

Kardiovaszkuláris markerek a diabéteszes nefropátia különböző stádiumaiban

Doktori értekezés

Dr. Mácsai Emília

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető:

Dr. Vásárhelyi Barna egyetemi tanár, MTA doktora

Hivatalos bírálók:

Dr. Hamar Péter egyetemi docens, MTA doktora

Dr. Szelestei Tamás osztályvezető főorvos, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Somogyi Anikó egyetemi tanár, MTA doktora

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Deák György osztályvezető főorvos, C.Sc.

Dr. Wágner László egyetemi docens, Ph.D.

Budapest
2013

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés.....	6
1.1. Kardiális és gyulladásos biomarkerek.....	10
1.1.1. Kardiális biomarkerek.....	10
1.1.1.1. Az <i>N-terminális pro-brain nátriuretikus peptid (NT-proBNP)</i>	10
1.1.1.2. A kardiális troponin- <i>T (cTnT)</i>	11
1.1.2. Gyulladásos markerek.....	12
1.1.2.1. A magas érzékenységű <i>C-reaktív protein (hsCRP)</i>	12
1.1.2.2. Az <i>interleukin-6 (IL-6)</i>	14
1.1.2.3. Az <i>interleukin-10 (IL-10)</i>	15
1.1.2.4. A <i>monocita kemoattraktáns protein (MCP) -1</i>	15
1.2. Glikációs markerek.....	16
1.2.1. Bőr autofluoreszcencia (SAF) mérés.....	17
1.2.2. Glikációs (AGE) termékek deszorpciós elektropray ionizációs tömegspektrometria (DESI) vizsgálata.....	19
1.3. Kardiovaszkuláris markerek és terápia.....	19
1.3.1. A fluvasztatinkezelés és kardiális biomarkerek.....	19
1.3.2. A doxazozin és T-sejt szubpopulációk.....	19
1.3.3. Az allopurinol hatása a HbA1C-re.....	20
2. Célkitűzések.....	21
3. Betegcsoportok és módszerek.....	22
3.1. Kardiális és gyulladásos markerek szintjét befolyásoló tényezők.....	22
3.1.1. Kardiális és gyulladásos markerek vizsgálata: a betegcsoportok.....	22
3.1.1.1. <i>Hemodializált betegek</i>	22
3.1.1.2. <i>Diabetológiai gondozottak</i>	23
3.1.2. Vizsgálati módszerek a kardiális és gyulladásos markerek vizsgálatában.....	24
3.1.2.1. <i>Klinikai adatok felvétele</i>	24
3.1.2.2. <i>Laboratóriumi mérések</i>	25
3.1.2.3. <i>Bioimpedancia vizsgálat</i>	26
3.1.2.4. <i>Echokardiográfiás vizsgálat</i>	26
3.1.3. Statisztikai módszerek.....	26
3.2. Glikációs markerek.....	28
3.2.1. Glikációs markerek vizsgálata: a betegcsoportok.....	28
3.2.1.1. <i>A peritónéálisan dializált betegek</i>	28
3.2.1.2. <i>Diabéteszes adolescens betegek</i>	29
3.2.2. Vizsgálati módszerek a glikációs markerek vizsgálatában.....	30
3.2.2.1. <i>Klinikai adatok felvétele</i>	30
3.2.2.2. <i>Laboratóriumi mérések</i>	31
3.2.2.3. <i>Bőr autofluoreszcencia mérés</i>	31
3.2.2.4. <i>DESI-MS mérés</i>	31
3.2.3. Statisztikai módszerek.....	32
3.3. A terápia hatása diabéteszes betegek kardiális biomarkereire, az immunfenotípusra és az anyagcsere-státuszra.....	32
3.3.1. A fluvasztatin kardiális biomarkerekre gyakorolt hatásának vizsgálata.....	32
3.3.1.1. <i>Betegek</i>	32

3.3.1.2. <i>Módszerek</i>	33
3.3.1.3. <i>Statisztikai elemzés</i>	33
3.3.2. A doxazozin kezelés immun fenotípusra gyakorolt hatása.....	34
3.3.2.1. <i>Betegek</i>	34
3.3.2.2. <i>Módszerek</i>	34
3.3.2.3. <i>Statisztikai elemzés</i>	35
3.3.3. Az allopurinol anyagcsereére gyakorolt hatásának az elemzése.....	36
3.3.3.1. <i>Betegek</i>	36
3.3.3.2. <i>Módszerek</i>	36
3.3.3.3. <i>Statisztikai elemzés</i>	36
4. Eredmények	37
4.1. Kardiális és gyulladásos markerek szintjének vizsgálata.....	37
4.1.1 Kardiális biomarkerek vizsgálatával kapott eredmények.....	37
4.1.1.1. <i>Az NT-proBNP szintjét befolyásoló tényezők hemodializált betegekben</i>	37
4.1.1.2. <i>A cTnT szintjét befolyásoló tényezők hemodializált betegekben</i>	38
4.1.2. Gyulladásos markerek szintjének vizsgálata.....	39
4.1.2.1. <i>A hsCRP szintek kapcsolata egyéb kardiovaszkuláris markerekkel hemodializált betegekben</i>	40
4.1.2.2. <i>Az IL-6 szintek összefüggése egyéb kardiovaszkuláris markerekkel</i>	42
4.1.2.3. <i>Az IL-10 kapcsolata egyéb kardiovaszkuláris markerekkel</i>	44
4.1.2.4. <i>Az MCP-1 szérumszint és a diabéteszes szövődemények kapcsolata a diabéteszes nefropátia kezdeti stádiumában</i>	45
4.2. Glikációs termékek szöveti szintjét befolyásoló faktorok.....	46
4.2.1. A SAF értékét befolyásoló faktorok peritoneálisan dializált betegekben..	46
4.2.2. A SAF és DESI-MS mérés eredményeinek összehasonlítása diabéteszes adolezcens betegekben.....	48
4.3 A terápia hatása diabéteszes betegek kardiális biomarkereire, az immun fenotípusra és az anyagcsere-státuszra.....	51
4.3.1. A fluvasztatin kezelés hatása diabéteszes és nem diabéteszes hemodializált betegek kardiális biomarkereire.....	51
4.3.2. A doxazozin hatása a T-limfocita alcsoportokra a diabéteszes nefropátia kezdeti stádiumában.....	51
4.3.3. Az allopurinol hatása 2-es típusú diabéteszes betegek HbA1C értékére....	53
5. Megbeszélés	54
5.1. Kardiális biomarkerek és gyulladásos markerek diabéteszes nefropátiás betegekben.....	54
5.2. A glikációs markerek.....	64
5.3. Kardiovaszkuláris markerek és terápia.....	70
5.3.1. A fluvasztatin.....	70
5.3.2. A doxazozin.....	72
5.3.3. Az allopurinol.....	74
6. Következtetések	76
7. Összefoglalás	77
8. Irodalomjegyzék	81
9. Saját publikációk	113
10. Köszönetnyilvánítás	115

Rövidítések

ACS	akut koronária szindróma
AGE	advanced glycation end-product, glikációs végtermék
AMI	akut miokardiális infarktus
BMI	testtömeg index
CAD	koronária artériás betegség
CCR-2	CC kemokin receptor-2
CKD	chronic kidney disease-krónikus vesebetegség
cTnT	kardiális troponinT
CVD	cardiovascular disease – kardiovaszkuláris betegség
DESI	deszorpciós elektron-áram ionizációs tömegspektrometria
DKD	diabetic kidney disease, diabéteszes vesebetegség
DM	diabétesz mellitus, cukorbetegség
ecv/twv	extracelluláris volumen/teljes víztérfogat
eGFR	becsült glomerulus filtrációs ráta
EPO	eritropoetin
FFA	szabad zsírsav, free fatty acid
HbA1C	hemoglobin A1C
HD	hemodialízis
HDL	magas denzitású lipoprotein
HOMA-IR	inzulin rezisztencia index
CRP	C-reaktív protein
hsCRP	magas szenzitivitású C- reaktív protein
IFN-gamma	interferon gamma
IL-10	interleukin-10
IL-6	interleukin-6
IL-18	interleukin-18
ISZB	iszkémiás szívbetegség
IVST	interventrikuláris szeptum vastagság a szívben

LDL	alacsony denzitású lipoprotein
LVMi	bal kamrai tömegindex
MCP-1	monocita kemoattraktáns protein-1
MI	miokardiális infarktus
MIA	malnutrició, inflammáció, ateroszklerózis
MIF	makrofág gátló fehérje
NO	nitrogén-oxid
NT-proBNP	N-terminális B-típusú nátriuretikus peptid prohormon darab
RAAS	renin-angiotenzin rendszer
PAI-1	plazminogén aktivátor inhibitor protein
PD, CAPD	peritoneális dialízis, folyamatos ambuláns peritoneális dialízis
RAGE	AGE receptor
ROS	reaktív oxidatív anyagcseretermékek
SAF	skin autofluorescence- bőr autofluoreszcencia
T1DM	1-es típusú cukorbetegség
T2DM	2-es típusú cukorbetegség
TG	triglicerid
TGF	transzformáló növekedési faktor
TNF	tumor nekrosis faktor alfa

1. Bevezetés

A diabéteszes nefropátia stádiumainak definiálása óta [1] a súlyos veseelégtelenséget elérő betegek száma többszörösére nőtt. Az 1-es típusú diabéteszes (T1DM) betegek 20-25%-ában alakul ki évek-évtizedek után nefropátia, melyben a nem megfelelő glikémiás kontroll mellett számos egyéb tényező szerepe vehető fel.

Mivel a nefropátia lassan, átlagosan 10-15 éves diabétesz időtartam alatt alakul ki, fontos a klinikai és szövettani prediktorok azonosítása. Prospektív vesebiopsziás követéses vizsgálatok révén a diabéteszes nefropátia természetes szövettani lefolyására és az ezzel párhuzamban megfigyelhető klinikai eltérésekre – albuminúria, eGFR csökkenés, HbA1C, hipertónia – vonatkozó [2] adatokkal már rendelkezünk. Az albuminúria mellett - különösen T2DM-ben - további veszélyeztetettséget jelző non-invazív markerekre is szükség van [3]. T2DM betegekben – részben a diabétesz felfedezésének időbeli bizonytalanságából eredően – nehezebb a nefropátia kialakulásában és progressziójában feltételezett faktorok vizsgálata. Bár jelenlegi ismereteink szerint kaukázusi populációban a nefropátia patomechanizmusa T1DM és T2DM esetén azonos [4], a felnőttkorban diagnosztizált DM betegekben már kezdetben nagy arányban fordul elő manifeszt nefropátia vagy kardiovaszkuláris társbetegség. A diabéteszes nefropátia diagnózisa egyértelműen vesebiopsziával igazolható, erre azonban csak a diabéteszes betegek viszonylag kis hányadánál kerül sor, főként akkor, ha potenciálisan más specifikus kezelést igénylő társ-vesebetegség lehetősége merül fel. A kardiovaszkuláris markerek vizsgálata a krónikus veseelégtelenség (CKD) 4-5. stádiumaiban is alkalmas eszköz lehet a különösen rossz prognózisú betegek kiszűrésére [5]. Az utóbbi években előtérbe került azon - vérből, vizeletből vagy egyéb non-invazív módon mérhető - faktorok vizsgálata, melyek a diabéteszes nefropátia kialakulása mellett megváltoznak.

Diabéteszes betegekben a korai nefropátia markere az albuminúria, ez a kardiovaszkuláris események és a mortalitás prediktoraként ismert, elfogadott szűrési paraméter. A kardiovaszkuláris mortalitás a kezdődő albuminúria fázisában két-háromszorosan, az 1 g/nap feletti proteinúria tartományában tízszeresen nagyobb, a CKD5 stádium [6] elérésekor pedig a rizikó 10-30-szeres. A hosszabb távú életkilátásaikat dominálónan ez szabja meg. Tovább növelhető prediktív értéke a vizelet

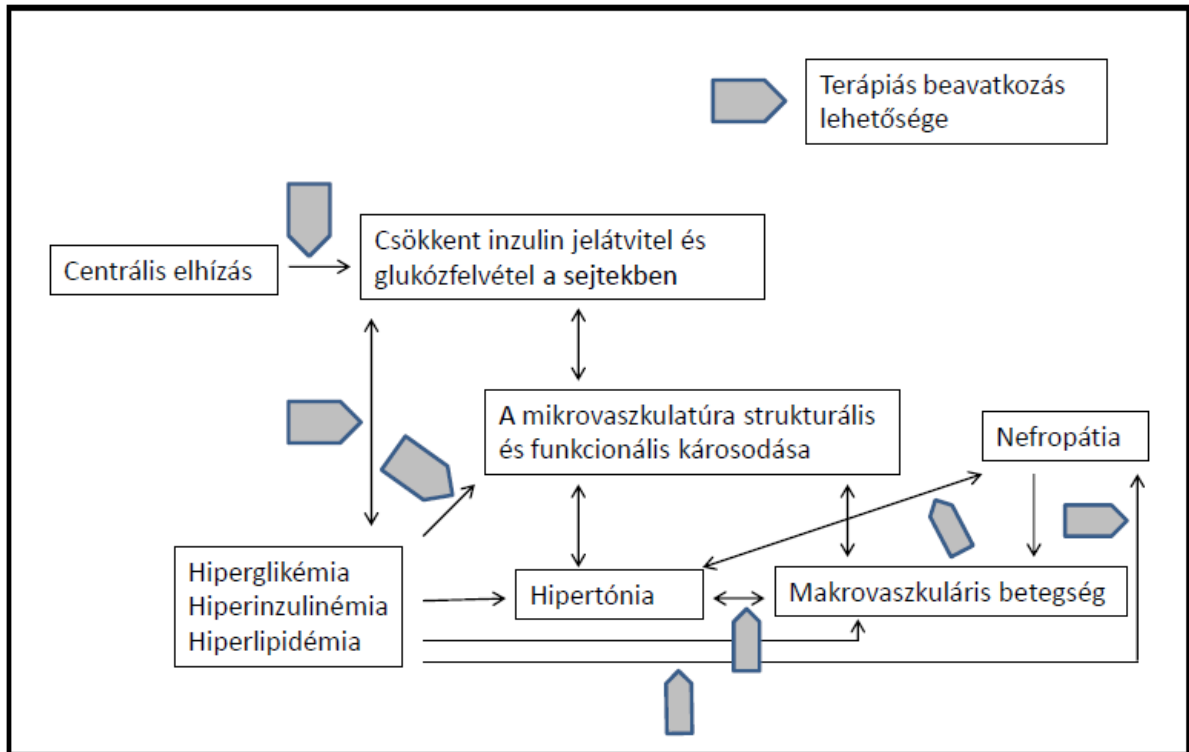
non-immunreaktív albumin tartalmának figyelembe vételével [7]. A krónikus veseelégtelenség - így a diabéteszben kialakuló vesekárosodás is – általában progresszív természetű, a GFR fokozatos csökkenését okozza. A betegek jelentős hányada azonban kardiovaszkuláris betegségek következtében meghal, mielőtt elérné a dialízist igénylő stádiumot [8]. Mivel az inzulin rezisztencia (az inzulin sejtfelszíni receptorhoz való kötődése után az ebből eredő intracelluláris anyagcsere-változások egyre kisebb intenzitása) a GFR-val párhuzamosan fokozódik krónikus veseelégtelenség esetén [9], az optimális glikémiás kontroll fenntartásához folyamatos vércukor-beállítási korrekció szükséges, a szénhidrát-anyagcsere viszont több egyéb befolyásoló tényező (pl. anémia, metabolikus acidózis) miatt is labilis.

Vannak arra vonatkozó adatok, hogy főként a kezdeti stádiumban reverzibilis is lehet a diabéteszben kialakuló nefropátia [10]. Ebben valószínűleg – a heveny veseelégtelenség regenerációs fázisában megfigyeltekhez hasonló mechanizmusok révén a csontvelői eredetű renális progenitor sejteknek lehet szerepe [11].

A diabéteszben kialakuló nefropátia és kardiovaszkuláris érfal-sérülés kialakulásában számos közös elem van: ilyen az oxidatív stressz, az endotél sérülés, és a gyulladás. Az egyes patomechanizmusok additív vagy szinergista hatással vannak egymásra [12], az oxidatív események kapcsán képződő AGE-termékek transzkripciós szinten a gyulladásos válaszreakciók és az endotél-károsodás markereinek aktivációját okozzák. Az endotél-sérülés a glomeruláris és tubuláris működés befolyásolása útján proteinúriát okoz, mely a renális vaszkulátúra inflammatorikus lézióját felgyorsítja. Az oxidatív stressz markerei között a pentozidin, mint jellemző AGE-termék szerepel. Az IL-6, CRP, MCP-1 gyulladásos markerek szerepe az érfali pakkok képződésében figyelhető meg, monocitákhoz és T-sejtekhez kapcsolódó kórfolyamatokban jelentőségük egyre markánsabban körvonalazódik [13].

Egyre több bizonyíték áll rendelkezésünkre arról, hogy már a metabolikus szindróma egyes komponensei károsítják a mikrovaszkulátúrát, felgyorsítják a diabéteszes kísérő szövődményeket. Az inzulin rezisztencia és az endotél lézió direkt módon kapcsolódik a mikrovaszkuláris diszfunkcióhoz, ezért a jövőben lehetséges, hogy a metabolikus szindróma fogalmát kiterjesztik a mikrovaszkuláris perfúzió zavaraira. A metabolikus, hemodinamikai és koagulációs komponensek szimultán befolyásolásával remélhetjük a

kardiovaszkuláris események rizikójának csökkentését. A mikrovaszkuláris szövődmények a makrovaszkulátúra károsodását felgyorsíthatják, ennek tipikus példája a nefropátiában kialakuló arterioszklerózis-kaszád. A kis-és nagyér betegség patomechanizmusában közös (1.ábra) a fokozott gyulladós állapot [14].



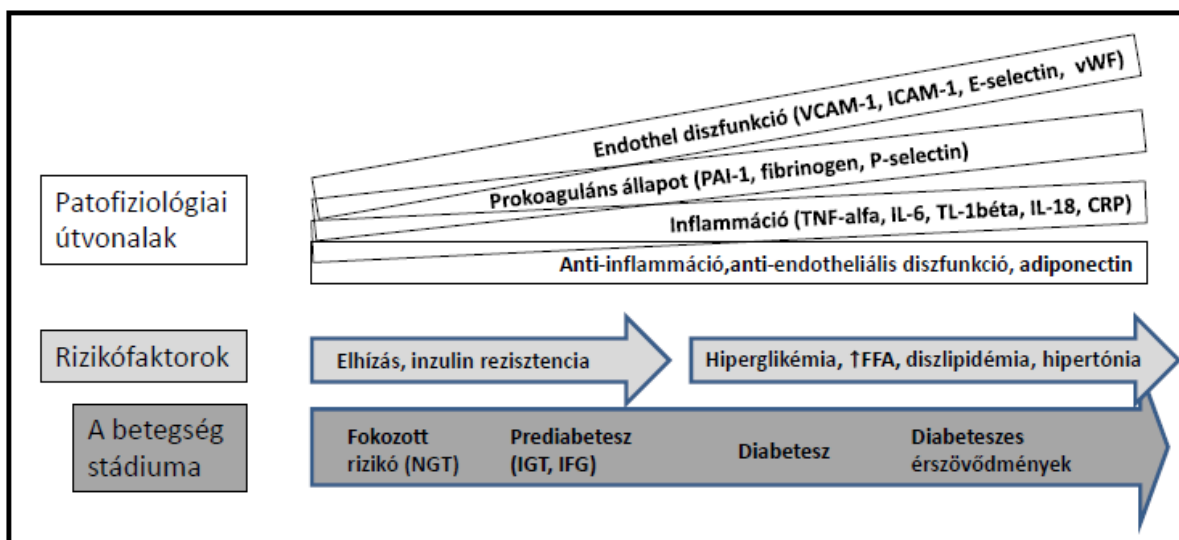
1. ábra A kis-és nagyerek károsodásának közös pathomechanizmusa és terápiás támadáspontok metabolikus szindrómában. (Krentz AJ. J Vasc Res. 2009)

T2DM-ben a mikrovaszkuláris szövődmények, így a nefropátia is, összefüggenek a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás magas rátájával. Erre többféle magyarázat is lehet. A pathogenezis korai fázisában az intracelluláris hiperglikémia a véráramlás megváltozását, fokozott vaszkuláris permeabilitást okoz, mely mind a vazodilatátorok (pl. NO), mind pedig a vazokonstriktorok (pl. angiotenzin-2 és endotelin) csökkent aktivitásával jár. A tartósan magas vércukorszint az endotélsejtekben és az érfali simaizom sejtekben olyan anyagcsere-útvonalak aktivációját okozza, melyek az AGE-produktumok és a mitokondriális oxidatív termékek fokozott képződéséhez vezetnek. A megnövekedett oxidatív terhelés elősegíti a szöveti sérülést, a proinflammatorikus események felgyorsulását, az endotél diszfunkció és inzulin rezisztencia megjelenését. Az inzulinrezisztencia első jele a szabad zsírsavak fokozott mobilizációja a

zsírszövetből. Egyidejűleg a májban is növekszik a triglicerid szintézis, ezért nagyobb lesz a VLDL-kibocsátás [15].

A non-enzimatis glikációs végtermékek szintjeit az eddigiekben többnyire testfolyadékokban vizsgálták. A szöveti AGE szintek mérése több éves integrált glükóz-terhelést jellemző adat. Az AGE az érsérülés korai markere, szoros korrelációt mutat diabéteszben a kardiális mortalitással, az aterogén lipid-változásokkal, a metabolikus szindróma egyéb komponenseivel. A jelentős felszint képviselő glomeruláris felületen kialakuló endotél sérülés már korai fázisban proteinúria megjelenését okozza [16].

Az újabb vizsgálatok szerint az emelkedett triglicerid és csökkent HDL is összefügg a diabéteszes mikrovaszkuláris szövődmények kialakulásával. A GFR-beszűkülés megjelenésével a lipid-eltérések tovább fokozódnak, az inflammatórikus változások a HDL strukturális és funkcionális sajátságaiában addicionális eltéréseket idéznek elő, melynek végeredményeként a HDL ateroprotektív szerepe károsodik [17]. A diabéteszes makro-és mikroangiopátiás szövődmények patomechanizmusában tehát számos közös vonás van, nem váratlan ezért, hogy a kardiális, gyulladáso és oxidatív markerek szintjeinek változása egyaránt képes a kedvezőtlen kardiovaszkuláris prognózis jelzésére.



2. ábra A diabéteszes szövődmények pathomechanizmusa, molekuláris mediátorok. (Goldberg RB. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009)

Diabéteszben a metabolikus és inflammatórikus kórfolyamatok egymással kölcsönhatva vezetnek a szövetsérüléshez, a szövődmények kialakulásához (**2.ábra**) [18]. A kezdeti

indikátorok közé az endotélsejt funkcionális megváltozása, és a következményes protrombotikus állapot megjelenése, az inzulin-szenzitív szövetekben az inzulin-szignál csökkenése tartozik. Az említett folyamatokat előre jelző, a keringésben detektálható biomarkerek vizsgálata a mielőbbi diagnózis és kezelés lehetőségét jelentheti. Az alábbiakban vázlatosan bemutatom ezeket a biomarkereket.

1.1. Kardiális és gyulladásoos biomarkerek

1.1.1. Kardiális biomarkerek

1.1.1.1. Az N-terminális pro-brain nátriuretikus peptid (NT-proBNP)

A nátriuretikus peptideket nyomás-vagy volumen-túlterhelés esetén a szívizomsejtek termelik, a 3 fő típusukból az egyik, a B-típusú nátriuretikus peptid (BNP) a kamrai sejtekben keletkezik. A BNP szintézise és szekréciója gyors, felezési ideje rövid. Volumen-túlterhelés, vagy a szívüregi nyomás fokozódása esetén a szívizom-fal feszülése a kamrai miokardium-sejtekben pre-proBNP szintézisét indukálja, mely először proBNP-re hasad, amely a további hasítás után alakul át a biológiailag aktív 1-32 aminosav-szekvenciájú BNP-vé. Ekkor szakad le a 76 aminosavból álló inaktív NT-proBNP, melynek keringésből történő eltávolításáért részben a NPR-C (nátriuretikus protein receptor-C) receptorhoz való kötődés, részben az aminosavgyűrűt hasító neutrális endopeptidáz a felelős, kisebb mennyiségben renálisan filtrálódik és exkretálódik. A BNP fél-életideje 20 perc, amíg az NT-proBNP esetében ez 60-120 perc, ezért szérumszintje kisebb fluktuációt mutat, a vesefunkció-csökkenés miatti retineálódás a nagyobb méretű NT-proBNP molekulánál kifejezettebb. Akut diszpnoe esetén – egyes szerzők szerint – a 300 pg/ml NT-proBNP számít a szívelégtelenségre utaló határértéknek, ez a GFR < 60 ml/min/1,73m² értéke esetén körülbelül 1200 pg/ml. Sürgősségi helyzetben a BNP minden 100 pg/ml növekedése 35%-kal növeli a halál rizikóját. Átlag populációban a BNP és NT-proBNP – a tradicionális egyéb rizikófaktorokra történő korrekció után is – függetlenül előre jelzi a későbbi halál, kardiális dekompenzáció, stroke, tranziens cerebrális keringészavar, pitvarfibrilláció kialakulását [19].

T1DM betegekben az NT-proBNP szint az egészséges kontrollokhoz képest – nyilvánvaló kardiovaszkuláris betegség hiányában is – emelkedett volt. Az

echokardiográfiával kimutatható diasztolés diszfunkció és a karotisz intima-media vastagság nem mutatott egyértelmű korrelációt az NT-proBNP-vel [20]. Kardiológiai tüneteket nem mutató T2DM betegekben az NT-proBNP-t független prediktornak találták az egyéb konvencionális faktorokra - mint HbA1C, kreatinin, albumin, hipertónia, lipid-szintek, dohányzás - történő korrekció után is a CT-előszűrésnél pozitív betegek koronarográfiával 50%-nál súlyosabb sztenózisának előfordulására [21]. Abnormális miokardiális stressz szcintigráfiát mutató, de tünetmentes diabéteszes betegekben az NT-proBNP alkalmasnak bizonyult a koronarográfiával alátámaszthatóan iszkémiás szívbetegekben szenvedők kiszűrésére [22].

Progrediáló krónikus veseelégtelenségben elsősorban az NT-proBNP használható kardiális biomarkerként, a 30 ml/min/1,73m² alatti GFR-tartományban a szérum koncentrációját elsősorban a szívben termelt mennyiség, kisebb mértékben a renális elimináció határozza meg [23]. Nefrológiai ambulancián gondozott 3-4 stádiumú krónikus veseelégtelen betegekben multivariációs analízisben az NT-proBNP-vel a bal kamrai tömegindex, a hemoglobinszint, a béta-blokkoló alkalmazása és a GFR-érték mutatott szignifikáns összefüggést, a diabétesznek nem volt független hatása [24].

1.1.1.2. A kardiális troponin-T (cTnT)

A szívizomsejtekben specifikus troponin T és I található (cTnT és cTnI). Szívizomsejt sérüléskor első fázisban a citoplazmában lévő szabad troponinT kerül a keringésbe (kb38kD), a miofibrillumokban lévő kötött molekula egyéb troponinokkal komplexben van (77kD), ez második fázisban okoz a szérumban szint-növekedést, fragmentálódás után renálisan ürül. Patológiailag a cTnT eleváció esetén többször kimutatható volt a korábbi, vagy gyógyulófélben lévő, esetleg aktuálisan szubklinikusan zajló miokardiális nekrozis. Az emelkedett cTnT szintet kapcsolatosnak találták a koszorúér-betegség súlyosságával, kiterjedtségi fokával [25] és a kalcifikációval [26].

A troponinok 3-4 órával a szívizomsejt sérülés után kezdenek a szérumban emelkedni, és mintegy 10 nap múlva kezd a szintjük normalizálódni. A kardiális troponin – nem akut koronária szindrómában megfigyelt – emelkedése prognosztikus értékű a hosszú távú túlélésben. Átlagos populációban a cTnT és az MRI-vel értékelt kardiális funkció

és struktúra közötti kapcsolatot vizsgálva a bal kamrai hipertrófia és a mortalitás rizikója független összefüggést mutatott a cTnT-vel [27].

A troponinok miokardiális sérülés esetén kerülnek a keringésbe. Tünetmentes veseelégtelen betegekben a cTnT gyakrabban, a cTnI kevésbé gyakran (0,1 µg/L határérték mellett CKD5 esetén az előbbi 30-85 %, az utóbbi marker 5-18 %-ban) emelkedik. A cTnT mérsékelt emelkedése is fontos prognosztikus értékű enyhe vagy közepesúlyos krónikus veseelégtelenség esetén. A molekulaméret alapján nem valószínű, hogy a csökkenő veseműködés miatti romló klírenszen önmagában okozná az aktuálisan mérhető, vagy tartós szintnövekedést. CKD5 betegekben az induláskor mérthez képest 20%-os emelkedés felveti a heveny kardiális történet lehetőségét [28].

Dializált betegekben a troponinT értéke a troponin I-hez képest jobban utal a bal kamrai diszfunkcióra is [29]. CKD5 betegekben a cTnT értéke nem minden esetben függött össze a koronarográfiás lelettel, a dobutamin stressz-echocardiográfia azonban kapcsolatos volt a magasabb cTnT-vel és a rosszabb hosszabbtávú kardiális eredményekkel, ami megerősíti a non-tradicionális rizikófaktorok szerepét a koronária betegség kialakulásában ebben a betegcsoportban [30].

Több, előrehaladott veseelégtelenségben végzett vizsgálatban találtak kapcsolatot a cTnT szint és a diabétesz között. Rendszeres meghatározását javasolják, segíthet heveny mellkasi fájdalom esetén a diagnózis felállításában. Az echokardiográfiával mérhető bal kamrai tömegindex, és bal pitvari átmérő független prediktornak bizonyult a magasabb cTnT értékekre nézve [31]. Tünetmentes hemodializált betegekben az NT-proBNP az echokardiográfiás paraméterek közül a frakcionális rövidüléssel, a cTnT a bal kamrai tömegindex-szel függött össze.

A kardiovaszkuláris mortalitással az NT-proBNP szorosabban korrelált, mint a cTnT. A két biomarker egymással összefüggött, de együttes értékelésük egyes felmérésekben nem segítette a mortalitás előrejelzését [32]. Ugyanakkor a TREAT tanulmány 20-60 ml/min/1,73m² tartományba eső eGFR értékkel rendelkező diabéteszes betegcsoportjában a kardiovaszkuláris rizikó becslését az NT-proBNP és cTnT figyelembe vétele 17,8%-kal javította [33]. Az említett két kardiális biomarker

szintjének emelkedése egyidejűleg azt is jelezte, hogy a CKD5 stádiumú krónikus veseelégtelenség kialakulásának magasabb a kockázata [34].

1.1.2. Gyulladásos markerek

1.1.2.1. A magas érzékenységű C-reaktív protein (hsCRP)

A CRP egy akut fázis protein, melyet inflammatórikus stressz hatására elsősorban a máj és a zsírszövet termel. A bakteriális gyulladásokban igen jelentős szintemelkedés alakulhat ki, kisebb mértékű növekedés immunbetegségekben és karcinómákban fordul elő. Az alacsony koncentrációjú CRP-ről (magas érzékenységű teszttel mérhető a hsCRP szint 5 mg/l alatti tartománya) ismert, hogy az érfalban zajló gyulladásos folyamatok és az ateroszklerózis markerének tekinthető, bár nincs direkt oki szerepe az érlemezés kialakulásában [35].

Az érfalban zajló gyulladás, az ateroszklerózis és így a koronária-szklerózis összefüggése egyértelműen igazolt [36]. A gyulladásos folyamatok szerepét más vizsgálatok is megerősítették [37], maga az obezitás is a proinflatórikus folyamatok fokozódásával jár [38]. Átlagos populációban összefüggést találtak a kezdeti body mass index (BMI) és a bármilyen eredetű mortalitás között [39;40].

A szubklinikus gyulladás és a diabéteszes szövödmények, így a nefropátia között is szoros a kapcsolat [41]. Metabólikus szindrómás betegek követése alapján megfigyelték, hogy nemcsak a diabétesz és a kardiovaszkuláris betegségek, hanem a kezdődő krónikus vesebetegség előfordulási gyakorisága is nagyobb volt [42]. Diabéteszben szisztémás inflammáció van jelen [43].

Átlagos populációban a kardiovaszkuláris rizikó csökkentésében az elsődleges cél az LDL-target elérése, a második célérték azonban a CRP 2 mg/L szint alá szorítása [44]. A JUPITER tanulmány adatai szerint az LDL-szinttől függetlenül a sztatin kezeléssel jelentősen csökkenteni lehetett az első major kardiovaszkuláris esemény kockázatát [45]. A szisztémás immunaktiváció általános – lokalizációtól független – plakkdestabilizáló hatásának legfontosabb jelzője a CRP. A magasabb szérum hsCRP szint összefüggést mutatott az ateroszklerózis progressziójával koronária- és karotisz érlemezésben szenvedő betegekben [46].

A gyulladás a diabétesz mindkét típusában a mikrovaszkuláris szövődmények patogenezisében közös elem [47]. A diabéteszes szövődmények kialakulásában és progressziójában így a CRP-nek is szerepe van. Krónikus veseelégtelenségben a CRP és az IL-6 a leginkább tanulmányozott inflammatórikus biomarkerek, magasabb szintjük esetén nagyobb a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás [48]. A hsCRP krónikus veseelégtelenségben összefügg az inzulinrezisztenciával [49]. A CRP rutinszerű mérése segít a magas kardiovaszkuláris rizikójú betegek kiszűrésében [50].

CKD betegekben az NT-proBNP, hsCRP, cTnT együttes értékelése segítette a 2 éves mortalitás becslését [51]. Kevés az adat arra, hogy a diabétesz jelenléte, illetve a glukóz-homeosztázis állapota hogyan befolyásolja a kardiális biomarkereket CKD5-populációban, számos epidemiológiai felmérés alapján a kapcsolat jellege különbözhet veseelégtelenségben.

Korábbi elemzésekben a dializált betegekben az obezitás és a mortalitás kapcsolata eltér az átlag-populációban tapasztalttól, az elhízás körükben jobb túlélési eredményekkel társul [52]. Több mint 50 000 krónikusan hemodializált beteg 2 éves követése alapján az obezitás – függetlenül a nutricionális status egyéb laboratóriumi jellemzőitől – csökkent kardiovaszkuláris mortalitással párosult [53]. A dializált betegek csoportján belül a diabéteszesek rövidebb túléléséért és magasabb hospitalizáció igényéért részben a vesepótló kezelés kezdeti időszakában bekövetkező kifejezettebb száraztestsúlyvesztés tehető felelőssé [54].

1.1.2.2. Az interleukin-6 (IL-6)

A citokinek az immunitásban szerepet játszó sejtekben termelődő szolubilis alacsony molekulású (~40kD) proteinek. Az egyes citokinek szövetekre gyakorolt hatásukat nem önmagukban, hanem komplex citokin- és endokrin környezet részeként fejtik ki [55]. Az egyes stimulusokra bekövetkező pro- és anti-inflammatórikus citokintermelés, a termelődő citokinek aránya meghatározza a kialakuló immunválasz jellegét. Felosztásuk egyik legelfogadottabb kritériuma az, hogy a gyulladásos folyamatokat serkentik vagy gátolják. A T helper sejtek citokin termelése tipikusan magas, a Th1 alcsoportjuk elsősorban a celluláris immunfolyamatokban szereplő proinflammatorikus

citokineket termel, a humorális immunfolyamatokban kitüntetett szerepű Th2 csoport termel IL-6 és IL-10 citokineket. A regulatórikus CD4+/CD25+ sejtek is termelnek IL-10-t, legfontosabb hatásuk a Th1, mind a Th2 sejtek down-regulációja [56].

Az IL-6-ot elsősorban proinflammatorikus citokinnek tekintik, a perifériás monociták, makrofágok és az endotélsejtek termelik. IL-6 receptor a T-sejteken, az aktivált B-sejteken, és a perifériás monocita-makrofág sejtek felszínén található. A T és B-sejtek differenciálódását az IL-6 képes megváltoztatni, valamint több ponton szerepel a metabolikus és az endokrin folyamatok szabályozásában [57].

A dialízist igénylő krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegekben a non-tradicionális kardiovaszkuláris rizikófaktorok között vezető helyen szerepel a gyulladás [58]. Az urémia önmagában is proinflammatorikus állapot, az IL-6 szint emelkedése és az IL-10 szint csökkenése - egyéb faktorok mellett – hozzájárul az akcelerált ateroszklerózishoz [59]. Urémiában a Th1/Th2 egyensúly eltolódása ismert, az alterált citokin-hálózat három legfontosabb komponense az IL-10, IL-6 és a TNF- α [60]. Hemodializált betegek körében a diabéteszesek IL-6 és hsCRP szintje nagyobb a nem-diabéteszesekhez képest. [61].

1.1.2.3. Az interleukin-10 (IL-10)

Az IL-10 döntően anti-inflammatorikus hatású citokin, gátolja a Th1 mediált inflammatorikus fehérjék szintézisét [62]. Segíti a natural killer sejtek működését, ugyanakkor az antigén-prezentáló monocita/makrofág sejtek érését gátolja, míg stimulálja a B-sejtek és a citotoxikus T-sejtek proliferációját, differenciálódását [63].

Hemodializált betegekben a nagyobb TNF-alfa és alacsonyabb IL-10 szint a karotisz intima-média vastagság és a bal kamra hipertrófia gyorsabb progressziójával járt [64]. Dializált betegekben a kardiovaszkuláris akut és krónikus betegségek predikciójában az IL-6 és CRP szintek emelkedése bizonyított, illetve az alacsony termeléshez vezető IL-10 gén polimorfizmust hordozókban szintén magasabb a kardiovaszkuláris morbiditás [65].

1.1.2.4. A monocita kemoattraktáns protein (MCP) -1

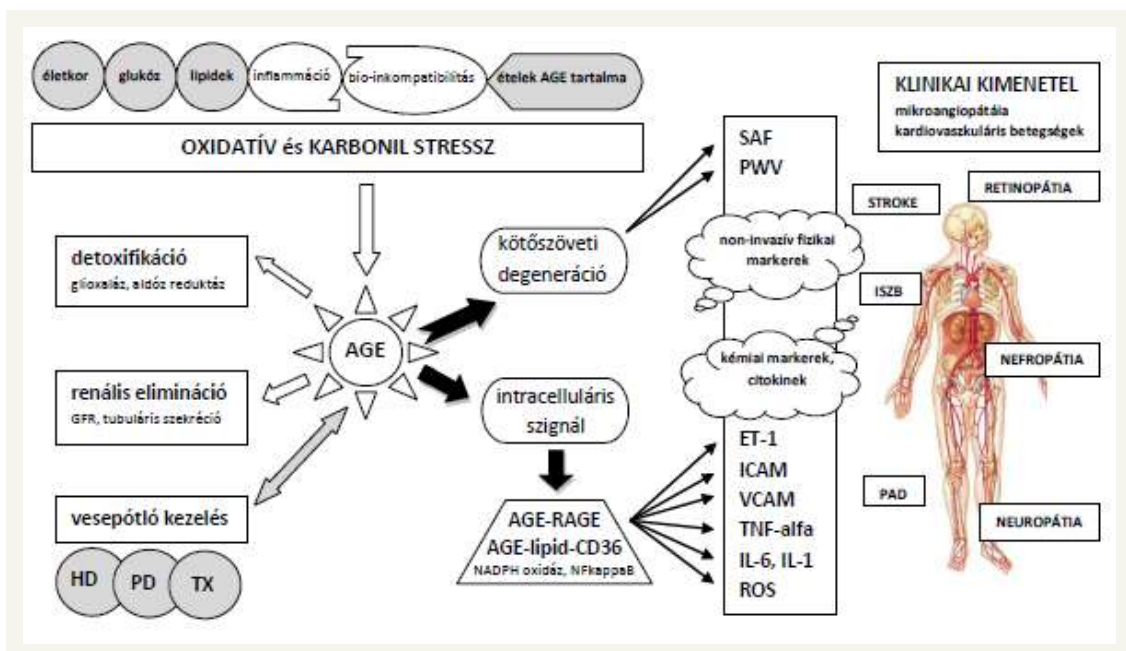
A monocita/makrofág sejtek az ateroszklerózis valamennyi fázisában jelen vannak, a korai ateromás léziók komplex léziókká alakulásában kulcsfontosságúak. A monociták szubendoteliális csoportosulásában az MCP-1 kemokin szerepe meghatározó [66]. Az MCP-1 receptorának, a CCR2-nek a blokkolása gyógyszerfejlesztési vizsgálatok célpontja [67]. Obez betegekben – a kövérség mértékével arányosan - a keringő MCP-1 emelkedett volt [68; 69]. Diabéteszes betegekben a szérumban MCP-1 szintek összefüggést mutattak az éhgyomri vércukor, HbA1C [70], TG, BMI, hs-CRP értékekkel [71], valamint a monociták CCR2, CD36, CD68 expressziójával.

Számos vizsgálatban találtak kapcsolatot a szérumban MCP-1 és a diabéteszben gyakori kardiovaszkuláris betegségek között. Akut koronária szindrómás betegek követése során az aktuálisan mért szérumban MCP-1 szintek és a továbbiakban bekövetkező miokardiális infarktus vagy a halálozás között korreláció mutatkozott [72], az MCP-1 szintjét az idősebb kor, a női nem, a hipertónia, a diabétesz, az előzetes koronária-betegség, és a veseelégtelenség befolyásolta. Akut koronária szindróma kapcsán a magasabb MCP-1 értékkel rendelkező betegekben kiterjedtebb generalizált arterioszklerózist, az inflammatorikus állapot magasabb szintjét találták [73]. A hosszabb távú kardiovaszkuláris mortalitásban is független rizikófaktor volt az MCP-1 [74]. Ismertően perifériás alsóvégtagi arterioszklerózisban szenvedő betegekben az MCP-1 szintje összefüggött az angiográfiás pontérték alapján becsült ateroszklerózissal [75], a diabétesz jelenlétével, a követésben és prognózisban használható markernek találták. Proliferatív diabéteszes retinopátiában az üvegtesti folyadék MCP-1 szintje [76] kapcsolatban volt a retinopátia aktivitásával.

Az MCP-1 szint és a diabéteszes nefropátia kapcsolatát több szerző igazolta [77]. Non-obez T2DM betegekben a proteinúria mértéke arányos volt a szérumban mérhető MCP-1 szinttel [78]. A proteinúriával járó vesebetegségekben fokozott MCP-1 ürítést mértek [79]. T2DM betegekben a RAAS-blokád csökkenti a vizelet MCP-1 ürítést, javítja a vesefunkciót [80]. Általánosságban a végstádiumú szervkárosodásban - a monociták TGF β -mediációval fibrozist okozó hatása révén - az MCP-1 központi szerepét igazolták [81]. A vizeletben mérhető szintje a diabéteszes nefropátia progressziójával függ össze [82].

1.2. Glikációs markerek

Az AGE (advanced glycation end-product) termékek képződése diabétesz fennállása során és veseelégtelenségben is jellemző (3.ábra), kiváltó tényezői között az oxidatív stressz és karbonil stressz említhető [83]. A CKD-5 stádiumú krónikus veseelégtelenségben szenvedő diabéteszes betegek szénhidrát-anyagcsere státuszának felmérésére a konvencionális glikémiás markerek kevésbé alkalmasak. A glikált hemoglobin, a HbA1C értékét a karbamilációból eredő álpozitivitás befolyásolja. Az eritropoeszt stimuláló ágensek alkalmazása mellett nagyobb számban keringésbe kerülő fiatal vörösvértest-alakok megjelenése miatt alacsonyabbak az értékek. Az egyik lehetséges alternatíva a glikált albumin mérése lehet, aminek a szintje a későbbi kardiovaszkuláris betegségek kialakulásával [84] és a mortalitással [85] mutatott korrelációt. CKD 3-4 stádiumú betegekben az albuminra korrigált fruktózamin tükrözte a legjobban az átlagos vércukorszintet [86]. Emellett azonban törekednek újabb, alacsony költséggel meghatározható szenzitív és specifikus glikációs markerek bevezetésére. Ilyen marker például a bőr autofluoreszcencia (SAF). Az elmúlt néhány évben elérhetővé vált non-invazív, gyors és megbízható bőr autofluoreszcencia mérés a dializált betegpopulációban ma már elfogadott prediktív marker [87].



3.ábra Az AGE-termékek helye a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásában (Mácsai és mtsai 2012)

1.2.1. Bőr autofluoreszcencia (SAF) mérés

A krónikus veseelégtelenségben kialakuló kardiovaszkuláris és kötőszöveti betegségekkel összefüggő AGE akkumuláció egyben a kumulatív metabolikus, gyulladásozó és oxidatív stressz markerének is tartható, de klinikai relevanciáját korábban méréstechnikai korlátok gátolták [88]. Az AGE mérésére előzetesen kifejlesztett technikák - biokémiai és immunkémiai módszerek, magas-nyomású folyadék-kromatográfia, gáz-kromatográfia, és tömeg-spektrometriai meghatározások - mind néhány meghatározott AGE-termék mérésére alkalmasak. Ezeket a módszereket a klinikai gyakorlatban nem használják. A testfolyadékok AGE-termékeinek mérése korlátozott értékű információt ad a diabéteszes szövödményekre vonatkozóan, hiszen erre inkább a szöveti AGE tekinthető prediktívnek [89]. A bőr AGE-terhelésének mérésére egyre gyakrabban alkalmazott módszer az autofluoreszcencia mérés [90]. A SAF-mérés validációs vizsgálatát bőrbioptiás minták kollagén-asszociált fluoreszcenciájának vizsgálatával végezték. Az eredmények azt mutatták, hogy a SAF szignifikánsan összefüggött a pentozidin, a karboxi-metil lizin és karboxi-etil lizin szintjével [91], de néhány nem AGE-termék is hatással volt az értékre, pl. N-formil-kinurenin, NADH, FAD [92].

Diabéteszes betegekben a fokozott AGE-termelődést elősegítő feltételek adottak rossz szénhidrát anyagcsere beállítás esetén. A glikációs végtermékek proinflammatorikus, profibrótikus és prokoaguláns hatásokat indítanak el a sejtfelszíni receptorokhoz történő kötődés útján, gyakran egy-egy szerv diszfunkcióját okozva. A társuló veseelégtelenség mintegy felerősíti az AGE-hatásokat, ugyanakkor az AGE-produktumok a diabéteszes és nem diabéteszes eredetű vesekárosodás patogenezisében is jelentős szereppel rendelkeznek [93]. A SAF (skin autofluorescence) korábbi tanulmányokban összefüggést mutatott a mikrovaszkuláris szövödményekkel a T1DM [94] és T2DM betegekben [95].

A bőrben akkumulálódó, fluoreszcenciát mutató AGE-molekulák mérésével T2DM betegekben a teljes és kardiovaszkuláris mortalitás predikciójára alkalmas adatot kapunk, ez előrejelzi a mikrovaszkuláris szövödmények kibontakozását [96]. A bőr autofluoreszcencia mérés során nyert értékek korreláltak az életkorral, a dohányzással,

a diabétesz-státusszal, valamint fordított összefüggésben álltak az eGFR mértékével, ami a fragmentálódás után kialakuló kisebb méretű AGE-peptidek renális eliminációjának csökkenésével tűnik magyarázhatónak.

Vesepótló kezelésben részesülő betegeknél az AGE-szinteket befolyásolja a hemodialízis gyakorisága és ideje, a membrán biokompatibilitása, a konvektív technikák és E-vitamin bevonatú kapillárisok alkalmazása. PD-ben a csökkentett glukóz-alapú protokollok bevezetésével lehetne csökkenteni az AGE-expozíciót.

1.2.2. Glikációs (AGE) termékek deszorpciós elektropray ionizációs tömegspektrometria (DESI) vizsgálata

A deszorpciós elektropray ionizációs tömegspektrometria a bőrben számos, kis koncentrációban jelenlévő molekula kimutatására alkalmas módszer. A human bőr közvetlen, non-invazív vizsgálatát teszi lehetővé, ezért a kémialag labilis molekulákat is detektálni lehet vele [97]. A bőr AGE-expozíciójának a becslésére elméletileg alkalmas lehet, de erre a célra még nem alkalmazták. Fontos ugyanakkor hangsúlyozni, hogy a mért tömegspektrometriás jelek intenzitása ún. szemi-kvantitatív információt jelent, a vizsgálatot 5 alkalommal elvégezve a méréseket átlagoljuk, az eredmények szórása 20% körüli.

1.3. Kardiovaszkuláris markerek és terápia

1.3.1. A fluvasztatinkezelés és kardiális biomarkerek

A sztatinkezelés kedvező kardiológiai hatását korábbi megfigyelések támasztották alá, kardiális biomarkerekre gyakorolt hatásuk kevésbé volt ismert. Szívelégtelenség miatt kórházban kezelt, 65 éves kor feletti betegek körében a sztatin-kezelésben részesülőknek hosszabb volt a túlélése [98]. A jelenség pontos mechanizmusa nem ismert. Ennek háttérében a sztatinok szisztémás gyulladásozó folyamatokra gyakorolt immunmodulációs hatását feltételezik [99]. Non-izkémias dilatatív kardiomiopátiában már 3 hónapos sztatin-kezelés után javult a bal kamrai ejekciós frakció, csökkent a TNF- α , IL-6, és a BNP szintje [100].

In vitro kísérletben humán kardiális fibroblasztok - proinflammatorikus citokinek (TNF- α , IL-1 α , és TGF- β) hatására fellépő - fokozott NT-proBNP expresszióját a fluvasztatin jelenléte mRNS szinten komplett módon blokkolta. [101].

Egyre több adat igazolja a sztatin kezelés mortalitás szempontjából kedvező hatását kardiális események kapcsán diabéteszes betegekben és krónikus veseelégtelenségben. Kardiovaszkuláris betegségetől mentes, T2DM betegekben csökkenthető volt az első kardiovaszkuláris esemény kockázata napi 10 mg atorvasztatin adásával [102]. Diabéteszes, stabil koronária-betegségben szenvedő, enyhe vagy közepes súlyosságú veseelégtelen betegekben is csökkenthető volt kardiovaszkuláris események előfordulása lipidszint-csökkentő kezeléssel a [103].

1.3.2. A doxazozin és T-sejt szubpopulációk

Az érfalban zajló ateroszklerotikus folyamatokat a T-sejtek is befolyásolják. A CD4+ T-helper sejtek a plakk antigének – mint például az oxidált LDL – elleni immunválaszt szabályozzák [104]. Számos hatás modulálhatja a T-sejt választ, ezek közül is kiemelhető a Treg funkciójú sejtek csoportja, amely gátolja az érlelmeszesedés kialakulását és progresszióját [105]. Ebből eredően a T-sejtek működésének modulálása az ateroszklerotikus folyamatokat is befolyásolhatja.

1.3.3. Az allopurinol hatása a HbA1C-re

A kardiovaszkuláris betegségek és a hiperurikémia kapcsolata egyre inkább megerősítést nyert a legutóbbi évek megfigyelései alapján [106].

A jelenlegi vizsgálatok szerint a hiperurikémia a T2DM és szövődményeinek az egyik rizikófaktora [107;108;109]. A feltételezett mechanizmus a szisztémás NOS gátlás, mely endotél diszfunkcióhoz vezet [110], megváltozik a mikrovaszkuláris keringés [111], ennek következtében csökken a perifériás glukóz felvétel [112]. A magas húgysav szint T2DM betegekben a nefropátia kialakulásának független rizikófaktora [113].

A hiperurikémiához köthető patofiziológiai események a szérum húgysav szint allopurinollal történő csökkentésével befolyásolhatók [114]. Egy nemrégiben publikált pilot vizsgálatban [115] normotenziós diabéteszes betegeket 12 hétig magas dózisu (900mg/nap) allopurinollal kezelve a perifériás keringés javulását és a HbA1C szint csökkenését tapasztalták.

2. Célkitűzések

Célkitűzésünk az volt, hogy a hazai diabéteszes és/vagy vesebetegek körében adatokat gyűjtsünk a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásában szerepet játszó biomarkerek klinikai állapottal való összefüggéséről, valamint arról, hogy a biomarkerek az általánosan alkalmazott terápia kapcsán hogyan változnak.

2.1 Kardiális és gyulladásozó biomarkerek szintjét befolyásoló tényezők hemodializált és kezdeti stádiumú nefropátiás betegcsoportban

Hemodializált diabéteszes és nem diabéteszes betegcsoportokban vizsgáltuk a szérumban az NT-proBNP, a cTnT, a hsCRP, az IL-6, az IL-10 és az MCP-1 szintjét befolyásoló faktorokat, ezen analitok összefüggését a klinikai állapottal, két hemodialízis közötti időszakban mért ABPM-paraméterekkel, a bioimpedancia vizsgálat során megfigyelt folyadékterek nagyságával, az ismert diabéteszes szövödményekkel.

2.2. Bőr autofluoreszcencia vizsgálat veseelégtelen, illetve diabéteszes betegekben

Peritoneális dialízisben részesülő (PD) betegeknél értékeltük a bőr autofluoreszcencia (SAF) értékek és a klinikai paraméterek, valamint a terápia közötti kapcsolatot. Diabéteszes betegeknél azt vizsgáltuk, hogy a bőrben mérhető egyes glikációs végtermékek szintje és a SAF között van-e összefüggés.

2.3. Terápia hatása diabéteszes betegeknél a kardiális biomarkerekre, az immun fenotípusra, és az anyagcsere-státuszra

Három, a diabéteszes populációnál gyakran alkalmazott gyógyszer (doxazozin, a fluvasztatin és az allopurinol) esetében azt értékeltük, hogy ezek kifejtnek-e a fő hatás mellett kedvező hatást a betegek kardialis biomarkereire, immun fenotípusára, illetve anyagcsere státuszára.

3. Betegcsoportok és módszerek

3.1. Kardiális és gyulladásoz markerek szintjét befolyásoló tényezők

3.1.1. Kardiális és gyulladásoz markerek vizsgálata: a betegcsoportok

3.1.1.1. Hemodializált betegek

2005. június-október között keresztmetszeti felmérést végeztünk 68 stabil állapotú, legalább 3 hónapja hemodializált CKD5 stádiumú veseelégtelenségben szenvedő beteg bevonásával. Hemodialízis kezelésüket minimálisan heti 3x4 órában, poliszulfon kapillárisal, Fresenius 4008 készülékekkel végeztük. A megelőző 1 hónapban a betegek állapota stabil volt, dialízis-alapsúlya nem változott, akut koronária szindróma tünetei nem mutatkoztak. Kizárási kritériumnak tekintettük a II-fokúnál súlyosabb vicium, a krónikus pitvarfibrilláció, malignóma, súlyos malnutrició, előrehaladott májbetegség, manifeszt infekció, amputáció jelenlétét. A betegek legalább 3 hónapja változatlanul szedett gyógyszereit regisztráltuk.

A DM populációban (n=28) a diabétesz átlagosan 17 éve (1-28 év) állt fenn; a HbA1c középérték 6,6% (5,2-11,4%) volt; 1-es típusú diabéteszben 6, 2-es típusúban 22 beteg szenvedett. 6 beteg kapott orális antidiabetikumot és 15 beteg inzulint. A kardiális szövoédmény aránya 24/28, a perifériás érbetegsége 22/28, a kórelözményben szereplő cerebrovaszkuláris lézió előfordulása 6/28 volt, retinopátia 22/28 és neuropátia 23/28 esetben volt ismert.

A nonDM csoport (n=40) betegek között a veseelégtelenség oka 8-8 esetben volt nefroszklerózis és glomerulonefritisz, 5 beteg szenvedett policisztás vesebetegségben, 2 beteg kórtörténetében krónikus pielonefritisz szerepelt, 4 esetben obstruktív uropátia és fejlődési anomália okozta tubulointersticiális bántalom volt valószínűsíthető, 2 beteget korábban SLE miatt kezeltek, 1-1 esetben rapid progresszív glomerulonefritisz és posztpartum vesekéreg-nekrózis volt dokumentált. A primer vesebetegség 9 esetben már nem volt megadható, kétoldali zsugorvesét észleltünk a dialízis indításakor. A két csoport további klinikai adatait az **1.táblázat** összegzi.

1. táblázat A hemodializált (n=68) betegek nefrológiai paramétereit [átlag ± szórás, illetve medián (tartomány) formában megadva]

	diabéteszes (n=28)	nem diabéteszes (n=40)
életkor (év)	62 (35-78)	60 (35-79)
HD-ben eltöltött idő (hónap)	28 (3-75)	40 (4-170)
férfi/nő	14/14	23/17
Kt/V (dialízis dózis)	1,20 ± 0,2	1,40 ± 0,19
β2-mikroglobulin (mg/l)	25,9 ± 9,2	28 ± 7,8
Hgb (g/L)	111 ± 15	114 ± 12,7
EPO (x10³ E/hó)	25,9 ± 11,6	27,1 ± 11,8
Ca (mmol/l)	2,31 ± 0,14	2,36 ± 0,17
P (mmol/l)	1,66 ± 0,39	1,7 ± 0,52
iPTH (pg/ml)	116 (29 - 940)	161(34 - 970)
Se Albumin (g/l)	37,9 ± 2,1	37,6 ± 1,8
Base Excess HD előtt	-5,5 (-0,5 - -11,8)	-5,3 (0 - -9,3)
Szérum húgysav (μmol/l)	317,8 ± 62,2	291 ± 104,8
Triglicerid (mmol/l)	2,48 ± 1,9	2,1 ± 1,7
Összkoleszterin (mmol/l)	5,33 ± 1,59	5 ± 1,17

3.1.1.2. Diabetológiai gondozottak

Diabetológiai ambulancián gondozott 42 beteg (25 nő és 17 férfi) keresztmetszeti adatait elemeztük, átlagéletkoruk 61 (38-78) év, a T2DM ideje 9 (1-35) év volt. Szekretagóg szert 17 beteg, akarabózt-t 11 beteg, biguanidot 32 beteg, roziglitazon-t 1 beteg kapott. Bed time és hagyományos premix inzulin-készítményt 3 beteg használt, hagyományos ICT rezsím 11 betegben volt alkalmazott. Analóg ICT 6 betegnél folyt, analóg premix inzulint 3 beteg használt. Demográfiai és klinikai adataikat a **2. táblázat** tartalmazza.

2. táblázat Diabetológiai ambulancián gondozott (n=42) T2DM betegek klinikai adatai

Paraméterek	középérték és tartomány
Életkor (év)	61 (38-78)
T2DM fennállásának ideje (év)	9 (1-35)
HbA1C (%)	8,15 (5,2-12,3)
BMI (kg/m²)	29,7 (23-45)
Összkoleszterin (mmol/L)	4,67 (2,62-8,29)
HDL (mmol/L)	1,24 (0,75-1,66)
LDL (mmol/L)	3,23 (1,4-5,89)
Triglicerid (mmol/L)	1,84 (0,74-8,18)
Szérum húgysav (umol/L)	294,9 (124,5-505,3)
Szérum kálium (mmol/L)	4,41 (3,2-5,4)
Szérum kreatinin (umol/L)	78 (45-206)
Albuminúria (mg/nap)	23,6 (3-1125)
CRP (mg/L)	2,77 (0,23-20,7)

A HbA1C értéke a vizsgált csoportban 8,15 (5,2-12,3) %-nak adódott, a BMI 29,7 (23-45) kg/m² volt körükben. ACEi-t 30 beteg, ARB-t 7 beteg szedett, béta-blokkolót 23, alfa-blokkolót 9 beteg kapott. ASA-származékot 27, sztatint 29 betegnél alkalmaztunk, tiazid-készítményt 15 beteg, spironolaktont 2 beteg szedett. Kardiális szövödmény (kórelőzményben szereplő AMI, eszközös vizsgálatokkal igazolt ISZB, vagy dilatatív kardiomiopátia) 28 betegnél, perifériás alsóvégtagi arterioszklerózis 5 betegnél, cerebrovaszkuláris betegség 11 betegnél volt dokumentált. Retinopátiája 11 betegnek volt, 29 beteg esetében anamnesztikusan neuropátia, 11 betegnél nefropátia szerepelt.

3.1.2. Vizsgálati módszerek a kardiális és gyulladásoz markerek vizsgálatában

3.1.2.1. Klinikai adatok felvétele

Regisztráltuk a betegek életkorát, nemét, hemodialízisben eltöltött idejét, a diabétesz típusát és időtartamát, a dialízis dózisát (3 Kt/V eredmény átlaga), β_2 -mikroglobulin szintjét, hemoglobin értékét (3 hónap átlaga), jellemző havi eritropoetin dózisát,

kalcium és foszfor értékeit (3hónap átlaga), legutóbbi iPTH értékét, szérumban albumin és húgysav szintjét (3 hónap átlaga), a legutolsó rutin során hemodialízis előtti acidózist jellemző BE-értékét, valamint az összkoleszterin és triglicerid utolsó eredményét. A DM populációban az adott betegre jellemző HbA1C-t az előző 1 év alatti értékek átlagaként számítottuk ki, hogy kiküszöböljük a vércukor-szintekkel nem összefüggő variabilitást.

3.1.2.2. Laboratóriumi mérések

A vérvétel a betegek középheti rutin laborvizsgálatával egyidőben levéve, majd további két alkalommal 1-1 hét múlva a hemodialízis előtt megismételve történt (a minták átlagát vettük alapul a további elemzéskor). A centrifugálás után nyert 5ml szérumban -20C-on tároltuk és 10 napon belül lementük. A kardiális és gyulladásos biomarkerek szintjének meghatározásához használt tesztek, ezek gyártóit, a referenciatartományt és az érzékenységet a **3. táblázat** mutatja. A vérképet és a rutin laboratóriumi vizsgálatokat az akkor általánosan forgalomban levő kitek segítségével Hitachi 912 klinikai automatán végeztük, a glikált hemoglobint a Roche Tina-quant® II assay (Roche Diagnostics Kft.) módszerrel mértük. A szérumban MCP-1 mérést hasonlóan a betegek rutin szerinti gondozása kapcsán levett vérmintáinak maradékából, írásbeli beleegyező nyilatkozat aláírását követően végeztük.

3. táblázat Az alkalmazott laboratóriumi tesztek

Paraméter	Laboratórium	Kit megnevezése	referencia tartomány
NT proBNP	FMC Központi Laboratórium Miskolc	Roche N-terminal proBNP II STAT 03121640122 Elecsys 2010	5-35000 pg/ml
Troponin T	FMC Központi Laboratórium Miskolc	Roche Troponin T STAT CARDIAC T 12017423 Elecsys 2010	0,01-25 ng/ml
hsCRP	FMC Központi Laboratórium Miskolc	DIALAB CRP Uhs D04510	0,2-35 mg/L
IL-6	DEOEC ÁOK III. Belgyógyászati Klinika Immun-laboratórium	BD Human IL-6 OptEIA ELISA Beckton Dickinson rendszer	0-26,3 pg/ml
IL-10	DEOEC ÁOK III. Belgyógyászati Klinika Immun-laboratórium	BD Human IL-10 OptEIA ELISA Beckton Dickinson rendszer	0-18,7 pg/ml
MCP-1	FMC Központi Laboratórium Miskolc	Quantikine Human CCL2/MCP-1 Immunoassay (R&D System cat.numb.DCP00)	200-722 pg/ml
HbA1C	FMC Központi Laboratórium Miskolc	Roche Tina-quant® II assay INTEGRA Roche Diagnostics Kft.	3-15,7%

3.1.2.3. Bioimpedancia vizsgálat

A hidráltási állapotot bioimpedancia-vizsgálattal (BIA) mértük fel, InBody 3.0 Biospace multifrekvenciás segmentális 8-elektrodás készüléket alkalmaztunk a megadott technikai standardok alapján. A mérések álló helyzetben történtek, volumenmarkerként az extracelluláris folyadék és a teljes test víztartalom (ecv/twv) arányértéket használtuk. A teljes test zsírtartalmat (fat mass %), és a BMI-t egyidejűleg regisztráltuk. A betegek BIA vizsgálata 2 hét különbséggel a középheti dialízis előtt és utána 20 perccel történt, a további statisztikai feldolgozáshoz a mérések átlagát vettük alapul. Ezt követően 48 órás ABPM készült.

3.1.2.4. Echokardiográfiás vizsgálat

Az echokardiográfiás mérések a BIA vizsgálathoz viszonyítva 6 hónapon belül ALOKA 5505 (ALOKA GmbH. Co. Ltd.) szívultrahang-készülékkel, paraszternális hossz tengelyi lokalizációnak megfelelő 2 dimenziós módszerrel, az American Echocardiography Association követelményrendszere szerint kerültek regisztrálásra. A bal kamrai tömegindex számításához a Devereux-Reichek, ill. a nefrológiai irodalomban széles körben használt Gehan-George $\{BSA-m^2=0,0235 \times (\text{testsúly-kg})^{0,51456} \times (\text{testmagasság-cm})^{0,42246}\}$ képletet alkalmaztuk. ABPM végzésére ABPM04 Meditech és Cardiotens készülékeket használtunk, a vérnyomásértékeket a nem fisztulás karon, oszcillometriás módszerrel, nappal 30 perc, éjszaka 1 óra gyakorisággal, 48 órán át detektáltuk.

3.1.3. Statisztikai módszerek

A hemodializált populációban külön vizsgáltuk a diabéteszes és nem diabéteszes betegcsoportban mutatkozó összefüggéseket. Az alkalmazott módszereket a **4. táblázat** szemlélteti.

4. táblázat Az alkalmazott statisztikai módszerek

Marker	statisztikai módszer	
NT proBNP	multiregressziós ANOVA	függő változó: NTproBNP független változók: életkor, nem, dialízis idő, diabétesz ideje, kardiovaszkuláris szövődmények, gyógyszer-szedés, Kt/V, ecv/twv, hemoglobin, EPO dózis, CaXP, PTH, Albumin, húgysav, összkoleszterin, triglicerid, LVMI, ABPM, HbA1C eredmények, átlagos UF hemodialízisben
	lineáris regresszió	NTproBNP és ecv/twv
Troponin T	multiregressziós ANOVA	függő változó: Troponin T független változók: életkor, nem, dialízis idő, diabétesz ideje, kardiovaszkuláris szövődmények, gyógyszer-szedés, Kt/V, hemoglobin, EPO dózis, CaXP, PTH, Albumin, BMI, húgysav, összkoleszterin, triglicerid, HbA1C
	lineáris regresszió	hsCRP és átlagos EPO dózis (DM) hsCRP és összkoleszterin (DM) hs CRP és szérum fibrinogén (nonDM) hsCRP és HbA1C (DM) hsCRP és BMI (DM)
hsCRP	multiregressziós ANOVA	függő változó: hsCRP független változók: életkor, nem, dialízis idő, gyógyszer-szedés, Kt/V, hemoglobin, EPO dózis, CaXP, PTH, Albumin, húgysav, összkoleszterin, triglicerid, BMI, zsír%, szérum fibrinogén, szérum prealbumin, HbA1C
	Mann-Whitney DM és nonDM csoport	hsCRP, Kt/V, hemoglobin, EPO dózis, zsír%, BMI, szérum fibrinogén, szérum prealbumin
IL-6	multiregressziós ANOVA	függő változó: IL-6 független változók: életkor, nem, dialízis idő, gyógyszer-szedés, Kt/V, hemoglobin, EPO dózis, CaXP, PTH, Albumin, húgysav, összkoleszterin, triglicerid, BMI, zsír%, szérum fibrinogén, szérum prealbumin, HbA1C
	lineáris regresszió	IL-6 és szérum fibrinogén IL-6 és szérum prealbumin
IL-10	Mann-Whitney DM és nonDM csoport	IL-6, Kt/V, hemoglobin, EPO dózis, zsír%, BMI, szérum fibrinogén, szérum prealbumin
	multiregressziós ANOVA	függő változó: IL-10 független változók: életkor, nem, dialízis idő, gyógyszer-szedés, Kt/V, hemoglobin, EPO dózis, CaXP, PTH, Albumin, húgysav, összkoleszterin, triglicerid, BMI, zsír%, szérum fibrinogén, szérum prealbumin, HbA1C
MCP-1	lineáris regresszió	IL-10 és szérum fibrinogén IL-10 és szérum prealbumin
	Mann-Whitney DM és nonDM csoport	IL-10, Kt/V, hemoglobin, EPO dózis, zsír%, BMI, szérum fibrinogén, szérum prealbumin
MCP-1	multiregressziós ANOVA	függő változó: szérum MCP-1 független változók: életkor, T2DM fennállásának ideje, HbA1C, BMI, összkoleszterin, triglicerid, húgysav, albuminúria, CRP, diabéteszes szövődmények
	lineáris regresszió	szérum MCP-1 és albuminúria
	Mann-Whitney adott DM szövődménnyel rendelkező és attól mentes csoportok	szérum MCP-1

3.2. Glikációs markerek

3.2.1. Glikációs markerek vizsgálata : a betegcsoportok

3.2.1.1. A peritóneálisan dializált betegek

A 2010 márciustól májusig terjedő időszakban végzett keresztmetszeti vizsgálatba 198 beteget válogattunk be, akiket a magyar B.BRAUN Avitum Hálózat 10 centrumában reguláris PD-programban kezeltünk. A betegek egyik csoportja több éve kizárólag glukóz-alapú PD-oldattal volt dializálva, a másik csoportban egy korábbi jól ismert időpontban – gyors transzporter-karakter miatt - icodextrin-alapú kezelésre váltás történt. A 128 betegből álló “glukóz-csoportot” konvencionális, laktát-pufferolt, kizárólag glukóz-alapú oldatokból összetevődő kezelési előiratnak megfelelően dializáltuk Dianeal (Baxter Company Deerfield, IL) oldatokkal. Az “icodextrin-csoport” 70 páciensből állt, akiknél a hosszú benntartási időre Extraneal (Baxter Company Deerfield, IL) oldatot biztosítottunk, a váltás legalább 1 hónappal a mérés előtt megtörtént. A icodextrint ez a csoport átlagosan 13,5 hónapja kapta (interquartilis tartomány : 7-23 hónap).

A betegek nefrológiai kezelése egyebekben az érvényben lévő nemzeti irányelvnek (www.drdiag.hu/iranyelvek/nefrológia) megfelelően történt, mely lényegében megegyezik az aktuális ISPD-előirattal ([www.ispd.org/lang-en/treatment guidelines /guidelines](http://www.ispd.org/lang-en/treatment_guidelines/guidelines)).

A “glukóz-csoportban” 76 beteg kizárólag 1,36%-os oldatot kapott, 32 beteg legalább egyszer 2,27%-os oldattal cserélt naponkénti rendszerességgel, az “icodextrin-csoportban” ezen betegek száma 17 és 46 volt. A betegek közül 20 a glukóz-csoportban és 7 az icodextrin csoportban volt APD-n. Az előző 3 hónapban az 1,7 heti total Kt/V target értéket mindkét csoportban 90%-nak megfelelően érték el a csoportok. A 110 g/L-es hemoglobin célérték-elérés aránya 90% és 76% volt az előbb említett két csoportban.

Kizárási kritérium volt bármiféle malignoma a kórtörténetben, aktuálisan zajló bőrbetegség, icterus, 30 napnál nem régebbi PD-kezdet. A betegek klinikai jellemzőit az **5. táblázat** tartalmazza. Minden beteg a “glukóz” és az “icodextrin” csoportban standard gyógyszeres kezelést kapott, a renin-angiotenzin rendszert gátló szereket (76%, 73%), kalcium antagonistát (45%, 58%), aszpirint (47%, 37%), béta-blokkolót (65%,

68%), lipid-csökkentő szert (62%, 60%), és D3 vitamin analógot (46%, 45%) arányban használtak a betegek.

5. táblázat A peritoneálisan dializált betegek klinikai és laboratóriumi adatai a „glukóz” és az „icodextrin” csoportban (a folyamatos adatokat középérték és tartomány formában megadva) * p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 a csoportok közötti különbség

paraméter	“glukóz” csoport (n=128) középérték és IQR	“icodextrin” csoport (n=70) középérték és IQR	Mann-Whitney teszt eredménye P érték
életkor (év)	65 (57-74)	61 (52-69)*	0,02
férfiak aránya (%)	68 (53%)	40 (57%)	
diabétesz mellitus (%)	51 (40%)	42 (60%)	
body mass index kg/m ²	27,2 (24-31,5)	28,8 (25,5-35)	0,02
diabétesz fennállta a PD előtt (év) (betegszám a csoportban)	12 (6,5-15,8) (n= 46)	15 (10,2-20,8) (n=38)	0,01
peritoneális dialízis ideje (hónap)	16 (7-38)	22(12-42) icodextrin : 13,5 (7-23)	0,07
reziduális heti Kt/V	1,4 (0,9-1,6)	0,7 (0,2-1,1)	<0,0001
peritoneális ultrafiltráció (ml/nap)	300 (100-700)	825 (500-1200)***	<0,0001
D/P	0,6 (0,5-0,7)	0,7 (0,6-0,8)***	<0,0001
D/Do	0,44 (0,38-0,51)	0,40 (0,32-0,45)***	<0,0001
teljes kumulatív intraperitoneális glukóz expozíció (kg) a PD kezdetétől fogva	52 (19,5-124)	68,4 (33,1-152,6)	0,05
aktuális intraperitoneális napi glukóz expozíció a vizsgálat idején (g/nap)	108(81,6-145,2)	108,8 (85,0-146,4)	0,97
HbA1C (%)	7,3 (6,2-8,3)	7,2 (6,2-8,1)	0,48
kardiovaszkuláris betegség a kórelőzményben (%)	77 (60%)	45 (64%)	
aktuális vagy előző dohányzás (%)	42 (33%)	26 (37%)	

3.2.1.2. Diabéteszes adolescens betegek

A bőr AGE-akkumulációját 16 serdülőkorú T1DM betegben vizsgáltuk, valamennyien a Semmelweis Egyetem I Gyermekgyógyászati Klinikájának diabetológiai ambulanciáján

álltak gondozás alatt, kezelésük az érvényben lévő nemzeti terápiás előírások szerint történt. Részletes adataik az **6. táblázatban** találhatóak. A mérés időpontjában már legalább 4 hete valamennyien stabil állapotúak voltak. Kizárási kritériumnak tekintettünk minden súlyos komorbiditást és bőrbetegséget.

6. táblázat Az adolescens T1DM betegek (n= 16) klinikai adatai

Paraméter	N=16 ; átlag és szórás
életkor (év)	17 ± 3
fiú/leány	8/8
a diabétesz időtartama (év)	9,7 ± 5,3
hemoglobin A1C szintek (%)	7,8 ± 1,8
BMI (kg/m ²)	20,38 ± 3,38
szérum összkoleszterin (mmol/L)	3,94 ± 0,57
triglicerid szint (mmol/L)	0,93 ± 0,43
HDL-koleszterin (mmol/L)	2,05±0,41
szérum kreatinin (µmol/L)	88,9 ± 11,0
szérum húgysav (µmol/L)	207 ± 52
szisztolés vérnyomás (teljes nap; Hgmm)	113 ± 9
diasztolés vérnyomás (teljes nap; Hgmm)	63,8 ± 6,5
vizelet albumin exkréció (mg/nap)	9 (5-291)*
bőr autofluoreszcencia (arbitrary unit)	1,33 ± 0,22

* középérték és tartomány

3.2.2. Vizsgálati módszerek a glikációs markerek vizsgálatában

3.2.2.1. Klinikai adatok felvétele

A vizsgált peritoneálisan dializált két betegcsoport adatait a dialízis központok Nephro-7 rendszerben rögzített adatbázisának áttekintésével, a kiegészítő információkat a PD-team-ek által kitöltött kérdőívek összegyűjtésével nyertük. Rögzítettük a betegek életkorát, nemét, diabétesz státuszát, a PD-ben korábban eltöltött időt, konvencionális nefrológiai gondozási adataikat és rutin szerinti laboratóriumi paramétereiket, az icodextrin használatot, a HbA1C-t, a BMI-t, a már ismert kardiovaszkuláris betegségeket, a dohányzási anamnézist. A kumulatív glukóz-expozíciót az előzetes

orvosi és oldatrendelési dokumentáció alapján számítottuk ki összeadva a naponkénti intraperitoneális terhelést. Regisztráltuk a korábban már ismert kardiovaszkuláris betegségeket és a páciensek által jelzett dohányzási szokásokat.

A diabetológiai gondozás alatt álló T1DM serdülők adatait a kórtörténetet tartalmazó klinikai orvosi dokumentációból szereztük.

3.2.2.2. Laboratóriumi mérések

A peritoneálisan dializált betegek rutin szerinti laboratóriumi vizsgálatait a helyi kórház központi laboratóriumaiban végezték. Az adolescens betegek laboratóriumi adatai a SOTE Központi Laboratóriumában által megadott eredmények voltak.

3.2.2.3. Bőr autofluoreszcencia mérés

Az AGE Reader eszközzel (DiagnOptics, Groningen, The Netherlands) szobahőmérsékleten mértük az alkar régiójában a bőr autofluoreszcenciát. A SAF értéket elméleti egységben fejeztük ki, a módszer részleteit illetően a www.diagnoptisc.com elérhetőségre hivatkozunk. A bőrben felhalmozódó AGE-molekulákat 300-420 nm spektrumú, mérőkészülék által kibocsátott fényvel gerjesztettük, a kibocsátott fényt a 420-600 nm tartományban regisztráltuk, a két intenzitás hányadosából származtattuk a szöveti autofluoreszcencia értéket.

3.2.2.4. DESI-MS mérés

A páciensek ujjbegyét desztillált vízzel tisztítva egymás után 5 alkalommal történt mérés, a továbbiakban az eredmények átlagát vettük adatnak. A deszorpciós elektronáram ionizációs tömegspektrometria (DESI-MS) meghatározást módosított OmniSpray (Prosolia, Indianapolis) ion-forrással végeztük, melyet két spektrométerrel kapcsoltunk össze technikailag: TSQ Quantum triple quadrupole mass spectrometer (Thermo Fisher Scientific, San Jose, CA, USA) és LTQ Orbitrap Discovery Fourier transform mass spectrometer (Thermo Fisher Scientific GmbH, Bremen, Germany). Az elektronáram szögét 60 fokra állítottuk. Az etanol-víz 1:1 arányú elegyét 2 μ l/perc sebességgel permeteztük 9 bar belépőnyomású porlasztógázt alkalmazva. Az elektronáram kilépés és a bőr közti távolság 3mm volt. A tömegspektrometriás csúcsokat a pontos tömegük alapján azonosították, melyet 30000FWHM névleges tömeg feloldás és az MS/MS ionspektrum-hányados alapján határoztak meg [116].

3.2.3. Statisztikai módszerek

A klinikai paraméterek két peritoneálisan dializált csoport közötti összehasonlítását a Mann-Whitney féle U teszttel végeztük. Multivariációs regressziós analízissel értékeltük a SAF és az egyéb klinikai változók (a betegek életkora és neme, diabétesz jelenléte, icodextrin használat, BMI, előzetes kardiovaszkuláris betegségek jelenléte, a PD-ben eltöltött idő, a kumulatív peritoneális glukóz expozíció, reziduális diurézis, dohányzás) közötti összefüggést. A nem diabéteszes és icodextrint sem használó betegek (n=76) alcsoportjában a korrelációt a PD-idő, a glukóz-expozíció és a SAF között Spearman rank teszttel vizsgáltuk.

Az adolescens T1DM páciensek adatainak statisztikai elemzésekor a Pearson tesztet használtuk a SAF és az egyes DESI-MS adatok kapcsolatának vizsgálatokor. A SAF (mint függő változó) értékét befolyásoló faktorokat vizsgálva multivariációs analízist készítettünk, melyben a DESI-MS érték mellett a betegeink életkora, diabétesz-időtartama, HbA1C értéke, lipid státusza szerepelt.

3.3. A terápia hatása diabéteszes betegek kardiális biomarkereire, az immunfenotípusra és az anyagsere-státuszra

3.3.1. A fluvasztatin kardiális biomarkerekre gyakorolt hatásának vizsgálata

3.3.1.1. Betegek

Hemodialízis programban szereplő 65 diabéteszes beteg (1-es típusú diabéteszben 7 beteg, 2-es típusúban 58 beteg szenvedett) kardiális biomarkereinek szintjét elemeztük. Orális antidiabetikumot 32 beteg, inzulint 33 beteg kapott. Hemodialízis-kezelésüket minimálisan heti 3x4 órában, poliszulfon kapillárisal, Fresenius 4008 készülékekkel végeztük. A betegek 3 hónapja akut betegségtől mentesek voltak, változatlanul szedett gyógyszereiket regisztráltuk. A vizsgált 65 betegből 15 beteg részesült fluvasztatin-kezelésben, azonban összkoleszterin szintjük nem különbözött a sztatin-származékot nem szedő társaikétól. Egyéb gyógyszereik esetében nem volt lényeges eltérés. Az ismert kardiális szövődmények (AMI, ISZB) aránya 86%, a perifériás érbetegségé 63%, a kórelőzményben szereplő cerebrovaszkuláris lézió előfordulása 44% volt, retinopátia 67%, neuropátia 60%-ban volt dokumentált. A csoport további fontosabb klinikai adatait az **7. táblázat** összegzi. A BNP és cTnT mérése közvetlenül a középheti

dialízisek előtt vett vérmintából történt. A fluvasztatint a betegek napi 1x 40 mg vagy napi 1x 80 mg dózisban szedték, mellékhatás nem szerepelt kórtörténetükben.

7. táblázat. A fluvasztatinnal kezelt és nem kezelt betegek klinikai jellemzői. NT-proBNP : brain nátriuretikus faktor N-terminális darab; cTnT: kardiális troponin T; hsCRP: magas érzékenységű CRP

	fluvasztatint szedők n=50	nem fluvasztatint szedők n=15
életkor (év)	64 (33-87)	62 (46-79)
nők/férfiak	25 / 25	8/7
hemodialízisben eltelt idő (hónap)	42 (4-108)	29 (4-62)
diabétesz időtartama (év)	16,9 ± 8,9	18,7 ± 5,7
orális kezelés/inzulin kezelés	27 / 23	5 / 10
T1DM/T2DM beteg	6 / 44	1 / 14
Kt/V (dialízis dózis)	1,32 ± 0,19	1,25 ± 0,25
HbA1C (%)	6,4 (5,1-11,9)	7,1 (6,1-9)
NT-proBNP (pg/ml)	8789 (385-35000)	1993 (252-15111)
cTnT (ng/ml)	0,044 (0,01-0,27)	0,01 (0,01-0,084)
hsCRP (mg/l)	11,3 (0,21-57,9)	6,0 (1,24-55,8)
összkoleszterin (mmol/L)	5,2 ± 1,1	5,2 ± 1,7
hemoglobin/hematokrit (g/L és %)	112 ± 14/ 32,4 ± 4,4	113 ± 11/ 32,7 ± 3,6

3.3.1.2. Módszerek

A DM populációban az adott betegre jellemző HbA1C-t az előző 1 év alatti értékek átlagaként számítottuk ki. A vérképet és a rutin laboratóriumi vizsgálatokat az általánosan forgalomban levő kitek segítségével Hitachi 912 klinikai automatán végeztük, a laboratóriumi méréseket a **3. táblázatban** foglaltak szerint végeztük el.

3.3.1.3. Statisztikai elemzés

Hemodializált diabéteszes betegekben – külön a fluvasztatint szedő és nem szedő csoportban - többszörös regresszióval vizsgáltuk (**4. táblázat**) a vérből mérhető NT-proBNP és a cTnT kardiális biomarkerek szintjének összefüggéseit a kardiovaszkuláris rizikófaktorokkal. A két csoportban mérhető NT-proBNP és cTnT szinteket Mann-Whitney teszttel (**7.táblázat**) hasonlítottuk össze. A statisztikai elemzés során lineáris

regresszióval vizsgáltuk az NT-proBNP, a cTnT és az egyes paraméterek közötti kapcsolatot a fluvasztatint szedő csoportban.

3.3.2. A doxazozin kezelés immun fenotípusra gyakorolt hatása

3.3.2.1. Betegek

T2DM miatt diabetológiai ambulancián gondozott férfibetegeket (n=10) soroltunk be a vizsgálatba, akiket 2007 márciusa és májusa között követtünk. A beválogatás feltételnek tekintettük a perzisztálóan 30 mg/nap értéket meghaladó albuminúriát, a reggeli vérnyomás 130/85 Hgmm feletti értékét. Kizárási kritérium volt az ismert malignóma vagy allergia, és a krónikus infekció. Az első vizit során ABPM és laboratóriumi vizsgálat történt. A betegek a meglévő gyógyszereik mellé ezt követően este 4mg doxazozint kaptak (Cardura XL, Pfizer, New York, NY, USA), melyből az aktív hatóanyag kontrollált rátával, elhúzódóan szívódott fel. A 3 hónap múlva esedékes második vizit során ismét ABPM és laborok történtek. A betegek demográfiai adatait, a DM és hipertónia meglétének időtartamát, a BMI adatokat és a kezelésben alkalmazott addigi gyógyszereket a **8. táblázatban** tüntettük fel.

3.3.2.2. Módszerek

A vizsgálat kezdetén és végén a betegektől heparin-tartalmú csőbe (BD Vacutainer; Beckton Dickinson & Co., Plymouth, UK) 2,5 ml vért vettünk. A mintavétel után 6 órán belül a perifériás vér mononukleáris sejtjeit a teljes vértől szeparáltuk a Ficoll-Paque Plus gradiens rendszer alkalmazásával (GE Healthcare Bio-Sciences, Uppsala, Sweden), majd a T-sejt alcsoportok méréséig az így nyert mintákat -80C-on, maximum 1 hónapig tároltuk. A laboratóriumi konvencionális mérések kapcsán a kórházi laboratórium elvégezte a HbA1C, az összkoleszterin, HDL-koleszterin, triglicerid, LDL-koleszterin, mikroalbuminúria, hsCRP, és eGFR vizsgálatokat. A flow citometriás mérések a SOTE I. Gyermekgyógyászati Klinika Kutatólaboratóriumában történtek (BD Biosciences Pharmingen, San Diego, CA, USA és eBioscience, San Diego, CA, USA kitékkel; BD FACS Aria rendszerrel). A két vizit időpontjában elemeztük az intracelluláris FoxP3 szintet és a sejtfelszíni markerek közül a CD4, CD8, CD25 és CD 69 aktivitást flow citometriás módszerrel. A vizelet albumin meghatározáshoz a 24 órás gyűjtött vizeletből vett 200 ml-es mintát vizsgáltuk immunoassay módszerrel (Tina-quant albumin immunoturbidimetric assay, Roche Diagnostics, Basel, Switzerland).

8. táblázat A 3 hónapos doxazozin kezelés (4mg/nap esti kiegészítés) bevezetése előtti klinikai jellemzők és gyógyszeres kezelés (n=10 T2DM férfibeteg)

Gyógyszeres kezelés és klinikai adatok	
Életkor (év), középérték (tartomány)	53 (46 – 63)
A DM diagnózisának ideje a vizsgálat előtt (év), középérték (tartomány)	7,6 (2 – 13)
A magasvérnyomás diagnózisának ideje a vizsgálat kezdete előtt (év), középérték (tartomány)	10,7 (1 – 25)
Body mass index (kg/m ²), középérték (tartomány)	30,9 (25,5 – 41,9)
Diabetes-szövődmények (n)	
Mikroalbuminúria	10
Retinopátia (enyhe)	3
Perifériás neuropátia	3
Iszkémiás szívbetegség	6
Agyi iszkémiás esemény	3
Metformin (2 x 850 mg/nap / 3 x 850 mg/nap)	10 (4/6)
Akarbóz (3 x 50 mg/nap / 2 x 100 mg/nap)	4 (3/1)
ACE inhibitor (ramipril/lisinopril/fosinopri/enalapril)	8 (4/1/1/2)
ARB (irbesartan/telmisartan)	2 (1/1)
Konvencionális inzulin rezsim	2
Analóg inzulin rezsim	1
Kalcium csatorna blokkoló (amlodipin/felodipin)	5 (4/1)
Béta blokkoló (bisoprolol/carvedilol)	4 (3/1)
Acetilszalicilsav	6
Diuretikum; hydrochlorotiazid	3
Diuretikum; furosemid	1
Sztatin (simvasztatin/fluvasztatin)	2 (1/1)

3.3.2.3. Statisztikai elemzés

A betegek doxazozin kezelés előtti és utáni eredményeit, valamint laboratóriumi mintáit párosított non-parametrikus Wilcoxon teszttel hasonlítottuk össze, a $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak, melyhez az 'R' szoftvercsomagot ('R' Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <http://www.r-project.org>) használtuk.

3.3.3. Az allopurinol anyagcserére gyakorolt hatásának az elemzése

3.3.3.1. Betegek

A diabetológiai ambulancián 2008 szeptember és 2010 szeptember között megjelent betegek adatbázisát utólagosan elemezve azon T2DM betegeket válogattuk ki, akiknek a jelzett periódusban legalább két HbA1C és szérum húgysav szintje volt, és minimálisan 2 hónap telt el két egymás utáni vizitjük között. A betegeket három csoportba osztottuk: az 1. csoport betegei mindkét vizit időpontjában szedtek 100mg/nap allopurinolt (n= 21; életkor $62,5\pm 8,8$ év, közülük 16 beteg kapott inzulint, ebből 10 páciens szedett metformint, és 5 beteg kizárólag orális antidiabetikumot kapott); a 2. csoport betegeinek az első vizitnél kezdtünk allopurinolt adni 100mg/nap dózisban (n= 28; életkor $63,5\pm 9$ év, közülük 24 beteg kapott inzulint, ebből 13 páciens szedett metformint, 4 beteg kizárólag orális antidiabetikumot kapott); a 3.csoport betegei pedig nem szedtek allopurinolt (n= 83; életkor $58,7\pm 10,6$ év, közülük 54 páciens kapott inzulint, ebből 37 beteg szedett metformint, 29 beteg kizárólag orális antidiabetikumot kapott).

3.3.3.2. Módszerek

A betegek két vizitje között átlagosan 175-196 nap telt el, a T2DM diagnózisa (átlag és SD) $6,9\pm 3,7$ évvel korábban került megállapításra. Regisztráltuk a betegek laboratóriumi paramétereit (HbA1C, szérum húgysav, lipid-szintek, nefrológiai paraméterek, rutin metabolikus panel), vérnyomását, és az aktuálisan alkalmazott kezelését (beleértve az orális antidiabetikumokat, az inzulinkezelést, és más egyidejű gyógyszerszedést). Az allopurinol kezelést az aktuális guideline-nak megfelelően [117] akkor indítottuk el, ha nők esetében a szérum húgysav elérte a 360 $\mu\text{mol/L}$ -t, férfiak esetében a 380 $\mu\text{mol/L}$ -t.

3.3.3.3. Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzéskor azt vizsgáltuk, hogy az allopurinol kezelésnek van-e hatása a metabolikus státuszra. Mindhárom csoporton belül az első és a második vizit szérum húgysav és HbA1C változásait hasonlítottuk össze a párosított Wilcoxon teszt segítségével. Többszörös regressziós analízissel vizsgáltuk az allopurinol hatását a HbA1C szintekre a teljes betegcsoportban. A normál eloszlást mutató paramétereket átlag és szórás, a nem normál eloszlást mutatókat középérték és tartomány formában adtuk meg.

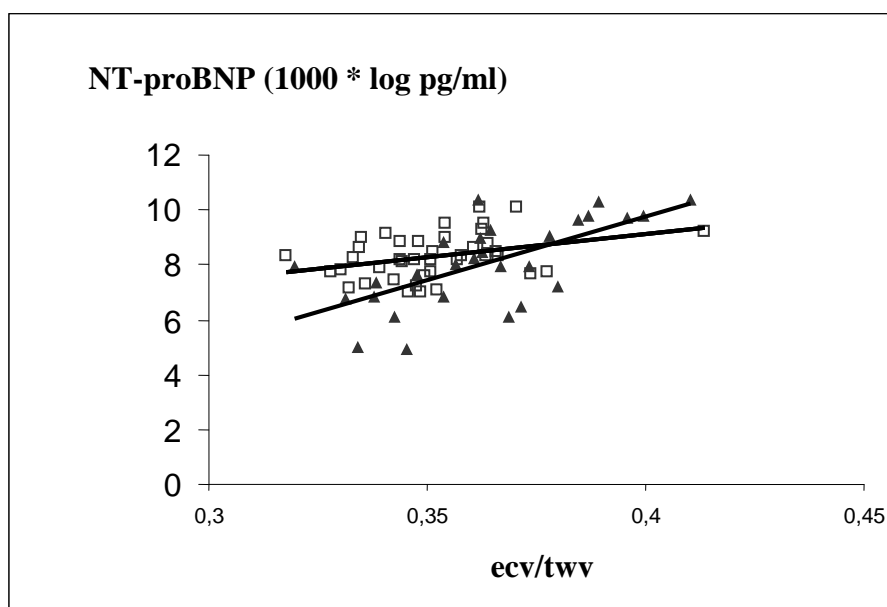
4 Eredmények

4.1. Kardiális és gyulladási markerek szintjének vizsgálata

4.1.1 Kardiális biomarkerek vizsgálatával kapott eredmények

4.1.1.1. Az NT-proBNP szintjét befolyásoló tényezők hemodializált betegekben

Az NT-proBNP mind a diabéteszes, mind a nem diabéteszes csoportban összefüggött (4. ábra) az ecv/twv aránnyal, a diabéteszes betegcsoportban az összefüggés erősebb volt. Nem volt kapcsolat az NT-proBNP és a balkamrai tömegindex, az ABPM-mel mérhető szisztolés és diasztolés vérnyomás-átlag, ill. a pulzusnyomás között. Az 1 hónapra visszamenően számított ultrafiltrációs átlagok nem társultak magasabb NT-proBNP értékkel. Diabéteszes betegekben a hiperhidráció mértékének fokozódásával kifejezettebben emelkedik az NT-proBNP (28 diabéteszes beteg: $r = 0,66$, $p = 0,001$; 40 nem diabéteszes beteg: $r = 0,35$, $p = 0,034$)



4. ábra Az NTpro-BNP szintek összefüggése a volumen többletet jellemző ecv/twv diabéteszes (\blacktriangle) és nem diabéteszes (\square) beteg-populációkban; (ecv/twv : extracelluláris víztérfogat/teljes test víztérfogat BIA-módszerrel mérve)

Nem találtunk szignifikáns kapcsolatot az NT-proBNP és az egyes extrakardiális diabéteszes szövödmények (perifériás érbetegség, retinopátia, és neuropátia), valamint az aspirin-szedés, pentoxifillin, D3-analóg, kalcium-karbonát alkalmazásával. Nem mutatkozott kapcsolat a vizsgált változókkal sem a diabéteszes betegekben, sem a nem-

diabéteszesekben, az NT-proBNP ebben a betegcsoportban a HbA1c szintektől is függetlennek bizonyult. Az NT-proBNP és a nem, életkor, dialízisben eltöltött idő, a diabétesz időtartama közötti összefüggéseket jellemző adatokat a **9. táblázatban** tüntettük fel.

9. táblázat A kardiális biomarkerek és a nem, életkor, dialízisben eltöltött idő, a diabétesz időtartama közötti összefüggéseket jellemző multiregressziós analízis adatok hemodializált betegekben. (*NT-proBNP: N-terminális pro-brain nátriuretikus peptid, cTnT: kardiális troponin-T; hsCRP: magas érzékenységű C-reaktív protein*)

	p	béta
NT-proBNP		
Nem	0,51	0,08
Kor	0,76	-0,04
dialízis ideje	0,29	0,14
diabétesz ideje	0,16	-0,19
cTnT		
Nem	0,95	0,007
kor	0,88	0,022
dialízis ideje	0,65	-0,06
diabétesz ideje	0,07	-0,26
hsCRP		
Nem	0,93	-0,011
Kor	0,45	0,11
dialízis ideje	0,1	0,23
diabétesz ideje	0,06	-0,26

4.1.1.2. A cTnT szintjét befolyásoló tényezők hemodializált betegekben

Nem találtunk szignifikáns kapcsolatot a cTnT kardiális biomarker és az egyes extrakardiális diabéteszes szövődmények (perifériás érbetegség, retinopátia, és neuropátia), valamint az aszpirin-szedés, a pentoxifillin, D3-analóg, kalcium-karbonát szedésével. Nem mutatkozott kapcsolat a vizsgált változókkal sem a diabéteszes betegekben, sem a nem-diabéteszesekben, a cTnT ebben a betegcsoportban a HbA1c szintektől is függetlennek bizonyult. A cTnT kardiális biomarker és a nem, életkor,

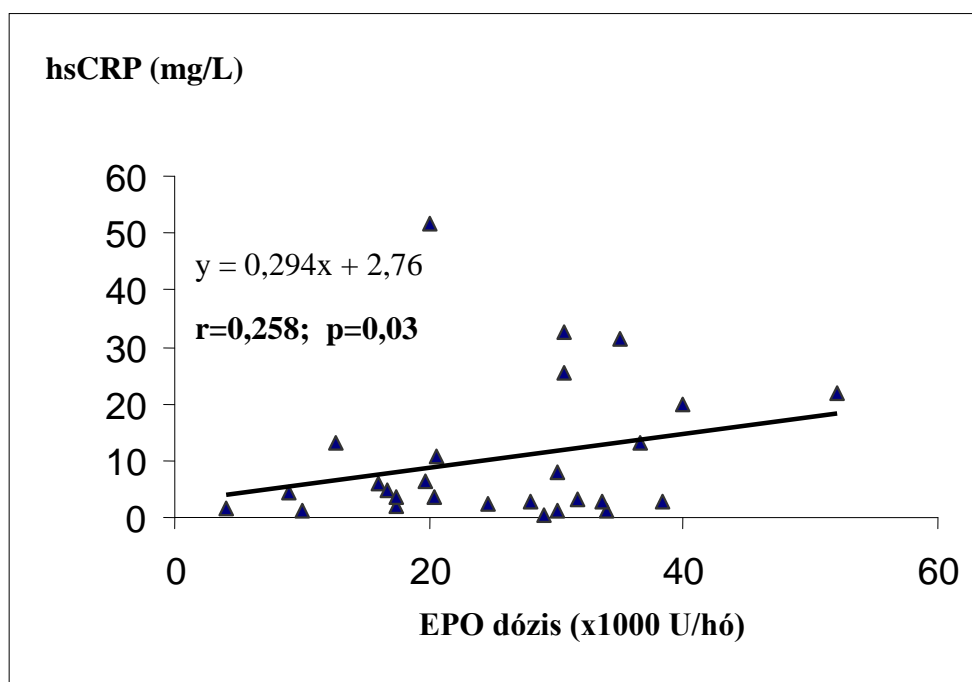
dialízisben eltöltött idő, a diabétesz időtartama közötti összefüggéseket jellemző adatokat a **9. táblázatban** tüntettük fel.

4.1.2. Gyulladásos markerek szintjének vizsgálata

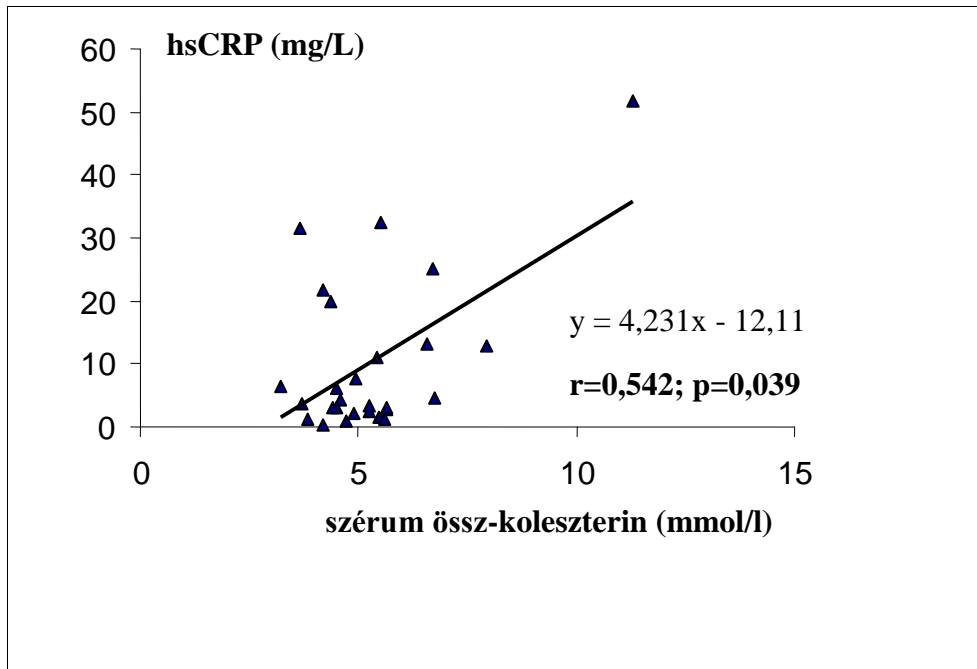
4.1.2.1. A hsCRP szintek kapcsolata egyéb kardiovaszkuláris markerekkel hemodializált betegekben

A diabéteszes csoportban az átlagos EPO-dózis ($p = 0,03$) és az összkoleszterin ($p=0,039$) mutatott szoros kapcsolatot a hsCRP-vel (**5. ábra, 6. ábra**). Ismert, hogy a nagyobb EPO-igény ismerten a malnutríció-inflammáció komplex szindróma jelenlétével, nagyobb várható mortalitással társul. Ugyancsak régi megfigyelés, hogy az érfalban megjelenő oxidált-LDL inflammatórikus folyamatokat indukál, kulcsfunkciója van az arterioszklerózisban. A nem diabéteszes csoportban összefüggés ($p = 0,025$) volt a hsCRP és a szérum fibrinogén szintek (**7. ábra**) között, mindkét fehérje az akut fázis proteinek közé tartozik, a plakk-trombózist elősegítő vörösvértest adhézió és aggregáció folyamataiban szerepelhetnek.

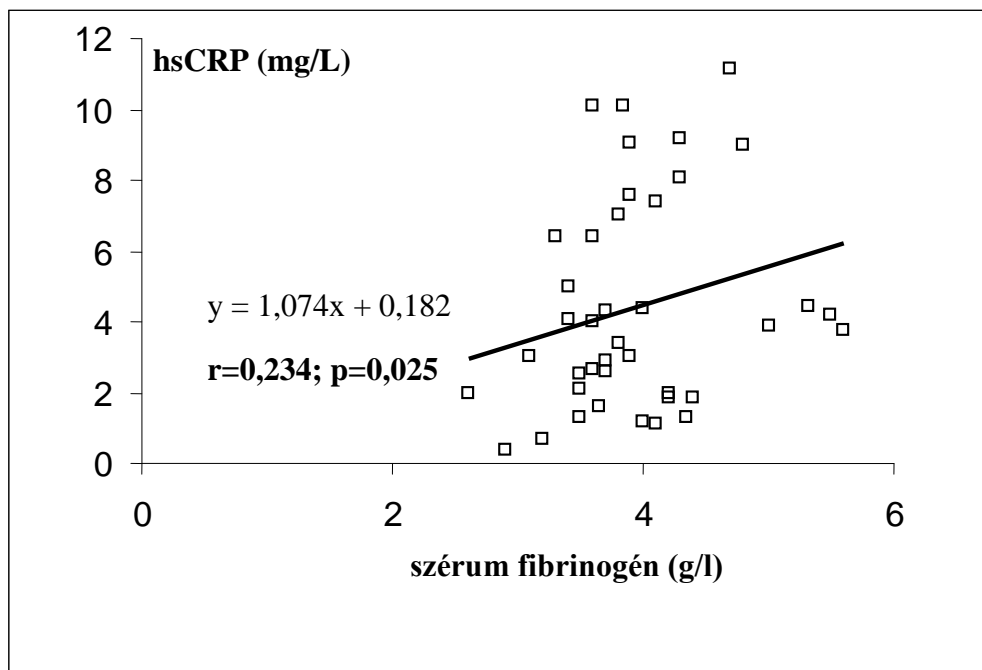
A hsCRP szintek és a HbA1c között nem volt kapcsolat a diabéteszes betegcsoportban (HbA1c és hsCRP $p=0,462$, beta: 0,126), az adatokat a **8. ábrán** vázoltuk, nem mutatkozott szignifikáns összefüggés.



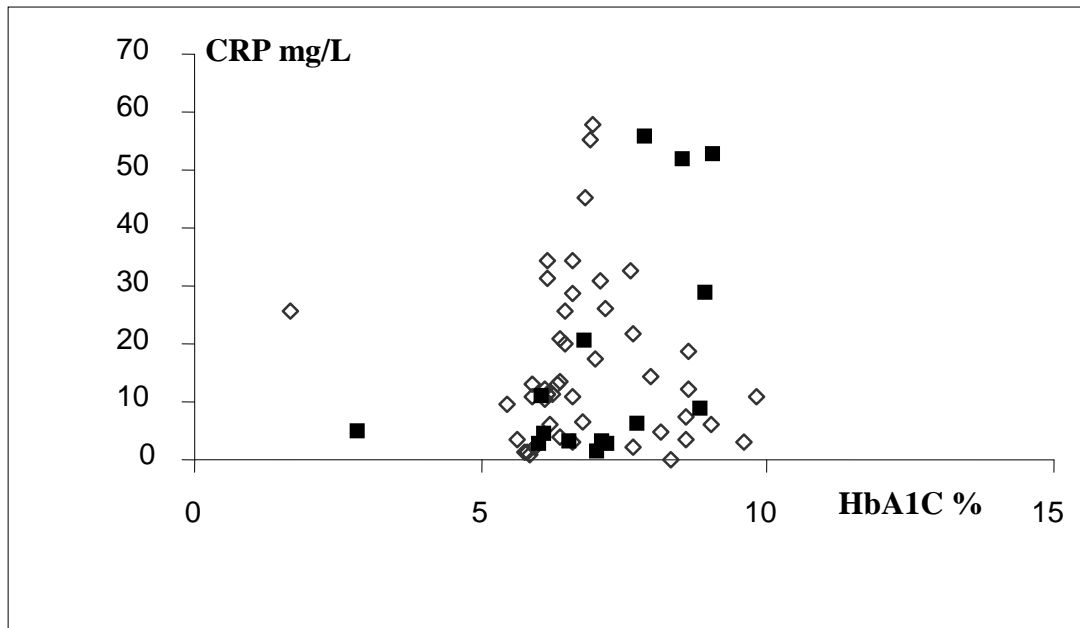
5. ábra A diabéteszes csoportban ($n=28$) a hsCRP és az átlagos EPO-dózis szignifikánsan összefüggött.



6. ábra A diabéteszes csoportban (n=28) szignifikáns összefüggést kaptunk a hsCRP és az összkoleszterin között.



7. ábra Nem diabéteszes (n=40) betegeknél szignifikáns az összefüggés a hsCRP és a szérum fibrinogén szintek között.



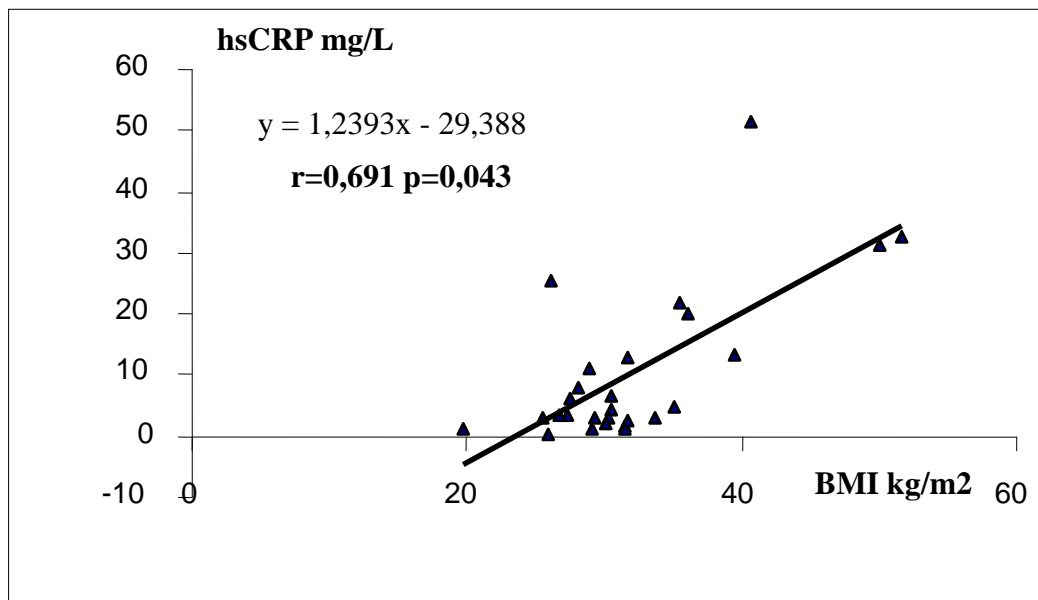
8. ábra A CRP szintje a HbA1C függvényében fluvasztatint szedő (■) (n=15) és nem szedő (◇) (n=50) hemodializált diabéteszes betegekben

10. táblázat A diabéteszes és nem-diabéteszes hemodializált betegcsoport adatai

	Diabéteszesek (n=28)	Nem-diabéteszesek (n=40)	p Mann-Whitney
Kt/V dialízis dózisa	1,20 ± 0,2	1,40 ± 0,19	ns
Hemoglobín (g/dl)	11,1 ± 1,5	11,4 ± 1,27	ns
Eritropoetín (x10 ³ U/hét)	25,9 ± 11,6	27,1 ± 11,8	ns
Testtömeg index BMI(kg/m ²)	30,42 (19,8-51,6)	26,36 (16,85-34,1)	<0,00001
Testtömeg zsír %	34,9 (13,2-57)	28,55 (9,27-40,8)	0,004
Szérum fibrinogén (g/l)	4,24 (3,29-10,7)	3,82 (2,6-5,6)	0,02
Szérum prealbumin (mg/dl)	34,55 (19,1-55,3)	38 (23,3-87)	0,054
IL-6 (pg/ml)	6,54 (0,1-27)	2,75 (0,1-20,9)	0,02
IL-10 (pg/ml)	6,5 (0,1-13)	4,5 (0,1-12)	0,003
hsCRP (mg/l)	4,34 (0,21-51,6)	3,81 (0,36-11,3)	0,14

A vizsgált diabéteszes betegcsoportban a testtömeg index ($p < 0,00001$) és a testzsír % ($p = 0,004$) nagyobb, mint a nem-diabéteszes hemodializált betegekben (**10. táblázat**).

Az inflammációra utaló hsCRP szint nem volt szignifikánsan magasabb a nem-diabéteszes hemodializált betegekkel összehasonlítva (hsCRP $p=0,14$). DM-CKD5 betegekben a hsCRP szint (**9. ábra**) összefüggött a BMI-vel ($p=0,043$; béta:0,74).



9. ábra A hsCRP és BMI összefüggése diabéteszes (\blacktriangle) hemodializált betegekben (n=28)

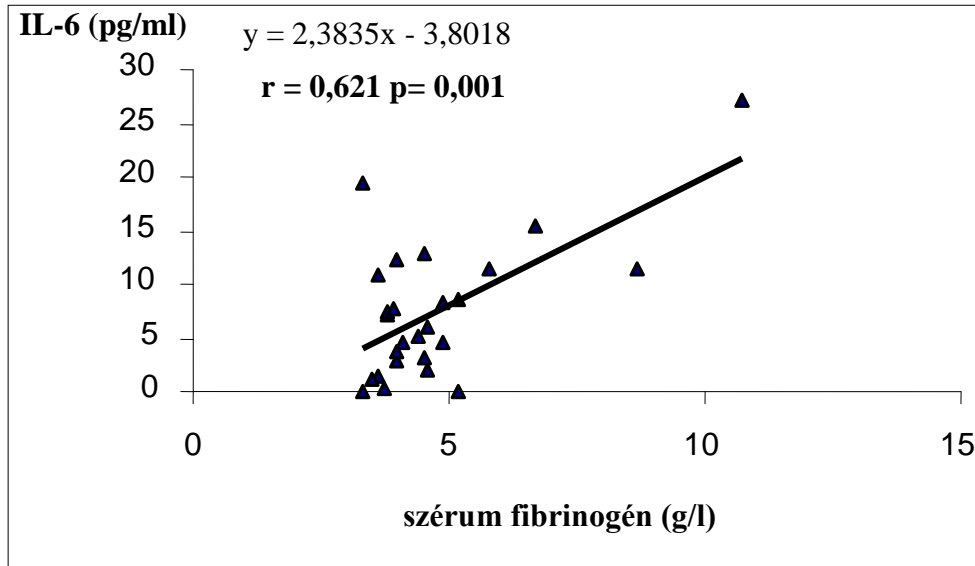
4.1.2.2. Az IL-6 szintek összefüggése egyéb kardiovaszkuláris markerekkel

Az inflammációra utaló IL-6 szintek a diabéteszes betegcsoportban magasabbak voltak (**10. táblázat**) a nem-diabéteszes hemodializált betegekkel összehasonlítva ($p=0,02$). A fibrinogén szintekben szignifikáns különbséget találtunk ($p=0,02$), a prealbumin szintek közti különbség pedig közel szignifikáns volt ($p=0,054$). Az inflammatórikus citokinek és az egyéb laboratóriumi paraméterek kapcsolatát (**11. táblázat**) többszörös regresszióval vizsgáltuk.

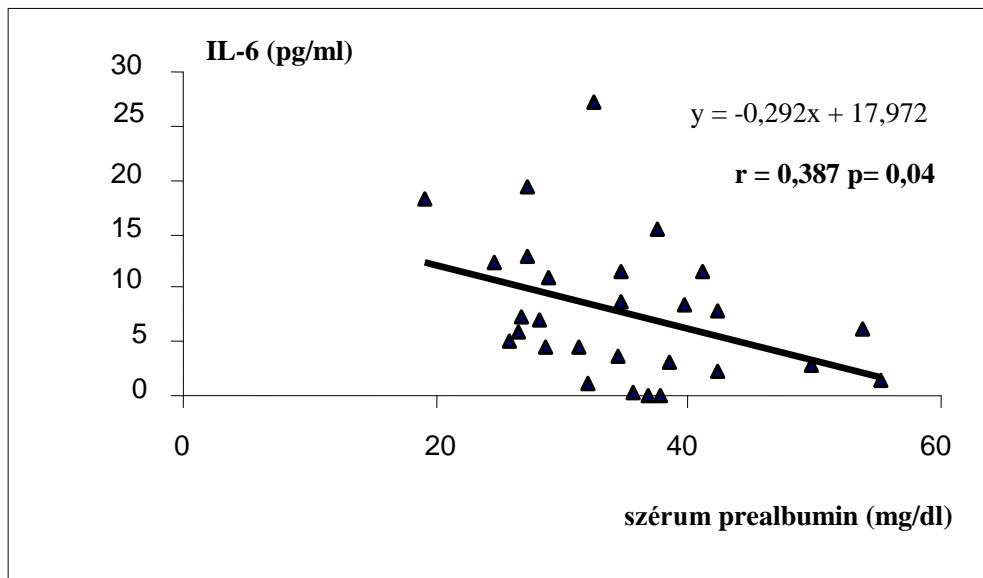
11. táblázat A hsCRP, IL-10 és IL-6 szinteket függetlenül befolyásoló tényezők diabéteszes végállapotú veseelégtelenségben szenvedő betegeknél.

Függő változó	Független változó	p	béta
hsCRP	BMI	0,043	0,74
IL-10	fibrinogén	0,002	0,533
	prealbumin	0,007	-0,451
IL-6	fibrinogén	0,007	0,638
	prealbumin	0,026	-0,359

A DM-CKD5-HD betegekben az IL-6 a szérumban fibrinogén szinttel ($p=0,007$; $\beta:0,638$) és a prealbumin szinttel ($p=0,026$; $\beta:-0,359$) mutatott szignifikáns összefüggést (10. ábra és 11. ábra), a kapcsolat nonDM-CKD5-HD betegekben nem volt szignifikáns. A magasabb IL-6 szint magasabb fibrinogén-szinttel járt, a prealbumin szérumban szintje viszont ezekben az esetekben alacsonyabbnak bizonyult.



10. ábra Az IL-6 és szérumban fibrinogén szint kapcsolata diabéteszes (▲) HD betegekben ($n=28$)

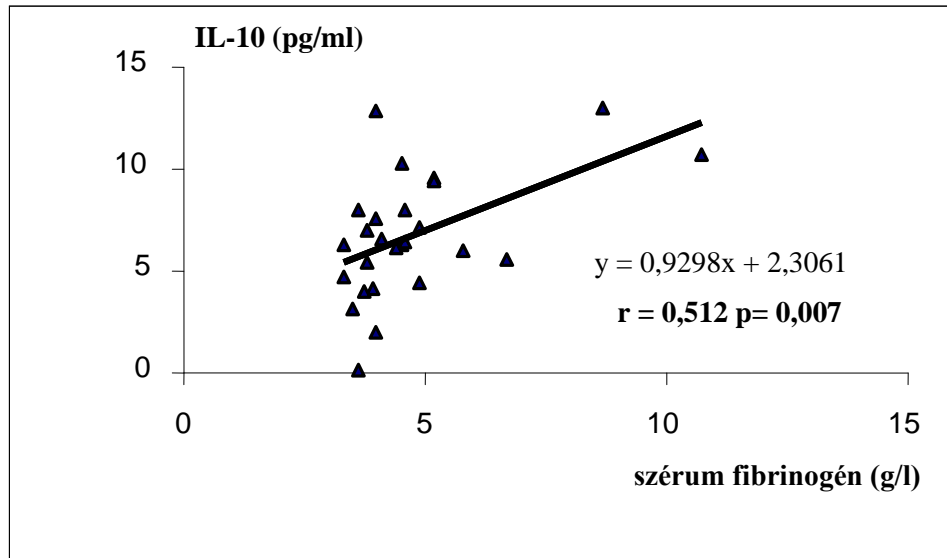


11. ábra Az IL-6 és szérumban prealbumin szintek összefüggése diabéteszes (▲) HD betegekben ($n=28$)

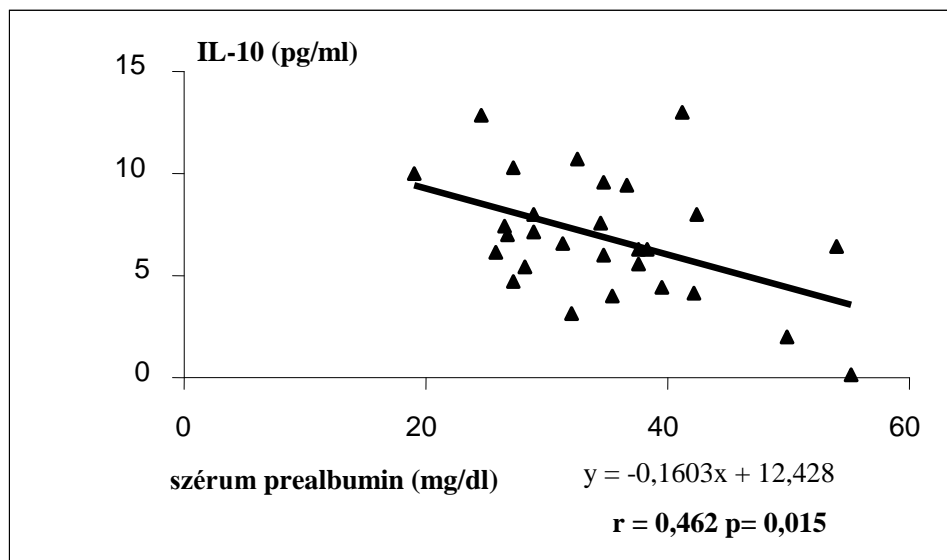
4.1.2.3. Az IL-10 kapcsolata egyéb kardiovaszkuláris markerekkel

Az inflammációra utaló IL-10 szintek a diabéteszes betegcsoportban magasabbak voltak (10. táblázat) a nem-diabéteszes hemodializált betegekkel összehasonlítva ($p=0,003$).

Az inflammatórikus citokinek és az egyéb laboratóriumi paraméterek kapcsolatát többszörös regresszióval (11. táblázat) vizsgáltuk.



12. ábra Az IL-10 és szérum fibrinogén szintek kapcsolata diabéteszes (▲) HD betegekben (n=28)

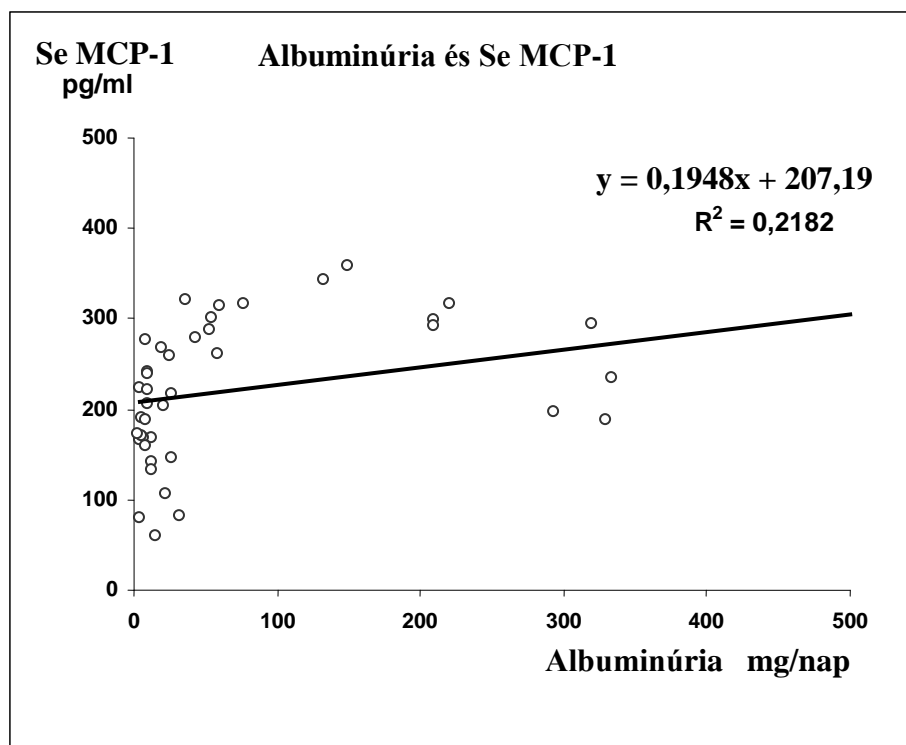


13. ábra Az IL-10 és szérum prealbumin kapcsolata diabéteszes (▲) HD betegekben (n=28)

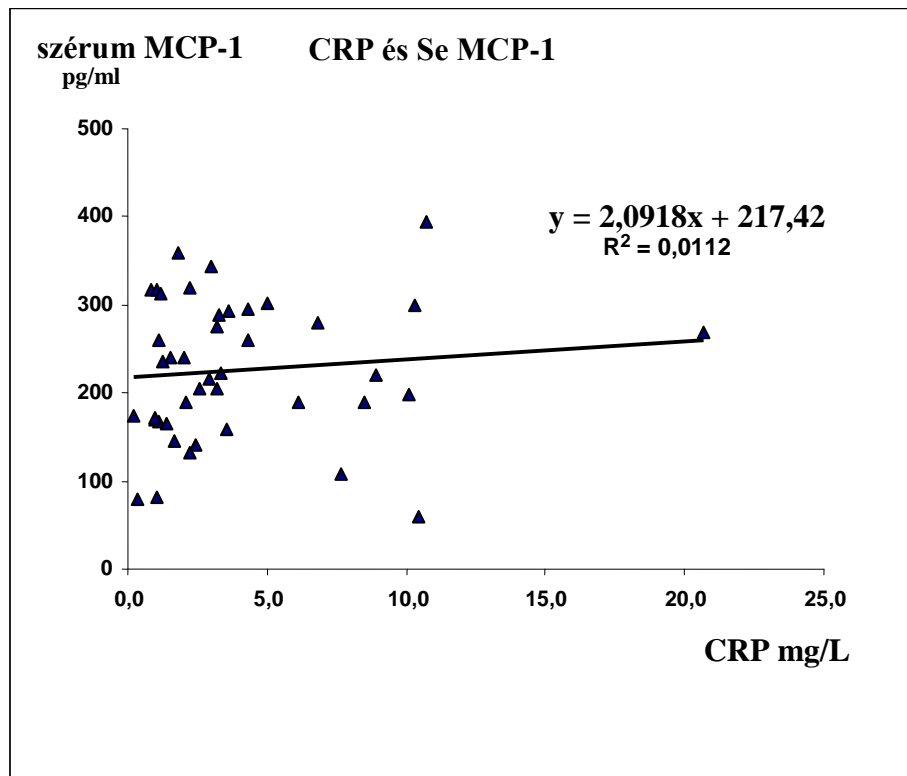
A DM-CKD5-HD betegekben az IL-10 összefüggött a szérumban a fibrinogén ($p=0,002$; béta:0,533) és prealbumin szintekkel ($p=0,007$; béta:-0,451), a non-DM csoportban ez a kapcsolat sem állt fenn (**12. ábra** és **13. ábra**). A magasabb IL-10 szint magasabb fibrinogén-szinttel járt, a prealbumin szérumban szintjei viszont ezekben az esetekben alacsonyabbnak bizonyultak.

4.1.2.4. Az MCP-1 szérumban szint és a diabéteszes szövődmények kapcsolata a diabéteszes nefropátia kezdeti stádiumában

A teljes betegcsoportban az albuminúria és az MCP szint között egyenes arányt találtunk (**14. ábra**); ez a kapcsolat a CRP, HbA1C, BMI, LDL, szérumban húgysav értékekre való korrekciót követően is fennmaradt ($p = 0,0231$). A CRP és a szérumban MCP-1 szintek között nem volt (**15. ábra**) összefüggés ($p=0,5042$). Az egyes diabéteszes szövődménnyel rendelkező és attól mentes betegcsoportok között egyetlen esetben sem találtunk szignifikáns különbséget.



14. ábra Az albuminúria és a szérumban MCP-1 szintek kapcsolata ($n=42$ beteg). A vizsgált betegpopulációban szignifikáns összefüggést találtunk a szérumban MCP-1 szint és az albuminúria mértéke között: $p= 0,0231$.



15. ábra A CRP és a szérum MCP-1 szintek kapcsolata (n=42 beteg). A vizsgált betegcsoportban nem találtunk szignifikáns összefüggést a szérum MCP-1 szint és a CRP között: $p=0,5042$.

4.2. Glikációs termékek szöveti szintjét befolyásoló faktorok

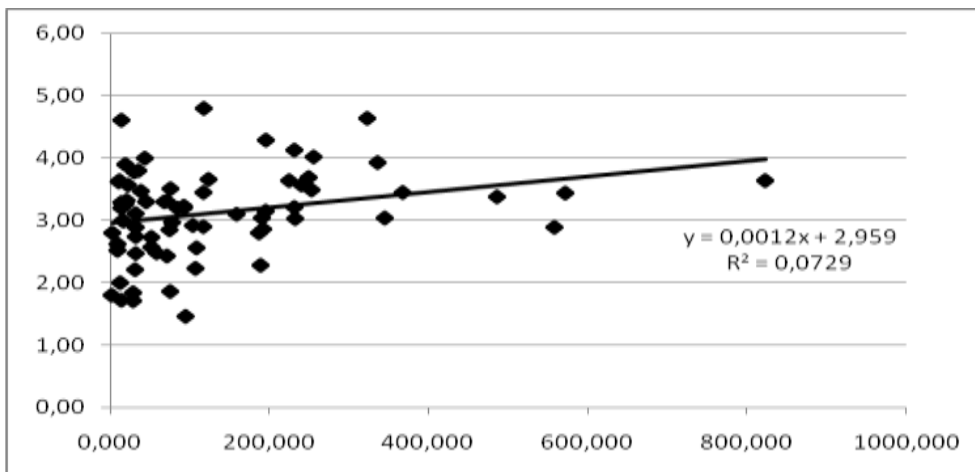
4.2.1. A SAF értékét befolyásoló faktorok peritóneálisan dializált betegekben

A két betegcsoportban – a várhatónak megfelelően - a gyors transzporter karakter (magasabb D/P és alacsonyabb D/D0 ráció) az “icodextrin” csoportban mutatkozott szignifikánsan nagyobb prevalenciájúnak, mivel korábban az ehhez a transzport karakterhez tartozó ultrafiltrációs elégtelenség volt az icodextrin rezsim bevezetésének indikációja (**5. táblázat**). Az icodextrint kapó betegek nagyobb peritóneális ultrafiltrációval, kevesebb reziduális diurezissel és reziduális clearance-szel ($p<0,001$) rendelkeztek. Nagyobb volt a diabétesz mellitusz előfordulási gyakorisága (60% v. 40%), és ez régebben állt fenn ($p=0,01$). A betegek fiatalabbak voltak ($p=0,02$), a PD-ben eltöltött idejük nem szignifikánsan ugyan, de hosszabb volt ($p=0,07$). Nagyobb volt a kumulatív intraperitóneális glukóz expozíció ($p=0,05$), magasabb volt a CRP ($p=0,03$), és alacsonyabb a szérum albumin ($p=0,09$), a szérum összkoleszterin és

triglicerid ($p=0,04$), és a szérum húgysav szint ($p=0,01$). A bőr autofluoreszcencia az icodextrin csoportban magasabbnak bizonyult ($p=0,02$). A multivariációs analízis során (**13. táblázat**) a SAF szignifikáns független prediktorának a beteg életkora ($p=0,15$; koefficiens $0,012$ [CI $0,002-0,02$]), a diabétesz jelenléte ($p=0,012$; koefficiens $0,296$ [CI $0,066-0,525$]), és az icodextrin kezelés ($p=0,005$; koefficiens $0,322$ [CI $0,099-0,546$]) voltak.

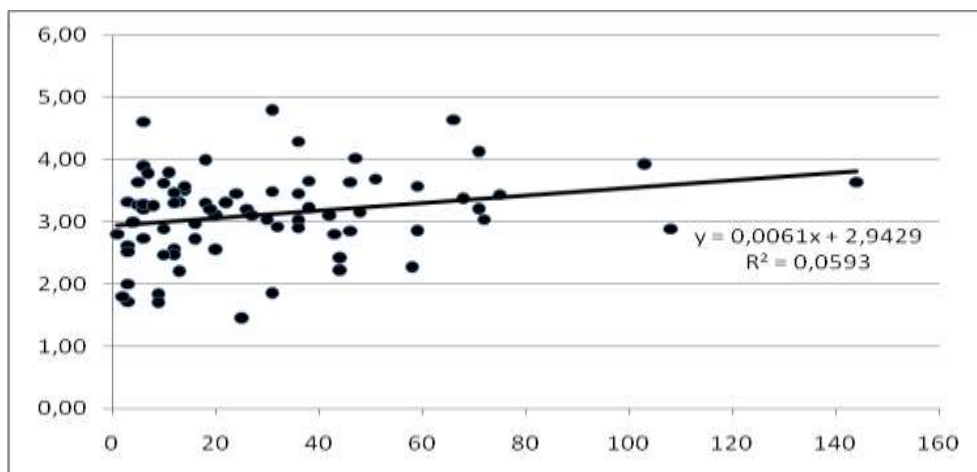
12. táblázat A SAF-t befolyásoló tényezők multiregressziós elemzése az egész betegpopulációban.

Paraméter	koefficiens [95% fiducia intervallum]	p érték
életkor	0,012 [0,002-0,020]	0,015
diabétesz jelenléte	0,296 [0,066-0,525]	0,012
icodextrin használat	0,322 [0,099-0,546]	0,005
nem	-0,182 [-0,423-0,059]	0,138
BMI	0,004 [-0,019-0,027]	0,741
kardiovaszkularis társbetegség	0,355 [-0,045-0,755]	0,081
PD indítástól eltelt idő	0,007 [-0,001-0,014]	0,091
glukóz expozíció	0,031 [0,000-0,063]	0,060
dohányzás	0,007 [-0,000-0,014]	0,065
reziduális diurezis	-0,001 [-0,002-0,000]	0,138



X-tengely : glukóz-expozíció (kg) Y- tengely: SAF (elméleti egység)

16. ábra Korreláció a SAF és az intraperitónális kumulatív glukóz expozíció között ($n=76$) nonparametrikus Spearman r teszt eredményei alapján $r= 0,2941$; 95% CI [0,06342-0,4949]; $p=0,011$.



X-tengely : a PD-ben töltött idő (hónap) Y- tengely: SAF (elméleti egység)

17. ábra Korreláció a SAF és PD-ben eltöltött idő között (n=76) nonparametrikus Spearman r teszt eredményei alapján $r = 0,2478$; 95% CI [0,01678-0,4536]; $p = 0,0309$.

A multiregressziós elemzésben a BMI, a nem, az előzetes kardiovaszkuláris betegségek, a PD indítása óta eltelt idő, a kumulatív glukóz expozíció, és a dohányzás nem volt független hatással a SAF-ra. A nem-diabéteszes, és icodextrinnel sem kezelt betegek (n=76) alcsoportjában a SAF érték ugyanakkor szignifikáns korrelációt mutatott ($p = 0,011$) a kumulatív intraperitoneális glukóz expozícióval és a PD-indítása óta eltelt idővel ($p = 0,031$) a Spearman rank teszt eredménye alapján (**16. ábra, 17. ábra**).

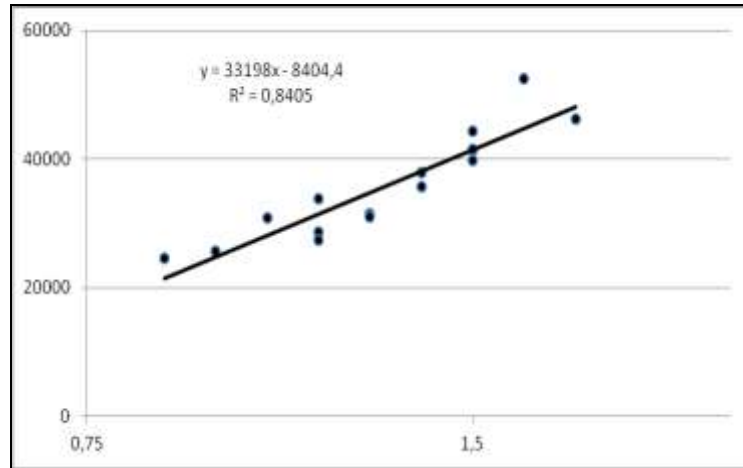
4.2.2. A SAF és DESI-MS mérés eredményeinek összehasonlítása diabéteszes adolescens betegekben

A bőr autofluoreszcencia és egyes AGE-molekulák (glukuronsav, 3-indoxil-szulfát, 3-hidroxi-butirát, fenol-szulfát, és pentoزيدin) bőrben mért szintjei között szignifikáns korrelációt ($p < 0,0001$) kaptunk (**13. táblázat**).

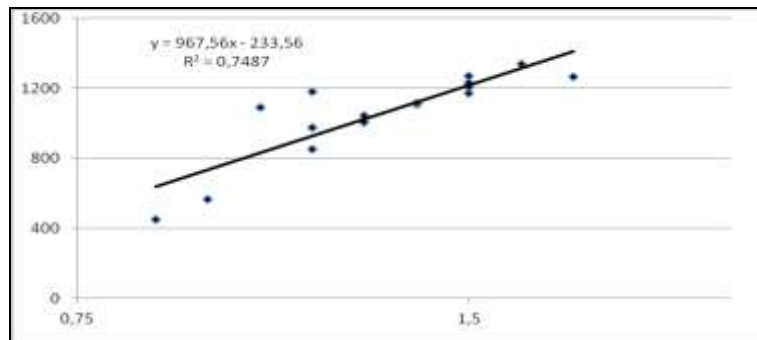
13. táblázat: A Pearson-korreláció eredményei a SAF és a DESI-MS között

	korrelációs coefficiens (r)	95% CI	p érték	DESI-MS érték (elméleti egység)
glukuronsav	0,91	0,77 – 0,97	$p < 0,0001$	35789,3±8012,15
3-indoxil-szulfát	0,86	0,64 – 0,95	$p < 0,0001$	1054,5±247,41
3-hidroxi-butirát	0,91	0,76 – 0,97	$p < 0,0001$	6181,12±1666,57
fenol-szulfát	0,87	0,67 – 0,95	$p < 0,0001$	541,87±166
pentoزيدin	0,90	0,74 – 0,96	$p < 0,0001$	1191,5±394,78

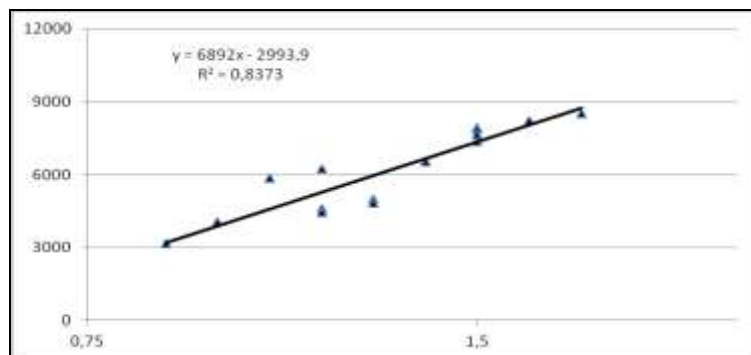
Az eredményeket a **18-22. ábra** mutatja be részletesen. Az öt AGE-komponens egyéenkénti összegzett DESI-MS értékeit és a SAF összefüggését a **22. ábra** szemlélteti.



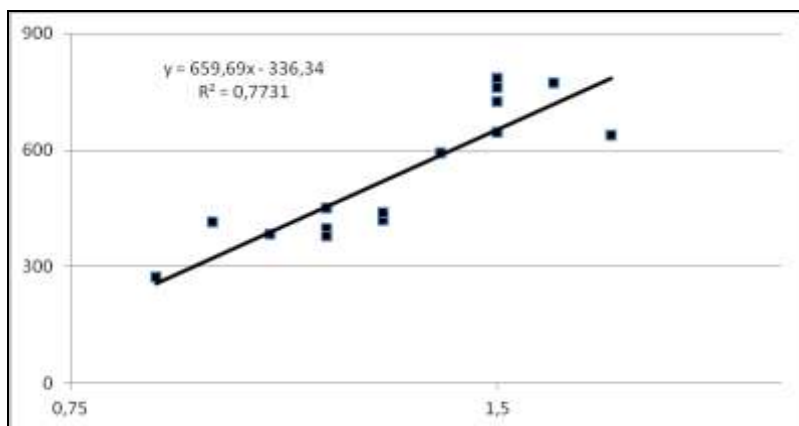
18. ábra A glukuronsav DESI-MS eredmények kapcsolata a SAF-val (n=16)



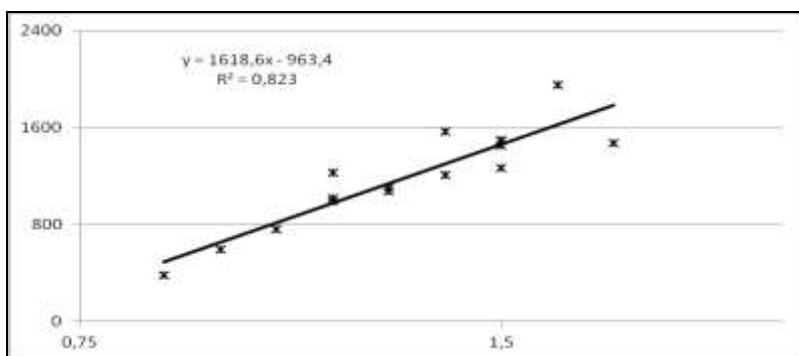
19. ábra A 3-indoxil-szulfát DESI-MS eredmények kapcsolata a SAF-val (n=16)



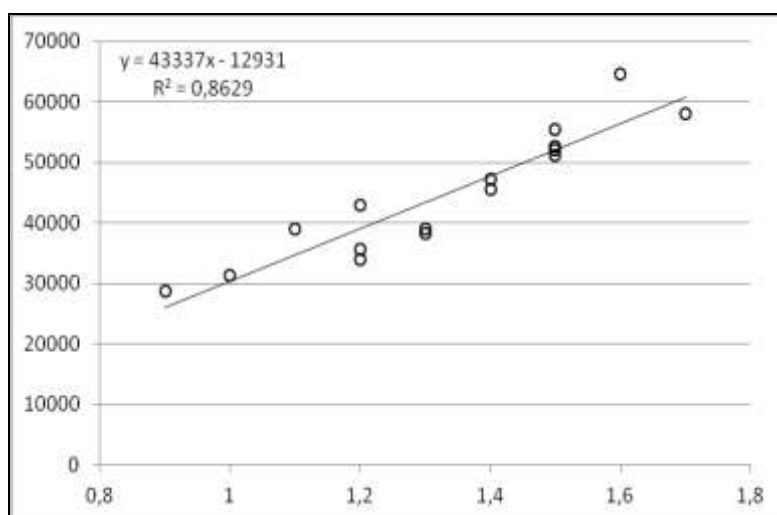
20. ábra A 3-hidroxi-butirát DESI-MS eredmények és a SAF kapcsolata (n=16)



21. ábra A fenol-szulfát DESI-MS eredmények és a SAF kapcsolata (n=16)



22. ábra A pentozidin DESI-MS eredmények és a SAF kapcsolata (n=16)

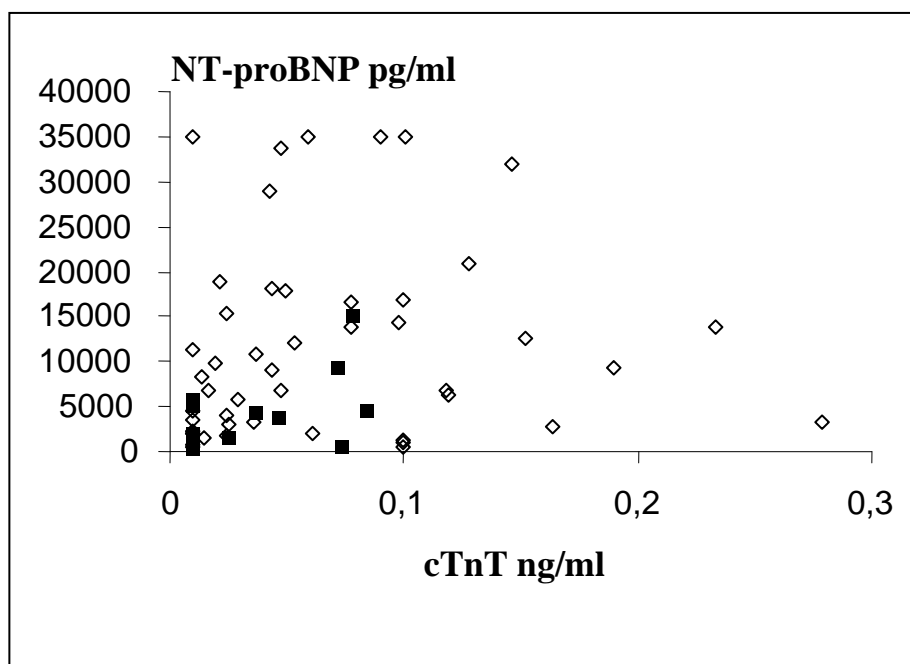


23. ábra Az 5 AGE-termék összegzett spektrometriás értéke korrelál a SAF-val (n=16)

4.3 A terápia hatása diabéteszes betegek kardiális biomarkereire, az immun fenotípusra és az anyagcsere-státuszra

4.3.1. A fluvasztatin kezelés hatása diabéteszes és nem diabéteszes hemodializált betegek kardiális biomarkereire

A sztatin-származékot szedő betegek körében az NT-proBNP ($p=0,0089$) és a cTnT ($p=0,026$) szintjei szignifikánsan alacsonyabbak voltak (**24. ábra**). Méréseink alapján nem találtunk összefüggést a két csoportban az átlagos HbA1C, és az NT-proBNP, valamint az átlagos HbA1C és a cTnT között. (HbA1C vs. proBNP $p=0,608$, béta: $-0,095$; HbA1C és cTnT $p=0,661$, béta: $-0,099$).



24. ábra NT-proBNP és cTnT szintjei fluvasztatint szedő (■) ($n=15$) és nem szedő (◇) ($n=50$) hemodializált diabéteszes betegeknél

4.3.2. A doxazozin hatása a T-limfocita alcsoportokra a diabéteszes nefropátia kezdeti stádiumában

A 3 hónapos doxazozin szedés hatását a **14. táblázatban** tüntettük fel. A 10 T2DM-ben szenvedő férfibeteg reggeli hipertóniája, HbA1C értéke, teljes és LDL-koleszterin szintje, mikroalbuminúriája szignifikáns módon csökkent a kiinduláshoz viszonyítva. Nem találtunk ugyanakkor szignifikáns változást a HDL-koleszterin, triglicerid, hsCRP, és eGFR szintekben. Az egyes T-sejt alcsoportokban markáns eltérések mutatkoztak ezzel párhuzamosan, statisztikailag szignifikáns mértékben növekedett a CD4+FoxP3+/CD4+ ($p=0,009$) és CD4+CD25^{high}/CD4+ ($p=0,001$) sejtarány és

statisztikailag szignifikánsan csökkentek a CD4⁺CD69⁺/CD4⁺ (p=0,003) és CD8⁺CD69⁺/CD8⁺ (p=0,022) sejtarányok.

14. táblázat A vérnyomás, a laboratóriumi adatok, a mikroalbuminúria, és a vizsgált T-limfocita alcsoportok prevalenciája a 10 T2DM férfibetegben a doxazosin kezelés (3 hónapig hozzáadott gyógyszerként 4mg naponta) előtt és után

Vérnyomás és laboratóriumi teszt eredmények	Vizit 1	Vizit 2	Statisztikai szignifikancia (p érték)
ABPM, átlagos szisztolés vérnyomás 08:00 és 21:00 óra között (Hgmm)	134 (111 – 192)	128 (100 – 157)	0,022
ABPM átlagos diasztolés vérnyomás 08:00 és 21:00 óra között (Hgmm)	82 (63 – 107)	74 (60 – 93)	0,013
ABPM átlagos szisztolés vérnyomás 04:00 és 07:00 óra között (Hgmm)	159 (138 – 206)	142 (131 – 190)	0,001
ABPM átlagos diasztolés vérnyomás 04:00 és 07:00 óra között (Hgmm)	97 (82 – 129)	80 (71 – 101)	0,002
Haemoglobin A _{1C} szint (%)	7,65 (5,2 – 9)	6,7 (4,9 – 8,9)	0,013
Összkoleszterin (mmol/l)	5,35 (3,6 – 7,57)	5,13 (4,11 – 6,39)	0,015
LDL koleszterin (mmol/l)	3,58 (2,45 – 5,63)	3,46 (2,3 – 4,42)	0,007
HDL koleszterin (mmol/l)	1,19 (0,87 – 1,59)	1,29 (0,69 – 1,57)	NS
Triglicerid (mmol/l)	2,6 (0,86 – 3,75)	1,91 (0,8 – 4,55)	NS
GFR ráta/Cockcroft (ml/min)	92 (43,5 – 114,6)	99,9 (68,2 – 131,7)	NS
Albuminúria (mg/nap)	141,5 (53 – 1125)	9,5 (3 – 548)	0,013
hsCRP (mg/l)	3,15 (1,02 – 10,7)	2,1 (1,1 – 17)	NS
T-sejt analízis			
CD4 ⁺ CD69 ⁺ /CD4 ⁺	2,32 (1,28 – 4,01)	0,61 (0,40 – 2,5)	0,003
CD8 ⁺ CD69 ⁺ /CD8 ⁺	2,91 (1,52 – 5,1)	1,49 (0,30 – 4,13)	0,022
Regulatórikus CD4 ⁺ sejtek			
CD4 ⁺ CD25 ^{high} /CD4 ⁺	4,58 (2,82 – 9,66)	8,21 (5,66 – 16,48)	0,001
CD4 ⁺ FoxP3 ⁺ /CD4 ⁺	1,92 (0,04 – 4,73)	4,59 (1,07 – 9,09)	0,009

4.3.3. Az allopurinol hatása 2-es típusú diabéteszes betegek HbA1C értékére

A szérumban a húgysav szint nem mutatott szignifikáns változást az 1. és a 3. csoportban, mialatt a 2. csoportban (az újonnan allopurinolt kezdő betegek esetében) csökkent. Az átlagos HbA1C szint szignifikánsan alacsonyabb volt a második vizit időpontjában az első vizithez képest az 1. és a 2. betegcsoportban (akik allopurinol kezelés alatt álltak), a 3. csoportban nem volt változás. A multiregressziós analízis eredménye alapján az allopurinol kezelés minden időpontban kifejezett összefüggést mutatott az alacsonyabb HbA1C értékkel ($p < 0,0001$).

15. táblázat A HbA1C és a szérumban a húgysav szint változásai a vizsgált betegpopulációban az allopurinol kezelés szerint csoportosítva. * $p < 0,05$

	1. csoport allopurinol kezelés mindkét vizitkor	2. csoport allopurinol kezdés az első vizitkor	3. csoport nincs allopurinol kezelés
Nem (nők/férfiak)	21 (9/12)	28 (16/12)	83 (48/35)
A két vizit időkülönbsége (napok) középérték, range	189 (84-525)	196 (84-483)	175 (63-623)
Életkor (évek) mean, SD	62,5±8,8	63,5±9	58,7±10,6
Szérumban a húgysav szint az első vizitkor (micromol/l) középérték, tartomány	394 (222-513)	405 (365-592)	255 (130-366)
Szérumban a húgysav szint a második vizitkor (micromol/l) középérték, tartomány	356 (211-634)	354 (196- 562)*	269 (91-366)*
HbA1c az első vizitkor (%) középérték, tartomány	7,6 (6,2-10,4)	7,8 (6,2-12,7)	8 (5,5-11,6)
HbA1c a második vizitkor (%) középérték, tartomány	6,9 (5,7-10,9)*	7,3 (5,8-11,1)*	8 (5,1-12,1)

5 Megbeszélés

5.1. Kardiális biomarkerek és gyulladásoz markerek diabéteszes nefropátiás betegekben

Az elmúlt 15-20 év tapasztalatai alapján a BNP és az NT-proBNP bevezetésre került az egyes intervencionális algoritmusokba: a tünetekkel orvoshoz forduló, de még kezelés alatt nem álló betegekben a $BNP > 400 \text{ pg/ml}$ és az $NT\text{-proBNP} > 2000 \text{ pg/ml}$ szintje krónikus szívelégtelenségre utalt. Dializált betegek körében ez a két marker összefügg a bal kamrai izomtömeg és funkció jellemzőivel, azonban nem alkalmas az aktuális effektív plazmavolumen mértékének jellemzésére, nem prediktív a hemodialízis alatti hipotóniás epizódok előfordulására [118].

A diabétesz szerepét a nátriuretikus faktorok szintjének alakulásában CKD5 betegekben eddig kevésbé vizsgálták. Közép-európai betegcsoportban T2DM esetén a makro-és mikroangiopátia szűrésében is használható markerként értékelték az NT-proBNP-t, a koronária-betegség és nefropátia fennálltával független asszociációt mutatott [119]. Hasonló vizsgálatban 560 miokardiális infarktussal kórházba kerülő páciensből álló csoportban a 199 diabéteszes beteg NT-proBNP értékét szignifikánsan magasabbnak találták a nem diabéteszesekhez képest, szoros korrelációt láttak a kórházi mortalitás és a kardiogén shock kialakulásának valószínűségével [120].

Hemodializált betegekben az NT-proBNP szerepét vizsgálva a bal kamrai diszfunkció diagnosztikájában kiemelt módon figyelembe kell venni a változó súlyosságú folyadék-túlterhelést. Stabil állapotú, reguláris hemodialízis kezelésben részesülő betegek ($n=62$) vizsgálata alapján az echocardiográfiával mért 45% alatti ejekciós frakcióval (EF) karakterizált szisztolés funkció-csökkenés egyetlen független prediktora - a multivariációs regressziós analízis alapján - az NTproBNP szint volt, a két paraméter között inverz kapcsolat mutatkozott. A bal kamrai diszfunkcióval rendelkező betegcsoportban szignifikáns összefüggést találtak a bioelektromos impedancia vizsgálattal mérhető, hidráltsági állapotot számszerűen jellemző extracelluláris víztérfogat/testsúly (ecv/twv) arány és az egyéb, vizenyő mértéket szubjektíven meghatározó paraméterek, valamint az NT-proBNP szintje között. Méréseik alapján az NT-proBNP 7200 ng/L értéke tekinthető azon cut off-szintnek, amely 90%-os specificitással és 79%-os szenzitivitással jelzi a bal kamrai funkció károsodását a hidráltsági státusztól függetlenül. A vizsgált betegcsoportban mindössze 5% alatti volt a

diabéteszes betegek aránya [121]. A hiperhidrált állapot kialakulásában a reziduális veseműködés, a beteg folyadékbeviteli fegyelme, az elérhető ultrafiltráció is fontos faktorok [122].

Francia vizsgálatban hemodializált betegek pre-dialitikus NT-proBNP szintjét az echokardiográfiás paraméterek közül a bal pitvari átmérővel és a bal kamrai tömegindex-szel találták összefüggőnek [123]. Hemodializált betegekben a 48 órás szisztolés átlag vérnyomás a bal kamrai tömegindex nagyságával korrelált, ezen betegekben a nátriuretikus peptidok szintje is magasabb volt [124]. Olasz betegcsoportban 50, nem diabéteszes hemodializált beteg 3 éves követése alatt az NT-proBNP-t, TroponinT-t, CRP-t és más endoteliális, inflammatórikus, és echokardiográfiás paramétereket vizsgálva a legerősebb prediktivitású az NT-proBNP volt. A markerek pre-és post dialitikus szintjei szoros korrelációt mutattak, az NT-proBNP szintjét az ultrafiltráció érdemben nem befolyásolta. A 10000 pg/ml cut off szint felett hemodializált betegben magasabb halálozási rizikó [125]. Más vizsgálatban (143 hemodializált beteg, ebből 27% volt a diabétesz aránya ; 30 hónapos követési idő) az NT-proBNP erősebb mortalitási prediktor volt a kardiális troponinT-hez képest [126].

Eredményeink alapján hemodializált betegek esetében az NT-proBNP emelkedése részben a hiperhidrációból eredő, részben a kardiális státuszából származtatható, integrált információt hordoz, a volumen-túlterheléssel való kapcsolat erőssége diabéteszben kifejezettebb [127]. Nem mutatkozott szignifikáns korreláció a bal kamrai tömegindex-szel. A hemodializált veseelégtelen diabéteszes betegekben ugyanazok a tényezők határozzák meg az NT-proBNP szintjét, mint a nem diabéteszes betegekben. Bár a vizsgálatunkban részt vevő diabéteszes és nem diabéteszes betegek száma kicsi (28, ill. 40), mégis eredményünk alapján valószínűsíthető, hogy döntően a veseelégtelenség az, ami befolyásolja a kardiális biomarkerek szintjét, a diabétesz és az anyagcserekontroll minősége ebből a szempontból másodlagos. További utánkövetéses vizsgálatok szükségesek annak a kimutatására, hogy vajon a diabéteszes és nem diabéteszes dializált veseelégtelen betegek esetében a kardiális biomarkerek prediktív értéke is azonos-e.

A cTnT kizárólag szívműködésben termelődik, irreverzibilis miokardium-sérülés után kerül a keringésbe. A kardiális troponinT a veseelégtelenség különböző fokán álló

betegekben emelkedett. Ezt szubklinikus szívizomsejt szétesésre, remodelling jelenségekre, az urémiás mérgezőanyagok miocita-toxikus hatására vezették vissza [128]. CKD5 betegekben az ateroszklerózis, így a koronáriszklerózis is súlyosabb formában mutatkozik, a betegek 20-50%-ában emelkedett a cTnT szintje. Ezt a szívbetegségek mellett a reziduális vesefunkció és az ehhez köthető hidráltsági állapot is befolyásolja, mely önmagában is hemodializált betegekben kapcsolatos az adverz eseményekkel. Urémiás betegekben a szívizomzat és az ellátó kapilláris hálózat között aránytalanság áll fenn, ez hipoxia-érzékenységet okozhat. A szívizomszövet remodelling folyamatait nemcsak az iszkémia, hanem az említett hipervolémia is indukálhatja. Nem meglepő így, hogy a cTnT és NT-proBNP szintek korrelálnak, a hemodializált betegek túlélésének becslésére egyes szerzők a nagyobb prediktivitás érdekében több biomarker együttes figyelembe vételét javasolják [129]. Más szerzők az NT-proBNP-t nem találták a hirtelen halált szignifikánsan előrejelző paraméternek, a cTnT-t azonban igen. Az echokardiográfias adatok és a biomarkerek kombinációját ajánlják a dializált betegek rizikó-rangsorolására [130]. Többféle álláspont olvasható a szakirodalomban. Hemodializált betegekben a plazma cTnT szintet azokban találták magasabbnak, akiknél a későbbiekben kardiiovaszkuláris akut epizód, perifériás érbetegség miatti beavatkozás, vagy cerebrovaszkuláris történés alakult ki. CKD5-betegeken az NT-proBNP, hsCRP, cTnT együttes értékelése alapján meg lehetett becsülni a 2 éves mortalitást [51]. Hemodializált betegekben a pre-HD cTnT-szint önmagában is előre jelezte a 18 hónapos halálozást és az akut koronária epizód fellépését. A szintek alakulását a megfelelő dózisú dialízis fenntartása befolyásolta. A dialízis előtti és utáni szintek – ultrafiltrációból eredő – minimális eltérése a hematokrit-értékre történő korrekcióval kiküszöbölhető. Multivariációs analízist végezve az akut koronária szindróma és a halálozás szempontjából a pre-dialízis cTnT mellett a dialízisben eltöltött idő, az életkor, és a dialízis dózisa is befolyásoló tényezőnek adódott [131]. A speciális CT-vizsgálattal mérhető kalcifikációs-score tünetmentes HD betegekben – az életkorra, a dialízis idejére, a diabétesz jelenlétére, és az előző kardiiovaszkuláris eseményekre történő korrekció után is - a cTnT szintekkel mutatott összefüggést. Ugyanakkor nem volt kapcsolat a CAC súlyossága és a BNP vagy CK-MB koncentrációi között.

Egységesnek tekinthető vélemény szerint CKD-ben az újabb kardiális biomarkereknek a rizikófelmérsben, a monitorozásban, és a betegek preventív kezelésre történő kiválasztásában van szerepe [132]. Hemodializált betegek cTnT értékeinek 1 éves sorozatmérése alatt a betegek 35%-ban volt valamennyi mintában normál érték, 41%-ban volt valamennyi mintában kóros érték (cTnT>0,04ug/L), a további 24% esetében néhány minta volt kóros. A három csoport között jelentős szignifikáns különbségek (p=0,037 és p=0,027) voltak az 1,7 éves mortalitásban [133].

Több vizsgálatban elemezték a cTnT és az inflammatórikus folyamatok kapcsolatát a mortalitást befolyásoló hatás szempontjából. Hemodializált, kardiális panaszoktól mentes betegekben a cTnT és a CRP érték egymástól függetlenül jelezte a halálozás magas rizikóját, mindkét érték emelkedése magas rizikót jelentett. A többszörös lokalizációjú, angiográfiás vizsgálattal előrehaladottnak értékelt koronáriszklerózis magasabb cTnT értékekkel és 40% alatti ejekciós frakcióval járt. Bár mindkét marker ebben a betegcsoportban a generalizált arterioszklerózist jelzi, a CRP esetében a kardiális képkeltő vizsgálatokkal ilyen összefüggés nem volt kimutatható [25]. Más vizsgálok a bioimpedancia paraméterek és a nátriuretikus peptidek szintje között találtak erős kapcsolatot, mely független volt az előző kardiális történésektől, a szisztolés vérnyomás nagyságától, a dialízis idejétől. A cTnT és a hsCRP koncentrációjának emelkedését inkább a malnutrícióval, semmint a volumen-túlterheléssel találták összefüggőnek [134]. Arab hemodializált (n=138) betegcsoportban a cTnT a koronarográfiával látható súlyos eltérésekkel korrelált, a CRP érték emelkedése és az albumin szint csökkenése az inflammatórikus folyamatok fokozódásával vezetett a mortalitás növekedéséhez [135].

Az általunk végzett - viszonylag kis létszámú, stabil állapotú beteg bevonásával járó - vizsgálatban a troponinT szintje nem függött össze a klinikai, laboratóriumi, echokardiográfiás és bioimpedanciával mért paraméterekkel, mely azt jelzi, hogy a troponinT ebben a betegcsoportban is elsősorban a szívizom nekrozis miatt emelkedik meg [127].

Nem dializált DM-populációban az inflammatórikus folyamatok nagyobb intenzitása, és a gyulladás markereinek magasabb szintje az irodalomból ismert [136;137], dializált

DM-betegekben ezek az összefüggések kevésbé karakterizáltak [138]. Átlagos populációban vizsgálva - 9 tanulmány meta-analízise alapján - nem találtak különbséget a fibrinogén kardiovaszkuláris betegségekre vonatkozó prediktív értékében a diabéteszes és nem-diabéteszes csoportban [139]. A CRP és a fibrinogén, mint gyulladásos markerek első kardiovaszkuláris eseményre vonatkozó prediktív értékét 52 prospektív tanulmány adatbázisának felhasználásával végzett elemzésben a tradicionális rizikófaktorokhoz képest minimálisnak találták, a CRP 1,52%-ban, a fibrinogén 0,83%-ban javította a 10 éves becslést [140].

Átlagos populációban az ateroszklerózis progressziója a D-dimer és az IL-6 magasabb szintjeihez köthető [141]. Hároméves követés alapján a stressz, az ABPM szisztolés értékeinek emelkedését figyelték meg azon egyéneken, akiken az IL-6 és fibrinogén szint is nagyobb volt [142], feltételezhető a hipertónia patogenezisében játszott szerepük. Stabil koronária-betegekben az IL-6 prediktívnek bizonyult a további kardiális események bekövetkeztében [143]. Az IL-6 a májban a fibrinogén gén promoter régiójához kötődve képes expresszió-fokozódást előidézni, közvetlenül emelni a fibrinogén szintet [144].

Az obezitás - önmagában - nem vesebeteg populációban az inflammatorikus történések aktiválódásával jár. A zsírszövet expanziója során, az adipociták, endotélsejtek és monociták közötti kölcsönhatások eredményeként makrofágok szaporodnak fel a szétesett zsírsejtek körül. Proinflammatorikus citokinek/kemokinek, adipokinek, angiogenetikus faktorok termelődnek, melyek lokális és szisztémás inzulin-rezisztenciát okoznak [145]. Dializált betegekben az elhízás védő hatásának tűnik a túlélésben [146; 147; 148]. Kevés adat vonatkozik arra, hogyan módosul az inflammáció CKD5-ben a diabétesz és obezitás függvényében. Mindezek alapján feltételezhető, hogy az inflammáció a diabétesz, a kardiovaszkuláris betegségek és a krónikus vesebetegségek egyik közös patogenetikai tényezőjét jelenti [5], azonban különbség lehet a gyulladás intenzitását meghatározó tényezőkben, méréseink is ezt támasztják alá.

Hemodializált betegekben a perzisztálisan emelkedett CRP-szintek és az egyes echocardiográfiás paraméterek (EF, LVMI, IVST), a szérum fibrinogén és cTnT szintek között szoros összefüggést írtak le. A magasabb CRP alacsonyabb Kt/V-értékkel társult,

és a kardiovaszkuláris mortalitás erős prediktorának bizonyult [149]. ESRD betegekben a CRP sokkal kifejezettebben utal a mortalitásra, ha Fontaine IV. stádiumú perifériás arterioszklerosis is jelen van [150]. Sztatinok adása mellett HD betegekben a koleszterin szint csökkentésén túl egyes gyulladási markerek (CRP, ICAM-1, VCAM-1) szintjének csökkenését is észlelték [151], mely az inflammatorikus folyamatok és az ateroszklerózis több ponton történő összefonódására utal. A szimvasztatin anti-inflammatorikus hatása predialitikus stádiumú (CRP, IL-6, IL-8) és hemodializált (CRP, ICAM-1, VCAM-1) betegekben is ismert [152;153]. Hasonló megfigyelést HD-betegekben atorvasztatin és fluvasztatin esetében is leírtak [154;155;156]. Mindezek alapján jelenleg a krónikus vesebetegségben elsődleges kezelési célnak az LDL-szint -sztatinokkal történő - csökkentését tartják [157].

A CRP az általunk végzett felmérésben a non-DM csoportban a szérum fibrinogénnel, a DM-csoportban az EPO-dózissal és a koleszterin-szinttel mutatott összefüggést. Ez kapcsolatos azzal a megfigyeléssel, miszerint diabeteszes betegek EPO-igénye magasabb, illetve, hogy hemodializált betegekben az EPO dózisa – még a hematokrit értékre történő korrekció után is – a mortalitás önálló rizikófaktora [158].

A hsCRP mind a kardiovaszkuláris, mind a bármilyen eredetű mortalitás prediktora, kapcsolatos az oxidatív stresszel, a vaszkuláris kalcifikációval, endotél-diszfunkcióval, elsősorban markere, kisebb részben mediátora az érkárosodásnak [159;160]. A proinflammatorikus állapot és az inzulin rezisztencia kapcsolata új felismerés [161]. Egy korábbi vizsgálat szerint hemodializált betegekben a malnutriciót a hsCRP és IL-6, a kardiovaszkuláris szövődeményeket és a mortalitást pedig az IL-6 jelezte [162]. Esetünkben csak a DM-CKD5 populációban függött össze a hsCRP a testtömeg indexszel, non-DM betegekben nem. Ennek pontos magyarázata nem ismert, de valószínűnek látszik, hogy az ok elsősorban a DM és a non-DM betegek között a BMI-ben fennálló lényeges különbség lehet.

A DM-CKD5-HD betegek számos szempontból különböznek a non-DM-CKD5-HD betegcsoporttól, a szakirodalomban ez a két populáció egyre jobban elkülönül. Az utóbbi években a mortalitást döntően meghatározó kardiovaszkuláris betegségekben rejülő különbségeket, a Ca-P metabolizmus és a metasztatikus kalcifikáció eltéréseit

vizsgálták intenzívebben. A perifériás alsóvégtagi erek [163] és az aorta kalcifikáció [164], a karotisz-meszesedés [165], és a csont-anyagcsere [166] megváltozásának tényezői jól ismertek. Az ateroszklerotikus plakkok kialakulásakor az érfalban megjelenő lipoproteinek makrofág-és Th1-limfocita aktivációt okoznak, melyet lokálisan fokozott citokin-termelés kísér (IFN- γ , TNF- α , IL-1). Dializált diabéteszes populációban a szérum fibrinogén a magasnyomású folyadék-kromatográfiával mért HbA1C-vel szorosan összefüggött [167].

A hemodialízis, az IL-6 mediáción keresztül fokozza a máj albumin és fibrinogén szintézisét [168]. Hemodializált betegek között a már ismert kardiovaszkuláris betegségben szenvedőkön magasabb volt a fibrinogén és D-dimer szintje [169]. Feltételezhető, hogy a hemodialízis számos [170-173] faktora mellett az alvadásgátlás minősége is meghatározó a mikroinflammatorikus aktivitás szintjének alakulásában [174]. Hemodializált betegekben a D-dimer szint, a tPA/PAI-1 ráció magasabb volt, összefüggést találtak az IL-6 szinttel, és a centrális kanül viseléssel [175]. A méréseinkben - BMI-től függetlenül - volt szignifikáns kapcsolat a szérum fibrinogén szint és az IL-6 között a DM-CKD5-HD beteg-csoportot tekintve, viszont a non-DM-CKD5-HD csoportban nem.

Új hipotézis a hemodializált betegek citokin-eltéréseinek magyarázatára a bélből történő endotoxin és citokin felszabadulás, melyet a hemodialízis kezelés ideje alatti intestinális hipoperfúzió okoz. A bélnyálkahártya felszínéről keringésbe jutó bakteriális termékek negatív módon befolyásolják a szívizomzat működését, hipotóniás epizódokat okozhatnak. Hozzájárulhatnak a malnutrició állapot kialakulásához [176].

A diabéteszes dializált betegekben ismerten gyakoribb az alacsony PTH-szint előfordulása, újabb vizsgálatok alapján felmerül, hogy ebben proinflammatorikus citokinek hatása is szerepelhet [177]. Az alacsony PTH érték korrelációt mutat a protein-energia vesztes markereivel és a gyulladásos folyamatokkal. A PTH stimulálja a lipogenezist a kalcium adipocitákba történő belépésének fokozásával, miközben az IL-1béta és az IL-6 citokinek gátolják a paratireoidea-sejtek parathormon-kibocsátását.

A gyulladásos folyamatokkal kapcsolatos sejtproliferáció és citokin-exkréció – mely a kardiovaszkuláris rizikót jellemzően fokozó lokális non-tradicionális tényező ebben a

betegcsoportban - az érfalban oszteogén differenciációt indít el [178]. A fetuin-mineral komplex molekulacsoport fetuin-A-ból, fibrinogénből, kalciumból és fibronectin-1-ből áll, a veseelégtelenség előrehaladásával egyre nagyobb hányadban tartalmazza a teljes szérumban fetuin-A molekulákat. Az extraoszeális kalcifikáció kialakulásának valószínűsége ennek a komplexnek a mennyiségi mérésével adható meg pontosabban [179]. Érthető a fetuin-A és a fibrinogén szintek párhuzamos változása a szérumban, mindkét fehérje az akut-fázis proteinek családjába sorolható. Hemodializált betegekben a fibrinogén szint a későbbi kardiovaszkuláris betegségek prevalenciájával függött össze [180].

Az IL-6 és a szérumban prealbumin kapcsolatának értékelésekor figyelembe kell vennünk, hogy az utóbbi a veseelégtelen betegek tápláltsági állapotának felmérésében használható marker. Szintje hemodializált betegekben alacsonyabb, mely a mortalitás és az infekcióból eredő mortalitás nagyobb rizikóját jelenti 7800 beteg felmérése alapján [181]. Meta-analízisben ugyanakkor nem volt megerősíthető a prealbumin és a teljes mortalitás szignifikáns összefüggése [182]. Az elsősorban metasztatikus kalcifikációval szembeni szisztémás protektív hatásáról ismert Fetuin-A és a prealbumin szérumban szintje között azonban szoros kapcsolatot találtak, mindkét fehérje akut fázis protein, korreláltak a kardiális kalcifikációs score-ral is [183]. DM-CKD5-HD betegekben az IL-6 inverz összefüggést mutatott a szérumban prealbuminnal, viszont a non-DM-CKD5-HD csoportban nem találtunk ilyen összefüggést. Dialízist kezdő betegekben az albumin szintje 1 év során növekedett, a prealbumin szintje pedig nem változott. A két nutrícionális marker közül csak a prealbumin mutatott fordított összefüggést a diabétesz fennállásával, ami a MIA-szindrómával való eltérő kapcsolatukra utal.

A vizsgálatunk értékelhetőségét csökkenti az alacsony betegszám, valamint a beválogatás feltételét jelentő jó kooperabilitás, megtartott mobilitás, kizárható súlyos kardiális dekompenzáció. A tápláltsági állapotra jellemző prealbumin, és a kardiovaszkuláris rizikó és akut fázis reakció markerének tekinthető fibrinogén eltérően korrelált az IL-6 citokin-szint alakulásával és ennek következményeként a kardiovaszkuláris betegségek kockázatával - diabétesz egyidejű fennállása esetén - hemodializált betegekben. További prospektív vizsgálatok szükségesek a célzott intervenció lehetőségeinek pontosabb jellemzésére.

A DM-CKD5 betegcsoport a nem diabéteszes betegekhez képest rosszabb kardiovaszkuláris morbiditási és mortalitási eredményekkel rendelkezik [184], a vezető halálok a hirtelen szívhalál [185]. Ausztriai felmérésben a 65 év feletti korcsoportban a kardiovaszkuláris betegségek incidenciája a diabéteszes hemodializált páciensekben magasabb volt a non-DM társaikhoz képest, a 3 éves túlélést 20%-nak és 17%-nak találták [186]. A proinflammatorikus citokinek és a CRP független korrelációt mutattak a teljes és a kardiovaszkuláris mortalitással 757 hemodializált beteg 30 hónapos követése során, amelyben a betegek 19%-a volt diabéteszes [187].

A vizsgálat másik fázisában az eritropoetin anémia-korrekcióra kifejtett hatásának mértékét kisebbnek találták, ha magasabb volt egyes proinflammatorikus markerek szintje [188], a jelenséget a T-sejt aktiváció, és az interferon-gamma, TNF-alfa, IL-10, IL-13 citokinek szintjének emelkedése kíséri. Ezt az eritropoetin-rezisztens állapotot a kardiovaszkuláris események erős prediktorának tarthatjuk. Az IL-1, IL-6, IL-10, TNF-alfa inflammatorikus markerek és a BIA-módszerrel meghatározott antropometriai paraméterek között ugyanakkor nem találtak kapcsolatot [189].

A szérum prealbumin magasabb szintje a hemodializált betegekben – rassztól függetlenül - jobb túlélési eredményekkel társul, miközben a gyulladáshoz kapcsolódó paraméterek magasabb szintje rontja a mortalitást [190]. Görög vizsgálatban a HD-kezelt betegek szérum prealbumin szintjét az átlagpopulációhoz képest alacsonyabbnak találták, a hemodialízis kezdetétől eltelt idővel pozitív összefüggést mutatott, nem találtak szignifikáns korrelációt a diabétesz vagy az anémia jelenlétével, bár az inflammatorikus státuszt nem vizsgálták egyidejűleg [191]. DM-CKD5 betegekben az IL-10 inverz összefüggést mutatott a szérum prealbumin-nal, a non-DM-CKD5 csoportban nem találtunk ilyen összefüggést.

Eredményeink felvetik annak a lehetőségét, hogy DM-CKD5-HD esetén a gyulladás intenzitását talán egyéb tényezők befolyásolják, mint non-DM-CKD5-HD-ben szenvedő betegeknél. Feltételezhetően eredményeinket befolyásolta a DM-betegekben magasabb BMI-érték, ennek független hatása ilyen esetszám mellett nem értékelhető. Adataink jelzik, hogy a prealbumin, valamint a fibrinogén eltérő mértékben kapcsolódik az IL-10 citokin-szint alakulásával is CKD5 állapotú veseelégtelenségben diabétesz egyidejű

fennállása esetén [192]. További vizsgálatok szükségesek a DM-CKD5-HD betegek proinflammatorikus állapotában rejlő eltérések részleteinek tisztázására.

A vulnerábilis komplex plakkok makrofág-dominanciája jól ismert, a sejtekből szecernált proteolitikus enzimek degradálják a fibrózus sapka extracelluláris matrix-át [193]. A makrofágok és egyéb inflammatorikus molekulák jelenlétét az instabil anginás betegek koronária-rendszerében újabb tanulmányok is megerősítették [194]. Az aterogenezisben szerepet játszó kemokinek közül az MCP-1-nek karmester-funkciója van. Az MCP-1/CCR2 tengely szerepe az érsérülésre adott válaszban, a monocitacsoportosulásban és a repair-folyamatokban normokoleszterinémias és hiperkoleszterinémias állapotokban különböző [195]. A diabétesz mellituszban kialakuló hiperglikémia AGE-termékek képződését segíti elő, melyek MCP-1 expressziót okoznak az endotél-sejtekben. Az endotél diszfunkció diabéteszben a makrovaszkuláris szövődmények előidézésében az egyik legfontosabb faktor [196]. Vizsgálatunkban mindezek ellenére a szérums MCP-1 szint és a makrovaszkuláris diabéteszes szövődmények között nem volt kimutatható kapcsolat.

A CRP már 2 mg/L felett növeli a monociták felszíni CCR2-expresszióját és MCP-1-re adott kemotaktikus válaszreakcióját [197]. Szimvasztatin-kezelt monociták MCP-1-re bekövetkező kemotaxisa lényegesen csökkent [198]. A szérums sRAGE és MCP-1 szintje pozitív korrelációt mutatott T2DM betegekben [199]. A vizelet MCP-1 renális tubulointersticiális inflammatorikus biomarker, a szérums MCP-1 szisztémás inflammatorikus biomarkernek tekinthető T2DM betegekben [200]. Méréseink alapján nem volt összefüggés a szérums MCP-1 és az olyan klasszikus kardiovaszkuláris rizikófaktorok, mint pl. LDL, BMI és a CRP szintjeivel, valamint a HbA1C-vel sem. Az MCP-1 lehetséges lokális patogén szerepe feltételezhetően nem tükröződik minden esetben a szisztémás keringésben mérhető magasabb szintekben.

Az MCP-1 oki szerepe a diabéteszes nefropátiában bizonyított, korábbi és megbízhatóbb marker az albuminúriánál [201]. A diabéteszes nefropátia valamennyi stádiumában inflammatorikus sejtek (szöveti makrofágok, T-sejtek, neutrofilek) vesznek részt, a homing folyamatok egyik fő mediátora a CCL2 [202]. Proteinúriás diabéteszes betegekben a vizelet MCP-1 a vérnyomással és az LDL-koleszterin szinttel

[203] függött össze. A makrofág-akkumuláció a diabéteszes nefropátia kritikus faktora, a vizeletben ürülő MCP-1 a vesében fennálló gyulladás markereként értékelhető, a terápia hatékonyságának jelzője, a vese szklerózisának meghatározó tényezője is egyben [204;205]. A diabéteszes nefropátia és az inflammatorikus folyamatok kapcsolata szoros [206], a mikroangiopátiás szövődmények közül – méréseink alapján - a nefropátia mértékére utaló albuminúria mutatott kapcsolatot a szérumban MCP-1 szintekkel [207], ez egybevág az irodalmi adatokkal.

A retinopátia és az MCP-1 összefüggését az újabb közleményekben is megerősítik. Diabéteszes retinopátiában az ideghártya belső rétege erős immunpozitivitást mutatott MCP-1-re [208]. Diabéteszes betegek vitreális lokális MCP-1 koncentrációja emelkedett [209]. Neuropátiára vonatkozóan megerősítő adat nincs az MCP-1 szinttel való kapcsolatra [210], a diabéteszes neuropátiás betegekben nem mértek magasabb MCP-1 szérumban szinteket. A mi vizsgálatunkban nem mutatkozott kapcsolat a szérumban MCP-1 szint és az egyéb mikroangiopátiás szövődmények között [207], melynek az elemzett szövődmények betegszámhoz viszonyított nagysága, az ebből eredő statisztikai probléma lehet a háttérben.

Valószínűleg a jövőben egyre inkább körvonalazódik az MCP-1, mint proinflammatorikus marker szerepe a kardiovaszkuláris betegségek és a diabéteszes szövődmények patogenezisében. Nagyobb betegszámmal végzett felmérések adhatnak arra vonatkozóan információt, hogy az esetleg többszörös szövődménnyel rendelkező beteg esetében a magas szérumban MCP-1 szint - a mikroalbuminúria predikciója mellett - milyen mértékben alkalmas a magas rizikójú, fel nem ismert széles szövődmény-spektrumú betegek kiszűrésére.

5.2. A glikációs markerek

A peritoneális dialízis programba kerülő diabéteszes betegek túlélése elmarad a nem diabéteszes társaikéhoz képest. Ennek egyik fő oka a kardiovaszkuláris betegségek többszörös lokalizációjú és súlyosabb megjelenése, hiszen a diabétesz önmagában is az AGE-termékek fokozott képződésével, az oxidatív stressz és a proinflammatorikus állapot magasabb szintjével társul. A további prognózis javításában egyre nagyobb

hangsúlyt kap az alacsony glukóz-degradációs produktum tartalmú, non-glukóz típusú, és az icodextrin-alapú PD-oldatok használata [211].

A glukóz-alapú PD-oldatokból a glukóz a peritóneális membrán felszínén át felszívódva szisztémás terhelést jelent, hiperinzulinémiát és hiperlipidémiát indukál, hosszabb távon az obezitás kialakulását segíti. A non-glukóz alapú dializáló oldatok használata – különösen a diabéteszes betegek esetében – javíthatja a kardiometabólikus rizikó-profil [212]. A modalitásválasztáskor a PD előnye a kedvezőtlen metabolikus hatásokat kiküszöbölő, és hatékonyabb ultrafiltrációt biztosító icodextrinnel tovább fokozható [213]. Konvencionális glukóz-tartalmú PD-oldatot használó betegek szöveti glukóz-szintjének folyamatos monitorozásával a gyors peritóneális transzport karakter és az oldatcserét követő glukóz-szint emelkedés mértéke és kinetikája között igazoltak összefüggést. A nem-diabéteszes betegek alcsoportjában is növekedett a szöveti glukóz-szint monitorozásával kapott diagrammok görbe alatti területe, amely a PD-oldat magasabb glukóz-koncentrációjával is kapcsolatot mutatott. A CAPD-kezelés ilyen módon a szöveti glukóz-szint kisebb-nagyobb mértékű emelkedésével jár, a diszglykémias állapot megjelenésére való prediszpozíciót jelent [214].

A peritóneális dializáló oldatból egyes AGE-természetű anyagok a peritóneális membrán felszínén át bekerülnek a páciens szervezetébe, így a dialízis-technológiából eredő szisztémás AGE-terheléssel is számolnunk kell [215]. Az alacsony GDP-tartalmú oldat 4 hetes kezelési periódusa után a plazma fluoreszcencia-szintje szignifikánsan csökkent. Gyermekpopulációban az alacsony GDP-tartalmú peritóneális dializáló oldatok használatával a szisztémás AGE-terhelés mérséklődését, az AGE-termékek – főként magasabb molekulású frakciókra vonatkozó – jobb klírenszt tudták bizonyítani [216]. Peritóneálisan dializált betegek körében bőr autofluoreszcencia vizsgálatot végezve a betegek életkorával és PD idejével, valamint a – 3,86%-os PD-oldat használatának gyakorisága alapján felállított kategóriák összehasonlításával – glukóz-expozícióval találtak pozitív összefüggést. A betegeket Physioneal (Baxter) oldattal kezelték, a DM páciensek aránya 13% volt, nem elemezték külön az icodextrin-rezsimen lévő 24 beteg adatait [217].

A vizsgálatunk legfontosabb eredménye, hogy a PD-kezelt betegcsoportban a SAF értékét elsősorban a beteg életkora, diabétesz-státusza, és korábbi – icodextrin-kezelés

bevezetését indokló – transzport karaktere befolyásolja. A konvencionális glukóz-alapú PD-oldatok – a nem diabéteszes és icodextrin kezelésben sem részesülő betegekből álló alcsoportban - növelik a SAF értékét, melynek oka a peritóneális dializáló oldatból a szervezetbe kerülő AGE-terhelést jelentő anyagok szisztémás hatása lehet. A SAF eredmény és a PD-ben eltöltött idő, valamint a kumulatív glukóz-expozíció mértéke közötti szignifikáns korreláció ezt a feltételezést támogatja. A klinikai gyakorlat szemszögéből nézve nem tartható váratlannak a glukóz-abszorpció adverz hatása a SAF-ra. A mi eredményeink szerint is az icodextrin a diabéteszes betegek számára kifejezetten előnyös, segít az aktuális glikémiás kontroll, húgysav- és a lipid-korrekción optimális megvalósításában. A diabéteszes betegek kardiovaszkuláris betegségeinek prevalenciája háromszoros a nem-diabéteszes PD-t kezdő betegek morbiditási rátáihoz képest, az alacsonyabb túlélési mutatók elsősorban ezzel magyarázhatóak [218]. A glukóz-mentes PD-oldatok használata ezért egyre nagyobb teret kap a PD-ben, különösen a gyors transzport-tulajdonságú betegek esetében. A SAF értéke a kizárólag glukóz-tartalmú oldatokkal kezelt, nem diabéteszes betegekben a kumulatív glukóz-expozícióval és a dialízis-idővel korrelációt mutatott. Ez a korábbi – diabéteszes betegcsoportban végzett - autofluoreszcencia megfigyelésekkel egybevág, [219].

Mexikói felmérésben a konvencionális glukóz-tartalmú oldatot használó és icodextrin kezelt diabéteszes betegek csoportjait összehasonlítva a non-glukóz rezsimen lévők jobb metabolikus korrekcióját igazolták, kevesebb glukóz szívódott fel a peritóneális felszínről, alacsonyabb volt az éhgyomri vércukor és triglicerid-szint, kisebb volt az inzulin-igény és HbA1c szint [220]. Az icodextrin SAF értéket befolyásoló hatásának mechanizmusa nem tisztázott, a szervezetbe bekerülő icodextrin metabolitok [221] esetleg módosíthatják a bőr glukózaminoglikán struktúráját, valószínűleg nem okoznak hiperinzulinémiát és hiperglikémiát. Az icodextrin kifolyó oldatának protein-összetétele a glukóz-alapú oldatokhoz képest különböző [222], több oxidált fehérjét tartalmaz, ebben nagyobb mennyiségben lehetnek alacsony molekulású AGE-termékek.

Az AGE-szint nemcsak a mikrovaszkuláris szövődményekkel, hanem a makrovaszkuláris eltérések jelenlétével és súlyosságával is összefüggést mutatott T2DM betegeknél. A glikációs végtermékek érlemeszesedést fokozó hatása ismert [223]. A hagyományos kardiovaszkuláris rizikó mérésére szolgáló score-számítások

pontossága - holland T2DM betegekben - a SAF-eredményekkel való kiegészítéssel jelentősen javítható volt. Az UKPDS klasszifikációval alacsony kategóriába sorolt rizikócsoport betegek közül a kalkulált 10 éves kardiovaszkuláris esemény-ráta 11,2% volt az átlagos alatti és 17,8% az átlagos feletti SAF-értékek mellett. Az eredendően nagy rizikójú betegek közül a magasabb SAF-értéket mutatók csoportjában a ráta 55,8% volt, szemben az átlag alatti SAF-értékű társaik 38,9% epizód-rátájával [224]. A SAF tehát ebben a populációban segít a még szubklinikusan magas rizikójú betegek felismerésében, 27%-ban kellett emiatt a nagyobb rizikójú csoportba átsorolni a betegeket. T2DM betegekben 3,3 éves követési időt véve a HbA1c periodikus mérésével nyert eredmények gyenge fokban, de korreláltak a végső SAF értékkel, az előbbit a középtávú (6-8 hét), az utóbbit a hosszútávú szöveti memória markerének tekinthetjük [95], a SAF jobb előre jelzője a diabéteszes szövödményeknek.

A peritoneális membrán nagyban hasonlít egy diabéteszes mikroangiopátiás szervhez, az AGE-RAGE interakció gátlása a degeneratív folyamatokkal kapcsolatos sejtaktivációt csökkenti [225]. Állatkísérletben az icodextrin kezelés a szubmezoteliális fibrozist, a neoangiogenezist, és a peritoneális membrán fibrótikus folyamatait mérsékli, ennek részeként az AGE és RAGE festődés is csökken [226]. A diabétesz mellitusz – valószínűleg a nagyobb gyakorisággal előforduló gyors transzport-karakter miatt – maga predisponál a magasabb glukóz-koncentrációjú PD-oldatok használatára [227], további hajlamosító tényező az alacsonyabb reziduális vesefunkció, és az emelkedett BMI. A diabéteszes PD-kezelt betegek mortalitása szempontjából az idősebb életkor mellett a kardiovaszkuláris betegségek fennállta, a női nem, a malnutrició, és az alacsony reziduális vesefunkció mutatkozott független rizikófaktornak, önmagában a diabétesz nem [228].

Az alacsony GDP-tartalmú oldatok mortalitásra és technikai túlélésre gyakorolt előnyös hatásait 2003-2006 között felmérő vizsgálatban a low-GDP csoportban 41,3%, a konvencionális csoportban 34,9% volt az icodextrint használók aránya, mortalitást befolyásoló független hatásuk statisztikailag igazolható volt [229]. A diabéteszes betegek számára a hidráltsági státusz szorosabb korrekciója mellett az icodextrin a jobb

metabolikus állapotot, és a peritoneális membrán hosszabb megőrződését is jelenti, a dialízis-előiratban gondolnunk kell erre a lehetőségre [230].

A vizsgálatunk eredményeinek értékelését korlátozza, hogy a keresztmetszeti felmérésből eredően nem volt módunk egy-egy beteg esetében az icodextrinre történő átállással párhuzamosan a SAF-értékek monitorozására, ami érzékenyebb módszer lenne az icodextrin hatás jellemzésére. A peritoneális dialízisben kezelt betegek kardiovaszkuláris mortalitását tekintve egyre több adat van a non-glukóz alapú PD-oldatok kedvező hatására, használatukkal a peritoneális membrán degeneratív folyamatai mérséklődnek [231].

Eredményeink összefoglalásaként elmondhatjuk, hogy a glukóz-alapú PD-oldatok AGE-expozíciót jelentenek a PD-betegek számára, a szöveti akkumuláció - keresztmetszeti felmérést végezve - az idősebb korúakon, a diabéteszesekben és a már korábban icodextrinre állított betegekben volt nagyobb [232]. Valószínűleg a peritoneális membrán degeneratív folyamatait véve, és a glukóz szisztémás abszorpciójából származó hatások kiküszöbölését tekintve előnyös, ha a hosszú benttartási időre már kezdetben glukóz-mentes icodextrin oldatot alkalmazunk [233].

Adoleszcens T1DM betegekkel kapcsolatos vizsgálatunkban szoros korrelációt találtunk az egyes diabéteszes szövődményekben szerepet játszó anyagok (glukuronsav, 3-indoxil-szulfát, 3-hidroxi-butirát, fenol-szulfát, és a pentozidin) DESI-MS és SAF méréssel meghatározott bőrbeli akkumulációját jellemző két, non-invazív módon mért paraméter között.

A jel-intenzitás kétségtelenül bizonyítja az egyes komponensek jelenlétét, az intenzitás-értékek ugyanakkor szemi-kvantitatív információt jelentenek a bőrben aktuálisan mutatózó szöveti szintre nézve. A DESI-MS módszer technológiai okoknál fogva nem alkalmas szigorúan mennyiségi információ nyerésére, hiszen nem standard módon előkészített mintákat vizsgálunk, nincs standard preparatum, mellyel kalibrációt lehetne végezni. Másrészt, az előkészítés hiánya a human bőr közvetlen, non-invazív vizsgálatát teszi lehetővé, a kémialag labilis, ezért nehezen detektálható molekulákat is beleértve.

A heparán szulfát glukozaminból és glukuronsavból áll, és a heparánáz enzim szabályozza; ennek szérumszintjét T2DM betegekben magasabbnak találták. A megnövekedett vércukorszint és a vizelet heparánáz kapcsolat arra enged következtetni,

hogy a glukuronsav a diabéteszes szövődmények szempontjából prediktív markernek tartható [234]. A neuronok heparán-szulfát proteoglikán molekulája a gátló autoantitestek célpontja a többszörös mikrovaszkuláris szövődményben szenvedő diabéteszes betegekben [235]. A diabétesz kutatásban új megközelítési lehetőséget jelent a diabéteszes szövődményben szereplő metabolitok ún. metabolómák, molekulasorozatok formájában történő mérése. Az újabb eredmények szerint a 3-indoxil-szulfát szint azon anyagcsereutak megváltozását tükrözi, melyek a vese-diszfunkcióval kapcsolatosak [236]. Az indoxil-szulfát módosítja az egyensúlyt az endothel-sejtek pro- és antioxidáns mechanizmusaiban a trombogén hajlamot erősítve [237], a human aortából származó simaizomsejtek proliferációját is szignifikánsan elősegíti [238].

A szénhidrát metabolizmus zavaaraiban a magas triglicerid szint a kardiovaszkuláris rizikóprofil fontos eleme [239-241]. A 3-hidroxi-butirát a trigliceridek gyors lebomlásakor akkumulálódik, ilyen állapot például a diabéteszes ketoacidozis [242], felvetve a szubklinikus változó mértékű diszglykémia és a diabéteszes szövődmények lehetséges kapcsolatát [243]. Az etil-bentén és más illékony szerves savak, mint a fenol-szulfát kilégzett levegőben mért szintjei lehetővé teszik a vércukorszint becslést gázkromatográfiás meghatározás eredményei alapján [244]. A krezol-szulfát a krónikus veseelégtelenség különböző szakaszaiban a kardiovaszkuláris betegségek és az oxidatív sérülés faktorai között szerepel (a vizsgált populáció 42%-a volt diabéteszes beteg), inverz kapcsolatban áll a vesefunkcióval és függetlenül befolyásolja a túlélést [245]. A magas szérum pentozidin-szintek korrelálnak az arteriás kötőszöveti paraméterekkel (stiffness és vastagság) diabéteszes betegekben [246].

Annak ellenére, hogy ezen anyagok klinikai szignifikanciát mutatnak a szövődményekkel, a meghatározási módszerekből eredő nehézségeknél fogva ezen ágensek rutin mérése nem terjedt el a klinikai gyakorlatban. A SAF-val megfigyelt szoros korreláció támogatja azt, hogy a SAF megbízható előrejelzője lehet az említett AGE-ágensek expozíciójából származtatható kedvezőtlen következményeknek. Mindazonáltal a SAF, melyet a jelenleg általánosan elérhető AGE Reader eszközzel mérnek nem tükrözi a bőrben lévő non-fluoreszcens AGE-termékeket. Ugyanakkor a bőr autofluoreszcenciát a mortalitás független prediktorának találták kaukázusi

hemodializált populációban [87], és japán betegekben [247] is. A bőr autofluoreszcencia diabéteszes és veseelégtelen betegekben nagyobb, és a fennálló érszövődeményekkel mutat összefüggést. A tradicionális rizikófaktoroktól független kifejezett korrelációt találtak a koronária szívbetegséggel és az ebből eredő mortalitással [248]. Eredményeink jelzik, hogy ez a korreláció magyarázható néhány fluoreszcens molekula fokozott bőr-lerakódásával, melyekről az újabb vizsgálatok alapján igazolódott, hogy a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás rizikófaktorai.

Vizsgálatunk szoros korrelációt bizonyított a bőr autofluoreszcencia (SAF) és különböző – deszorpciós elektron-áram ionizációs tömegspektrometriával mért – glikémiás produktumok bőr expozíciója között. [249] Ez arra enged következtetni, hogy az AGE Reader eszközzel mért SAF ezen markerek megbízható jelzője T1DM serülőkben.

5.3. Kardiovaszkuláris markerek és terápia

5.3.1. A fluvasztatin

A dialízist igénylő és transzplantált vesebetegek kétharmada diszlipidémiás. A sztatin-kezelés hatása az össz-és LDL-koleszterin csökkentésében a nem vesebeteg populációhoz hasonló mértékű, ugyanakkor egyelőre nem teljesen bizonyított, hogy a sztatinok szignifikánsan csökkentenék a kardiovaszkuláris betegségek rátáját [250]. A szimvasztatin anti-inflammatorikus hatása predialitikus [152] stádiumú (CRP, IL-6, IL-8) és hemodializált (CRP, ICAM-1, VCAM-1) betegekben [169] is ismert. Hasonló megfigyelést HD-betegeken atorvasztatin [155] és fluvasztatin [156] esetében is leírtak. A sztatinok arterioszklerozist előnyösen befolyásoló hatásának hátterében a perifériás limfociták DNS-sérülésének mérséklése [251], valamint a monociták felszínén expresszálandó, oxidált LDL felvételéért felelős CD36 molekulák számának csökkenése [252] is állhat. Méréseink szerint mind az NT-proBNP, mind a cTnT szintek alacsonyabbak voltak a sztatin szedő betegekben, ami azt jelzi, hogy a sztatinok hatása diabetesben és krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegekben, a miokardiális intersticiumban zajló remodelling folyamatokat alterálva is megjelenhet [253].

Ezen gyógyszercsoport használatakor megfigyelt előnyös változások részben a lipidekre kifejtett hatással, részben pedig az ún. pleiotróp hatásokkal magyarázhatóak. Ide tartozik az endotél funkció javulása, az ateroszklerotikus plakkok stabilitásának elősegítése, az oxidatív stressz és az inflammatorikus folyamatok visszaszorítása, és a trombogén reakciók gátlása [254]. A sztatinok extrahepatikus hatásai között szerepel még a csontokra, a központi idegrendszerre és az immunfolyamatokra gyakorolt effektus. A pleiotróp hatások jelentős hányadban az intracelluláris prenilációs folyamatok (különböző fehérjék post-transzlációs módosítása) útján érvényesülnek, a diabéteszes mikroangiopátiára jellemző eltérések közül kiemelhető a sztatinok gátló hatása az endotél-sejtek CRP-indukálta MCP-1 termelésére [255]. A sztatinok aktiválják és up-regulálják az endoteliális NO-szintetáz, ilyen módon érvédő és keringésjavító hatásúak [256;154]. Az érfali simaizomsejtekre gyakorolt apoptotikus hatás nyomán csökkenhet a potenciális arterioszklerotikus plakkok sejtszáma, mérséklődhet az instabilitás [257]. Az atorvasztatin csökkenti az aktivált T-sejtek citotoxicitását és a perifériás vér mononukleáris sejtjeinek inflammatorikus aktivitását [258].

Vizsgálatunk alapján egyelőre azt nem tudjuk kijelenteni, hogy a fluvasztatin alkalmazása a morbiditás és a mortalitás szempontjából is kedvező-e. Hemodializált 2-es típusú diabéteszes betegek halálozása sztatinkezelés mellett csökkent (n=445 beteg), különösen a 2,6 mmol/L feletti LDL koncentráció esetén [259]. Más felmérésben viszont nem tudták megerősíteni az atorvasztatin jótékony hatását a kardiovaszkuláris események előfordulására ebben a betegcsoportban [260]. A kérdés tisztázása további vizsgálatoktól volt várható, Kiemelhető a csaknem 9500 krónikus vesebeteg átlagosan 4 éves követése alapján készült SHARP tanulmány, melyben a szimvasztatin és a kiegészítésként adott ezetimibe hatásait vizsgálták az érbetegségekre [261]. A sztatinok krónikus veseelégtelen betegcsoportban kifejtett hatását 50 tanulmány 30144 betegének adatait összegezve vizsgálták, a totalis és LDL-koleszterin szint csökkentése mellett a sztatinok javították a proteinúriát és a kardiovaszkuláris események rizikóját és az ezzel kapcsolatos mortalitást (kb.20%). Ezek a hatások nem mutattak összefüggést a veseelégtelenség stádiumaival, a mellékhatásokat (pl. hepatotoxicitás, rhabdomiolízis) a

placebo-val egyező gyakorisággal észleltek [262]. Korábbi 26 tanulmány meta-analízise szerint a dialízist még nem igénylő krónikus veseelégtelen betegek kb. 25000 fős csoportjában a sztatin-kezelés szignifikáns mortalitás-redukciót jelentett, CKD5 stádiumban a GDDS és AURORA vizsgálatokban bevezetett kezeléssel már nem voltak szignifikáns mértékben javíthatók a kardiovaszkuláris kimeneteli mutatók. A fluvasztatin érelmeszesedésre kifejtett hatásait eddig néhány tanulmányban vizsgálták. Körülbelül 30 tanulmányban hasonlították össze a fluvasztatin biztonságosságát és hatékonyságát a veseelégtelenség enyhe és súlyosabb stádiumaiban (50 ml/min GFR-értéket tekintve a határértéknek a csoportok elkülönítésekor) szenvedő betegek esetében. A miokardiális infarktus és a kardiális eredetű halálozás összesített rizikója az előrehaladott veseelégtelenség esetén 41%-kal (HR 0,59; p=0,007), és a kevésbé súlyos veseelégtelenség esetén 30%-kal (HR 0,7; p=0,009) csökkent a fluvasztatin kezelés mellett [263]. Bizonyított a fluvasztatin kardioprotektív hatása a perioperatív állapotokban [264-266].

Eredményeinket összefoglalva [253] megállapíthatjuk, hogy a hemodializált diabeteses betegekben a fluvasztatin amellet, hogy biztonságos és csökkenti a lipidszinteket, kedvező hatást fejt ki a kardiális biomarkerek szintjére. További vizsgálatok szükségesek annak a megállapítására, hogy ez a csökkenés egyben a kardiovaszkuláris betegségek miatti morbiditás és mortalitás a mérséklődését is jelenti-e.

5.3.2. A doxazozin

A jelenlegi irányelvek szerint az albuminúriás diabeteses betegek kezelése során a renin-angiotenzin-aldoszteron antagonisták adása elsődleges [267]. DKD betegekben ezek az ágensek a kardiovaszkuláris és renális betegségek progressziójának lassításában [268] és a mortalitás javításában is előnyös hatással rendelkeznek [269]. Protektív hatásuk arányos a proteinúriát mérséklő tulajdonságukkal [270]. A betegek egy része azonban nem mutat megfelelő mértékű vérnyomáscsökkenést, ilyenkor az antitenzív terápiát más gyógyszerekkel kell kiegészíteni [271].

A pilot vizsgálat legfontosabb eredménye, hogy a napi 4mg-os esti egyszeri dózisu, elhúzódó hatásu doxazozin kezelés mellett 3 hónap után - a kardiovaszkuláris

rizikófaktorok javulása mellett - az adaptív immunitás változásait is észleltük. Az aktivált limfociták aránya csökkent, a regulatórikus tulajdonságú CD4+ limfociták aránya pedig növekedett a megfigyelt betegcsoportban [272].

A doxazozin, mint második-harmadik vonalbeli antitenzív szer kardiovaszkuláris rizikófaktorokra kifejtett kedvező tulajdonságait különböző hipertóniás betegpopulációkban már meta-analízisben igazolták [273], például obez, diabéteszes, és hipertóniás csoportban. Nagyszámú beteget involváló vizsgálatban a doxazozin reggeli vérnyomás-kiugrásra kifejtett hatását és a HOMA-IR indexre gyakorolt kedvező hatását egymással összefüggőnek találták [274]. A korábbi megfigyelésekkel összhangban már az általunk vizsgált kis létszámú csoportban is szignifikáns csökkenést találtunk a reggeli hipertóniában, a napközbeni vérnyomás-értékekben, a proteinúriában, a lipid-profilban, és a HbA1c-ben. Új eredmény a doxazozin immunmodulatórikus hatásának megfigyelése. A doxazozin target-molekulája, az alfa-1 adrenerg receptor nemcsak az érfalban, hanem számos más szövetben és sejten megtalálható, ide tartoznak a limfociták is. Az eddigi adatok arra utalnak, hogy az alfa-1 receptoroknak a T-limfociták tímuszon belüli fejlődésében lehet szerepe [275]. In vivo a proinflammatorikus citokinek termelését a katekolaminok gátolják [276], és hozzájárulnak az immunrendszer Th2-irányba történő proliferációjához. A limfocita működést elsősorban alfa2-adrenerg receptorok modulálják [277], feltételezhető azonban, hogy az alfa1-receptorok ebben a modulációban - legalábbis részben-szerepelnek.

Jelen tanulmányunkban azt találtuk, hogy az adaptív immunválasz kontrolljáért felelős regulatórikus T-sejt alcsoport prevalenciája a 3 hónapos doxazozin kezelés után növekedett a proteinúriás T2DM betegekben. Ennek a regulatórikus T-sejt proliferációnak jelentős klinikai következményei vannak. Mind humán, mind állatkísérletes adatok alapján a regulatórikus T-sejtek alacsony száma az ateroszklerózis progressziójában [278] és szövődményeiben [279] nagyfontosságú, mégis olyan terápia [280;281], amely ismert módon elősegítené ennek a különleges sejt típusnak a növekedését.

Vizsgálataink alapján elmondhatjuk, hogy az adrenerg receptorok modulációja T2DM betegekben egy lehetséges útvonal ahhoz, hogy magasabb számú regulatórikus sejt alakuljon ki. A jelenség mögött álló folyamat részletei egyelőre nem ismeretesek, a javuló vércukor kontroll, a veleszületett immunitásban szereplő sejtvonalak modulációja, vagy esetleg az alfa1-adrenerg receptorokra kifejtett direkt hatás vetődik fel.

A regulatórikus T sejtek számának növekedésével párhuzamosan az aktivált CD4+ és CD8+ T-sejtek száma csökkent a doxazozin kezelés nyomán a vizsgálatunkban. Ez a szisztémás anti-inflammatórikus hatás jellemzője lehet, bár ez nem mutatkozott a hsCRP-szint csökkenésében a felmérés során, amelyet talán a meglehetősen alacsony kiinduló szinttel is magyarázhatunk. A vizsgált betegek alacsony száma miatt nem állapíthatjuk meg határozottan, hogy a CD4+ és CD8+ aktivitáscsökkenés a regulatórikus sejtek nagyobb prevalenciájával, az alfa1-adrenoreceptorok gátlásával, vagy a javuló metabolikus állapottal hozható összefüggésbe.

Vizsgálatunkat összegezve elmondhatjuk, hogy T2DM betegekben az alfa1-adrenoreceptor gátlásnak immunmodulatórikus hatása is van. További tanulmányokban vizsgálható, hogy ez a hatás – ebben a magas rizikójú betegcsoportban – hozzájárul-e a kardiovaszkuláris szövődeményekkel szembeni védelemhez.

5.3.3. Az allopurinol

A hiperurikémia korrekciójára használt allopurinol dóziszfüggő módon csökkenti a kardiovaszkuláris morbiditást és mortalitást az átlag-populációban [282]. Ugyanakkor a nagyobb dózisok (a napi 300 mg felett) a mellékhatások rátájának növekedésével társulnak [283]. Az allopurinol - T2DM betegekben - direkt glikémiás kontrollra gyakorolt hatásával kapcsolatosan kevés az irodalmi adat, ismert ugyan, hogy a magas dózisú allopurinol javítja az endotél diszfunkciót [115].

A vizsgálatunkban azt találtuk, hogy a HbA1C szint csökken az allopurinolt elkezdő betegekben. A folyamatosan allopurinolt szedő páciensekben a megfigyelési idő alatt szintén csökkent a HbA1C szint, az allopurinolt nem szedő betegcsoportban ezalatt nem volt változás. Ráadásul, ez a napi 100mg dózis mellett mutatkozott, ebben a tartományban az adverz hatások valószínűsége alacsony. A vizsgált betegcsoport

egészeben multivariációs analízist végezve – tekintetbe véve az egyéb szokásosan szedett gyógyszereket, a diabetes kezelés típusát, az konvencionális gondozás során ellenőrzendő laboratóriumi paramétereket, a meglévő diabeteses szövődményeket – az allopurinol szedés független kapcsolatot mutatott a HbA1C értékével. Az allopurinol kezelést mindezek alapján a metabolikus károsodás kezdeti fázisában, a mikrocirkulációs zavar kifejlődésének csökkentésére célszerű elindítani. Az allopurinol - már kialakult diabetesz esetén megfigyelhető - HbA1C csökkenést előidéző hatására vonatkozó egyik feltételezhető mechanizmus, hogy kémiai szerkezetét tekintve hasonló azon purin metabolitokhoz, melyek a májban a glikogén raktározás szabályozásában szerepelnek [284]. Másrészt az újonnan felfedezett dipeptidil peptidáz-4 inhibitor, a linagliptin strukturája is tartalmaz purinvázhoz hasonló elemeket. Hiperurikémiás T2DM betegek reguláris allopurinol kezelése hozzájárulhat a HbA1C értékük csökkentéséhez.

6. Következtetések

1. Kardiális és gyulladásos biomarkerek szintjét befolyásoló tényezők hemodializált és kezdeti stádiumú nefropátiás betegcsoportban

A kardiális biomarkerek közül az NT-proBNP szintje mind a diabéteszes, mind pedig a nem diabéteszes hemodializált betegcsoportban összefügg az extracelluláris/teljes testvíz arányával, a kapcsolat erősebb diabéteszben. Hemodializált betegekben a cTnT elsősorban a szívizomsejtek aktuális sérülésére utal. A gyulladásos markerek közül ebben a betegcsoportban a hsCRP szintje diabétesz esetén összefügg az eritropoetin dózissal, az összkoleszterin szinttel és a BMI-vel, nem diabéteszes betegekben a szérumban a fibrinogén szinttel. Hemodializált populációban az IL-6 és az IL-10 szintek magasabbak diabétesz esetén, az inflammatorikus folyamatokkal való összefüggésüket a szérumban a fibrinogénnel és prealbuminnal való összefüggés megerősíti. A diabéteszes nefropátia kezdeti stádiumaiban a szérumban a MCP-1 szint korrelál az albuminúria mértékével.

2. Bőr autofluoreszcencia vizsgálat veseelégtelen, illetve diabéteszes betegekben

A bőrben kialakult AGE akkumulációt jelző SAF értéket peritóneálisan dializált betegcsoportban az életkor, a korábbi diabétesz, és az aktuálisan alkalmazott icodextrin kezelés befolyásolja szignifikánsan. Diabéteszes serdülőknél igazoltuk, hogy a SAF értékek több glikációs termék szintjével szoros kapcsolatban állnak.

3. Terápia hatása diabéteszes betegeknél a kardiális biomarkerekre, az immunfenotípusra, és az anyagcsere-státuszra

A kardiovaszkuláris markerek közül diabéteszes betegekben az NT-proBNP és cTnT szintek alacsonyabbak fluvasztatin szedése mellett. Proteinuriás T2DM betegekben az alfa-1-gátló doxazozin kezelés immunmoduláns hatású. Rossz anyagcserekontroll mellett a hiperurikémiás T2DM betegeknél a standard allopurinol kezelés hatására csökken a HbA1C szint.

7. Összefoglalás

A diabéteszes nefropátia előrehaladottabb stádiumaiban is alkalmazhatók a kardiális biomarkerek. Az NT-proBNP hiperhidrációra utaló prediktív értéke diabétesz fennállása esetén hemodializált betegekben kifejezettebb. A cTnT ebben a betegcsoportban is a szívizomsejt-nekrózisra utal.

Az inflammatórikus folyamatok és az arterioszklerózis kapcsolata a krónikus veseelégtelenség előrehaladottabb fázisaiban diabétesz jelenléte esetén minőségi különbségeket mutat, a hsCRP, az IL-6, és az IL-10 összefüggése a tradicionális és non-tradicionális rizikófaktorokkal különböző. A diabéteszes nefropátia kezdeti fázisában a szérum MCP-1 szint és az albuminúria korrelál, habár nem tapasztaltunk különbséget a típusos diabéteszes szövődmények jelenlétéből eredően, mégis megerősíthető az összefüggés alapján az MCP-1 elméleti szerepe a makro-és mikrovaszkuláris szövődmények kialakulásában.

A szisztémás AGE terhelés kardiovaszkuláris rizikót növelő hatásának egyik új módszere, a SAF mérése. Ennek az értéknek a peritóneálisan dializált betegek kumulatív glukóz-terhelésének becslésében van szerepe. Kereszmetzeti vizsgálat során az aktuális icodextrin kezelés nagyobb AGE-értékekkel járt, de valószínűsíthetően ennek az oka a glukózmentes rezsím késői bevezetése. A DESI-MS validációs vizsgálat igen szoros korrelációt mutatott az 5 különböző glikációs termék és a SAF között adoleszcens diabéteszes betegekben.

A fluvasztatin kardioprotektív hatását a biomarkerek szintjében megfigyelhető kedvező hatás is igazolja. Nem zárható ki, hogy a vérnyomáscsökkentő céllal bevezetett alfa-blokád immunmodulációs patomechanizmussal a Treg, valamint CD4+ és CD8+ T-sejt szubpopulációk közötti egyensúlyt az anti-inflammatórikus irányba tolja el. Hiperurikémiás T2DM betegek reguláris allopurinol kezelése hozzájárulhat a HbA1C értékük csökkentéséhez

Summary

Cardiac biomarkers can be useful even in the advanced stages of diabetic nephropathy. The predictive value of NT-proBNP for volume overload is more emphasized in case of diabetes in hemodialysed population. Elevation of cTnT is also indicative of myocardial necrosis in this group.

Correlation between inflammatory events and atherosclerosis in advanced stages of chronic kidney disease can be different depending on the presence of diabetes. Traditional and non-traditional risk factors show altered connection with hsCRP, IL-6, and IL-10. In the early stages of diabetic nephropathy serum MCP-1 and albuminuria correlates significantly, though there was no difference in MCP-1 levels in case of typical diabetic complication, after all theoretical role of MCP-1 in diabetic micro-and macrovascular complications can be confirmed according to this relation.

The SAF measurement is a new method for evaluation the systemic AGE burden and consequent cardiovascular risk increment. It has diagnostic value in assessing the cumulative glucose load in peritoneal dialysis patients. Although in this cross sectional study current icodextrin use associated with higher skin AGE levels, but the presumptive cause of it was the late transfer to glucose sparing regime. The validation measurement of SAF with DESI-MS taking 5 glycation end-product by adolescent patients with type 1 diabetes was highly significant.

Cardioprotective effect of fluvastatin can be characterized by lower level of cardiac biomarkers. It seems probably, that alpha-blockade was introduced aiming tension control can modify the balance between Treg, CD4+, and CD8+ T lymphocyte subpopulations into anti-inflammatory direction with its immunomodulatory effect. Treatment of type 2 diabetic patients with hyperuricemia by allopurinol might contribute to lower their HbA1C level.

Ábrajegyzék

1. ábra A kis-és nagyerek károsodásának közös pathomechanizmusa és terápiás támadáspontok metabolikus szindrómában.
2. ábra A diabéteszes szövődmények pathomechanizmusa, molekuláris mediátorok.
3. ábra Az AGE-termékek helye a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásában
4. ábra Az NTpro-BNP szintek összefüggése a volumen többletet jellemző ecv/twv diabéteszes és nem diabéteszes beteg-populációkban
5. ábra A diabéteszes csoportban (n=28) a hsCRP és az átlagos EPO-dózis szignifikánsan összefüggött.
6. ábra A diabéteszes csoportban (n=28) szignifikáns összefüggést kaptunk a hsCRP és az összkoleszterin között.
7. ábra Nem diabéteszes (n=40) betegeknél szignifikáns az összefüggés a hsCRP és a szérum fibrinogén szintek között.
8. ábra A CRP szintje a HbA1C függvényében fluvasztatint szedő (n=15) és nem szedő (n=50) hemodializált diabéteszes betegekben
9. ábra A hsCRP és BMI összefüggése diabéteszes hemodializált betegekben (n=28)
10. ábra Az IL-6 és szérum fibrinogénszint kapcsolata diabéteszes HD betegekben (n=28)
11. ábra Az IL-6 és szérum prealbumin szintek összefüggése diabéteszes HD betegekben (n=28)
12. ábra Az IL-10 és szérum fibrinogén szintek kapcsolata diabéteszes HD betegekben (n=28)
13. ábra Az IL-10 és szérum prealbumin kapcsolata diabéteszes HD betegekben (n=28)
14. ábra Az albuminúria és a szérum MCP-1 szintek kapcsolata (n=42 beteg).
15. ábra A CRP és a szérum MCP-1 szintek kapcsolata (n=42 beteg).
16. ábra Korreláció a SAF és az intraperitónális kumulatív glukóz expozíció között (n=76)
17. ábra Korreláció a SAF és PD-ben eltöltött idő között (n=76)
18. ábra A glukuronsav DESI-MS eredmények kapcsolata a SAF-val (n=16)
19. ábra A 3-indoxil-szulfát DESI-MS eredmények kapcsolata a SAF-val (n=16)
20. ábra A 3-hidroxi-butirát DESI-MS eredmények és a SAF kapcsolata (n=16)

- 21. ábra A fenol-szulfát DESI-MS eredmények és a SAF kapcsolata (n=16)
- 22. ábra A pentozidin DESI-MS eredmények és a SAF kapcsolata (n=16)
- 23. ábra Az 5 AGE-termék összegzett spektrometriás értéke korrelál a SAF-val (n=16)
- 24. ábra NT-proBNP és cTnT szintjei fluvasztatint szedő (n=15) és nem szedő (n= 50) hemodializált diabéteszes betegekben

Táblázatok jegyzéke

- 1. táblázat A hemodializált (n=68) betegek nefrológiai paraméterei
- 2. táblázat Diabetológiai ambulancián gondozott (n=42) T2DM betegek klinikai adatai
- 3. táblázat Az alkalmazott laboratóriumi tesztek
- 4. táblázat Az alkalmazott statisztikai módszerek
- 5. táblázat A peritoneálisan dializált betegek klinikai és laboratóriumi adatai a „glukóz” és az „icodextrin” csoportban
- 6. táblázat Az adolescens T1DM betegek (n= 16) klinikai adatai
- 7. táblázat. A fluvasztatinnal kezelt és nem kezelt betegek klinikai jellemzői.
- 8. táblázat A 3 hónapos doxazozin kezelés (4mg/nap esti kiegészítés) bevezetése előtti klinikai jellemzők és gyógyszeres kezelés (n=10)
- 9. táblázat A kardiális biomarkerek és a nem, életkor, dialízisben eltöltött idő, a diabétesz időtartama közötti összefüggéseket jellemző multiregressziós analízis adatok hemodializált betegekben.
- 10. táblázat A diabéteszes és nem-diabéteszes hemodializált betegcsoport adatai
- 11. táblázat A hsCRP, IL-10 és IL-6 szinteket függetlenül befolyásoló tényezők diabéteszes végállapotú veseelégtelenségben szenvedő betegeknél.
- 12. táblázat A SAF-t befolyásoló tényezők multiregressziós elemzése az egész betegpopulációban.
- 13. táblázat: A Pearson-korreláció eredményei a SAF és a DESI-MS között
- 14. táblázat A vérnyomás, a laboratóriumi adatok, a mikroalbuminúria, és a vizsgált T-limfocita alcsoportok prevalenciája a 10 T2DM férfibetegben a doxazosin kezelés előtt és után
- 15. táblázat A HbA1C és a szérum húgysav szint változásai a vizsgált betegpopulációban az allopurinol kezelés szerint csoportosítva

8. Irodalomjegyzék

1. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E.(1983) The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes*. 32 Suppl 2:64-78.
2. Steinke JM, Mauer M; International Diabetic Nephropathy Study Group. (2008) Lessons learned from studies of the natural history of diabetic nephropathy in young type 1 diabetic patients. *Pediatr Endocrinol Rev*. 5 Suppl 4:958-963.
3. Steinke JM. (2009) The natural progression of kidney injury in young type 1 diabetic patients. *Curr Diab Rep*. 9(6):473-479.
4. Marshall SM. (2004) Recent avances in diabetic nephropathy. *Postgrad Med J*. 80 (949): 624-633.
5. Mácsai E, Vásárhelyi B, Madácsy L. (2010) A kardiovaszkuláris morbiditást befolyásoló tényezők diabéteszes nefropátiában. *Metabolizmus* 2: 90-92.
6. Nolan CR. (2005) Strategies for improving long-term survival in patients with ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 16 Suppl. 2:S120-127.
7. Bakker SJ, Gansevoort RT, de Zeeuw D. (2009) Albuminuria: what can we expect from the determination of nonimmunoreactive albumin? *Curr Hypertens Rep*. 11(2):111-117.
8. Radbill B, Murphy B, LeRoith D. (2008) Rationale and strategies for early detection and management of diabetic kidney disease. *Mayo Clin Proc*. 83(12):1373-1381.
9. Kobayashi S, Maesato K, Moriya H, Ohtake T, Ikeda T. (2005) Insulin resistance in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 45(2): 275-281.
10. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. (2006) Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest*. 116 (2):288-296.
11. Iwatani H, Imai E. (2010) Kidney repair using stem cells: myth or reality as a therapeutic option? *J Nephrol*. 23(2):143-146.

12. Mácsai E, Vásárhelyi B, Madácsy L. (2005) Újabb adatok a diabéteszes nefropátia molekuláris patogenezisének kutatásában. *Magyar Belorvosi Archívum.* 58: 91-97.
13. Matheson A, Willcox MD, Flanagan J, Walsh BJ. (2010) Urinary biomarkers involved in type 2 diabetes: a review. *Diabetes Metab Res Rev.* 26 (3):150-171.
14. Krentz AJ, Clough G, Byrne CD. (2009) Vascular disease in the metabolic syndrome: do we need to target the microcirculation to treat large vessel disease? *J Vasc Res.* 46(6):515-526.
15. de Jongh RT, Serné EH, Ijzerman RG, de Vries G, Stehouwer CD.(2004) Free fatty acid levels modulate microvascular function: relevance for obesity-associated insulin resistance, hypertension, and microangiopathy. *Diabetes.* 53(11):2873-2882.
16. Satchell SC, Tooke JE.(2008) What is the mechanism of microalbuminuria in diabetes: a role for the glomerular endothelium? *Diabetologia.* 51(5):714-725.
17. Brown WV. (2008) Microvascular complications of diabetes mellitus: renal protection accompanies cardiovascular protection. *Am J Cardiol.* 102 (12A):10L-13L.
18. Goldberg RB. (2009) Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab.* 94(9):3171-3182.
19. Daniels LB, Maisel AS. (2007) Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol.* 18;50(25):2357-2368.
20. Yazici D, Yavuz DG, Toprak A, Deyneli O, Akalin S. (2013) Impaired diastolic function and elevated Nt-proBNP levels in type 1 diabetic patients without overt cardiovascular disease. *Acta Diabetol.* 50(2):155-161.
21. Hamano K, Abe M, Komi R, Kobayashi S. (2010) N-terminal fragment of pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) for predicting silent myocardial ischaemia in type 2 diabetes mellitus independent of microalbuminuria. *Diabetes Metab Res Rev.* 26(7):534-539.

22. Cosson E, Nguyen MT, Pham I, Pontet M, Nitenberg A, Valensi P. (2009) N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: an independent marker for coronary artery disease in asymptomatic diabetic patients. *Diabet Med.* 26(9):872-879.
23. van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr, Bakker JA, Houben AJ, Rennenberg R, Kroon AA, Crijns HJ, van Dieijen-Visser MP, de Leeuw PW, Pinto YM. (2009) Renal clearance of B-type natriuretic peptide and amino terminal pro-B-type natriuretic peptide a mechanistic study in hypertensive subjects. *J Am Coll Cardiol.* 10;53(10):884-890.
24. Tagore R, Ling LH, Yang H, Daw HY, Chan YH, Sethi SK.(2008) Natriuretic peptides in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 3(6):1644-1651.
25. de Filippi C, Wasserman S, Rosanio S, Tiblier E, Sperger H, Tocchi M, Christenson R, Uretsky B, Smiley M, Gold J, Muniz H, Badalamenti J, Herzog C, Henrich W. (2003) Cardiac troponin T and C-reactive protein for predicting prognosis, coronary atherosclerosis, and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis. *JAMA.* 290(3):353-359.
26. Jung HH, Ma KR, Han H.(2004) Elevated concentrations of cardiac troponins are associated with severe coronary artery calcification in asymptomatic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 19(12):3117-3123.
27. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, Hashim I, Berry JD, Das SR, Morrow DA, McGuire DK. (2010) Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA.* 8;304(22):2503-2512.
28. Wang AY, Lai KN. (2008) Use of cardiac biomarkers in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 19(9):1643-1652
29. Shastri S, Sarnak MJ. (2010) Cardiovascular disease and CKD: core curriculum 2010. *Am J Kidney Dis.* 56(2):399-417.
30. Ariyamuthu VK, Balla S, Chaudhary K.(2012) Ischemic heart disease in patients undergoing dialysis. *Hosp Pract* 40(4):33-39.
31. Jeon DS, Lee MY, KimCJ, Cho JM, Moon KW, Kim BS, Lee SH, Seung KB, Kim JH, Hong SJ, Choi KB. (2004) Clinical findings in patients with cardiac

- troponin-T elevation and end-stage renal disease without acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 94 (6): 831-834.
32. Satyan S, Light RP, Agarwal R. (2007) Relationships of N-terminal pro-B-natriuretic peptide and cardiac troponin T to left ventricular mass and function and mortality in asymptomatic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 50(6):1009-1019.
 33. McMurray JJ, Uno H, Jarolim P, Desai AS, de Zeeuw D, Eckardt KU, Ivanovich P, Levey AS, Lewis EF, McGill JB, Parfrey P, Parving HH, Toto RM, Solomon SD, Pfeffer MA. (2011) Predictors of fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, and anemia: an analysis of the Trial to Reduce cardiovascular Events with Aranesp (darbepoetin-alfa) Therapy (TREAT). *Am Heart J.* 162(4):748-755.
 34. Desai AS, Toto R, Jarolim P, Uno H, Eckardt KU, Kewalramani R, Levey AS, Lewis EF, McMurray JJ, Parving HH, Solomon SD, Pfeffer MA. (2011) Association between cardiac biomarkers and the development of ESRD in patients with type 2 diabetes mellitus, anemia, and CKD. *Am J Kidney Dis.* 58(5):717-728.
 35. Grad E, Danenberg HD. (2013) C-reactive protein and atherothrombosis: Cause or effect? *Blood Rev.* 27(1):23-29.
 36. Hansson, G.K. (2005) Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *New Engl J Med* 2005;352:1685-1695.
 37. Robertson AL, Hansson GK. (2006) T Cells in atherogenesis For better or for worse? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26(11):2421-2432.
 38. Park HS, Park JY, Yu R. (2005) Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF- α , and IL-6. *Diabetes Research* 69(1):29-35.
 39. Calle EE, Teras LR, Thun MJ. Obesity and mortality. (2005) *N Eng J Med* 353(20): 2197-2199.
 40. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, Hollenbeck A, Leitzmann MF. (2006) Overweight, obesity and mortality in a large cohort of persons 50 to 71 years old. *N Eng J Med* 355(8): 763-778.

41. Navarro JF, Mora C. (2005) Role of inflammation in diabetic complications. *Nephrol Dial Transplant* 20 (12): 2610-2604.
42. Kurella M, Lo JC, Chertow GM. (2005) Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol* 16 (7): 2134-2140.
43. Marfella R, Cacciapuoti F, Siniscalchi M, Sasso FC, Marchese F, Cinone F, Musacchio E, Marfella MA, Ruggiero L, Chiorazzo G, Liberti D, Chiorazzo G, Nicoletti GF, Saron C, D'Andrea F, Ammendola C, Verza M, Coppola L. (2006) Effect of moderate red wine intake on cardiac prognosis after recent acute myocardial infarction of subjects with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 23(9):974-981.
44. Genest J. (2010) C-reactive protein: risk factor, biomarker and/or therapeutic target? *Can J Cardiol.* 26 Suppl A:41A-44A.
45. Watson KE. (2009) The JUPITER trial: How will it change clinical practice? *Rev Cardiovasc Med.* 10(2):91-96.
46. Stoll G, Bendszus M. (2006) Inflammation and atherosclerosis: novel insights into plaque formation and destabilization. *Stroke.* 37(7):1923-1932.
47. Kaul K, Hodgkinson A, Tarr JM, Kohner EM, Chibber R. (2010) Is inflammation a common retinal-renal-nerve pathogenic link in diabetes? *Curr Diabetes Rev.* 6(5):294-303.
48. Filiopoulos V, Vlassopoulos D. (2009) Inflammatory syndrome in chronic kidney disease: pathogenesis and influence on outcomes. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 8(5):369-382.
49. Stenvinkel P. (2006) New insights on inflammation in chronic kidney disease- genetic and non-genetic factors. *Nephrol Ther.* 2 (3):111-119.
50. Chawla LS, Krishnan M. (2009) Causes and consequences of inflammation on anemia management in hemodialysis patients. *Hemodial Int.* 13(2):222-234.
51. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. (2004) Multi-biomarker risk stratification of N-Terminal pro-B-Type natriuretic peptide, high-sensitivity C-Reactive Protein, and cardiac Troponin T and I in end-stage renal disease for all-cause death. *Clinical Chem* 50(12): 2279-2285.

52. Kalantar-Zadeh K, Abbott KC, Salahudeen AK, Kilpatrick RD, Horwich TB.(2005) Survival advantages of obesity in dialysis patients. *Am J Clin Nutr.*81(3):543-554.
53. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Shinaberger CS, Gjertson DW, Greenland S.(2005) Association of morbid obesity and weight change over time with cardiovascular survival in hemodialysis population. *Am J Kidney Dis.* 46(3):489-500.
54. Pupim LB, Heimbürger O, Qureshi AR, Ikizler TA, Stenvinkel P. (2005) Accelerated lean body mass loss in incident chronic dialysis patients with diabetes mellitus. *Kidney Int.*68 (5):2368-2374.
55. Abbas AK. The control of T cell activation vs. tolerance.(2003) *Autoimmun Rev.* 2(3):115-118.
56. Carrero JJ, Yilmaz MI, Lindholm B, Stenvinkel P. (2008) Cytokine dysregulation in chronic kidney disease: how can we treat it? *Blood Purif.* 26(3):291-299.
57. Kishimoto T. (2010) IL-6: from its discovery to clinical applications. *Int Immunol.* 22(5):347-352.
58. Hörl WH. (2003) Atherosclerosis and uremia: significance of non-traditional risk factors. *Wien Klin Wochenschr.* 115(7-8):220-234.
59. Aly AZ, Edwards JC. (2004) Vascular biology in uremia: insights into novel mechanisms of vascular injury. *Adv Chronic Kidney Dis* 11(3):310-318.
60. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, Lindholm B, Pecoits-Filho R, Riella M, Heimbürger O, Cederholm T, Girndt M. (2005) IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia - the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int.* 67(4):1216-1233.
61. Abe M, Okada K, Maruyama T, Maruyama N, Matsumoto K, Soma M. (2011) Relationship between erythropoietin responsiveness, insulin resistance, and malnutrition-inflammation-atherosclerosis (MIA) syndrome in hemodialysis patients with diabetes. *Int J Artif Organs.* 34(1):16-25.
62. Mocellin S, Panelli MC, Wang E, Nagorsen D, Marincola FM.(2003) The dual role of IL-10. *Trends Immunol.* 24(1):36-43.

63. Conti P, Kempuraj D, Kandere K, Di Gioacchino M, Barbacane RC, Castellani ML, Felaco M, Boucher W, Letourneau R, Theoharides TC. (2003) IL-10, an inflammatory/inhibitory cytokine, but not always. *Immunol Lett.* 86(2):123-129.
64. Yilmaz R, Altun B, Ozer N, Hazirolan T, Turgan C.(2010) Impact of cytokine genotype on cardiovascular surrogate markers in hemodialysis patients. *Ren Fail.* 32(7):806-816.
65. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G.(2004) Inflammatory proteins as predictors of cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 19 (Suppl 5):V67-72.
66. Boyle JJ. (2005) Macrophage activation in atherosclerosis: pathogenesis and pharmacology of plaque rupture. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 3(1): 63-68.
67. Bargnoux AS, Klouche K, Fareh J, Barazer I, Villard-Saussine S, Dupuy AM, Barlic J. Murphy PM. (2007) Chemokine regulation of atherogenesis. *J. Leukoc. Biol.* 82(2): 226-236.
68. Kim CS, Park HS, Kawada T. Kim JH, Lim D, Hubbard NE, Kwon BS, Erickson KL, Yu R. (2006) Circulating levels of MCP-1 and IL-18 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. *Int. J. Obes (Lond)* 30 (9):1347-1355.
69. Christiansen T, Richelsen B, Bruun JM. (2005) Monocyte chemoattractant protein-1 is produced in isolated adipocytes, associated with adiposity and reduced after weight loss in morbidly obese subjects. *Int J Obes. (Lond)* 29(1): 146-150.
70. Kiyici S, Erturk E, Budak F, Ersoy C, Tuncel E, Duran C, Oral B, Sigirci D, Imamoglu S. (2006) Serum monocyte chemoattractant protein-1 and monocyte adhesion molecules in type 1 diabetic patients with nephropathy. *Arch Med Res.* 37(8): 998-1003.
71. Mine S, Okada Y, Tanikawa T, Kawahara C, Tabata T, Tanaka Y. (2006) Increased expression levels of monocyte CCR2 and monocyte chemoattractant protein-1 in patients with diabetes mellitus. *Biocem Biophys Res Commun* 344(3):780-785.

72. de Lemos JA, Morrow DA, Sabatine MS, Murphy SA, Gibson CM, Antman EM, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. (2003) Association between plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1 and long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 107(5):690-695.
73. Gonzalez-Quesada C, Frangogiannis NG. (2009) Monocyte chemoattractant protein-1/CCL2 as a biomarker in acute coronary syndromes. *Curr Atheroscler Rep*. 11(2):131-138.
74. Piemonti L, Calori G, Lattuada G, Mercalli A, Ragogna F, Garancini MP, Ruotolo G, Luzi L, Perseghin G. (2009) Association between plasma monocyte chemoattractant protein-1 concentration and cardiovascular disease mortality in middle-aged diabetic and nondiabetic individuals. *Diabetes Care*. 32(11):2105-2110.
75. Petrková J, Szotkowska J, Hermanova Z, Lukl J, Petrek M. (2004) Monocyte chemoattractant protein-1 in patients with peripheral arterial disease. *Mediators Inflamm*. 13(1): 39-43.
76. Hernandez C., Segura R.M., Fonollosa A., Carrasco E., Francisco G., Simo R. (2005) Interleukin-8, monocyte chemoattractant protein-1 and IL-10 in the vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabet Med* 22 (6): 719-722.
77. Ruster C, Wolf G.(2008) The role of chemokines and chemokine receptors in diabetic nephropathy. *Front Biosci*.13:944-955.
78. Takebayashi K, Matsumoto S, Aso Y, Inukai T. (2006) Association between circulating monocyte chemoattractant protein-1 and urinary albumin excretion in nonobese type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 20 (2):98-104.
79. Morii T, Fujita H, Narita T, Koshimura J, Shimotomai T, Fujishima H, Yoshioka N, Imai H, Kakei M, Ito S. (2003) Increased urinary excretion of monocyte chemoattractant protein-1 in proteinuric renal disease. *Ren. Fail*. 25 (3): 439-444.

80. Amann B, Tinzmann R, Angelkort B. (2003) ACE inhibitors improve diabetic nephropathy through suppression of renal MCP-1. *Diabetes Care* 26 (8): 2421-2425.
81. Sakai N, Wada T, Furuichi K, Shimizu K, Kokubo S, Hara A, Yamahana J, Okumura T, Matsushima K, Yokoyama H, Kaneko S. (2006) MCP-1/CCR2-dependent loop for fibrogenesis in human peripheral CD14-positive monocytes. *JLeukoc. Biol.* 79 (3): 555-563.
82. Tam FW, Riser BL, Meeran K, Rambow J, Pusey CD, Frankel AH. (2009) Urinary monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and connective tissue growth factor (CCN2) as prognostic markers for progression of diabetic nephropathy. *Cytokine.* 47(1):37-42.
83. Mácsai E. (2012) A bőr autofluoreszcenciájának mérése a diabetológiai és klinikai gyakorlatban *Orvosi Hetilap* 153(42):1651-1657.
84. Okada T, Nakao T, Matsumoto H, Shino T, Nagaoka Y, Tomaru R, Wada T. (2007) Association between markers of glycemic control, cardiovascular complications and survival in type 2 diabetic patients with end-stage renal disease. *Intern Med.* 46(12):807-814.
85. Fukuoka K, Nakao K, Morimoto H, Nakao A, Takatori Y, Arimoto K, Taki M, Wada J, Makino H. (2008) Glycated albumin levels predict long-term survival in diabetic patients undergoing haemodialysis. *Nephrology (Carlton).* 13(4):278-283.
86. Chen HS, Wu TE, Lin HD, Jap TS, Hsiao LC, Lee SH, Lin SH. (2010) Hemoglobin A(1c) and fructosamine for assessing glycemic control in diabetic patients with CKD stages 3 and 4. *Am J Kidney Dis.* 55(5):867-874.
87. Meerwaldt R, Hartog JW, Graaff R, Huisman RJ, Links TP, den Hollander NC, Thorpe SR, Baynes JW, Navis G, Gans RO, Smit AJ. (2005) Skin autofluorescence, a measure of cumulative metabolic stress and advanced glycation end products, predicts mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 16(12):3687-3693.

88. Meerwaldt R, Zeebregts CJ, Navis G, Hillebrands JL, Lefrandt JD, Smit AJ. (2009) Accumulation of advanced glycation end products and chronic complications in ESRD treated by dialysis. *Am J Kidney Dis.*53(1):138-150.
89. Meerwaldt R, Lutgers HL, Links TP, Graaff R, Baynes JW, Gans RO, Smit AJ. (2007) Skin autofluorescence is a strong predictor of cardiac mortality in Diabetes. *Diabetes Care.* 30(1):107-112.
90. Bos DC, de Ranitz-Greven WL, de Valk HW. (2011) Advanced Glycation End Products, Measured as Skin Autofluorescence and Diabetes Complications: A Systematic Review. *Diabetes Technol Ther.* 13(7):773-779.
91. Meerwaldt R, Graaff R, Oomen PH, Links TP, Jager JJ, Alderson NL, Thorpe SR, Baynes JW, Gans RO, Smit AJ. (2004) Simple non-invasive assessment of advanced glycation endproduct accumulation. *Diabetologia.* 47(7):1324-1330.
92. Gerrits EG, Smit AJ, Bilo HJ. (2009) AGEs, autofluorescence and renal function. *Nephrol Dial Transplant.* 24(3):710-713.
93. Daroux M, Prévost G, Maillard-Lefebvre H, Gaxatte C, D'Agati VD, Schmidt AM, Boulanger E. (2010) Advanced glycation end-products: implications for diabetic and non-diabetic nephropathies. *Diabetes Metab.* 36(1):1-10.
94. Chabroux S, Canouï-Poitrine F, Reffet S, Mills-Joncour G, Morelon E, Colin C, Thivolet C. (2010) Advanced glycation end products assessed by skin autofluorescence in type 1 diabetics are associated with nephropathy, but not retinopathy. *Diabetes Metab.* 36(2):152-157.
95. Gerrits EG, Lutgers HL, Kleefstra N, Groenier KH, Smit AJ, Gans RO, Bilo HJ. (2008) Skin advanced glycation end product accumulation is poorly reflected by glycemic control in type 2 diabetic patients (ZODIAC-9). *J Diabetes Sci Technol.* 2(4):572-577.
96. Gerrits EG, Lutgers HL, Kleefstra N, Graaff R, Groenier KH, Smit AJ, Gans RO, Bilo HJ. (2008) Skin autofluorescence: a tool to identify type 2 diabetic patients at risk for developing microvascular complications. *Diabetes Care.* 31(3):517-521.
97. Takáts Z, Wiseman JM, Cooks RG. (2005) Ambient mass spectrometry using desorption electrospray ionization (DESI): instrumentation, mechanisms and

- applications in forensics, chemistry, and biology. *J Mass Spectrom.* 40(10):1261-1275.
98. Foody JM, Shah R, Galusha D, Masoudi FA, Havranek EP, Krumholz HM. (2006) Statins and mortality among elderly patients hospitalized with heart failure. *Circulation* 28; 113(8): 1086-1092.
99. Mozaffarian D, Minami E, Letterer RA, Lawler RL, McDonald GB, Levy WC. (2005) : The effects of atorvastatin on systemic inflammation in heart failure. *Am J Cardiol.* 15; 96(12): 1699-1704.
100. Node K, Fujita M, Kitakaze M, Hori M, Liao JK. (2003) Short-term statin therapy improves cardiac function and symptoms in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 108: 839-843.
101. Jarai R, Kaun C, Weiss TW, Speidl WS, Rychli K, Maurer G, Huber K, Wojta J. (2009) Human cardiac fibroblasts express B-type natriuretic peptide: fluvastatin ameliorates its up-regulation by interleukin-1alpha, tumour necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta. *J Cell Mol Med.* 13(11-12):4415-4421.
102. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Macknees MI, Charlton-Menys V, Fuller JH CARDS investigators (2004) Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 364(9435): 685-696.
103. Shepherd J, Kastelein JP, Bittner VA, Carmena R, Deedwania PC, Breazna A, Dobson S, Wilson DJ, Zuckerman AL, Wenger NK. (2008) Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary artery disease, diabetes, and chronic kidney disease. *Mayo Clin Proc.* 83(8):870-879.
104. Gotsman I, Grabie N, Gupta R, Dacosta R, MacConmara M, Lederer J, Sukhova G, Witztum JL, Sharpe AH, Lichtman AH. (2006) Impaired regulatory T-cell response and enhanced atherosclerosis in the absence of inducible costimulatory molecule. *Circulation.* 114(19):2047-2055.

105. Sasaki N, Yamashita T, Takeda M, Hirata KI. (2012) Regulatory T Cells in Atherogenesis. *J Atheroscler Thromb.* 19(6):503-515.
106. Krishnan E, Sokolove J. (2011) Uric acid in heart disease: a new C-reactive protein? *Curr Opin Rheumatol.* 23(2):174-177.
107. Kodama S, Saito K, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, Saito A, Sone H. (2009) Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 32(9):1737-1742.
108. Ito H, Abe M, Mifune M, Oshikiri K, Antoku S, Takeuchi Y, Togane M. (2011) Hyperuricemia is independently associated with coronary heart disease and renal dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One.* 6(11):e27817.
109. Riegersperger M, Covic A, Goldsmith D. (2011) Allopurinol, uric acid, and oxidative stress in cardiorenal disease. *Int Urol Nephrol.* 43(2):441-449.
110. Zoccali C, Maio R, Mallamaci F, Sesti G, Perticone F. (2006) Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol.* 17(5):1466-1471.
111. Vincent MA, Barrett EJ, Lindner JR, Clark MG, Rattigan S. (2003) Inhibiting NOS blocks microvascular recruitment and blunts muscle glucose uptake in response to insulin. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 285(1):123-129.
112. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. (2006) Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation.* 113(15):1888-1904.
113. Hovind P, Rossing P, Johnson RJ, Parving HH. (2011) Serum uric acid as a new player in the development of diabetic nephropathy. *J Ren Nutr.* 21(1):124-127.
114. Meléndez-Ramírez G, Pérez-Méndez O, López-Osorio C, Kuri-Alfaro J, Espinola-Zavaleta N. (2012) Effect of the Treatment with Allopurinol on the Endothelial Function in Patients with Hyperuricemia. *Endocr Res.* 37(1):1-6.
115. Dogan A, Yarlioglu M, Kaya MG, Karadag Z, Dogan S, Ardic I, Dogdu O, Kilinc Y, Zencir C, Akpek M, Ozdogru I, Oguzhan A, Kalay N. (2011) Effect of

- long-term and high-dose allopurinol therapy on endothelial function in normotensive diabetic patients. *Blood Press.* 20(3):182-187.
116. Katona M, Dénes J, Skoumal R, Tóth M, Takáts Z.(2011) Intact skin analysis by desorption electrospray ionization mass spectrometry. *Analyst.* 136(4):835-840.
117. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P, Gerster J, Jacobs J, Leeb B, Lioté F, McCarthy G, Netter P, Nuki G, Perez-Ruiz F, Pignone A, Pimentão J, Punzi L, Roddy E, Uhlig T, Zimmermann-Gòrska I; EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. (2006) EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 65(10):1312-1324.
118. Locatelli F, Viganò S. Are natriuretic peptides a reliable marker for mortality in ESRD patients? (2010) *Nephrol Dial Transplant.* 25(2):347-349.
119. Beer S, Golay S, Bardy D, Feihl F, Gaillard RC, Bachmann C, Waeber B, Ruiz J. (2005) Increased plasma levels of N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in type 2 diabetic patients with vascular complications. *Diabetes Metab.* 31(6):567-573.
120. Vergès B, Zeller M, Beer JC, Cottin Y; RICO survey working group. (2008) Plasma N-terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide (Nt-proBNP) level and prognosis after myocardial infarction in diabetes. *Diabetes Metab.* 34 Suppl 1:S10-15.
121. David S, Kümpers P, Seidler V, Biertz F, Haller H, Fliser D. (2008) Diagnostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) for left ventricular dysfunction in patients with chronic kidney disease stage 5 on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 23(4):1370-1377.
122. Paniagua R, Ventura MD, Avila-Díaz M, Hinojosa-Heredia H, Méndez-Durán A, Cueto-Manzano A, Cisneros A, Ramos A, Madonia-Juseino C, Belio-Caro F, García-Contreras F, Trinidad-Ramos P, Vázquez R, Ilabaca B, Alcántara G, Amato D. (2010) NT-proBNP, fluid volume overload and dialysis modality are

- independent predictors of mortality in ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant.*25(2):551-557.
123. Bargnoux AS, Klouche K, Fareh J, Barazer I, Villard-Saussine S, Dupuy AM, Leray-Moragues H, Giuliani I, Canaud B, Cristol JP.(2008) Prohormone brain natriuretic peptide (proBNP), BNP and N-terminal-proBNP circulating levels in chronic hemodialysis patients. Correlation with ventricular function, fluid removal and effect of hemodiafiltration. *Clin Chem Lab Med.* 46(7):1019-1024.
124. Nishikimi T, Minami J, Tamano K, Takahashi M, Numabe A, Futoo Y, Honda T, Kobayashi T, Uetake S, Mori Y, Saito T, Matsuoka H. (2001) Left ventricular mass relates to average systolic blood pressure, but not loss of circadian blood pressure in stable hemodialysis patients: an ambulatory 48-hour blood pressure study. *Hypertens Res.* 24(5):507-514.
125. Codognotto M, Piccoli A, Zaninotto M, Mion MM, Ruzza L, Barchita A, Naso A, Plebani M. (2010) Effect of a dialysis session on the prognostic values of NT-proBNP, troponins, endothelial damage and inflammation biomarkers. *J Nephrol.* 23(4):465-471.
126. Hickman PE, McGill DA, Talaulikar G, Hiremagalur B, Bromley J, Rahman A, Koerbin G, Southcott E, Potter JM. (2009) Prognostic efficacy of cardiac biomarkers for mortality in dialysis patients. *Intern Med J.* 39(12):812-818.
127. Mácsai E, Széll J, Ladányi E, Treszl A, Vásárhelyi B, Madácsy L. (2007) Kardiális biomarkereket meghatározó tényezők vizsgálata diabéteszes és nem diabéteszes hemodializált betegekben. *Orvosi Hetilap* 11: 483-488.
128. Hojs R. (2005) Cardiac troponin T in patients with kidney disease. *Ther Apher Dial.* 9(3):205-207.
129. Sommerer C, Giannitsis E, Schwenger V, Zeier M. (2007) Cardiac biomarkers in haemodialysis patients: the prognostic value of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and cardiac troponin T. *Nephron Clin Pract.* 107(3):c77-81.
130. Herzog CA. (2010) Kidney disease in cardiology. *Nephrol Dial Transplant.* 25(2):356-360.

131. Conway B, McLaughlin M, Sharpe P, Harty J. (2005) Use of cardiac troponin T in diagnosis and prognosis of cardiac events in patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 20(12):2759-2764.
132. Robers MA, Hare DL, Ratnaïke S, Ierino FL. (2006) Cardiovascular biomarkers in CKD: pathophysiology and implications for clinical management of cardiac disease. *Am J Kidney Dis* 48 (3):341-360.
133. Roberts MA, Hare DL, Macmillan N, Ratnaïke S, Sikaris K, Ierino FL. (2009) Serial increased cardiac troponin T predicts mortality in asymptomatic patients treated with chronic haemodialysis. *Ann Clin Biochem*. 46(Pt 4):291-295.
134. Jacobs LH, van de Kerkhof JJ, Mingels AM, Passos VL, Kleijnen VW, Mazairac AH, van der Sande FM, Wodzig WK, Konings CJ, Leunissen KM, van Diejen-Visser MP, Kooman JP. (2010) Inflammation, overhydration and cardiac biomarkers in haemodialysis patients: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant*. 25(1):243-248.
135. Bagheri N, Taziki O, Falaknazi K. (2009) C- Reactive protein, cardiac troponin T and low albumin are predictors of mortality in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 20(5):789-793.
136. Tuttle HA, Davis-Gorman G, Goldman S, Copeland JG, McDonagh PF. (2004) Proinflammatory cytokines are increased in type 2 diabetic women with cardiovascular disease. *J Diabetes Complications*. 18(6):343-351.
137. Libra M, Signorelli SS, Bevelacqua Y, Navolanic PM, Bevelacqua V, Polesel J, Talamini R, Stivala F, Mazzarino MC, Malaponte G. (2006) Analysis of (-174) C IL-6 polymorphism and plasma concentrations of inflammatory markers in patients with type 2 diabetes and peripheral arterial disease. *J Clin Pathol* 59 (2): 211-215.
138. Suliman ME, Heimbürger O, Bárány P, Anderstam B, Pecoits-Filho R, Rodríguez Ayala E, Qureshi AR, Fehrman-Ekholm I, Lindholm B, Stenvinkel P. (2003) Plasma pentosidine is associated with inflammation and malnutrition in End-Stage Renal Disease patients starting on dialysis therapy *J Am Soc Nephrol* 14: 1614-1622.

139. Kengne AP, Czernichow S, Stamatakis E, Hamer M, Batty GD. (2012) Fibrinogen and future cardiovascular disease in people with diabetes: Aetiological associations and risk prediction using individual participant data from nine community-based prospective cohort studies. *Diab Vasc Dis Res.* 10 (2):143-151.
140. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, Walker M, Thompson A, Sarwar N, Caslake M, Butterworth AS, Amouyel P, Assmann G, Bakker SJ.; Emerging Risk Factors Collaboration (2012) C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med.* 4;367(14):1310-1320.
141. Tzoulaki I, Murray GD, Price JF, Smith FB, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. (2006) Hemostatic factors, inflammatory markers, and progressive peripheral atherosclerosis: the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol.* 15;163(4):334-341.
142. Brydon L, Steptoe A. (2005) Stress-induced increases in interleukin-6 and fibrinogen predict ambulatory blood pressure at 3-year follow-up. *J Hypertens.* 23(5):1001-1007.
143. Fisman EZ, Benderly M, Esper RJ, Behar S, Boyko V, Adler Y, Tanne D, Matas Z, Tenenbaum A. (2006) Interleukin-6 and the risk of future cardiovascular events in patients with angina pectoris and/or healed myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 98(1):14-18.
144. Duan H, Simpson-Haidaris PJ. (2006) Cell-specific differential induction of the human gamma- fibrinogen promoter by interleukin-6. *J Biol Chem* 281(18):12451-12457.
145. Neels JG, Olefsky JM. (2006) Inflamed fat: what starts the fire? *J Clin Invest* 116 (19):33-35.
146. Fujino Y, Ishimura E, Okuno S, Tsuboniwa N, Maekawa K, Izumotani T, Yamakawa T, Inaba M, Nishizawa Y. (2006) Annual fat mass change is a significant predictor of mortality in female hemodialysis patients. *Biomed Pharmacother.* 60(5):253-257.

147. Johansen KL, Kutner NG, Young B, Chertow GM. (2006) Association of body size with health status in patients beginning dialysis. *Am J Clin Nutr.* 83(3):543-549.
148. Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, Kopple JD, Stringer WW. (2005) A matched comparison of serum lipids between hemodialysis patients and nondialysis morbid controls. *Hemodial Int.* 9(3): 314-324.
149. Kim BS, Jeon DS, Shin MJ, Kim YO, Song HC, Lee SH, Kim SY, Choi EJ, Chang YS, Bang BK. (2005) Persistent elevation of C-reactive protein may predict cardiac hypertrophy and dysfunction in patients maintained on hemodialysis. *Am J Nephrol.* 25(3):189-195.
150. Böger CA, Götz A, Stubanus M, Banas B, Deinzer M, Krüger B, Holmer SR, Schmitz G, Riegger GA, Krämer BK. (2005) C-reactive protein as predictor of death in end-stage diabetic nephropathy: role of peripheral arterial disease. *Kidney Int.* 68(1):217-227.
151. Kirmizis D, Papagianni A, Dogrammatzi F, Belechri AM, Alexopoulos E, Efstratiadis G, Memmos D. (2012) The effects of vitamin E-coated membrane dialyzer compared to simvastatin in patients on chronic hemodialysis. *Ren Fail.*34 (9):1135-1139.
152. Panichi V, Paoletti S, Mantuano E, Manca-Rizza G, Filippi C, Santi S, Taccola D, Donadio C, Tramonti G, Innocenti M, Casto G, Consani C, Sbragia G, Franzoni F, Galetta F, Panicucci E, Barsotti G. (2006) In vivo and in vitro effects of simvastatin on inflammatory markers in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 21(2):337-344.
153. Kirmizis D, Papagianni A, Dogrammatzi F, Skoura L, Belechri AM, Alexopoulos E, Efstratiadis G, Memmos D. (2010) Effects of simvastatin on markers of inflammation, oxidative stress and endothelial cell apoptosis in patients on chronic hemodialysis. *J Atheroscler Thromb.* 26;17(12):1256-1265.
154. Rikitake Y, Liao JK. (2005) Rho GTPase, statins, and nitric oxide. *Circ Res.*9; 97(12):1232-1235.
155. Dornbrook-Lavender KA, Joy MS, Denu-Ciocca CJ, Chin H, Hogan SL, Pieper JA. (2005) Effects of atorvastatin on low-density lipoprotein cholesterol

- phenotype and C-reactive protein levels in patients undergoing long-term dialysis. *Pharmacotherapy* 25(3):335-344.
156. Tsirpanlis G, Boufidou F, Manganas S, Chantzis K, Bleta A, Stamatelou K, Psimenou E, Nicolaou C. (2004) : Treatment with fluvastatin rapidly modulates, via different pathways, and in dependence on the baseline level, inflammation in hemodialysis patients. *Blood Purif* 22(6):518-524.
157. Molitch ME. Management of dyslipidemias in patients with diabetes and chronic kidney disease. (2006) *Clin J Am Soc Nephrol*. 1(5):1090-1099.
158. Zhang Y, Thamer M, Stefanik K, Kaufman J, Cotter DJ. (2004) Epoetin requirements predict mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 44(5):866-876.
159. Stenvinkel P, Lindholm B. (2005) C-reactive protein in end-stage renal disease: are there reasons to measure it? *Blood Purif* 23(1):72-78.
160. Stenvinkel P. (2005) Inflammation in end-stage renal disease—a fire that burns within. *Contrib Nephrol* 149:185-199.
161. Dali-Youcef N, Mecili M, Ricci R, Andrès E. (2013) Metabolic inflammation: Connecting obesity and insulin resistance. *Ann Med*. 45(3):242-253.
162. Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O, Barany P, Wang K, Pecoits-Filho R, Stenvinkel P, Lindholm B. (2006) Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin a - as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis*. 47(1):139-148.
163. Ishimura E, Okuno S, Kitatani K, Kim M, Shoji T, Nakatani T, Inaba M, Nishizawa Y. (2002) Different risk factors for peripheral vascular calcification between diabetic and non-diabetic haemodialysis patients-importance of glycaemic control. *Diabetologia* 45(10):144-168.
164. Taniwaki M, Ishimura E, Tabata T, Tsujimoto Y, Shioi A, Shoji T, Inaba M, Inoue T, Nishizawa Y. (2005) Aortic calcification in haemodialysis patients with diabetes mellitus. *Neph Dial Transpl* 20 (11):2472-2478.
165. Ishimura E, Taniwaki H, Tabata T, Tsujimoto Y, Jono S, Emoto M, Shoji T, Inaba M, Inoue T, Nishizawa Y. (2005) Cross-sectional association of serum

- phosphate with carotid intima-medial thickness in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 45(5):859-865.
166. Okuno S, Inaba M. (2006) Bone abnormalities in diabetic hemodialysis patients. *Clin. Calcium* 16 (8):1344-1350.
167. Fortes PC, Mendes JG, Sesiuk K, Marcondes LB, Aita CA, Riella MC, Pecoits-Filho R. (2010) Glycemic and lipidic profile in diabetic patients undergoing dialysis. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 54(9):793-800.
168. Raj DS, Dominic EA, Wolfe R, Shah VO, Bankhurst A, Zager PG, Ferrando A. (2004) Coordinated increase in albumin, fibrinogén, and muscle protein synthesis during hemodialysis. Role of cytokines *Am J Physiol Endoc Metab* 286 (4): E658-664.
169. Kirmizis D, Tsiandoulas A, Pangalou M, Koutoupa E, Rozi P, Protopappa M, Barboutis K. (2006) Validity of plasma fibrinogen, D-dimer, and the von Willebrand factor as markers of cardiovascular morbidity in patients on chronic hemodialysis. *Med Sci Monit* 12 (2):CR55-62.
170. Kim HW, Yang HN, Kim MG, Choi HM, Jo SK, Cho WY, Kim HK. (2011) Microinflammation in Hemodialysis Patients Is Associated with Increased CD14CD16(+) Pro-Inflammatory Monocytes: Possible Modification by On-Line Hemodiafiltration. *Blood Purif.* 13;31(4):281-288.
171. Savoldi S, Sereni L, Bertok S, Ianche M, Bianco F, Marega A, Vianello S, Zanchi R, Klein P, Cicinato P, Pacor G, Gennari M, Bosutti A, Biolo G, Amoroso A, Panzetta G. (2004) The hemodiafiltration with infusion of acetate-free dialysis fluid can modify the inflammatory response in patients „high responders” to inflammatory stimuli. *G Ital Nefrol* 21 (Suppl 30): S122-127.
172. Müller-Steinhardt M, Kock N, Härtel C, Kirchner H, Steinhoff J. (2001) Production of monokines in patients under polysulphone haemodiafiltration is influenced by the ultrafiltration flow rate. *Nephrol Dial Transplant.* 16(9):1830-1837.
173. Pupim LB, Himmelfarb J, McMonagle E, Shyr Y, Ikizler TA. (2004) Influence of initiation of maintenance hemodialysis on biomarkers of inflammation and oxidative stress. *Kidney Int.* 65(6):2371-2379.

174. Feindt P, Litmathe J, Boeken U, Gams E. (2005) Anticoagulation during extracorporeal circulation under conditions of an ongoing systemic inflammatory response syndrome: effects of heparin. *Perfusion*. 20(1):11-15.
175. Costa E, Rocha S, Rocha-Pereira P, Castro E, Reis F, Teixeira F, Miranda V, Do Sameiro Faria M, Loureiro A, Quintanilha A, Belo L, Santos-Silva A. (2008) Cross-talk between inflammation, coagulation/fibrinolysis and vascular access in hemodialysis patients. *J Vasc Access*.9(4):248-253.
176. Ritz E. (2011) Intestinal-renal syndrome: mirage or reality? *Blood Purif*. 31(1-3):70-76.
177. Feroze U, Molnar MZ, Dukkupati R, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. (2011) Insights into nutritional and inflammatory aspects of low parathyroid hormone in dialysis patients. *J Ren Nutr*.21(1):100-104.
178. Rusanescu G, Weissleder R, Aikawa E. (2008) Notch signaling in cardiovascular disease and calcification. *Curr Cardiol Rev*. 4(3):148-156.
179. Hamano T, Matsui I, Mikami S, Tomida K, Fujii N, Imai E, Rakugi H, Isaka Y. (2010) Fetuin-mineral complex reflects extraosseous calcification stress in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 21(11):1998-2007.
180. Collado S, Coll E, Deulofeu R, Guerrero L, Pons M, Cruzado JM, de la Torre B, Vera M, Azqueta M, Nicolau C, Cases A. (2010) Prevalence of cardiovascular disease in uraemia and relevance of cardiovascular risk factors. *Nefrologia*. 2010;30(3):342-348.
181. Chertow GM, Goldstein-Fuchs DJ, Lazarus JM, Kaysen GA. (2005) Prealbumin, mortality, and cause-specific hospitalization in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 68(6):2794-2800.
182. Herselman M, Esau N, Kruger JM, Labadarios D, Moosa MR. (2010) Relationship between serum protein and mortality in adults on long-term hemodialysis: exhaustive review and meta-analysis. *Nutrition*. 26(1):10-32.
183. Coen G, Manni M, Agnoli A, Balducci A, Dessi M, De Angelis S, Jankovic L, Mantella D, Morosetti M, Naticchia A, Nofroni I, Romagnoli A, Gallucci MT, Tomassini M, Simonetti G, Splendiani G. (2006) Cardiac calcifications: Fetuin-A and other risk factors in hemodialysis patients. *ASAIO J*. 52(2):150-156.

184. US Renal Data System. USRDS 2008 Annual Data Report. Bethesda, Md: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
185. Drechsler C, Krane V, Ritz E, März W, Wanner C. (2009) Glycemic control and cardiovascular events in diabetic hemodialysis patients. *Circulation*. 119(24):2421-2428.
186. Pieringer H, Biesenbach G. (2008) Hemodialysis in patients older than 65 years with end-stage renal failure - comparison of outcome in patients with and without diabetes. *Z Gerontol Geriatr*. 41(2):139-145.
187. Panichi V, Rizza GM, Paoletti S, Bigazzi R, Aloisi M, Barsotti G, Rindi P, Donati G, Antonelli A, Panicucci E, Tripepi G, Tetta C, Palla R; RISCAVID Study Group. (2008) Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCAVID study. *Nephrol Dial Transplant*. 23(7):2337-2343.
188. Bernabini G, Grazi G, Rizza GM, Migliori M, Giusti R, Lippi A, Casani A, Barsotti G, Tetta C; on behalf of the RISCAVID Study Group. (2011) Anaemia and resistance to erythropoiesis-stimulating agents as prognostic factors in haemodialysis patients: results from the RISCAVID study. *Nephrol Dial Transplant*. 26(8):2641-2648.
189. Beberashvili I, Sinuani I, Azar A, Yasur H, Feldman L, Efrati S, Averbukh Z, Weissgarten J. (2009) Nutritional and inflammatory status of hemodialysis patients in relation to their body mass index. *J Ren Nutr*. 19(3):238-247.
190. Noori N, Kovesdy CP, Dukkipati R, Feroze U, Molnar MZ, Bross R, Nissenson AR, Kopple JD, Norris KC, Kalantar-Zadeh K. (2011) Racial and ethnic differences in mortality of hemodialysis patients: role of dietary and nutritional status and inflammation. *Am J Nephrol*. 33(2):157-167.
191. Chrysostomou S, Stathakis C, Petrikos G, Daikos G, Gompou A, Perrea D. (2010) Assessment of prealbumin in hemodialysis and renal-transplant patients. *J Ren Nutr*. 20(1):44-51.

192. Mácsai E, Fodor B, Fekete A, Treszl A, Vásárhelyi B, Madácsy L. (2007) Befolyásolja-e a diabétesz hemodializált betegekben a citokin-szinteket? *Hypertonia és nephrologia*. 11: 21-26.
193. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. (1994) Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation*. 90(2):775-778.
194. Meuwissen M, van der Wal AC, Niessen HW, Koch KT, de Winter RJ, van der Loos CM, Rittersma SZ, Chamuleau SA, Tijssen JG, Becker AE, Piek JJ. (2006) Colocalisation of intraplaque C reactive protein, complement, oxidised low density lipoprotein, and macrophages in stable and unstable angina and acute myocardial infarction. *J Clin Pathol*. 59(2):196-201.
195. Weber C, Schober A, Zerneck A. (2004) Chemokines: key regulators of mononuclear cell recruitment in atherosclerotic vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 24(11):1997-2008.
196. Hartge MM, Unger T, Kintscher U. (2007) The endothelium and vascular inflammation in diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 4(2):84-88.
197. Han KH, Hong KH, Park JH, Ko J, Kang DH, Choi KJ, Hong MK, Park SW, Park SJ. (2004) C-reactive protein promotes monocyte chemoattractant protein-1—mediated chemotaxis through upregulating CC chemokine receptor 2 expression in human monocytes. *Circulation*. 109 (21):2566-2571.
198. Han KH, Ryu J, Hong KH, Ko J, Pak YK, Kim JB, Park SW, Kim JJ.(2005) HMG-CoA reductase inhibition reduces monocyte CC chemokine receptor 2 expression and monocyte chemoattractant protein-1-mediated monocyte recruitment in vivo. *Circulation*. 111(11):1439-1447.
199. Nakamura K, Yamagishi S, Adachi H. Kurita-Nakamura Y, Matsui T, Yoshida T, Imaizumi T. (2007) Serum levels of sRAGE, the soluble form of receptor for advanced glycation end products, are associated with inflammatory markers in patients with type 2 diabetes. *Mol Med*. 13(3-4):185-189.
200. Fujita H, Koshimura J, Sato T, Miura T, Sasaki H, Morii T, Narita T, Kakei M, Ito S, Yamada Y. (2007) Effects of long-term pravastatin treatment on serum

- and urinary monocyte chemoattractant protein-1 levels and renal function in type 2 diabetic patients with normoalbuminuria. *Ren Fail.* 29(7):791-796.
201. Fornoni A, Ijaz A, Tejada T, Lenz O. (2008) Role of inflammation in diabetic nephropathy. *Curr Diabetes Rev.* 4(1):10-17.
202. Galkina E, Ley K. (2006) Leukocyte recruitment and vascular injury in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 17(2):368-377.
203. Wang QY, Chen FQ. (2009) Clinical significance and different levels of urinary monocyte chemoattractant protein-1 in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 83(2):215-219.
204. Tesch GH. (2008) MCP-1/CCL2: a new diagnostic marker and therapeutic target for progressive renal injury in diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol.* 294(4):F697-701.
205. Tesch GH. (2010) Macrophages and diabetic nephropathy. *Semin Nephrol.* 30(3):290-301.
206. Rivero A, Mora C, Muros M, García J, Herrera H, Navarro-González JF. (2009) Pathogenic perspectives for the role of inflammation in diabetic nephropathy. *Clin Sci (Lond).* 116(6):479-492.
207. Mácsai E, Fodor B. (2008) Van-e kapcsolat a szérum MCP-1 és a dokumentált diabéteszes szövődmények között diabetológiai ambulancián gondozott betegekben? *Hypertonia és Nephrologia* 12 (5): 184-188.
208. Meleth AD, Agrón E, Chan CC, Reed GF, Arora K, Byrnes G, Csaky KG, Ferris FL 3rd, Chew EY. (2005) Serum inflammatory markers in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 46(11):4295-4301.
209. Maier R, Weger M, Haller-Schober EM, El-Shabrawi Y, Wedrich A, Theisl A, Aigner R, Barth A, Haas A. (2008) Multiplex bead analysis of vitreous and serum concentrations of inflammatory and proangiogenic factors in diabetic patients. *Mol Vis.* 27;14:637-643.
210. Michałowska-Wender G, Adamcewicz G, Wender M. (2007) Impact of cytokines on the pathomechanism of diabetic and alcoholic neuropathies. *Folia Neuropathol.* 45(2):78-81.

211. Kim YL. (2007) Can we overcome the predestined poor survival of diabetic patients? Perspectives from pre- and post-dialysis. *Perit Dial Int.* 27 (Suppl 2):S171-175.
212. Holmes CJ. (2009) Reducing cardiometabolic risk in peritoneal dialysis patients: role of the dialysis solution. *J Diabetes Sci Technol.* 3(6):1472-1480.
213. Kuriyama S. (2007) Peritoneal dialysis in patients with diabetes: are the benefits greater than the disadvantages? *Perit Dial Int.* 27 (Suppl 2):S190-195.
214. Skubala A, Zywiec J, Zełobowska K, Gumprecht J, Grzeszczak W. (2010) Continuous glucose monitoring system in 72-hour glucose profile assessment in patients with end-stage renal disease on maintenance continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Med Sci Monit.* 16(2):CR75-83.
215. Zeier M, Schwenger V, Deppisch R, Haug U, Weigel K, Bahner U, Wanner C, Schneider H, Henle T, Ritz E. (2003) Glucose degradation products in PD fluids: do they disappear from the peritoneal cavity and enter the systemic circulation? *Kidney Int.* 63(1):298-305.
216. Schmitt CP, von Heyl D, Rieger S, Arbeiter K, Bonzel KE, Fischbach M, Misselwitz J, Pieper AK, Schaefer F; for the Mid European Pediatric Peritoneal Dialysis Study Group (MEPPS).(2007) Reduced systemic advanced glycation end products in children receiving peritoneal dialysis with low glucose degradation product content. *Nephrol Dial Transplant.* 22(7):2038-2044.
217. McIntyre NJ, Chesterton LJ, John SG, Jefferies HJ, Burton JO, Taal MW, Fluck RJ, McIntyre CW. (2010) Tissue-advanced glycation end product concentration in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 5(1):51-55.
218. Portolés J, Corchete E, López-Sánchez P, Coronel P, Ocaña J, Ortiz A. (2009) Patients on peritoneal dialysis with type 2 diabetes have poorer outcomes than non-diabetics due to preceding cardiovascular comorbidity. *Nefrología* 29(4):336-342.
219. Lutgers HL, Graaff R, Links TP, Ubink-Veltmaat LJ, Bilo HJ, Gans RO, Smit AJ. (2006) Skin autofluorescence as a noninvasive marker of vascular damage in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 29(12):2654-2659.

220. Paniagua R, Ventura MD, Avila-Díaz M, Cisneros A, Vicenté-Martínez M, Furlong MD, García-González Z, Villanueva D, Orihuela O, Prado-Uribe MD, Alcántara G, Amato D. (2009) Icodextrin improves metabolic and fluid management in high and high-average transport diabetic patients. *Perit Dial Int.* 29(4):422-432.
221. García-López E, Lindholm B. (2009) Icodextrin metabolites in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 29(4):370-376.
222. Bruschi M, Candiano G, Santucci L, Petretto A, Mangraviti S, Canepa A, Perri K, Ghiggeri GM, Verrina E. (2011) Proteome profile of peritoneal effluents in children on glucose- or icodextrin-based peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 26(1):308-316.
223. Takeuchi M, Takino J, Yamagishi S. (2010) Involvement of the toxic AGEs (TAGE)-RAGE system in the pathogenesis of diabetic vascular complications: a novel therapeutic strategy. *Curr Drug Targets.* 11(11):1468-1482.
224. Lutgers HL, Gerrits EG, Graaff R, Links TP, Sluiter WJ, Gans RO, Bilo HJ, Smit AJ. (2009) Skin autofluorescence provides additional information to the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk score for the estimation of cardiovascular prognosis in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 52(5):789-797.
225. Schilte MN, Celie JW, Wee PM, Beelen RH, van den Born J. (2009) Factors contributing to peritoneal tissue remodeling in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 29(6):605-617.
226. Nakao A, Nakao K, Takatori Y, Kojo S, Inoue J, Akagi S, Sugiyama H, Wada J, Makino H. (2010) Effects of icodextrin peritoneal dialysis solution on the peritoneal membrane in the STZ-induced diabetic rat model with partial nephrectomy. *Nephrol Dial Transplant.* 25(5):1479-1488.
227. Wu HY, Hung KY, Hu FC, Chen YM, Chu TS, Huang JW, Wu KD, Tsai TJ. (2010) Risk factors for high dialysate glucose use in pd patients--a retrospective 5-year cohort study. *Perit Dial Int.* 30(4):448-455.

228. Chung SH, Han DC, Noh H, Jeon JS, Kwon SH, Lindholm B, Lee HB. (2010) Risk factors for mortality in diabetic peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 25(11):3742-3748.
229. Han SH, Ahn SV, Yun JY, Tranaeus A, Han DS. (2009) Mortality and technique failure in peritoneal dialysis patients using advanced peritoneal dialysis solutions. *Am J Kidney Dis.* 54(4):711-720.
230. Yao Q, Lindholm B, Heimbürger O. (2005) Peritoneal dialysis prescription for diabetic patients. *Perit Dial Int.* 25 (Suppl 3):S76-79.
231. Blake PG. Should nonglucose containing peritoneal dialysis solutions be used in all patients to avoid long-term membrane injury? (2011) *Semin Dial.* 24(4):450-451.
232. Mácsai E, Benke A, Cseh Á, Vásárhelyi B. (2012) Factors influencing skin autofluorescence of patients with peritoneal dialysis *Acta Phys Hung* 99(2):216-222.
233. Mácsai E, Tölgyesi K, Benke A. (2012/2) A diabetes mellitus és a peritoneális dialízis kapcsolata *LAM* 22(02): 129-133.
234. Shafat I, Ilan N, Zoabi S, Vlodavsky I, Nakhoul F. (2011) Heparanase levels are elevated in the urine and plasma of type 2 diabetes patients and associate with blood glucose levels. *PLoS One.* 22;6(2):e17312.
235. Zimring MB, Alder J, Pan Z, Donnelly RJ. (2011) Anti-endothelial and anti-neuronal effects from auto-antibodies in subsets of adult diabetes having a cluster of microvascular complications. *Diabetes Res Clin Pract.* 93(1):95-105.
236. Suhre K, Meisinger C, Döring A, Altmaier E, Belcredi P, Gieger C, Chang D, Milburn MV, Gall WE, Weinberger KM, Mewes HW, Hrabé de Angelis M, Wichmann HE, Kronenberg F, Adamski J, Illig T. (2010) Metabolic footprint of diabetes: a multiplatform metabolomics study in an epidemiological setting. *PLoS One.* 11;5(11):e13953.
237. Dou L, Jourde-Chiche N, Faure V, Cerini C, Berland Y, Dignat-George F, Brunet P. (2007) The uremic solute indoxyl sulfate induces oxidative stress in endothelial cells. *J Thromb Haemost.* 5(6):1302-1308.

238. Muteliefu G, Enomoto A, Niwa T. (2009) Indoxyl sulfate promotes proliferation of human aortic smooth muscle cells by inducing oxidative stress. *J Ren Nutr.* 19(1):29-32.
239. Ylitalo KR, Sowers M, Heeringa S. (2011) Peripheral Vascular Disease and Peripheral Neuropathy in Individuals With Cardiometabolic Clustering and Obesity: National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004. *Diabetes Care.* 34(7):1642-1647.
240. Reyes-Soffer G, Rondon-Clavo C, Ginsberg HN. (2011) Combination therapy with statin and fibrate in patients with dyslipidemia associated with insulin resistance, metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother.* 12(9):1429-1438.
241. Hermans MP. (2011) Prevention of microvascular diabetic complications by fenofibrate: lessons from FIELD and ACCORD. *Diab Vasc Dis Res.* 8(3):180-189.
242. Pfützner J, Forst T, Butzer R, Forst S, Weber MM, Pfützner AH, Pfützner A. (2006) Performance of the continuous glucose monitoring system (CGMS) during development of ketosis in patients on insulin pump therapy. *Diabet Med.* 23(10):1124-1129.
243. Monnier L, Colette C. (2011) Glycemic variability: can we bridge the divide between controversies? *Diabetes Care.* 34(4):1058-1059.
244. Minh TD, Oliver SR, Ngo J, Flores R, Midyett J, Meinardi S, Carlson MK, Rowland FS, Blake DR, Galassetti PR. (2011) Noninvasive measurement of plasma glucose from exhaled breath in healthy and type 1 diabetic subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 300 (6):E1166-1175.
245. Liabeuf S, Barreto DV, Barreto FC, Meert N, Glorieux G, Schepers E, Temmar M, Choukroun G, Vanholder R, Massy ZA (2010) European Uraemic Toxin Work Group (EUTox). Free p-cresylsulphate is a predictor of mortality in patients at different stages of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 25(4):1183-1191.

246. Yoshida N, Okumura K, Aso Y. (2005) High serum pentosidine concentrations are associated with increased arterial stiffness and thickness in patients with type 2 diabetes. *Metabolism*. 54(3):345-350.
247. Tanaka K, Katoh T, Asai J, Nemoto F, Suzuki H, Asahi K, Sato K, Sakaue M, Miyata T, Watanabe T. (2010) Relationship of skin autofluorescence to cardiovascular disease in Japanese hemodialysis patients. *Ther Apher Dial*. 14(3):334-340.
248. Mulder DJ, Water TV, Lutgers HL, Graaff R, Gans RO, Zijlstra F, Smit AJ. (2006) Skin autofluorescence, a novel marker for glycemic and oxidative stress-derived advanced glycation endproducts: an overview of current clinical studies, evidence, and limitations. *Diabetes Technol Ther*. 8(5):523-535.
249. Mácsai E, Takáts Z, Derzbach L, Körner A, Vásárhelyi B. (2013) Verification of skin autofluorescence values by mass spectrometry in type-1 diabetic adolescents *Diabetes Technology and Therapeutics* 15(3):269-272.
250. Karie S, Launay-Vacher V, Deray G, Isnard-Bagnis C. (2006) Statins in patients with kidney failure: efficacy, tolerance, and prescription guidelines in patients with chronic kidney disease and renal transplant. *Presse Med*. 35(2Pt1):219-229.
251. Pernice F, Floccari F, Caccamo C, Belghity N, Mantuano S, Pacile ME, Romeo A, Nostro L, Barilla A, Crasci E, Frisina N, Buemi N. (2006) Chromosomal damage and atherosclerosis. A prospective effect from simvastatin. *Eur J Pharmacol* 27; 532(3): 223-229.
252. Chielewski M, Baryl E, Marzec L, Aleksandrowicz E, Witkowski JM, Rutkowski B. (2005) Expression of scavenger receptor CD36 in chronic renal failure patients. *Artif Organs* 29(8): 608-614.
253. Mácsai E, Mizsik T, Fodor B, Ladányi E, Treszl A. Vásárhelyi B. (2007) Kardiális biomarkerek szintjét befolyásoló tényezők hemodializált diabéteszes betegekben: a fluvastatin hatása *Magyar Belorvosi Archívum*. 62: 149-153.
254. Liao JK, Laufs U. (2005) Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 45:89-118.

255. Danesh FR, Kanwar YS. (2004) Modulatory effects of HMG-CoA reductase inhibitor in diabetic microangiopathy. *FESEB J.* 18; 805-815.
256. Laufs U. (2003) Beyond lipid-lowering effects of statins on endothelial nitric oxide. *Eur J Clin Pharmacol* 58(11): 719-731.
257. Blanco-Colio LM, Villa A, Ortego M, Hernandez-Presa MA, Pascual A, Plaza JJ, Egido J. (2002) 3-Hydroxy-3-methyl-glutaril coenzyme A reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, induce apoptosis of vascular smooth muscle cells by downregulation of Bcl-2 expression and Rho A prenylation. *Atherosclerosis* 161(1):17-26.
258. Blanco-Colio LM, Munoz-Garcia B, Martin-Ventura JL, Lorz C, Diaz C, Hernandez G, Egido J. (2003) 3-Hydroxy-3-methyl-glutaril coenzyme A reductase inhibitors decrease Fas ligand expression and cytotoxicity in activated human T lymphocytes. *Circulation* 108(12): 1506-1513.
259. Gotz AK, Boger Ca, Hirschmann C, Schmitz G, Riegger GA, Kramer BK. (2005) Effect of HMG-CoA-reductase inhibitors on survival in type 2 diabetes patients with end-stage diabetic nephropathy. *Eur J Med Res.* 20; 10(4): 155-160.
260. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E. (2005) Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 21; 353: 238-248.
261. Sharp Collaborative Group. (2010) Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J.* 160 (5):785-794.
262. Strippoli GF, Navaneethan SD, Johnson DW, Perkovic V, Pellegrini F, Nicolucci A, Craig JC. (2008) Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *BMJ.* 22;336 (7645):645-651.
263. Holdaas H, Wanner C, Abletshauser C, Gimpelewicz C, Isaacsohn J. (2007) The effect of fluvastatin on cardiac outcomes in patients with moderate to severe

- renal insufficiency: a pooled analysis of double-blind, randomized trials. *Int J Cardiol.* 117(1):64-74.
264. Dunkelgrun M, Boersma E, Schouten O, Koopman-van Gemert AW, van Poorten F, Bax JJ, Thomson IR, Poldermans D; Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. (2009) Bisoprolol and fluvastatin for the reduction of perioperative cardiac mortality and myocardial infarction in intermediate-risk patients undergoing non-cardiovascular surgery: a randomized controlled trial (DECREASE-IV). *Ann Surg.* 249(6):921-926.
265. Bauer SM, Cayne NS, Veith FJ. (2010) New developments in the preoperative evaluation and perioperative management of coronary artery disease in patients undergoing vascular surgery. *J Vasc Surg.* 51(1):242-251.
266. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, Benner R, van Urk H, van Sambeek MR, Verhagen HJ, Khan NA, Dunkelgrun M, Bax JJ, Poldermans D; Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. (2009) Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med.* 361(10):980-989.
267. American Diabetes Association (2012) Standards of medical care in diabetes-2012. *Diabetes Care* 35: S11-S63.
268. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM. (2004) Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation.* 110(8):921-927.
269. Jermendy G, Ruggenti P. (2007) Preventing microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 23(2):100-110.
270. Basi S, Fesler P, Mimran A, Lewis JB. (2008) Microalbuminuria in type 2 diabetes and hypertension: a marker, treatment target, or innocent bystander? *Diabetes Care.* 31 Suppl 2:S194-201.
271. Cravedi P, Ruggenti P, Remuzzi G. (2007) Does remission of renal disease associated with antihypertensive treatment exist? *Curr Hypertens Rep.* 9(2):160-165.

272. Mácsai E, Cseh Á, Budai G, Mészáros G, Vásárhelyi B, Fischer K, Szabó A, Treszl A. (2009) Effect of 3 months of doxazosin therapy on T-cell subsets in type 2 diabetic patients *Journal of Internal Medicine Research* 37 (6):1982-1987.
273. Wykretowicz A, Guzik P, Wysocki H. (2008) Doxazosin in the current treatment of hypertension. *Expert Opin Pharmacother.* 9 (4):625-633.
274. Shibasaki S, Eguchi K, Matsui Y, Ishikawa J, Hoshide S, Ishikawa S, Kabutoya T, Pickering TG, Shimada K, Kario K; Japan Morning Surge-1 (JMS-1) Study Group. (2009) Adrenergic blockade improved insulin resistance in patients with morning hypertension: the Japan Morning Surge-1 Study. *J Hypertens.* 27(6):1252-1257.
275. Pesić V, Kosec D, Radojević K, Pilipović I, Perisić M, Vidić-Danković B, Leposavić G. (2009) Expression of alpha1-adrenoceptors on thymic cells and their role in fine tuning of thymopoiesis. *J Neuroimmunol.* 214(1-2):55-66.
276. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. (2000) The sympathetic nerve-an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev.* 52(4):595-638.
277. Bao JY, Huang Y, Wang F, Peng YP, Qiu YH. (2007) Expression of alpha-AR subtypes in T lymphocytes and role of the alpha-ARs in mediating modulation of T cell function. *Neuroimmunomodulation.* 14(6):344-353.
278. Mor A, Planer D, Luboshits G, Afek A, Metzger S, Chajek-Shaul T, Keren G, George J. (2007) Role of naturally occurring CD4+ CD25+ regulatory T cells in experimental atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 27(4):893-900.
279. George J. (2008) Mechanisms of disease: the evolving role of regulatory T cells in atherosclerosis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 5(9):531-540.
280. Taleb S, Tedgui A, Mallat Z. (2008) Regulatory T-cell immunity and its relevance to atherosclerosis. *J Intern Med.* 263(5):489-499.
281. Taleb S, Tedgui A, Mallat Z. (2010) Adaptive T cell immune responses and atherogenesis. *Curr Opin Pharmacol.* 10(2):197-202.
282. Mácsai E, Joó I, Pavelka R, Eisenbergerné K. A, Tódorné R. M, Vásárhelyi B, Madácsy L. (2011) Az allopurinol kezelés helye a kardiometabolikus rizikó csökkentésében *Metabolizmus* 9(3): 37-40.

283. Wei L, Mackenzie IS, Chen Y, Struthers AD, MacDonald TM. (2011) Impact of allopurinol use on urate concentration and cardiovascular outcome. *Br J Clin Pharmacol.* 71 (4):600-607.
284. McBride A, Hardie DG. (2009) AMP-activated protein kinase--a sensor of glycogen as well as AMP and ATP? *Acta Physiol (Oxf).* 196 (1):99-113.

9. Saját publikációk

A PhD témájában megjelent közlemények

1. Mácsai E.; Vásárhelyi B.; Madácsy L. (2005) Újabb adatok a diabéteszes nefropátia molekuláris patogenezisének kutatásában. *MBA* (58.): 91-97.
2. Mácsai E.; Széll J.; Ladányi E.; Treszl A.; Vásárhelyi B.; Madácsy L. (2007) Kardiális biomarkereket meghatározó tényezők vizsgálata diabéteszes és nem diabéteszes hemodializált betegekben. *Orv Hetil* (11): 483-488.
3. Mácsai E.; Mizsik T.; Fodor B.; Ladányi E.; Treszl A.; Vásárhelyi B. (2007) Kardiális biomarkerek szintjét befolyásoló tényezők hemodializált diabéteszes betegekben : a fluvastatin hatása *MBA* (62.): 149-153.
4. Mácsai E.; Fodor B.; Fekete A.; Treszl A.; Vásárhelyi B.; Madácsy L. (2007) Befolyásolja-e a diabétesz hemodializált betegekben a citokin-szinteket? *Hypert és Nephrol.* (11.): 21-26.
5. Mácsai E.; Fodor B. (2008) Van-e kapcsolat a szérum MCP-1 és a dokumentált diabéteszes szövődmények között diabetológiai ambulancián gondozott betegekben? *Hypert és Nephrol.* 12 (5):184-188.
6. Mácsai E.; Cseh Á.; Budai G.; Mészáros G.; Vásárhelyi B.; Fischer K.; Szabó A.; Treszl A. (2009) Effect of 3 months of doxazosin therapy on T-cell subsets in type 2 diabetic patients *J Int Med Res* 37(6):1982-1987. **IF: 0,90***
7. Mácsai E.; Vásárhelyi B.; Madácsy L. (2010) A kardiovaszkuláris morbiditást befolyásoló tényezők diabéteszes nefropátiában. *Metabolizmus* (2): 90-92.
8. Mácsai E.; Joó I, Pavelka R, Eisenbergerné K.A, Tódorné R.M, Vásárhelyi B, Madácsy L. (2011) Az allopurinol kezelés helye a kardiometabolikus rizikó csökkentésében *Metabolizmus* 9(3): 37-40.
9. Mácsai E., Benke A., Cseh Á., Vásárhelyi B. (2012) Factors influencing skin autofluorescence of patients with peritoneal dialysis *Acta Physiol Hung* 99(2):216-222. **IF:0,82***
10. Mácsai E., Tölgyesi K., Benke A.(2012) A diabetes mellitus és a peritoneális dialízis kapcsolata *LAM* 22(02): 129-133.
11. Mácsai E. (2012) A bőr autofluoreszcenciájának mérése a diabetológiai és klinikai gyakorlatban *Orv Hetil* 153(42):1651-1657.

12. Mácsai E., Takáts Z., Derzbach L., Körner A., Vásárhelyi B. (2013) Verification of skin autofluorescence values by mass spectrometry in type-1 diabetic adolescents Diabetes Technol Ther 15(3):269-72. **IF 1,93***

A PhD témájától független publikációk

13. Mácsai E; Szabó E; Király M; Benke A; Lakatos L. (2011) A HbA1c-szint összehasonlítása nem diabeteses és diabeteses betegcsoportok között nefrológiai ambulancián Hypert és Nephrol 15(2):67-73.
14. Mácsai E. (2012) A diabetes mellitus kezelésének speciális szempontjai időskorban LAM 22(03):205-209.
15. Mácsai E., Vizeliné S. K., Tölgyesi K., Benke A. (2012) Hogyan kerülhetjük el a hypoglykaemiát hemodializált diabeteses betegek inzulinkezelése során? LAM 22(6-7):429-433.
16. Mácsai E., Benke A., Gergely L., Vándorfi Gy. (2012) A szénhidrát anyagcsere korrekciója előrehaladott veseelégtelenségben Diab Hung 20(4):256-262.
17. Toldi G.; Bekő G.; Kádár G.; Mácsai E.; Kovács L.; Vásárhelyi B.; Balog A. (2012) Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in the assessment of inflammatory activity of rheumatoid arthritis patients in remission. Clin Chem Lab Med. 51(2):327-32. **IF: 2,15**

* a legfontosabb 3 publikáció

10. Köszönetnyilvánítás

Mindenek előtt köszönetet szeretnék mondani témavezetőmnek, **Vásárhelyi Barna professzor úrnak**, akinek vezetése mellett 2005-től mostanáig a tudományos munkámat végezhettem. Útmutatása mellett sajátíthattam el a valódi tudományos kérdésselvetést és gondolkodásmódot, a vizsgálatok megtervezéséhez és elvégzéséhez szükséges elméleti és gyakorlati ismereteket, a kapott eredmények korrekt értékelését. Tanácsaival és optimizmusával segített a nehéz periódusokban, a publikálás útvesztőiben. A legfontosabb dolog, amit megtanulhattam a lényeglátás.

Köszönetet szeretnék mondani **Madácsy László** professzor úrnak, aki támogatott a kutatással kapcsolatos törekvéseimben és terveimben, mentális háttérrel nyújtott a kezdeti lépéseimhez.

Szeretném megköszönni a Semmelweis Egyetem I. sz. Gyermekklinika Kutató Laborjában dolgozó valamennyi munkatársnak, a PhD hallgatóknak és az asszisztenseknek a mérések elvégzésében nyújtott segítségét. Külön szeretném megköszönni **Dr. Cseh Áron** és **Dr. Mészáros Gergely** együttműködését a flow-citometriás mérések elvégzésében, és az eredmények elemzésében. Hálával tartozom **Dr. Takáts Zoltánnak** a DESI-MS mérések elvégzéséért, **Dr. Körner Anna** tanárnőnek és **Dr. Derzbach Lászlónak** az adolezcens diabéteszes páciensek beválogatásáért.

A hemodializált diabéteszes és nem diabéteszes betegekkel kapcsolatos tevékenységem engedélyezéséért, és a mérések elvégzéséhez szükséges InBody 3.0 Biospace készülék és az ABPM készülékek rendelkezésre bocsátásáért köszönetemet szeretném kifejezni **Dr. Ladányi Erzsébet** orvos igazgató asszonynak és **Zoltán György** igazgató úrnak. A betegekkel kapcsolatos mérések elvégzésében nyújtott segítségükért **Varga Andrea**, **Csipkéné Csomor Éva**, **Somosi László**, és **Szúk Anikó** nővérek, valamint a Miskolci Fresenius Medical Care Nefrológiai Központ dolgozóinak együttműködését köszönöm.

A hemodializált betegek echokardiográfiás paramétereinek elemzésében **Dr. Csótay Anikó** segítségét köszönöm. A citokin-mérések elvégzéséért a DEOEC III Belgyógyászati Klinika Kutatólaboratóriumában **Sipka Sándor** professzor úr és Dr.

Lakos Gabriella együttműködésért tartozom köszönettel. Külön szeretném megköszönni **Dr. Fodor Bertalan** laborvezető úr segítségét és baráti tanácsait az MCP-1 mérésrel kapcsolatban. A doxazozin vizsgálattal összefüggő munkámhoz nyújtott segítségükért **Dr. Csire Bélának** és **Dr. Budai Gizellának** szeretnék köszönetet mondani.

A peritoneálisan dializált betegekkel kapcsolatos felmérés engedélyezéséért **Horn Péter vezérigazgató úrnak** szeretném köszönetemet kifejezni, a tevékenység menedzseri háttérének biztosítását és a baráti tanácsokat **Dr. Benke Attila** orvos igazgató úrnak köszönöm. A mérések gyakorlati kivitelezésében nyújtott segítségükért szeretném megköszönni **Tölgyesi Katalin** vezetőápoló és a BBRAUN 3.sz. Dialízis központ nővéreinek együttműködését.

Hálával tartozom a BBRAUN Dialízis hálózat PD-csoportjainak SAF mérésekben nyújtott segítségükért. Budapest: **Lénárt Anita, Kerkovits Olga, Dr. Rákossy Vanda,** Nyíregyháza: **Tógyerné Csík Julianna, Kassainé Gottfried Mária, Mulikné Boros Anikó, Dr. Szigeti Zsuzsanna,** Szombathely: **Udvardiné Bukits Brigitta, Foki Edina, Nagy Éva, Kántorné Tóth Judit, Dr. Kovács László,** Szekszárd: **Petróczkiné L. Gabriella, Dr. Kulcsár Katalin,** Tatabánya: **Szigeti Anita, Fábián Piroska, Dr. Harnos Margit,** Dunaújváros: **Pallainé Németh Klára, Dr. Krupják Róbert,** Kistarcsa: **Szűrösné Kurfis Teréz, Dr. Szabó Tamás,** Ajka: **Péllerné Csizmadia Zsuzsanna, Dr. Varga István,** Mátészalka: **Tóth Renáta, Dr. Hengsperger Mária**

Végül megköszönöm a családom kitartását és támogatását, **Attila, Dániel és Tamás** segítségét.