denzel A, Gilmour KC, Rosewell IR, Stamp GW, Beddington RS, Mundlos S, Olsen BR, Selby PB, Owen MJ. *Cbfa1*, a candidate gene for cleidocranial dysplasia syndrome, is essential for osteoblast differentiation and bone development. *Cell.* 1997; 89:765-771.
169. Mundlos S, Otto F, Mundlos C, Mulliken JB, Aylsworth AS, Albright S, Lindhout D, Cole WG, Henn W, Knoll JH, Owen MJ, Mertelsmann R, Zabel BU, Olsen BR. Mutations involving the transcription factor CBFA1 cause cleidocranial dysplasia. *Cell.* 1997; 89:773-779.
170. Shoji T, Emoto M, Tabata T, Kimoto E, Shinohara K, Maekawa K, Kawagishi T, Tahara H, Ishimura E, Nishizawa Y. Advanced atherosclerosis in predialysis patients with chronic renal failure. *Kidney Int.* 2002; 61:2187-2192.
171. Ishimura E, Taniwaki H, Tabata T, Tsujimoto Y, Jono S, Emoto M, Shoji T, Inaba M, Inoue T, Nishizawa Y. Cross-sectional association of serum phosphate with carotid intima-medial thickness in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005; 45:859-865.
172. Nishizawa Y, Shoji T, Kawagishi T, Morii H. Atherosclerosis in uremia: possible roles of hyperparathyroidism and intermediate density lipoprotein accumulation. *Kidney Int Suppl.* 1997; 62:S90-S92.
173. Drüeke T, Witko-Sarsat V, Massy Z, Descamps-Latscha B, Guerin AP, Marchais SJ, Gausson V, London GM. Iron therapy, advanced oxidation protein products, and carotid artery intima-media thickness in end-stage renal disease. *Circulation.* 2002; 106:2212-2217.
174. London GM, Marchais SJ, Safar ME, Genest AF, Guerin AP, Metivier F, Chedid K, London AM. Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int.* 1990; 37:137-142.
175. Blacher J, Demuth K, Guerin AP, Safar ME, Moatti N, London GM. Influence of biochemical alterations on arterial stiffness in patients with end-stage renal disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998; 18:535-541.
176. Shoji T, Nishizawa Y, Kawagishi T, Kawasaki K, Taniwaki H, Tabata T, Inoue T, Morii H. Intermediate-density lipoprotein as an independent risk factor for

- aortic atherosclerosis in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9:1277-1284.
177. Mourad JJ, Pannier B, Blacher J, Rudnichi A, Benetos A, London GM, Safar ME. Creatinine clearance, pulse wave velocity, carotid compliance and essential hypertension. *Kidney Int.* 2001; 59:1834-1841.
178. 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.
179. Mitsnefes MM, Daniels SR, Schwartz SM, Meyer RA, Khoury P, Strife CF. Severe left ventricular hypertrophy in pediatric dialysis: prevalence and predictors. *Pediatr Nephrol.* 2000; 14:898-902.
180. Litwin M, Wühl E, Jourdan C, Trelewicz J, Niemirska A, Fahr K, Jobs K, Grenda R, Wawer ZT, Rajszyk P, Tröger J, Mehls O, Schaefer F. Altered morphologic properties of large arteries in children with chronic renal failure and after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16:1494-1500.
181. Schaefer F, Mehls O. Hypertension in chronic kidney disease. In: Portman RJ, Sorof JM, Ingelfinger JR (eds) *Pediatric hypertension.* Humana, Totowa, NJ, 2004; pp 371-387.
182. Mitsnefes M, Stablein D. Hypertension in pediatric patients on long-term dialysis: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Am J Kidney Dis.* 2005. 45:309-315.
183. Muntner P, Coresh J, Smith JC, Eckfeldt J, Klag MJ. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Kidney Int.* 2000; 58:293-301.
184. Cheng SC, Chu TS, Huang KY, Chen YM, Chang WK, Tsai TJ, Wu KD. Association of hypertriglyceridemia and insulin resistance in uremic patients undergoing CAPD. *Perit Dial Int.* 2001; 21:282-289.
185. Civilibal M, Caliskan S, Adaletli I, Oflaz H, Sever L, Candan C, Canpolat N, Kasapcopur O, Kuruoglu S, Arisoy N. Coronary artery calcifications in children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21:1426-1433.
186. Mitsnefes MM, Kimball TR, Kartal J, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR, Daniels SR. Cardiac and vascular adaptation in pediatric patients with chronic

- kidney disease: role of calciumphosphorus metabolism. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16:2796-2803
187. Covic A, Mardare N, Gusbeth-Tatomir P, Brumaru O, Gavrilovici C, Munteanu M, Prisada O, Goldsmith DJ. Increased arterial stiffness in children on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21:729-735.
 188. Galetta F, Cupisti A, Franzoni F, Femia FR, Rossi M, Barsotti G, Santoro G. Left ventricular function and calcium phosphate plasma levels in uraemic patients. *J Intern Med.* 2005; 258:378-384.
 189. Saab G, Whooley MA, Schiller NB, Ix JH. Association of serum phosphorus with left ventricular mass in men and women with stable cardiovascular disease: data from the Heart and Soul Study. *Am J Kidney Dis.* 2010; 56:496-505.
 190. Waller S, Shroff R, Freemont AJ, Rees L. Bone histomorphometry in children prior to commencing renal replacement therapy. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23:1523-1529.
 191. Van Husen M, Fischer AK, Lehnhardt A, Klaassen I, Möller K, Müller-Wiefel DE, Kemper MJ. Fibroblast growth factor 23 and bone metabolism in children with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2010; 78:200-206.
 192. Srivaths PR, Silverstein DM, Leung J, Krishnamurthy R, Goldstein SL. Malnutrition-inflammation-coronary calcification in pediatric patients receiving chronic hemodialysis. *Hemodial Int.* 2010; 14:263-269.
 193. Levin A, Li YC. Vitamin D and its analogues: do they protect against cardiovascular disease in patients with kidney disease? *Kidney Int.* 2005; 68:1973-1981.
 194. Baeke F, Gysemans C, Korf H, Mathieu C. Vitamin D insufficiency: implications for the immune system. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25:1597-1606.
 195. Civilibal M, Caliskan S, Oflaz H, Sever L, Candan C, Canpolat N, Kasapcopur O, Bugra Z, Arisoy N. Traditional and "new" cardiovascular risk markers and factors in pediatric dialysis patients. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22:1021-1029.
 196. Briese S, Wiesner S, Will JC, Lembcke A, Opgen-Rhein B, Nissel R, Wernecke KD, Andreae J, Haffner D, Querfeld U. Arterial and cardiac disease in young adults with childhood-onset end-stage renal disease-impact of calcium and vitamin D therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21:1906-1914.

197. Meier-Kriesche HU, Baliga R, Kaplan B. Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. *Transplantation*. 2003; 75:1291-1295.
198. Sechi LA, Catena C, Zingaro L, Melis A, De Marchi S. Abnormalities of glucose metabolism in patients with early renal failure. *Diabetes*. 2002; 51:1226-1232.
199. Fellström B, Jardine AG, Soveri I, Cole E, Neumayer HH, Maes B, Gimpelewicz C, Holdaas H; ALERT Study Group. Renal dysfunction is a strong and independent risk factor for mortality and cardiovascular complications in renal transplantation. *Am J Transplant*. 2005; 5:1986-1991.
200. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, O'Shaughnessy EA, Dahl DC, Silkensen JR, Sahadevan M, Snyder JJ. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2004; 43: 1071-1081.
201. Opelz G, Döhler B; Collaborative Transplant Study. Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *Am J Transplant*. 2005; 5: 2725-2731.
202. Kasiske BL, Chakkera HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2000; 11:1735-1743.
203. Soveri I, Holdaas H, Jardine A, Gimpelewicz C, Staffler B, Fellström B. Renal transplant dysfunction – importance quantified in comparison with traditional risk factors for cardiovascular disease and mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21:2282-2289.
204. Miles AM, Sumrani N, Horowitz R, Homel P, Maursky V, Markell MS, Distant DA, Hong JH, Sommer BG, Friedman EA. Diabetes mellitus after renal transplantation: as deleterious as nontransplant-associated diabetes? *Transplantation*. 1998; 65:380-384.
205. Katznelson S, Wilkinson AH, Kobashigawa JA, Wang XM, Chia D, Ozawa M, Zhong HP, Hirata M, Cohen AH, Teraski PI, et al. The effect of pravastatin on acute rejection after kidney transplantation – a pilot study. *Transplantation*. 1996; 61:1469-1474.

206. Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16:496-506.
207. Holdaas H, Fellström B, Cole E, Nyberg G, Olsson AG, Pedersen TR, Madsen S, Grönhagen-Riska C, Neumayer HH, Maes B, Ambühl P, Hartmann A, Staffler B, Jardine AG; Assessment of LEscol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators. Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study. *Am J Transplant.* 2005; 5:2929-2936.
208. Kobashigawa JA, Kasiske BL. Hyperlipidemia in solid organ transplantation. *Transplantation.* 1997; 63:331-338.
209. Massy ZA, Guijarro C, Wiederkehr MR, Ma JZ, Kasiske BL. Chronic renal allograft rejection: immunologic and nonimmunologic risk factors. *Kidney Int.* 1996; 49:518-524.
210. Roodnat JI, Mulder PG, Zietse R, Rischen-Vos J, van Riemsdijk IC, IJzermans JN, Weimar W. Cholesterol as an independent predictor of outcome after renal transplantation. *Transplantation.* 2000; 69:1704-1710.
211. Winkelmayer WC, Chandraker A. Pottransplantation anemia: management and rationale. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3(S2):S49-S55.
212. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis.* 1996; 27:347-354.
213. Kamar N, Rostaing L. Negative impact of one-year anemia on long-term patient and graft survival in kidney transplant patients receiving calcineurin inhibitors and mycophenolate mofetil. *Transplantation.* 2008; 85:1120-1124.
214. Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM, Abramowicz D, Baboolal K, Eklund B, Kliem V, Legendre C, Morais Sarmiento AL, Vincenti F. Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a European survey. *Am J Transplant.* 2003; 3:835-845.
215. Khanna A, Plummer M, Bromberek C, Bresnahan B, Hariharan S. Expression of TGF-beta and fibrogenic genes in transplant recipients with tacrolimus and cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int.* 2002; 62:2257-2263.

216. Ojo AO. Renal disease in recipients of nonrenal solid organ transplantation. *Semin Nephrol* 2007; 27: 498-507.
217. Solez K, Vincenti F, Filo RS. Histopathologic findings from 2-year protocol biopsies from a U.S. multicenter kidney transplant trial comparing tacrolimus versus cyclosporine: a report of the FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation*. 1998; 66:1736-1740.
218. Artz MA, Boots JM, Ligtenberg G, Roodnat JJ, Christiaans MH, Vos PF, Blom HJ, Sweep FC, Demacker PN, Hilbrands LB. Improved cardiovascular risk profile and renal function in renal transplant patients after randomized conversion from cyclosporine to tacrolimus. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14:1880-1888.
219. Bolin P Jr, Shihab FS, Mulloy L, Henning AK, Gao J, Bartucci M, Holman J Jr, First MR; OPTIMA Study Group. Optimizing tacrolimus therapy in the maintenance of renal allografts: 12-month results. *Transplantation*. 2008; 86:88-95.
220. Webster A, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4:CD003961.
221. Silva HT Jr, Yang HC, Abouljoud M, Kuo PC, Wisemandle K, Bhattacharya P, Dhadda S, Holman J, Fitzsimmons W, First MR. One-year results with extended-release tacrolimus/MMF, tacrolimus/ MMF and cyclosporine/MMF in de novo kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2007; 7:595-608.
222. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, Rostaing L, Jenssen T, Campistol JM, Uchida K, Pescovitz MD, Marchetti P, Tuncer M, Citterio F, Wiecek A, Chadban S, El-Shahawy M, Budde K, Goto N; DIRECT (Diabetes Incidence after Renal Transplantation: Neoral C Monitoring Versus Tacrolimus) Investigators. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant*. 2007; 7:1506-1514.
223. Prokai A, Fekete A, Kis E, Reusz GS, Sallay P, Korner A, Wagner L, Tulassay T, Szabo AJ. Post-transplant diabetes mellitus in children following renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2008; 12:643-649.

224. Boots JM, Christiaans MH, van Hooff JP. Effect of immunosuppressive agents on long-term survival of renal transplant recipients: focus on the cardiovascular risk. *Drugs*. 2004; 64:2047-2073.
225. Andrews RC, Walker BR. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clin Sci (Lond)* 1999; 96:513-523.
226. Boots JM, van Duijnhoven EM, Christiaans MH, Wolffenbuttel BH, van Hooff JP. Glucose metabolism in renal transplant recipients on tacrolimus: the effect of steroid withdrawal and tacrolimus trough level reduction. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13:221-227.
227. Fellström B. Risk factors for and management of post-transplantation cardiovascular disease. *BioDrugs*. 2001; 15:261-278.
228. Van Duijnhoven EM, Christiaans MH, Boots JM, Nieman FH, Wolffenbuttel BH, van Hooff JP. Glucose metabolism in the first 3 years after renal transplantation in patients receiving tacrolimus versus cyclosporine-based immunosuppression. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13:213-220.
229. Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE, Brown RS, Danovitch GM, Gaston RS, Roth D, Scandling JD, Singer GG. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. American Society of Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2000; 11(S15): S1-S86.
230. Vincenti F, Jensik SC, Filo RS, Miller J, Pirsch J. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at five years. *Transplantation*. 2002; 73:775-782.
231. Vathsala A, Weinberg RB, Schoenberg L, Grevel J, Goldstein RA, Van Buren CT, Lewis RM, Kahan BD. Lipid abnormalities in cyclosporine-prednisone-treated renal transplant recipients. *Transplantation*. 1989; 48:37-43.
232. Derfler K, Hayde M, Heinz G, Hirschl MM, Steger G, Hauser AC, Balcke P, Widhalm K. Decreased postheparin lipolytic activity in renal transplant recipients with cyclosporin A. *Kidney Int*. 1991; 40:720-727.
233. Kasiske BL, de Mattos A, Flechner SM, Gallon L, Meier-Kriesche HU, Weir MR, Wilkinson A. Mammalian target of rapamycin inhibitor dyslipidemia in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2008; 8:1384-1392.

234. Augustine JJ, Knauss TC, Schulak JA, Bodziak KA, Siegel C, Hricik DE. Comparative effects of sirolimus and mycophenolate mofetil on erythropoiesis in kidney transplant patients. *Am J Transplant*. 2004; 4:2001-2006.
235. de Fijter JW, Mallat MJ, Doxiadis II, Ringers J, Rosendaal FR, Claas FH, Paul LC. Increased immunogenicity and cause of graft loss of old donor kidneys. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12:1538-1546.
236. Halimi JM, Laouad I, Buchler M, Al-Najjar A, Chatelet V, Houssaini TS, Nivet H, Lebranchu Y. Early low-grade proteinuria: causes, short-term evolution and long-term consequences in renal transplantation. *Am J Transplant*. 2005; 5:2281-2288.
237. Halimi JM, Matthias B, Al-Najjar A, Laouad I, Chatelet V, Marlière JF, Nivet H, Lebranchu Y. Respective predictive role of urinary albumin excretion and nonalbumin proteinuria on graft loss and death in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7: 2775-2781.
238. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010; 375:2073-2081.
239. Wilson AC, Schneider MF, Cox C, Greenbaum LA, Saland J, White CT, Furth S, Warady BA, Mitsnefes MM. Prevalence and correlates of multiple cardiovascular risk factors in children with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 [Epub ahead of print]
240. Halimi J, Laouad I, Buchler M, Al-Najjar A, Chatelet V, Houssaini TS, Nivet H, Lebranchu Y. Early proteinuria is a strong indicator of donor renal lesions, ischemiareperfusion injury and immunological aggression. *Transplant Proc*. 2006;38: 2319-2320.
241. Prasad GV, Bandukwala F, Huang M, Zaltzman JS. Microalbuminuria post-renal transplantation: relation to cardiovascular risk factors and C-reactive protein. *Clin Transplant*. 2009; 23:313-320.
242. Heinze G, Mitterbauer C, Regele H, Kramar R, Winkelmayr WC, Curhan GC, Oberbauer R. Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II type 1

- receptor antagonist therapy is associated with prolonged patient and graft survival after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17:889-899.
243. Opelz G, Zeier M, Laux G, Morath C, Dohler B. No improvement of patient or graft survival in transplant recipients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers: a collaborative transplant study report. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17:3257-3262.
244. Ozdemir FN, Karakan S, Akgul A, Haberal M. Metabolic syndrome is related to long-term graft function in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2009; 41:2808-2810.
245. Courivaud C, Kazory A, Simula-Faivre D, Chalopin JM, Ducloux D. Metabolic syndrome and atherosclerotic events in renal transplant recipients. *Transplantation.* 2007; 83:1577-1581.
246. Lentine KL, Rocca-Rey LA, Bacchi G, Wasi N, Schmitz L, Salvalaggio PR, Abbott KC, Schnitzler MA, Neri L, Brennan DC. Obesity and cardiac risk after kidney transplantation: experience at one center and comprehensive literature review. *Transplantation* 2008; 86:303-312.
247. Molnar MZ, Keszei A, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Haromszeki B, Kosa JP, Lakatos P, Sarvary E, Beko G, Fornadi K, Kiss I, Rempert A, Novak M, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Mucsi I. Evaluation of the malnutrition-inflammation score in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis.* 2010; 56:102-111.
248. Brzosko S, Hryszko T, Lebkowska U, Malyszko J, Malyszko JS, Mysliwiec M. Plasma tissue-type plasminogen activator, fibrinogen, and time on dialysis prior to transplantation are related to carotid intima media thickness in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2003; 35:2931-2934.
249. Brzosko S, Lebkowska U, Malyszko J, Hryszko T, Pawlak K, Myśliwiec M. Correlation between carotid intima-media thickness and hematocrit and hemoglobin values in renal transplant recipients. *Clin Transplant.* 2001; 15:349-353.
250. Recio-Mayoral A, Banerjee D, Streather C, Kaski JC. Endothelial dysfunction, inflammation and atherosclerosis in chronic kidney disease - a cross-sectional

- study of predialysis, dialysis and kidney-transplantation patients. *Atherosclerosis*. 2011;216: 446-451.
251. Verbeke F, Van Biesen W, Peeters P, Van Bortel LM, Vanholder RC. Arterial stiffness and wave reflections in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22:3021-3027.
252. Opazo Saez A, Kos M, Witzke O, Kribben A, Nürnberger J. Effect of new-onset diabetes mellitus on arterial stiffness in renal transplantation. *Transpl Int*. 2008; 21:930-935.
253. Covic A, Goldsmith DJ, Gusbeth-Tatomir P, Buhaescu I, Covic M. Successful renal transplantation decreases aortic stiffness and increases vascular reactivity in dialysis patients. *Transplantation*. 2003; 76:1573-1577.
254. Zoungas S, Kerr PG, Chadban S, Muske C, Ristevski S, Atkins RC, McNeil JJ, McGrath BP. Arterial function after successful renal transplantation. *Kidney Int*. 2004; 65:1882-1889.
255. Mitsnefes MM, Kimball TR, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR, Daniels SR. Abnormal carotid artery structure and function in children and adolescents with successful renal transplantation. *Circulation*. 2004; 110:97-101.
256. Van Summeren MJ, Hamelers JM, Schurgers LJ, Hoeks AP, Uiterwaal CS, Krüger T, Vermeer C, Kuis W, Lilien MR. Circulating calcification inhibitors and vascular properties in children after renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2008; 23:985-993.
257. Briese S, Claus M, Querfeld U. Arterial stiffness in children after renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2008; 23:2241-2245.
258. Aoun B, Lorton F, Wannous H, Lévy B, Ulinski T. Aortic stiffness in ESRD children before and after renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25:1331-1336.
259. Cseprekál O, Kis E, Schäffer P, Othmane Tel H, Fekete BC, Vannay A, Szabó AJ, Rempert A, Szabó A, Tulassay T, Reusz GS. Pulse wave velocity in children following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:309-315

260. Cheung YF, Brogan CA, Pilla CB et al. Arterial distensibility in children and teenagers: normal evolution and the effect of childhood vasculitis. *Arch Dis Child* 2002; 87: 348-355.
261. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM et al. CDC growth charts: United States. *Adv Data* 2000; 314:1-24.
262. Kis E, Cseprekál O, Horváth Z, Katona G, Fekete BC, Hrapka E, Szabó A, Szabó AJ, Fekete A, Reusz GS. Pulse wave velocity in end stage renal disease: influence of age and body dimensions. *Pediatr Res.* 2008; 63:95-98.
263. Silverstein DM, Kher KK, Moudgil A, Khurana M, Wilcox J, Moylan K. Cinacalcet is efficacious in pediatric dialysis patients. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:1817-1822.
264. Seeherunvong W, Nwobi O, Abitbol CL, Chandar J, Strauss J, Zilleruelo G. Paricalcitol versus calcitriol treatment for hyperparathyroidism in pediatric hemodialysis patients. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21:1434-1439.
265. Magyar Hypertonia Társaság Szakmai Irányelvek Bizottsága. A hypertoniabetegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei. Szerk.: Kiss István, Budapest, 2009.
266. K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43:S1-S290.
267. 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. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23:3263-3271.
268. Kis E, Cseprekál O, Bíró E, Kelen K, Ferenczi D, Kerti A, Szabó AJ, Szabó A, Reusz GS. Effects of bone and mineral metabolism on arterial elasticity in chronic renal failure. *Ped Nephrol.* 2009; 24:2413-2420.
269. Cseprekál O, Kis E, Sallay P, Rempfort A, Szabo AJ, Tulassay T, Reusz G. Bone metabolism and arterial stiffness in renal transplant children. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23:1685.

270. Reusz GS, Szabo AJ, Peter F, Kenesei E, Sallay P, Latta K, Szabo A, Szabo A, Tulassay T. Bone metabolism and mineral density following renal transplantation. *Arch Dis Child*. 2000; 83:146-151.
271. Shroff R, Knott C, Gullett A, Wells D, Marks SD, Rees L. Vitamin D deficiency is associated with short stature and may influence blood pressure control in paediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol*. 2011. [Epub ahead of print]

8. Saját publikációk jegyzéke

A dolgozathoz kapcsolódó közlemények:

Angol nyelvű publikációk

Első szerző:

- Kis E, Cseprekal O, Kerti A, Salvi P, Benetos A, Tisler A, Szabo A, Tulassay T, Reusz GS. Measurement of pulse wave velocity in children and young adults: a comparative study using three different devices. Hypertension Res. 2011 Accepted
- Kis E, Cseprekal O, Biro E, Kelen K, Ferenczi D, Kerti A, Szabo AJ, Szabo A, Reusz GS. Effects of bone and mineral metabolism on arterial elasticity in chronic renal failure. Ped Nephrol. 2009; 24:2413-2420.
- Kis E, Cseprekal O, Horvath Z, Katona G, Fekete BC, Hrapka E, Szabo A, Szabo AJ, Fekete A, Reusz GS. Pulse wave velocity in end stage renal disease: influence of age and body dimensions. Pediatr Res. 2008; 63:95-98.

Társszerző:

- Cseprekál O, Kis E, Schaffer P, Othmane TE, Fekete BC, Vannay A, Szabo AJ, Remport A, Szabo A, Tulassay T, Reusz GS. Pulse wave velocity in children following renal transplantation. Nephrology Dialysis Transplantation. 2009; 24:309-315.
- Reusz GS, Cseprekal O, Temmar M, Kis E, Cherif AB, Thaleb A, Fekete A, Szabo AJ, Benetos A, Salvi P. Reference values of pulse wave velocity in healthy children and teenagers. Hypertension. 2010; 56:217-224.

Magyar nyelvű publikációk

Első szerző:

- Kis E, Cseprekal O, Cseh A, Tory K, Toth-Heyn P, Sallay P, Szabo A, Reusz Gy. Pulzushullám terjedési sebesség egészséges és vesetranszplantált gyermekeknél. Gyermekgyógyászat. 2009; 1:30-35.

Társszerző:

- Degi AA, Kerti A, Kis E, Cseprekal O, Reusz Gy. Az ambuláns artériás stiffness index (AASI) vizsgálata vesetranszplantált gyermekek esetében. Hypertonia és Nephrologia. 2011; 15:111-115.
- Cseprekál O, Kis E, Szabo AJ, Reusz Gy. Gyakorlati útmutató az érfalrugalmasság mérésére gyermekeknél – Mit mivel mérjünk? Hypertonia és Nephrologia. 2010; 14: 183-191.
- Cseprekal O, Kis E, Paszka D, Tory K, Kenesei E, Sallay P, Reusz Gy, Szabo A. A kalcium- és foszfát anyagcsere vizsgálata urémiás és vesetranszplantált gyermekeknél. Gyermekgyógyászat. 2009; 1:2-5.
- Cseprekál O, Kis E, Schaffer P, Fekete BC, Othmane T elH, Szabo A, Reusz Gy. Pulzushullám terjedési sebesség egészséges gyermekeknél. Hypertonia és Nephrologia. 2008; 12:15–20.

A dolgozat témájához nem kapcsolódó közlemények

Angol nyelvű publikációk

- Varga M, Gorog D, Kari D, Kornyei E, Kis E, Turyne HJ, Jankovics I, Peter A, Toronyi E, Sarvary E, Fazakas J, Reusz G. Cytomegalovirus seroprevalence among solid organ donors in Hungary: correlations with age, gender, and blood group. Transplant Proc. 2011; 43:1233-1235.
- Prokai A, Fekete A, Kis E, Reusz GS, Sallay P, Korner A, Wagner L, Tulassay T, Szabo AJ. Post-transplant diabetes mellitus in children following renal transplantation. Pediatr Transplant. 2008; 12:643-649.

Magyar nyelvű publikációk

- Reusz Gy, Kis E, Szabo AJ. Az erythropoesist stimuláló szerek szerkezete és biológiai hatásai I. Hypertonia és Nephrologia. 2008; 12:123-132.

9. Köszönetnyilvánítás

Köszönöm Dr. Reusz Györgynek a témavezetést Cseprekál Orsolyának az együtt végzett munkát.

A klinika vezetőinek és összes dolgozójának, különösképpen a veseosztály dolgozóinak a folyamatos támogatást és a segítséget.

Az egészséges és beteg gyermekeknek a vizsgálat iránt mutatott türelemet.

Az általános és középiskolák ill. kollégiumok vezetőinek és dolgozóinak, hogy lehetővé tették a méréseket.

Családomnak, hogy lehetővé tették a gondtalan munkát.

Az összes segítő, támogató felsorolása illetve köszönetnyilvánítás meghaladja e dolgozat kereteit. Remélem a leírt szavakon túl, tetteikkel is sikerül bizonyítanom hálámat.