Szubklinikus kardiovaszkuláris rizikó szűrése vesetranszplantált gyermekeknél

Doktori értekezés

Dr. Bárczi Adrienn

Semmelweis Egyetem
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola

Témavezető: Dr. Reusz György, D.Sc., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Ledó Nóra, Ph.D., egyetemi tanársegéd
Dr. Tárnoki Dávid László, Ph.D., egyetemi docens

Komplex vizsga szakmai bizottság:
Elnök: Dr. Rosivall László, D.Sc., egyetemi tanár
Tagok: Dr. Vásárhelyi Barna, D.Sc., egyetemi tanár
Dr. Szabó László, Ph.D., főiskolai tanár
Dr. Fogarasi András, D.Sc., egyetemi tanár

Budapest
2022

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke ... 4
1. Bevezetés ... 8
1.1 Gyermekkori krónikus vesebetegség epidemiológiája, regiszterek ... 9
1.2 Gyermekkori krónikus vesebetegség etiológiája ... 11
1.3 Kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás krónikus vesebeteg és vesetranszplantált gyermekekben ... 12
1.4 A krónikus vesebetegséghez kapcsolódó kardiovaszkuláris betegségek patomechanizmusa ... 13
1.4.1 Hagyományos rizikófaktorok ... 15
Hipertónia ... 15
Diszlipidémia ... 16
Károsodott glükózanyagcsere ... 17
Obezitás ... 18
1.4.2 Nem tradicionális, urémiához társuló rizikófaktorok ... 19
Anémia ... 19
Csontanyagcsere zavar ... 20
Krónikus gyulladás és oxidatív stressz ... 21
Immunszuppresszió ... 23
1.4.3 Vaszkuláris adaptáció ... 25
1.4.4 Kardiális adaptáció ... 27
1.5 Kardiovaszkuláris betegségek szűrési lehetőségei ... 30
1.5.1 Szubklinikus vaszkuláris károsodás vizsgálata ... 30
Carotis intima-media vastagság mérése ... 30
Érfalmerevség mérése ... 31
1.5.2 Szubklinikus kardiális károsodás vizsgálata ... 34
Hagyományos transztorakális echokardiográfia ... 34
Speckle tracking echokardiográfia ... 37
Szív mágneses rezonancia vizsgálata (CMR) ... 39
2. Célkitűzések ... 41
3. Módszerek ... 43
3.1 Távolságmérés validálása pulzushullám terjedési sebesség meghatározásához gyermekkorban ... 43

3.2 Vesetranszplantált gyermekek kardiális funkciójának vizsgálata speckle tracking echokardiográfia segítségével ... 46
4. Eredmények ... 50
4.1 Távolságmérés validálása pulzushullám terjedési sebesség meghatározásához gyermekkorban ... 50
4.1.1 Az L_{SM} és $L_{0.8}$ távolságmérési módszerek összehasonlítása ... 50
4.1.2 MRI validációs részvizsgálat ... 54
4.2 Vesetranszplantált gyermekek kardiális funkciójának vizsgálata speckle tracking echokardiográfia segítségével ... 56
4.2.1 Betegek jellemzői ... 56
4.2.2 Vérnyomás, PWV és echokardiográfiás paraméterek ... 59
4.2.3 Miokardiális paraméterek összefüggése a vérnyomáskontrollal ... 62
4.2.4 Echokardiográfiás parméterek klinikai adatokkal való összefüggése ... 68
5. Megbeszélés ... 71
5.1 Távolságmérés validálása pulzushullám terjedési sebesség meghatározásához gyermekkorban ... 71
5.2 Vesetranszplantált gyermekek kardiális funkciójának vizsgálata speckle tracking echokardiográfia segítségével ... 74
6. Következtetések ... 79
7. Összefoglalás ... 81
8. Summary ... 82
9. Irodalomjegyzék ... 83
10. Saját publikációk jegyzéke ... 113
11. Köszönetnyilvánítás ... 115

Rövidítések jegyzéke

2D – 2 dimenziós

3D – 3 dimenziós

4C – The Cardiovascular Comorbidity in Children with Chronic Kidney Disease Study

4C-D – a 4C vizsgálat dializáltakra vonatkozó alvizsgálata

4C-T – a 4C vizsgálat transzplantáltakra vonatkozó alvizsgálata

A – a mitrális diasztolés beáramlás pitvari kontrakció által keltett hulláma

a'– késői diasztolés pitvari kontrakció sebessége

ABPM – ambuláns vérnyomás monitorozás

ADMA – asszimmetrikus dimetil arginin

AHA – American Heart Association

ANGPTL2 – angiopoietin-szerű protein 2

ANZDATA – The Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry

APOL1 – apolipoprotein L1

BOLD –**MR** – vér oxigénszinttől függő speciális MR vizsgálat

BSA – body surface area/ testfelszín terület

CAKUT – kongenitális vese és húgyúti rendellenességek

CaxP – kalcium foszfát szorzat

CERTAIN – Cooperative European Paediatric Renal Transplant Initiative registry

cIMT – carotis intima media vastagság

CKD – krónikus vesebetegség

CKD-MBD – krónikus vesebetegség –metabolikus csontbetegség

CKid – The Chronic Kidney Disease in Children Study

CMR – szív MR

CNI – kalcineurin inhibitor

CRP – C-reaktív protein

CV – kardiovaszkuláris

DBP – diasztolés vérnyomás

DT – declerációs idő

E – a mitrális diasztolés beáramlás korai (*early*) hulláma

e'– a mitrális anulusz korai (*early*) diasztolés elmozdulásának sebessége

ECV – extracelluláris volumen

EDVi – bal kamrai végdiasztolés volumen testfelszínre indexált értéke

EF – ejekciós frakció

EKG – elektrokardiográfia

EPO – eritropoetin

ERA-EDTA – European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association

ESPN – European Society of Pediatric Nephrology

ESRD – végstádiumú veseelégtelenség

ESVi – bal kamrai végszisztolés volumen testfelszínre indexált értéke

FGF23 – fibroblaszt növekedési faktor 23

FSGS – fokális szegmentális glomeruloszklerózis

GCS – globális cirkumferenciális strain

GFR – glomerulus filtrációs ráta

GLS – globális longitudinális strain

HDL – magas denzitású lipoprotein

HMGR – 3-hidroxi-3-metilglutaril-koenzim A reduktáz

HOMA-IR – Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance / HOMA-index

IÉH – izolált éjszakai hipertónia

IL-18 – interleukin-18

IL-6 – interleukin-6

INH – izolált nappali hipertónia

IVS – interventrikuláris szeptum

KDIGO - Kidney Disease: Improving Global Outcomes

kHT– kontrollált hipertóniás csoport

KTx – vesetranszplantált csoport

$\mathbf{L_{0.8}}$ – direkt távolság 80%-ával meghatározott testfelszíni távolság PWV méréshez

LDL – alacsony denzitású lipoprotein

$\mathbf{L_{SM}}$ – kivonásos képlettel meghatározott testfelszíni távolság PWV méréshez

LV – bal kamra

LVID – bal kamra átmérő

LVM – bal kamrai tömeg

LVMi – bal kamrai tömeg index

M-mód – echokardiográfiás „Motion” képalkotás

MRI – mágneses rezonancia

MS – metabolikus szindróma

mTOR – mammalian target of rapamycin

NADPH – nikotinamid-dinukleotid-foszfát redukált forma

NAPRTCS – North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies

NÉH – nappali és éjszakai hipertónia

NF-kB – nukleáris faktor kappa B

nHT– nem hipertóniás csoport

nkHT– nem kontrollált hipertóniás csoport

NODAT – new onset diabetes after transplantation

NOS – nitrogén monoxid szintetáz

NT – normotónia

OGTT– orális glükóztolerancia teszt

pmarp – per millió korfüggő populáció

PTH – parathormon

PWD – hátsófal vastagság

PWV – pulzushullám terjedési sebesség

$PWV_{0.8}$ – direkt módszerrel meghatározott PWV

PWV_{SM} – kivonásos képlettel meghatározott PWV

RAAS – renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer

RBP-4 – retinol-kötő fehérje 4

ROS – reaktív oxigéngyök

RRT – vesepótló kezelés

RV – jobb kamra

RWT – relatív falvastagság

s’– longitudinális szisztolés sebesség

SBP – szisztolés vérnyomás

SDS – standard deviációs érték

STE – speckle tracking echokardiográfia

TAPSE – Tricuspid annular plane systolic excursion / trikuszpidális annulusz síkjának szisztolés előmozdulása

TDI – szöveti doppler

TNFα – tumornekrózis faktor α

USRDS – United States Renal Data System

VSMC – vaszkuláris simaizomsejtek

1. Bevezetés

A szív- és érrendszeri (CV) betegségek a krónikus vesebetegségben (CKD) szenvedő gyermekek és fiatal felnőttek körében a vezető halálokok között szerepelnek. Az elérhető terápiák folyamatos javulásának köszönhetően az elmúlt két évtizedben jelentősen csökkent a mortalitás ebben a populációban, azonban még így is harmincszor magasabb az egészséges gyermekekkel összehasonlítva.[1] Az Amerikai Szív Társaság (American Heart Association, AHA) a gyermekkori szív- és érrendszeri rizikó csökkentésére vonatkozó irányelveiben a CKD-ben szenvedő gyermekeket a legmagasabb rizikójú csoportba sorolja.[2] Akár a dialízist, akár a transzplantációt tekintjük, egyik kezelési mód sem tudja teljes mértékben visszafordítani a CV betegségek progresszióját, ezért ezeknél a betegnél elsődleges cél a korai károsodások felismerése és hatékony preventív módszerek alkalmazása a késői súlyos, akár fatális szövődmények megelőzése érdekében. Munkacsoportunk régóta foglalkozik a vesebeteg gyermekek szubklinikus CV rizikójának felmérésével. Az elmúlt évek során a transzplantált és dializált betegeknél non-invazív módszerrel vizsgáltuk az artériás érfalmerevséget, és ennek kapcsán meghatároztuk a pulzushullám terjedési sebesség (PWV) referencia értékeit több, mint 1000 egészséges gyermeknél.[3] Mindez lehetővé tette, hogy akár a klinikai gyakorlatban is alkalmazzuk a PWV mérést a kiemelt rizikócsoportba tartozó gyermekek célszervkárosodásának megítélésére. A PWV mérés kivitelezése során az egyik kulcsfontosságú mozzanat a távolságmérés technikája, mellyel megbecsüljük a pulzushullám által megtett valódi intraarteriális távolságot. A korábbi években több eltérő technikát is javasoltak ennek mérésére felnőttekben, melyeket invazív és nem invazív módszerekkel egyaránt validáltak. Gyermekek esetében csak a felnőtt tanulmányokra hagyatkozhattunk, korábban nem született összehasonlító vagy validációs vizsgálat a távolságmérési technikák tekintetében. Mindezek alapján célul tűztük ki a PWV méréshez tartozó testfelszíni távolságmérés MRI-rel történő validálásának elvégzését egészséges gyermekekben.

A szubklinikus szervkárosodás kimutatására egyéb újabb, szenzitívebb módszerek is megjelentek az utóbbi időben. A kardiális elváltozások detektálásánál egy újfajta echokardiográfiás módszer, a speckle tracking echokardiográfia (STE) segíthet a hagyományos paraméterek mellett a miokardium mechanikájáról részletesebb információt nyújtani. Ez a módszer a klinikai gyakorlatban is egyre inkább terjedőben van, azonban gyermekek esetén, és különösen a vesebeteg populációt tekintve csak kevés adattal rendelkezünk. További célunk volt, hogy a vesetranszplantált betegek funkcionális kardiális paramétereit STE segítségével felmérjük és a korai mechanikai károsodásokat feltérképezzük ebben a speciális betegcsoportban.

1.1 Gyermekkori krónikus vesebetegség epidemiológiája, regiszterek

A KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) irányelvek ajánlása szerint CKD-ről beszélünk, amennyiben a vese strukturális vagy funkcionális károsodása, valamint a glomerulus filtrációs ráta (GFR) 60 ml/perc/1,73 m^2 alá csökkenése legalább három hónapon át fennáll.[4] Bár a betegség incidenciája és prevalenciája világszerte növekszik, gyermekkori előfordulási gyakoriságát tekintve nem állnak rendelkezésre pontos adatok. A CKD-ben szenvedő gyermekek valódi számát valószínűleg alábecsülik, ugyanis a betegség a korai stádiumban tünetmentes, ezért nem kerül felismerésre.[5] A gyakoriság meghatározásánál további nehezítő tényező, hogy országonként eltérő a betegséggel kapcsolatos adatgyűjtés minősége, vagy a regiszterek hiánya miatt egyáltalán nincs megfelelő adatgyűjtés. A 2012-es KDIGO ajánlás előtt a CKD definíciója sem volt egységes, így sokszor csak enyhe, súlyos vagy végstádiumú betegekről számoltak be a különböző tanulmányok.[6] (A CKD egyes stádiumait az 1. táblázat foglalja össze.)

1. táblázat: A krónikus vesebetegség stádiumai a KDIGO 2012-es ajánlása szerint.[4]

GFR kategória	GFR (ml/perc/1,73 m^2)	Leírás
G1	≥90	Normál
G2	60-89	Enyhén csökkent GFR
G3a	45-59	Mérsékelten csökkent GFR
G3b	30-44	Mérsékelten csökkent GFR
G4	15-29	Súlyos GFR csökkenés
G5	<15	Veseelégtelenség

A gyermekkori CKD incidenciája az 1980-as évekig lassan emelkedett, majd a kétezres évek első évtizedében további mérsékelt emelkedést mutatott.[7] Ugyanakkor a betegség prevalenciája jelentősen megnőtt a javuló túlélés, valamint kezelési lehetőségeknek köszönhetően.[8] Európai adatokat tekintve a 3-5. stádiumú CKD incidenciája kb. 11-12 / millió korfüggő populáció (pmarp), míg a prevalenciája 55-60 pmarp. [7,9,10] A CKD folyamatos progressziójával a gyermekek egy részében végstádiumú vesebetegség (ESRD) alakul ki, amely miatt vesepótló kezelés (RRT) válik szükségessé. Az RRT-n levő 20 év alatti gyermekek medián incidenciája világszerte 9 pmarp körül mozog, míg a prevalencia 65 pmarp.[6,10] Az ESPN/ERA-EDTA (European Society of Pediatric Nephrology/European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association) európai regiszter legfrissebb adatait tekintve 2018-ban az RRT incidenciája kb. 5 pmarp, prevalenciája kb. 30 pmarp volt.[10] Magyarországon a CKD prevalenciáját és incidenciáját tekintve pontos adatokat nem ismerünk. Intézményünk (I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika) adatai alapján évente mintegy 8-12 gyermek jut el a végstádiumú veseelégtelenségig és kerül transzplantációra.

Összességében látható, hogy gyermekkorban az előrehaladott CKD relatíve nem túl gyakori, ugyanakkor jelentős terápiás kihívást jelentenek a társuló komorbid állapotok, mint a növekedésbeli elmaradás, neurokognitív rendellenességek vagy a szív- és érrendszeri betegségek. A regiszterek kiváló felületet jelentenek a betegek demográfiai adatainak rendszerezésére, melyek segítségével részletesebb képet kaphatunk a betegség jellemzőiről, társbetegségekről, a magasabb rizikónak kitett betegcsoportokról, vagy a kezelések hatékonyságáról egyaránt. Az utóbbi években világszerte számos regisztert hoztak létre a CKD-ben szenvedő, dializált vagy vesetranszplantált gyermekek adatainak gyűjtésére, melyek közül a legjelentősebbeket említem.

Az Egyesült Államokban létrejött legfontosabb nemzeti regiszter az USRDS (United States Renal Data System), mely gyermekek mellett felnőtt vesebetegek adatait egyaránt tartalmazza.[11] A NAPRTCS (North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies) észak-amerikai centrumok részvételével több, mint húszezer krónikus vesebeteg, dializált és transzplantált 18 év alatti gyermeket követő regiszter, melynek hatóköre 1994-től multicentrikus vizsgálatokkal is bővült.[12] Európai regiszterek közül a legjelentősebb az ESPN/ERA-EDTA adatbázis, mely több, mint huszonnégyezer

20 év alatti veseelégtelen gyermek adatát tartalmazza. Jelenleg 36 ország vesz benne részt, többek között Magyarországról a Semmelweis Egyetem is szolgáltat adatokat.[10] A CERTAIN (Cooperative European Paediatric Renal Transplant Initiative) regiszter 2010 óta létező németországi központú transzplantációs regiszter, mely más európai regiszterekkel együttműködve gyűjti a vesetranszplantált gyermekek adatait.[13] A Semmelweis Egyetem szintén részt vesz a kezdeményezésben. Jelentős még a felnőtt és gyermek adatokat egyaránt gyűjtő UK Renal Registry az Egyesült Királyságban[14], valamint az ausztrál dialízis és transzplantációs (ANZDATA - Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry) regiszterek.[15]

Az említett regiszterek mellett fontos kihangsúlyozni két nagy esetszámú kohorsz vizsgálatot is. A CKid egy amerikai multicentrikus prospektív epidemiológiai vizsgálat, mely 2003-as indulása óta több, mint 1000 krónikus vesebeteg gyermeket és fiatal felnőttet követ.[16] A 4C vizsgálat több, mint 55 európai centrum részévételével első sorban a szív- és érrendszeri rizikóra vonatkozó adatgyűjtésre fókuszál, és hosszú távon követi a szív- és érrendszeri betegségek kialakulását és lefolyását a transzplantált (4C-T) és dializált (4C-D) betegcsoportokban.[16]

1.2 Gyermekkori krónikus vesebetegség etiológiája

A gyermekkori CKD etiológiája jelentősen eltér a felnőttekétől. Míg felnőttekben elsősorban a diabétesz és hipertónia a vezető okai a CKD-nek, addig gyermekekben a veleszületett vagy örökletes rendellenességek miatt alakul ki leggyakrabban veseelégtelenség.[7] További vezető okok közé sorolható a szteroid rezisztens nefrózis szindróma, krónikus glomerulonefritisz és a renális ciliopátiák. Kevésbé gyakoriak a trombotikus mikroangiopátiák, nefrolitiázis, nefrokalcinózis, Wilms tumor, infektív és intersticiális betegségek. Kor és nem szerinti különbségek is megfigyelhetők az etiológiát tekintve.[17] Míg a strukturális elváltozások első sorban a fiatalabb korcsoportokban dominálnak, addig a 12 évnél idősebb gyermekekben már a glomerulonefritisz a vezető ok. A CKD incidenciája fiúknál nagyobb, mint lányoknál a kongenitális vese és húgyúti rendellenességek (CAKUT) gyakoribb előfordulása miatt.[5] Az elhízás robbanásszerű gyermekkori növekedése, valamint a koraszülések növekvő száma miatt a kis súlyú

retardált újszülöttekben tapasztalható kismértékű nefronszám csökkenés további hajlamosító tényezőkként növelik a krónikus vesebetegség prevalenciáját.[18,19]

A közelmúltban a szekvenálási technikák fejlődésének köszönhetően igazolódott, hogy a 25 éves kor előtt manifesztálódó krónikus vesebetegségek jelentős része monogénes eredetű. Ma már több, mint 450 génmutáció ismert, mely vesebetegséget okoz, és amelyek a gyermekkori CKD-s esetek közel 30%-áért felelősek.[20] Nagy populáción végzett genomszintű asszociációs vizsgálatok arra is rávilágítottak, hogy a CKD-s betegek genetikai háttere ennél jóval bonyolultabb. Az egyes monogénes mutációk mellett számos más gén is fontos szerepet játszik a vesebetegségek patomechanizmusában. Erre az egyik legismertebb példa az apolipoprotein L1 (APOL1) gén variánsai, melyek a fokális szegmentális glomeruloszklerózis kialakulását és a CKD progresszióját is fokozzák.[17]

1.3 Kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás krónikus vesebeteg és vesetranszplantált gyermekekben

Felnőtteknél végzett nagy esetszámú vizsgálatok azt mutatják, hogy a vesefunkció és a CV betegségek között szoros összefüggés van. A CV morbiditás, valamint a halálozás egyaránt emelkedik, amint a GFR 60 ml/perc/1.73m^2 alá esik [21], azonban ez a kapcsolat inkább bidirekcionálisnak tekinthető, hiszen hasonlóképpen a CV betegségek is fokozzák a CKD progresszióját. Ezt a komplex kapcsolatot „renokardiális” vagy „kardiorenális” szindrómaként is nevezik. A szindrómának különböző típusait írták le a kezdeti etiológia és a lefolyás alapján, melyek közül a CKD-hez társulva a krónikus renokardiális típus jellemző.[22] A felnőttekhez hasonlóan a vesebeteg gyermekeknél is fokozottabb CV rizikó állapítható meg, hiszen náluk is hasonló urémiás folyamatok érvényesülnek.

A CKD korai szakaszában a tünetekkel járó CV betegségek előfordulása nem gyakori gyermekeknél, ugyanis a felnőtt populációval ellentétben igen ritkán alakul ki ateroszklerotikus eredetű elváltozás. Előreheladott CKD-s gyermekeben végzett vizsgálat szerint a leggyakoribb CV események az aritmiák (19,6%), szívbillentyű-betegség (11,7%) kardiomiopátia (9,6%), valamint a hirtelen szívhalál (2,8%) voltak. [23]

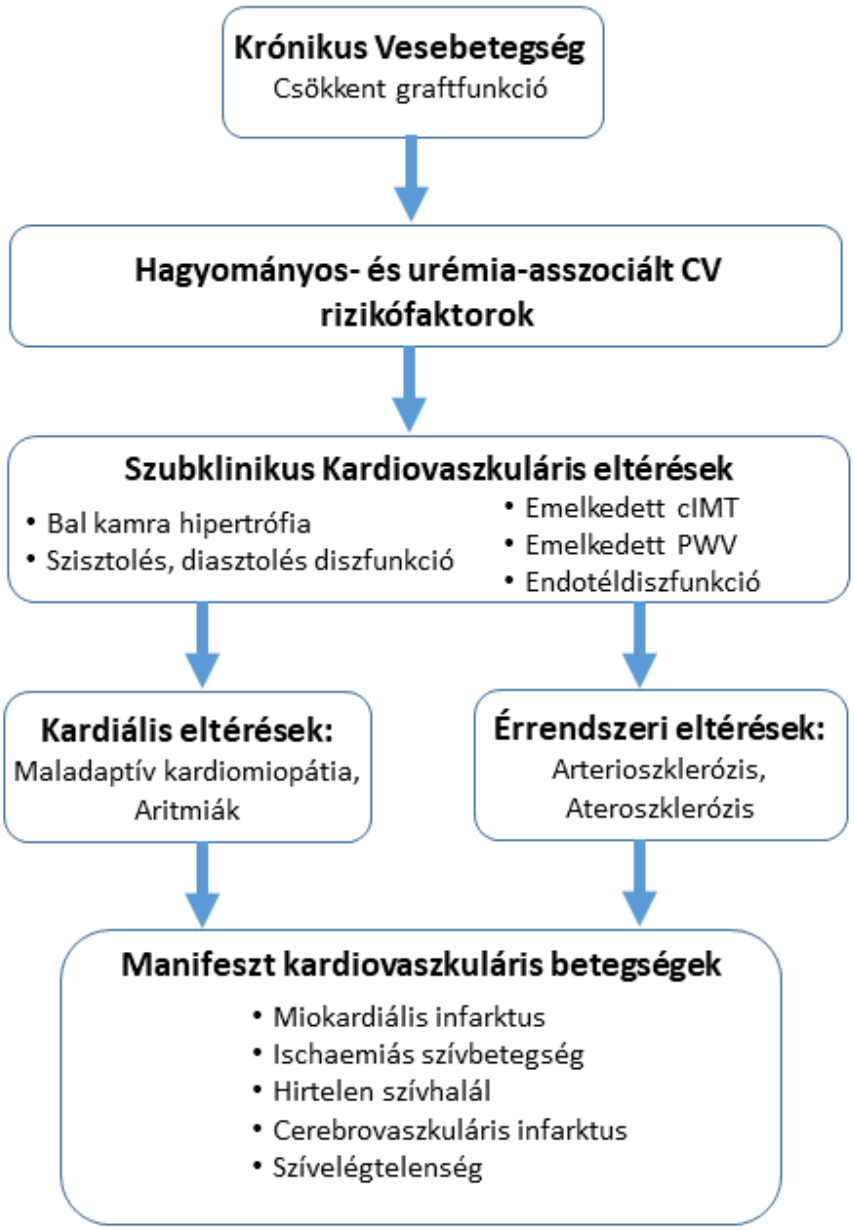
Az USRDS 2020-as jelentéséből kiderül, hogy a 18 év alattiakban az összhalálozás a hemodializáltak 31%-ában és a peritoneális dializáltak 33%-ában CV betegségek miatt történt.[24] Európai dialízis regiszter adatai azt mutatták, hogy 2007 és

2009 között a vesepótló kezelésben részesülő gyermekek között a mortalitás inkább infekciós eredetű volt, míg 2010 és 2012 között már a CV betegségek szerepeltek a mortalitási statisztikák élén.[25] Fiatal felnőttkor felé haladva a CV betegségek is egyre gyakoribbá válnak a CKD-s betegcsoportban, melyet egy friss amerikai felmérés is megerősít. Modi és munkatársai az USRDS adatbázist használva kimutatta, hogy a 21-29 éves fiatal felnőtt CKD-ben szenvedő betegek körében a CV mortalitás 143-500 szorosa a normál populációhoz képest, és az összmortalitás 39%-a szív és érrendszeri eredetű volt.[26] A túlélést tekintve az elmúlt években javulásról számoltak be a vizsgálatok, azonban a dialízis alatt álló gyermekek várható élettartama még így is 30-40 évvel rövidebb az egészséges gyermekekhez kepést.[27,28]

A végstádiumú vesebetegek legjobb túlélését egyértelműen a vesetranszplantáció jelenti. A vesetranszplantáció a CV morbiditást csökkenti, azonban így is kb. tízszer nagyobb marad a rizikó, mint a hasonló korú normál populációban.[28] Becslések szerint a gyermekkorban vesetranszplantált betegek kb. 30-40%-a hal meg később jól funkcionáló grafttal CV betegségek miatt.[29]

1.4 A krónikus vesebetegséghez kapcsolódó kardiovaszkuláris betegségek patomechanizmusa

CKD-hoz társuló CV betegségek patomechanizmusa részleteiben a mai napig nem teljesen tisztázott. A két betegség közötti kapcsolat multifaktorialis, melyben számos hemodinamikai és biokémiai faktor együttes hatással van a szív- és érrendszer struktúrájára és funkciójára. A rizikófaktorokat klasszikusan két csoportba sorolhatjuk: tradicionális és urémia-asszociált rizikófaktorok. (1.ábra) A tradicionális (vagy Framingham) rizikófaktorok meglehetősen gyakoriak a vesebeteg gyermekeknél, melyek a korai vaszkuláris és kardiális károsodások kialakulásához nagymértékben hozzájárulnak. Ugyanakkor a nem tradicionális faktorok fontos szerepére utal az a megfigyelés, hogy a hagyományos rizikófaktorok jelenléte nélkül is magasabb a CV megbetegedések száma CKD-ben.[30] Transzplantációt követően a korábbi urémiás terhelésből adódó és a hagyományos rizikófaktorok mellett transzplantáció-asszociált kockázati tényezők is megjelennek, melyek szintén a nem tradicionális csoportba sorolhatók.



1. ábra: A krónikus vesebetegséghez társuló CV betegségek patomechanizmusa [31]

Rövidítések: cIMT: carotis intima-media vastagság; PWV: pulzushullám terjedési sebesség *(Engedélyszám: L220815FR000000PR)*

1.4.1 Hagyományos rizikófaktorok

Hipertónia

A hipertónia az egyik leggyakoribb komorbiditás a CKD-s, valamint transzplantált gyermekek körében. A magas vérnyomás már a CKD korai stádiumától jelen lehet, és a vesebetegség progressziójával súlyosbodik.[30] Kialakulásában a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) túlaktiválódása centrális szerepet tölt be, amely következtében vazokonstrikció, nátrium- és vízretenció, valamint fokozott szimpatikus aktivitás alakul ki.[32] A krónikusan emelkedett vérnyomás további vesekárosodáshoz vezet a mikrovaszkuláris változások és a CKD progressziója révén. A NAPRTCS adatbázist használva Mitsnefes és munkatársai kimutatták, hogy a magas vérnyomás a vesebetegség progressziójának független kockázati tényezője.[33]

A hipertónia rendkívül aluldiagnosztizált CKD-ben szenvedő gyerekeknél.[33] Számos tanulmány támasztja alá, hogy a 24 órás ambuláns vérnyomásmonitorozás (ABPM) ideálisabb módszer a vérnyomás értékelésére, mint az alkalmi, rendelőben mért vérnyomás.[33,34] Ennek az a fő oka, hogy az ABPM pontosabb képet ad a vérnyomásprofilról, segít differenciálni a maszkolt és a fehérköpeny hipertóniát, képes rögzíteni a napszaki ingadozást és azonosítani a nappali vagy éjszakai hipertóniát. Kimutatható, hogy csak az ABPM értékek korrelálnak a vesefunkcióval. [35]

A CKid kohorsz vizsgálatban a gyermekek több mint 50%-ában emelkedett a vérnyomást találtak, 48%-ukban antihipertenzív terápia ellenére is magas vérnyomást mutattak ki. A tanulmány további fontos eredménye, hogy a betegek 38%-ának maszkolt hipertóniája volt.[36] ESRD-ben a hipertónia prevalenciája már 50-75% közé tehető.[37] Sajnos előfordulási gyakorisága transzplantációt követően sem csökken, ugyanis prevalenciája 60-90% között mozog.[38] További aggodalomra ad okot, hogy a betegek több, mint harmadánal vérnyomáscsökkentő szerek szedése mellett sem kontrollált megfelelően a vérnyomás.[39] A poszttranszplantációs hipertónia etiológiája multifaktoriális, mely a donor és recipiens eredetű faktorokat, valamint az immunszuppresszió hatását egyaránt magában foglalja.[40] Donor eredetű rizikófaktoroknak tekinthető a poszttranszplantációs hipertónia szempontjából a megnyúlt hideg iszkémiás idő, a donor korából adódó csökkent nefronszám, vagy a donor hipertóniája. Recipiensekben a saját vesék jelenléte vagy az alapbetegség donorvesében

történő kiújulása rejt nagyobb kockázatot.[40] Az immunszuppresszív szerek közül főként a kalcineurin inhibitorok (CNI) és a szisztémás szteroidok járulnak hozzá különösen a magas vérnyomás kialakulásához.[41] Transzplantáció után fellépő graft vese arteria renalisának sztenózisa[42] vagy a graft rejekció[42] szintén de novo hipertónia kialakulásához vagy a poszttranszplantációs hipertónia progressziójához vezet. A poszttranszplantációs magas vérnyomás jelenléte különös figyelmet igényel, ugyanis független prediktora az allograft diszfunkciónak, valamint a CV morbiditásnak és mortalitásnak is.[43]

Diszlipidémia

Jól dokumentált a kapcsolat a vérzsíreltérések és az ateroszklerózis között. Az aterogenezis szisztémás folyamata ugyanakkor már gyermekkorban elkezdődik[44], és a CKD-s gyermekek esetén az idő előrehaladtával felgyorsult ateroszklerózissal kell számolni a vesefunkció romlásával járó hemodinamikai és metabolikus változások miatt. A csökkent vesefunkció mellett a lipoproteinek regulációja zavart szenved, melynek következtében emelkedett triglicerid és alacsony denzitású lipoprotein (LDL) szint, valamint csökkent magas denzitású lipoprotein (HDL) szint mutatható ki. Ebben a folyamatban a lipáz gátló apoliporotein C-III emelkedett szintje, valamint a csökkent inzulinérzékenység is szerepet játszhat.[45]

A CKid vizsgálatban a betegek 45%-ának volt diszlipidémiája, és az esetek közel 50%-ában kombinált, azaz több, mint egy lipid abnormalitással járó diszlipidémiát azonosítottak. A lipideltérésekkel az alacsony GFR és a nefrózis szintű proteinuria mutatott összefüggést.[46] A diszlipidémia előfordulása a dialízis modalitásával is összefüggést mutat. Peritoneális dialízis mellett magasabb lipid szinteket mértek, mint hemodialízis során, mely az eltérő lipidklírenszre utalhat.[46] Az ESPN regiszter adatai szerint a peritoneális dializáltak 85,1%-ánál, míg a hemodializált betegek 76,1%-ánál figyeltek meg kóros lipid eltérést, melyek közül a leggyakoribb a hipertrigliceridémia volt.[46] Vesetranszplantációt követően bár javulhat a betegek lipidprofilja, az egyes tanulmányokból az látszik, hogy előfordulása továbbra is jelentős marad.[46,47] A diszlipidémia prevalenciája 55,5% transzplantáltakban, míg más kutatás 15-50% közé teszi előfordulási gyakoriságát.[47,48] Ennek hátterében első sorban az immunszuppresszív szerek, különösen a CNI-k és a szteroidok hatásai állnak.[47]

Károsodott glükózanyagcsere

A glükóz és inzulin metabolizmus zavarai jelentősen növelik a CV morbiditást és mortalitást az általános populációban. A CKD-ben szenvedő betegeknél gyakran megfigyelhető enyhén emelkedett éhgyomri vércukorszint vagy OGTT-n mutatott kóros glükóztolerancia.[49] A CKD asszociált glükózintolerancia és hiperinzulinémia hátterében számos etiológiai tényező áll. Az urémiás toxinok felhalmozódása, a D-vitamin hiánya, anémia, gyulladás és oxidatív stressz, vagy a krónikus betegségből adódó rossz fizikai állapot és kahexia egyaránt hatással vannak a szövetek inzulinérzékenységére.[50] Tekintettel arra, hogy a zsírszövet a perifériás glükózfelvétel kb. 2%-áért felelős csak, az inzulinrezisztencia első sorban az izomszöveten valósul meg.[50] Állatkísérletek alapján arra lehet következtetni, hogy CKD-ben az inzulin jelátvitele zavart szenved.[51] A CKD állatmodelljében leírták, hogy az inzulin nem aktiválja az izomban a glükózoxidáció fontos enzimjét, a piruvát dehidrogenázt[52], továbbá az inzulin receptor válaszban esszenciális foszfoinozitol 3-kináz aktivitása is csökkent.[51]

Egyes esetekben a betegeknél normoglikémia mellett hiperinzulinémia azonosítható, melynek oka az eltérő inzulinszekréciós válaszban keresendő. A normál inzulinszekréciós kapacitással rendelkező betegek a normoglikémiát csak hiperinzuliémia mellett tudják fenntartani, míg más esetekben már izulinszekréciós zavarok is megfigyelhetők.[50] Több vizsgálat is bizonyítja, hogy a vesebetegség során fellépő hiperparatireózis és a D-vitamin hiány az inzulin szekréciójának zavarát okozhatják.[53,54]

CKD-s gyermekekkel kapcsolatban kevés irodalmi adat áll rendelkezésre. Egyes vizsgálatok arról számoltak be, hogy az inzulinrezisztencia prevalenciája 16-47% gyermekkori CKD-ben.[55–57] Vesetranszplantáltaknál az urémia okozta metabolikus rendellenességek normalizálódnak, de az immunszuppresszív szerek ismét teret adnak a cukoranyagcserezavar kialakulásának. A szteroidok csökkentik a perifériás glükózérzékenységet, míg a CNI-k a ß-sejtek működését zavarják meg.[58] Vesetranszplantált gyermekeknél végzett keresztmetszeti vizsgálat a betegek 26,2%-ánál talált csökkent glükóztoleranciát, és 8,1%-uknál újonnan kialakuló cukorbetegséget (NODAT) azonosítottak.[59]

A vesebetegség miatt kialakuló inzulinrezisztencia és glukózintolerancia szűrése és korai felismerése azért is fontos, mert jelenlétük további vesekárosodást eredményez,

növeli az egyéb anyagcserebetegségek (pl. diszlipidémia) előfordulást és összességében növeli a CV morbiditást és mortalitást. [60]

Obezitás

Az obezitás a vesebeteg és az általános populációban is egyaránt jelentős CV rizikófaktor, mely világszerte járványszerű terjedést mutat. Gyermekeknél a 85 percentilis fölötti BMI értéknél túlsúlyról, míg 95 percentilis feletti érték esetén elhízásról beszélünk. Számos kutatás igazolta, hogy a zsírszövet nem csak egy passzív zsírraktár, hanem az általa termelt bioaktív vegyületek, az adipokinek révén jelentős szerepet kap az energia háztartásban, immunválasz kialakításában, a hemosztázisban, a glükóz és lipid háztartásban, de angiogenetikus hatásokkal is rendelkezik.[61] Az elhízással kapcsolatos fokozott rizikóért szintén a zsírszövetből származó különféle proinflammatórikus citokinek felelősek. A diszfunkcionális hipertrófiás adipociták által kibocsátott leptin, tumor nekrózis faktor α (TNFα), interleukin-6 (IL-6), interleukin-18 (IL-18), rezisztin, retinol-kötő fehérje 4 (RBP-4), lipokalin 2, angiopoietin-szerű protein 2 (ANGPTL2) citokinek váltanak ki kedvezőtlen hatásokat a szív- és érrendszerve nézve, mint például endotél diszfunkciót, vazokonstrikciót, vaszkuláris diszfunkciót vagy glükóz intoleranciát.[62]

A közelmúltban végzett CKid vizsgálat szerint a bevonásra került 799 gyermek 15%-a volt túlsúlyos és további 18% volt obez.[63] Ugyanebben a kohorszban a betegek 12%-a jelentősen alacsony termetű volt. Az alacsony termet és a magasabb testsúly együttese szignifikánsan emeli a CV rizikót ebben a csoportban.[63] Az obezitás a vesetranszplantált populációban még gyakoribb előfordulást mutat. A tanulmányok azt mutatják, hogy az elhízás prevalenciája a transzplantációt követő első évben megduplázódik, kb. 15%-ról 30%-ra emelkedik.[64] A transzplantáció utáni súlygyarapodáshoz az immunszuppresszió mellett nagymértékben hozzájárul az urémia megszűnésével megnövekedett étvágy, az ülő életmód vagy a rosszabb fizikai állapot. A transzplantált gyermekeknél az elhízás az allograft túlélésének csökkenésével és a mortalitás növekedésével is összefügg.[65]

Epidemiológiai kutatások igazolják, hogy az elhízás önmagában is hozzájárul a CKD és ESRD kialakulásához.[66,67] Vivanete és kollégái arról számoltak be, hogy a 17 éves korban fennálló elhízás hatszorosára növelte az ESRD - és tizenkilencszeresére a

cukorbetegséghez társuló ESRD kockázatát, amely megállapítás megerősíti, hogy az elhízás jelentős kockázati tényező a vesebetegség kialakulása szempontjából.[68] Az elhízás vesékre kifejtett káros hatásait részben a társuló betegségek, mint a cukorbetegég vagy a magas vérnyomás közvetítik, de a zsírszövet fentebb említett endokrin aktivitása révén közvetlen károsító hatást is jelent.[69]

1.4.2 Nem tradicionális, urémiához társuló rizikófaktorok

Anémia

Az anémia az egyik legkorábbi és leggyakoribb szövődménye a CKD-nek, mely negatívan befolyásolja az életminőséget, növeli a CV szövődmények gyakoriságát és progresszióját, ezáltal összességében a mortalitást.[70,71] Az anémia általában akkor jelentkezik, amikor a vesefunkció az 50%-ára csökken és a CKD előrehaladottabb stádiumaival a prevalenciája és súlyossága is fokozódik.[72] A NAPRTCS adatai azt mutatták, hogy az anémia előfordulása CKD 3 stádiumában 73%, mely a CKD 5 stádiumáig 90% fölé emelkedik.[73] Kialakulásáért első sorban az eritropoetin (EPO) és vashiány felelősek, de a folát deficiencia, a vörösvértestek csökkent élettartama, a gyulladás, vagy a vesebetegséggel járó metabolikus csontbetegség egyaránt hozzájárulnak az etiológiához.[74]

Az anémia a CKD-hoz társuló CV betegségek patomechanizmusában azért is jelentős, mert a következtében kialakult szöveti hipoxémia adaptív CV mechanizmusokat aktivál, melyek bal kamra hipertrófiához és diszfunkcióhoz vezetnek.[75] A CKid kohorsz vizsgálat keresztmetszeti elemzése során azt találták, hogy a csökkent hemoglobin érték a vérnyomásemelkedéstől függetlenül összefüggést mutatott a bal kamra hipertrófiával.[36] CKD-s gyerekeken végzett longitudinális vizsgálat is hasonló kapcsolatot erősített meg a bal kamra hipertrófia és anémia között.[76]

A vesetranszplantált betegekben a transzplantáció után annak ellenére, hogy az EPO endogén termelése fokozódik, az anémia továbbra is jelentős klinikai problémát jelent. A transzplantációt követően a korai, 6 hónapon belül jelentkező vérszegénység inkább szekunder jellegűnek tekinthető, mely a műtéti vérvesztés miatt fellépő vashiány, a késve elinduló graftfunkció, vagy az intenzív immunszuppresszió miatt alakul ki.[77] A transzplantációt követő korai időszakban az irodalmi adatok alapján az anémia

gyakorisága kb. 50-80% közé tehető.[78,79] Ezzel szemben a késői, vagyis a 6 hónapon túl kialakuló anémia hátterében már inkább a beszűkülő vesefunkció, vashiány és az immunszuppresszió mellékhatásai állhatnak.[77] Transzplantáció után 1 évvel az anémia előfordulása továbbra is magas, gyermekeknél végzett vizsgálatok szerint 25-50% közötti a gyakorisága.[76,80]

Csontanyagcsere zavar

Az utóbbi évek számos kutatása rávilágított arra, hogy a krónikus vesebetegséghez társuló csont és ásványi anyag zavar (CKD-MBD) központi szereppel bír a CV mortalitás és morbiditás alakulásában. A CKD-MBD egy olyan szisztémás betegség, mely magában foglalja (I) a kalcium, foszfát, parathormon (PTH), fibroblaszt növekedési faktor 23 (FGF23), D-vitamin metabolizmus eltéréseit; (II) csontrendellenességeket (alacsony növés, csökkent mineralizáció, törések fokozott kockázata); (III) metasztatikus lágyrész és vaszkuláris kalcifikációt.[81]

A CKD korai stádiumában, amikor még a kalcium és foszfát szintek normál tartományban vannak, már azonosíthatók eltérések a csont és ásványianyag metabolizmus regulációjáért felelős hormonok szintjében. A fibroblaszt növekedési faktor családba tartozó FGF23 az első hormon, mely megemelkedik a vesebetegség korai stádiumában, ezért a csontanyagcsere zavar korai markerének is tekintik.[82] Az FGF23 direkt foszfáturiás hatással rendelkezik azáltal, hogy csökkenti a nátrium-foszfát kotranszporter expresszióját a proximális renális tubulusokban.[83] Az FGF23 továbbá indirekt módon csökkenti a foszfát intesztinális felszívódását a D-vitamin szintézis csökkentésén keresztül, ugyanis gátolja az 1-α-hidroxilázt és stimulálja a 24-hidroxiláz aktivitását.[84] A mellékpajzsmirigyben gátolja a PTH szekrécióját.[85] Az FGF23 megemelkedéséért felelős pontos stimulus nem ismert, de úgy tűnik ebben nagy jelentősége lehet koreceptroának, a klothonak.[86] Kimutatták, hogy vesebetegség során a klotho expressziója csökken, mely részben hozzájárulhat az FGF23 rezisztenciához, amelynek hatására az FGF23 kompenzatórikusan megemelkedik.[87] Egyéb foszfát és PTH-független tényezők is közreműködhetnek az FGF23 megemelkedésében, mint például a gyulladás vagy a vashiány.[88] Ahogy a vesefunkció romlik hiperfoszfatémia, D-vitamin deficiencia és hipokalcémia alakul ki, melyek mind fokozzák a PTH elválasztását szekunder hiperparatireózist okozva. Későbbi stádiumokban az FGF23 már nem tudja kompenzálni

a foszfát terhelést, ebben az esetben a PTH veszi át a foszfátregulációt, míg végül a folyamat maladaptívvá válik.[89] A súlyos szekunder hiperparatireózis fokozott csontátépüléssel, ektópiás kalcifikációval, anémiával, bal kamra hipertrófiával és fokozott mortalitással jár együtt a CKD-s betegekben.[90]

A kóros csontanyagcsere a gyerekkori CKD gyakori velejárója. Bár a vesebetegség korai stádiumában még nincsenek jelen nyilvánvaló csontrendellenességek, laboratóriumi vizsgálatokkal már csökkent D-vitamin vagy emelkedett PTH szintek mérhetők.[91] Gyermekek és felnőttek körében egyaránt kimutatták, hogy a CKD korai szakaszában a csont FGF23 expressziója és a szérum FGF23 szintje emelkedett, miközben a foszfát és PTH szint normál tartományon belül marad.[91–93]

A CKD-MBD szövődményei vesetranszplantáció után jó vesefunkció mellett is megfigyelhetők. Transzplantációt követően a PTH és az FGF23 hónapokig emelkedett maradhat a jó vesefunkció ellenére is. Ezek az eltérések hozzájárulhatnak a poszttranszplantációs hipofoszfatémiához, mely a gyerekek kb. 10%-ánál figyeltek meg.[94] Később a csontanyagcsere hormonjai visszatérnek a normál tartományba, bár a PTH magas maradhat tercier hiperparatireózis esetén. A graftfunkció romlásával szintjük ismét emelkedésnek indul, amely jelzi, hogy a betegek hajlamosak a progresszív csontanyagcsere zavarra. Irodalmi adatok azt mutatják, hogy a vesetranszplantáció után 12 hónappal a betegek 10-60%-ában perzisztáló szekunder hiperparatireózis áll fenn.[95,96] Az FGF23 független prediktora a hipofoszfatémiának és D-vitamin hiánynak, melyek összességében az oszteoblasztok aktivitásának csökkenését okozzák és a csontok demineralizációjához vezetnek.[94,97] D-vitamin hiányát az alacsony termettel és a magas vérnyomással összefüggésben a betegek 50%-ában figyelték meg.[98]

Krónikus gyulladás és oxidatív stressz

A CKD egy krónikus alacsony fokú gyulladással jellemezhető állapot, mely részben felelős a fokozott CV morbiditásért és mortalitásért, valamint az egyéb komorbiditások kialakulásáért.

A gyulladás hátterében számos ok felfedezhető a primer betegségtől és a következményeként kialakuló urémiától kezdve a vesebetegséggel járó metabolikus és hormonális változásokon át az egyénre jellemző genetikai, életmódbeli és környezeti tényezőkig.[99] A kiváltó okok közül a legjelentősebb mégis a vesefunkció romlásával

felszaporodó urémiás toxinok, melyek az immunrendszer diszregulációját okozzák, és számos gyulladásos marker felszaporodásához, oxidatív stresszhez vezetnek.[100] CKD-s gyermekekben végzett vizsgálatok azt találták, hogy az egészséges kontrollokkal összevetve jelentősen csökkent a betegek fehérvérsejt száma, különösen a neutrofilek és a limfociták abszolút száma[101], míg a pro-inflammatórikus citokinek, például az IL-1, IL-6 és TNFα szintje megemelkedett.[102] Ezek a citokinek a legismertebb akut fázis fehérje, a C-reaktív protein (CRP) növekedéséhez is vezetnek.[103] Az utóbbi időben ezen gyulladásos markerek prognosztikai szerepét igazolták mind egészséges mind CV betegséggel terhelt betegek esetén. Kimutatták, hogy az emelkedett CRP és IL-6 független előrejelzője a CV mortalitásnak és morbiditásnak.[104,105] Ezek a markerek ugyancsak előrevetítik a vesefunkció romlását.[106] A CRP azonban nem csak egy gyulladásos marker, ugyanis kiderült, hogy az endotelin-1 felszabadulásán és a nitrogén-monoxid szintetáz (NOS) gátlásán keresztül endotél diszfunkciót eredményez.[107] A gyulladásos citokinek adhéziós molekulák termelését is indukálják a kapilláris endotélsejtekben, melyek elősegítik a T-sejtek adhézióját és interstitiumba való vándorlását.[103] Ez a gyulladásos válasz pro-fibrotikus faktorok kialakulásához és a CKD progressziójához vezet.[108]

A gyulladás a vaszkuláris regulációra is hatással van. Leírták, hogy CKD-ben a NOS endogén inhibitora, az aszimmetrikus dimetil arginin (ADMA) jelentősen megemelkedik, mely összefüggésben áll a gyulladással.[109] A fetuin-A a kalcifikáció fontos in vivo inhibitora down-regulálódik gyulladás hatására, így annak tartósan alacsony szintje elősegítheti a vaszkuláris meszesedést.[110]

A vesefunkció beszűkülésével az oxidatív és antioxidatív folyamatok közötti egyensúly felborul, mely a reaktív oxigén gyökök (ROS) fokozott termelése és azok károsodott lebomlása, valamint az elégtelen antioxidáns mechanizmusok kombinációja révén alakul ki. CKD-ben a megnövekedett ROS termelést első sorban a fokozott intrarenalis RAAS aktiváció közvetíti azáltal, hogy növeli a szuperoxid anion termelésért felelős NADPH-oxidáz enzim aktivitását és expresszióját.[111] A ROS képződést a pro-inflammatórikus citokinek, a hiperglikémia vagy urémiás toxinok is fokozzák CKD-ben. Az urémiás közegben fellépő oxidatív stressz elősegíti számos makromolekula enzimatikus módosulását, ezek közül kiemelendők a lipidperoxidációs termékek, melyek az ateroszklerózis patomechanizmusának kulcsfontosságú szereplői.[112] Pavlova és

munkatársai azt találták, hogy CKD-s gyermekeknél az oxidatív stresszt jelző lipidperoxidáció fokozott volt, és ezzel párhuzamosan antioxidáns aktivitásra utaló szérum kataláz szintje is megemelkedett, mely valószínű egy kompenzatórikus mechanizmusnak tudható be.[110] Az oxidatív stressz számos proteinkináz útvonalat és transzkripciós faktort is képes aktiválni. A MAP-kináz útvonalat aktiválva a miocitákban hipertófiát indukál, míg az NF-kB transzkripciós faktoron keresztül a gyulladásos mediátorok génexpressziójának szabályozásában vesz részt.[112,113] A NO-szintetáz útvonal megzavarásával endoteliális diszfunkciót okoz, mely a gyulladás fokozódásával felgyorsítja az ateroszklerotikus folyamatokat.

Immunszuppresszió

A modern immunszuppresszív szerek alkalmazásával javult a vesetranszplantált betegek általános, valamint allograft túlélése. Ugyanakkor az immunszuppresszív szerek számos metabolikus mellékhatással is rendelkeznek, melyek befolyásolják a betegek hosszútávú túlélését.

Transzplantációt követően az egyik leggyakoribb komplikáció az újonnan kialakuló diabétesz mellitusz, azaz a NODAT (new onset diabetes mellitus after transplantation), melynek prevalenciája gyermeknél 3-20% közé tehető.[58] Kialakulásáért jelentős részben a fenntartó terápia során alkalmazott szteroidok és CNI-k felelősek. A szteroidok közvetlenül gátolják az inzulin jelátvitelt a vázizomban és a májban, így csökkentik a posztprandiális glükózfelvételt miközben a glükoneogenezis fokozódik. Emellett jelentős obezitogén hatással is rendelkeznek.[114] A CNI-k közé tartozó takrolimusz és ciklosporin direkt toxikus hatást fejtenek ki a hasnyálmirigy ß sejtjeire, csökkentik az inzulin szintézist, és gátolják annak szekrécióját. Diabetogén hatásuk dózisfüggő és részben reverzibilis.[115] Klinikai kutatások azt mutatják, hogy a takrolimusz alkalmazása mellett gyakrabban fordul elő cukoranyagcserezavar a ciklosporinhoz képest.[116] Az mTOR inhibitorok szintén diabetogének azáltal, hogy megzavarják az inzulin szignálkaszkádot, illetve a hasnyálmirigy ß sejtjein közvetlenül hatva csökkentik az inzulin szekrécióját és fokozzák a májban a glükoneogenezist.[117]

A hipertónia ugyancsak jelentős rizikófaktort jelent a graft és a betegtúlélés szempontjából. Jól ismert, hogy a szteroidok alkalmazása mellett nő a vérnyomás, amely a nátrium és folyadékretenció, a növekvő perctérfogat vagy a fokozodó renális

vaszkuláris rezisztencia miatt alakul ki.[38] Sarwal és munkatársai kimutatták, hogy a szteroidmentes immunszuppresszió mellett jelentősen javult a vesetranszplantált gyermekek magas vérnyomása.[118] A CNI-k több mechanizmuson keresztül is emelik a vérnyomást. Szűkítik a glomerulus afferens arterioláját, mely fokozza a nátrium és vízretenciót, perifériás vazokonstrikciót indukál és növelik a szimpatikus aktivitást.[119]

A diszlipidémia a vesetranszplantált gyermekek, több mint 50%-át érinti.[120] A szteroidok a májban fokozzák a VLDL termelést, míg a zsírszövetben a lipolízis válik aktívabbá, ezáltal nő a keringő triglicerid és szabad zsírsavak szintje, melyek tovább rontják az inzulin rezisztenciát.[121] A CNI-k szintén diszlipidémiát okoznak, ugyanakkor a ciklosporin esetében gyakrabban számoltak be hiperlipidémiáról. A jellegzetes lipideltérések mögött részben a 27-hidroxiláz enzim gátlása áll, melynek következtében fokozódik a koleszterin szintézis regulátor enzime, a 3 hidroxi-metil-glutaril-CoA-reduktáz (HMGR).[122] Másrészt a CNI-k a lipoprotein lipáz gátlásának köszönhetően csökkentik a trigliceridek lebomlását.[123] Az mTOR inhibiorok leggyakoribb mellékhatása a koleszterin és triglicerid emelkedéssel járó hiperlipidémia, amely összefüggést mutat a trigliceridben gazdag lipoprotein alkotóelem, az apoB100 emelkedéssel, feltehetően a receptor mediálta klírensz csökkenése miatt.[124] A szirolimusz a triglicerid mellett a szabad zsírsavak szintjét is emeli, mely a fokozott lipolízissel és a trigliceridek inzulin által közvetített perifériás raktározásának csökkenésével magyarázható.[125]

1.4.3 Vaszkuláris adaptáció

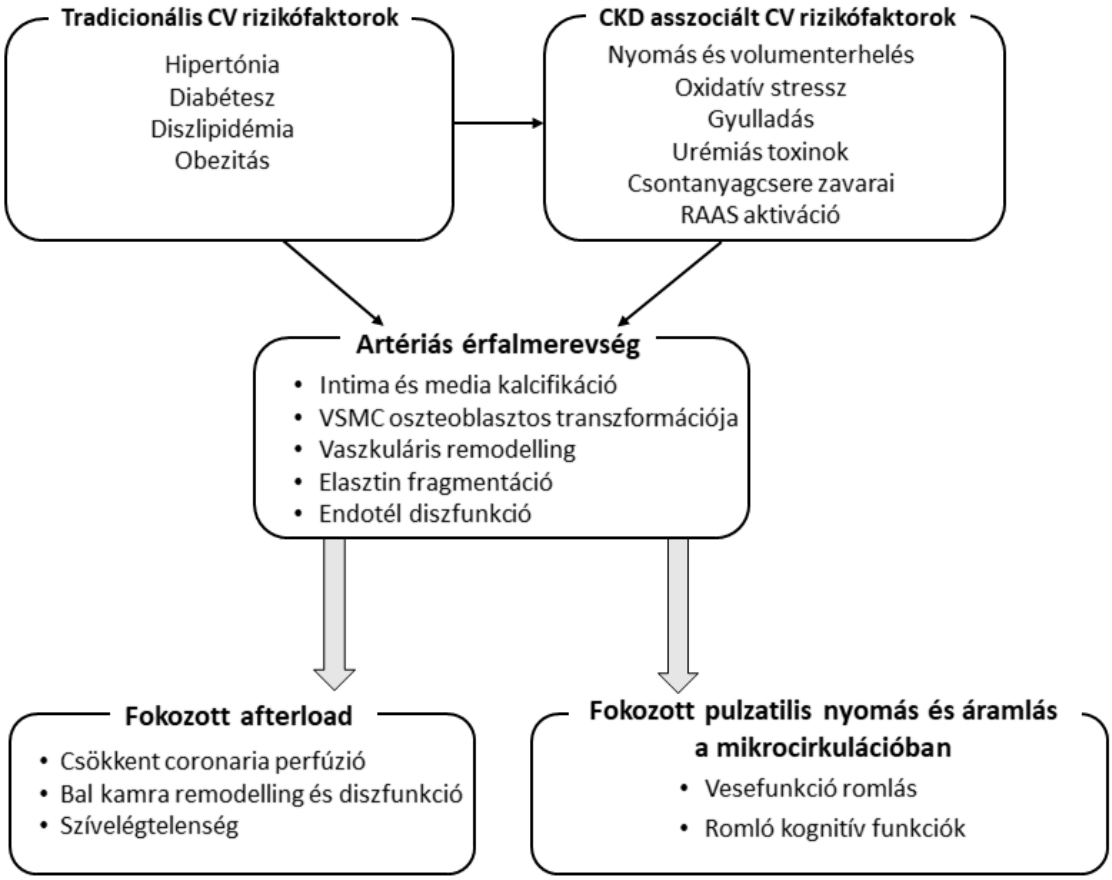
A CKD-val járó hemodinamikai és biokémiai változásoknak köszönhetően az artériás rendszer jelentős átalakuláson megy keresztül. Az artériák falának intima és media kalcifikációja egyaránt a vesebetegséghez társuló arteriopátia jellemzői. Az intima meszesedésével járó klasszikus ateroszklerotikus folyamatok csak idősebb korban jelentkeznek, amikor is nyilvánvalóvá válik a plakkok jelenléte.[126] Ezzel szemben a nagyartériák tunica mediájának meszesedésével járó Mönckeberg szklerózis - a CKD sajátos elváltozása - már gyermekkorban is megmutatkozik.[126,127] Az elmúlt években számos in vitro vizsgálat bizonyította, hogy a media meszesedés nem pusztán a kalcium és foszfát passzív lerakódásából adódik, hanem sokkal inkább egy aktív, erősen szabályozott folyamat következménye, melynek középpontjában a vaszkuláris simaizomsejtek (vascular smooth muscle cell: VSMC) állnak.[127] A megemelkedett intracellularis kalcium és foszfát hatására egyrészt a VSMC-k fenotípusos átalakuláson mennek keresztül és oszteo/kondrocita típusú sejtekké alakulnak. A mineralizációs folyamat során ezek a sejtek magas kalcium-foszfát kristály tartalmú vezikulákat szekretálnak az extracelluláris mátrixba, melyek igen alacsony koncentrációban tartalmaznak mineralizációs inhibitorokat (pl. fetuin A, oszteroprotegerin).[127,128] A magas kalcium és foszfát szint másrészt apoptózist is indukál a VSMC-kben, és a sejthalállal mineralizálódó apoptotikus testek rakódnak le az érfalban.[127,129] Bár a foszfátot tekintik az elsődleges vaszkuláris toxinnak, a CKD-MBD egyéb komponensei is, mint a klotho- és a D-vitamin deficiencia, megemelkedett FGF23 szint és a szekunder hiperparatireózis is jelentőséggel bírnak az érfali meszesedés patomechanizmusában.[130]

A media szklerózis kialakulásának folyamatában a károsodott csontanyagcsere mellett egyéb tényezők is támogatják az artériák strukturális változását. A hipertónia növeli a rugalmas artériák falának feszülését és elősegíti az elasztin degradációt.[131] Az urémiával együtt járó krónikus gyulladás során termelődő proinflammatorikus citokinek a VSMC-k oszteoblasztos transzformációját idézik elő, az aktivált gyulladásos sejtekből származó mátrix metalloproteinázok, katepszinek és proteolítikus enzimek elasztin degradációt indukálnak és szintén fokozzák a vaszkuláris kalcifikációt.[129] Az utóbbi időben a felgyorsult vaszkuláris öregedést, oxidatív DNS károsodást és gyulladást összefoglalóan „inflammaging”-nek is nevezik, amely előrehaladott stádiumú krónikus vesebeteg gyerekeknél szoros összefüggést mutatott a vaszkuláris patológiával.[132]

A strukturális elváltozásokhoz vaszkuláris endotél diszfunkció is társul. A vazodilatatív hatású nitrogén-monoxid termelése csökken[133], míg a NOS endogén inhibitorainak szintje megemelkedik vesebetegségben. Ezzel egy időben a vazokonstriktor hatású vegyületek fokozott expressziója, mint az endotelin-1, prosztaglandinok és reaktiv oxigéngyökök szintén összefüggésbe hozhatók a vaszkuláris diszfunckióval.[133] Az FGF23 pleiotróp hatásai révén a vaszkuláris reaktivitást is befolyásolja. CKD-ben klotho hiányában az emelkedett FGF23 szint csökkenti a NO szintézisét és fokozza a reaktív oxigéngyökök képződését.[133]

Az extravaszkuláris hatások közül megemlítendő a RAAS aktiváció, az urémiás toxinok, diszlipidémia, hiperglikémia, melyek különböző mértékben hozzájárulnak az artériás patológia kialakulásához.[129]

A media kalcifikáció összességében csökkenti a rugalmas artériák tágulékonyságát és disztenzibilitását, ezáltal szélkazán funkciójuk nagymértékben zavart szenved. Ennek az a következménye, hogy a szívből a periféria felé tartó nyomáshullám gyorsabban terjed végig, és a perifériáról visszaverődve az előrehaladó nyumáshullámot szisztole során éri el (pulzusnyomás amplifikáció), ebből adódóan növeli a pulzusnyomást és jelentős terhet ró a szív munkájára. A csökkent érfalrugalmasság továbbá rontja a koronária perfúziót és miokardiális hipoperfúziót eredményez.[134] További probléma, hogy a pulzatilis nyomás áttevődik a mikrocirkulációra, mely a folyamatos perfúziót igénylő szervek, mint az agy vagy vesék károsodását idézi elő.[135] (2.ábra)



2. ábra: A vaszkuláris károsodás patomechanizmusa és következményei CKD-ben. Azukaitis és munkatársai közleménye alapján.[136] Rövidítések: RAAS: renin- angiotenzin-aldoszteron rendszer; VSMC: vaszkuláris simaizomsejtek

1.4.4 Kardiális adaptáció

Már a CKD korai stádiumában gyakori kardiális elváltozás a bal kamra hipertrófia, amely a nyomás és térfogatterhelés következtében kialakuló adaptív változás. A bal kamrai átépülés geometriai mintázata szerint megkülönböztetünk koncentrikus és excentrikus hipertrófiát.[137] A nyomásterhelést okozó mechanizmusok koncentrikus hipertrófiát okoznak, amely során a bal kamra fala a szarkomerek parallel felhalmozódásával megvastagszik, míg a kamra térfogata ehhez képest jelentősen nem változik. Élettani szempontból a megnövekedett perifériás ellenállás és artériás

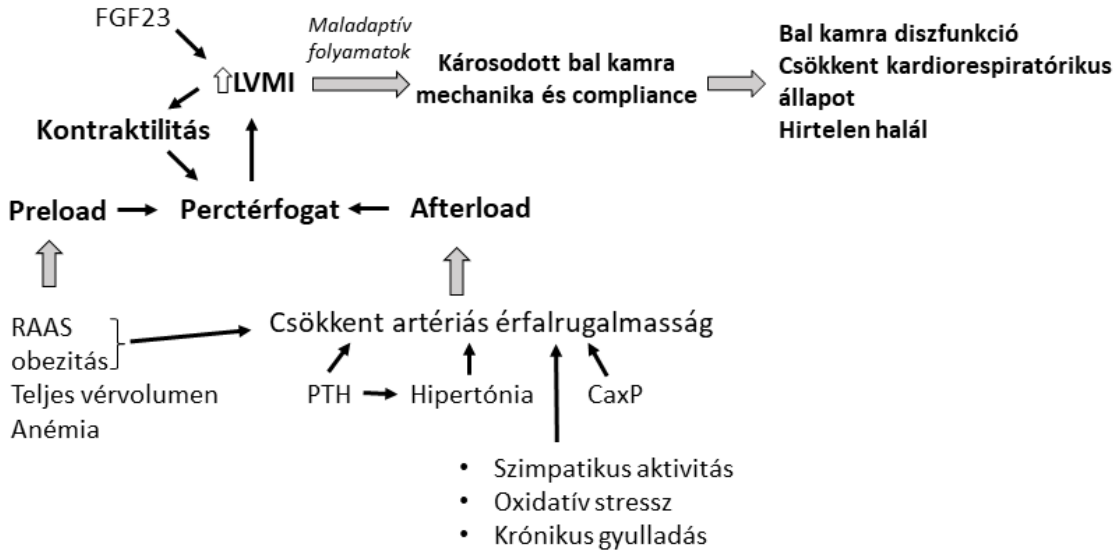
érfalmerevség következtében kialakuló megnövekedett szisztolés vérnyomás és pulzusnyomás meghatározó tényezői a nyomásterhelésnek. Ezzel szemben a volumenterhelés (anémia, hipervolémia) a szarkomerek számát hosszirányban növelve excentrikus hipertófiát indukál, ebben az esetben mind a falvastagság, mind az üreg mérete növekszik.[137]

Experimentális kutatások rávilágítottak arra, hogy mind a nyomás, mind a volumeterhelés számos hormonális változást is előidéz, melyek szintén elősegítik a kardiális átépülést. Többek között aktiválódik a RAAS, fokozódik az oxidatív stressz, valamint gyulladásos citokinek termelődnek, melyek krónikus gyulladást tartanak fenn.[138] Ezek a mechanizmusok, akár a hemodinamikai terheléstől függetlenül is aktiválódhatnak tekintve, hogy az urémia során számos humorális faktor is megváltozik.[139]

Újabban a csontanyagcsere regulációjában részvevő hormonról, az FGF23-ról derült ki, hogy foszfáturiás hatásai mellett direkt módon miokardiális hipertrófiát indukál.[140] Érdekes megfigyelés, hogy az FGF23 a CKD progressziójának korai szakaszában még a PTH vagy D-vitamin szint változása előtt már megemelkedik, ezért potenciális markere is lehet a CV károsodásnak.[140] Ezt az elképzelést erősíti, hogy számos vizsgálat alátámasztja az FGF23 kemény végpontokkal való összefüggését (miokardiális infarktus, stroke).[141] Az utóbbi években a D-vitamin is kiemelt figyelmet kapott szívbetegségekben betöltött szerepe kapcsán, ezért az újabb kutatások a D-vitamin receptor polimorfizmusára is figyelmet fordítanak. A D-vitamin receptor *Bsml* génpolimorfizmusa összefüggést mutatott dializált betegek bal kamra hipertrófiájával, mely arra utal, hogy a D-vitamin receptor jelátviteli zavarán keresztül szerepe lehet a bal kamra hipertrófia patomechanizmusában.[142]

Kezdetben a bal kamra hipertrófia kedvező adaptív változásnak tekinthető, ugyanis segít fenntartani a szívteljesítményt és csökkenti a bal kamra falának feszülését. Idővel a hipertrófia mindenképpen maladaptívvá válik, csökken a miokardium kapilláris denzitása, a koronária rezerv és a szubendokardiális perfúzió, mely összességében aritmiára hajlamosít. Végső soron a miociták pusztulása és a miokardiális fibrózis

szisztolés és diasztolés diszfunkciót eredményez, mely hajlamosít hirtelen szívhalálra.[143] (3. ábra)



3. ábra: Kardiális károsodás patomechanizmusa CKD-ben. Weaver és munkatársai közleménye alapján.[27] Rövidítések: CaxP: kalcium-foszfát szorzat; FGF23: fibroblaszt növekedési faktor 23; LVMI: bal kamrai tömeg index; PTH: parathormon; RAAS: renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer

1.5 Kardiovaszkuláris betegségek szűrési lehetőségei

A felnőttkori CV kimenetelek, mint a miokardiális infarktus, pangásos szívelegtélenség, perifériás érbetegség vagy stroke gyermekkorban csak igen ritkán fordulnak elő, ugyanakkor a rizikófaktorok már gyermekeknél és serdülőknél is okoznak tünetmentes szervkárosodást. Azoknál a betegcsoportoknál, akik ismert kockázati tényezőkkel rendelkeznek a korai szubklinikus elváltozások non-invazív szűrése rendkívüli klinikai jelentőséggel bír, ugyanis ezek az elváltozások megelőzik a későbbi súlyos CV eseményeket. A közelmúltban számos nagy esetszámú prospektív vizsgálat mutatott rá a tünetmentes elváltozások jelentős prevalenciájára CKD-s gyermekekben.[144] Ugyanakkor vesetranszplantált gyermekeknél is hasonlóan magas arányban fordulnak elő szubklinikus CV eltérések.[145] A következőkben a vaszkuláris, valamint kardiális károsodás kimutatására szolgáló non-invazív markereket, és ezek mérési lehetőségeit mutatom be.

1.5.1 Szubklinikus vaszkuláris károsodás vizsgálata

Mint azt a korábbi fejezetekben láthattuk CKD-hez társuló számos CV rizikófaktornak köszönhetően az erek strukturális és funkcionális károsodása alakul ki. Korábban több vizsgálat is igazolta, hogy a nagy erek és koszorúerek ateroszklerotikus elváltozásai már gyermekeknél és serdülőknél is kimutathatók. Ez a folyamat az artériák intima és media rétegét egyaránt érinti, mely a plakkok fokális megjelenésével, valamint az érfal rugalmasságának diffúz csökkenésével jellemezhető.[146]

Carotis intima-media vastagság mérése

Az erek strukturális károsodása legegyszerűbben a carotis communisokon ultrahanggal mért intima-media vastagsággal (cIMT) határozható meg. A cIMT mérés arteria carotis communison történő nagy felbontású B-módú ultrahanggal történő vizsgálata a korai ateroszklerotikus elváltozások kimutatásának egyik leghatékonyabb eszköze.[147] Az újabb ultrahangkészülékek a nagy frekvenciájú lineáris transzducerek segítségével lehetővé teszik az arteria carotis intima-media rétegének gyors és könnyen reprodukálható vastagságmérését, mely a szövettani elemzésekkel is jó korrelációt mutat.[148] Az elmúlt évek alatt számos prospektív vizsgálat bizonyította, hogy az

emelkedett cIMT fokozza a stroke és miokardiális infarktus kockázatát az általános felnőtt populációban, ebből adódóan klinikai vizsgálatokban helyettesítő végpontként is szolgál.[149]

A 4C munkacsoport 2013-ban megalkotta a korra és nemre vonatkoztatott gyermekkori referenciaértékeket, ezáltal lehetőség nyílt a cIMT mérés gyermekkori alkalmazására.[150] Általános gyermekpopulációban végzett vizsgálatok leírták, hogy az obezitás, hipertónia, hiperlipidémia és cukoranyagcsere-zavar összefüggést mutat az emelkedett cIMT-vel, továbbá ezek a gyermekkori rizikófaktorok a fiatal felnőttkori cIMT-t is meghatározzák.[151] Egyes vizsgálatok arra is bizonyítékot találtak, hogy a cIMT kiszélesedése visszafordítható, amennyiben a kockázati tényezőket megfelelően kezelik. Mindezen ismeretek alapján az Európai Gyermekkardiológiai Társaság javasolja a cIMT mérést a magas rizikójú gyermekek szűrésére.[152]

A közelmúltban több vizsgálat is előtérbe helyezte a CKD-s és vesetranszplantált gyermekek tünetmentes ateroszklerózisának elemzését. A különböző tanulmányokból kiderül, hogy a cIMT már a CKD korai időszakában kiszélesedik és a betegek jelentős részét érinti. A 4C vizsgálat a CKD-s gyermekek 41,6%-ában mért magasabb cIMT értékeket[144], és transzplantációt követően szintén emelkedett marad a kontroll csoporthoz képest.[153] A cIMT legerősebben a hipertóniával mutatott összefüggést a vesebeteg gyermekekben, melyet Balzano és munkatársai is megerősítettek, akik kimutatták, hogy a megfelelő vérnyomáskontroll a cIMT progresszióját lassítja.[154]

Az IMT-mérés egy egyszerű és jól reprodukálható módszer, mely non-invazív jellege miatt vonzó eszköz a CV kockázat felméréséhez és a vaszkuláris változások követéséhez magas rizikójú CKD-s gyermekeknél.

Érfalmerevség mérése

Az érfalrugalmasság meghatározására számos paraméter áll rendelkezésre, ugyanakkor a különböző paraméterek közül a CV eseményekkel való szoros összefüggés és klinikai alkalmazhatóság alapján kiemelkedik a pulzus hullám terjedési sebesség (PWV). A carotis-femoralis artériák felett mért PWV (cfPWV) az artériás érfalmerevség meghatározásának „gold standrad” módszere.[155,156] A mérés azon alapszik, hogy a szívciklus során generált nyomáshullám egy adott sebességgel végig terjed az

érrendszeren, mely függ az érrendszer geometriai és elasztikus tulajdonságaitól. Minél merevebb az érfal, annál gyorsabban terjed a pulzushullám és annál nagyobb a PWV értéke.[157] Felnőtteknél végzett vizsgálatok igazolták, hogy az emelkedett PWV megelőzi az arterioszklerózis kialakulását, valamint független és erős prediktora a CV mortalitásnak és morbiditásnak.[158] Jelentőségét mutatja az is, hogy mind az Európai Hipertónia Társaság, mind az Európai Kardiológiai Társaság irányelveikben javasolják a PWV értékelését a magas rizikójú betegeknél.[159]

A mérésre számos eszköztípus alkalmazható, mint például applanációs tonométerek, oszcillometriás eszközök, ultrahang vagy mechanotranszducerek, melyek képesek a pulzushullámok artériák feletti rögzítésére. Az egyszerű kivitelezhetőséget szem előtt tartva gyermekek vizsgálatánál első sorban az oszcillometriás (Vicorder) és tonometriás eszközök (PulsePen, SphygmoCor) váltak népszerűvé.[160]

Függetlenül az alkalmazott eszköztől a PWV meghatározása hasonló elven működik. A megtett út, vagyis a carotis és femoralis mérési pontok között mért felszíni távolság, valamint a pulzushullám tranzit idejenek hányadosaként kapjuk meg a PWV-t. A mérések EKG kapuzással történnek, ezáltal a tranzit idő könnyen megállapítható, mint a szívciklus R hullámától a carotis és femoralis artériák fölött regisztrált pulzushullám megjelenéséig eltelt idő különbsége (foot-to-foot módszer).[157] Ezzel szemben a pulzushullám által megtett valódi intraarteriális távolságot csak becsülni tudjuk. Az ajánlások szerint felnőttekben az arteria carotis és femoralis testfelszíni direkt távolságának 80%-a, vagy a jugulum-arteria femoralis és arteria carotis-jugulum távolságok különbsége mutatja a legjobb egyezést a valódi intraarteriális távolsággal.[156] Gyerekeknél validációs vizsgálatok hiányában még nem született ajánlás a távolságmérés becslésére, ezért náluk csak a felnőtt vizsgálatokra tudunk hagyatkozni.

Az utóbbi években gyermekeknél is nagyobb figyelmet kap az artériák funkciójának vizsgálata, ugyanis számos gyermekkori krónikus betegség mutat összefüggést a csökkent érfalrugalmassággal jelentősen növelve ezáltal a CV rizikót.[161–163] A közelmúltban több munkacsoport is meghatározta az egyes modalitásoknak megfelelő referencia értékeket egészséges gyermekeknél, ezáltal lehetőség nyílt a magas rizikójú gyerekek időben történő kiszűrésére.[3,164] Mivel a magasság a PWV független meghatározója gyerekkorban, ezért az életkor szerinti referencia értékek mellett a magasság szerinti normálértékekre is szükség van.[3] Kimutatták, hogy a korfüggő

referencia értékek alábecsülhetik a PWV értéket a korukhoz képest kisebb egyénekben.[164] Ez különösen a vesebeteg gyermekek vizsgálatánál fontos, hiszen testmagasságuk elmarad az egészséges populációhoz képest.[161] Gyermekeknél hosszú távú követéses vizsgálatok hiányában a kimenetelt előre jelző cut-off érték nem adható meg, náluk jelenleg a 95 percentilis fölötti értéket tekintjük kórosnak.

Nem régiben közölt 4C vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy előrehaladott CKD-s gyermekeknél jelentősen emelkedett a PWV.[144] Az emelkedett PWV több kutatás szerint is a CKD-MBD markereivel, mint pl. a fetuin-A, kalcium-foszfát szorzat, PTH és D-vitamin szinttel mutatott korrelációt.[165] Vesetranszplantációt követően a PWV csökken a dialízis során mérthez képest, azonban még így sem éri el teljesen az egészséges gyerekekben mértet.[166] Az eredmények alapján arra lehet következtetni, hogy az urémia és metabolikus változások hatásai döntő szerepet játszhatnak az artériás merevség kialakulásában, amelyet a vesetranszplantáció javíthat.

A gyermekkori PWV mérésnek azonban ismertek limitációi. Bár jelenleg számos non-invazív technika áll rendelkezésünkre, ezek többségénél etikai okokból nem történt gyermekkorban invazív validáció. A leggyakrabban alkalmazott tonometriás eszközök nagymértékben igénylik a vizsgáló tapasztalatát és ügyességét is, másrészt a vizsgálatok megfelelő együttműködést kívánnak a gyerekek részéről, mely sok esetben nem egyszerű feladat.

1.5.2 Szubklinikus kardiális károsodás vizsgálata

Az echokardiográfia továbbra is a legelterjedtebb eszköz a miokardiális diszfunkció megítélésére. A közelmúltban számos újabb, kifinomultabb echokardiográfiás módszer jelent meg, melyek klinikai haszna egyértelműen igazolt és segítséget nyújthatnak a szubklinikus szervkárosodás diagnosztikájában. Ezek közül egyre inkább az ún. deformációs echokardiográfia hódít teret, amely a miokardium szívciklusok alatt bekövetkező geometriai változásából következtet a funkcióra. Az elmúlt évtizedben a szív MR a miokardiális volumenek és funkció számszerűsítésének arany standard módszerévé vált pontosságának és multiparametrikus jellegének köszönhetően. A következőkben ezeket a módszereket mutatom be.

Hagyományos transztorakális echokardiográfia

Strukturális károsodás vizsgálata

Az urémia során bekövetkező hormonális, hemodinamikai és anyagcsereváltozások a miokardiumon is strukturális és funkcionális változásokat indukálnak. CKD-ben a leggyakoribb eltérés a bal kamra hipertrófia, mellyel gyakran szisztolés és diasztolés diszfunkció is társul.[143] A bal kamra hipertrófia jelentőségét az adja, hogy önmagában erős és független prediktora CV mortalitásnak[167], míg gyermekeknél hosszú távú követéses vizsgálatok híján köztes kimenetelként hivatkoznak rá.[168] Vesebetegséggel élő gyermekek körében a hipertrófia a CKD korai stádiumában már megjelenhet, és a vesepótló kezelésben részesülő gyermekeknél már több, mint 50%-ában kimutatható.[143] Ugyanakkor gyermekkorban vesetranszplantáltaknál végzett vizsgálatok beszámolnak arról, hogy a bal kamra hipertrófia reverzibilis lehet egy bizonyos mértékig.[169]

A hagyományos transztorakális echokardiográfia a miokardium és billentyűk struktúrájának és funkciójának megítélésére az elsődlegesen alkalmazandó non-invazív módszer. Előnye, hogy a különböző struktúrák valós idejű mozgásának vizsgálatát teszi lehetővé, és mellette széles körben elérhető. A technika azonban nagymértékben függ a vizsgáló tapasztalatától és gyakorlottságától, így az interobszerver variabilitás nagy lehet különösen azokban az esetekben, amikor az akusztikus ablak nem megfelelő.

A rizikóbecslés a bal kamra izomtömegének (LVM) meghatározásán alapszik, melynek mérésére nagy frekvenciájú ultrahang segítségével egy- két- és háromdimenziós

módszerek állnak rendelkezésre. Az LVM mérése legelterjedtebben 2D vezérelt M-mód echokardiográfiával történik.[170] A mérés során a bal kamra átmérőjét (LVID), az intraventrikuláris szeptum (IVS) és a hátsó fal vastagságát (PWT) kell meghatározni diasztolében. Az izomtömeget az ajánlások szerint a Devereux-formula ($LVM=0.8x\ [1.04x(IVS+LVID+PWT)^3-LVID^3]+0.6$) segítségével számoljuk.[171] Tekintettel arra, hogy a bal kamra tömege exponenciálisan függ a testméretektől, különböző indexelési technikákat szükséges alkalmazni ennek mérséklésére. Gyermekeknél általánosan elfogadott, hogy az LVM-t méterben kifejezett testmagasság 2,7-ik hatványára vonatkoztatják, mely legkevésbé függ a testdimenzióktól.[171,172] Azonban fontos szem előtt tartani, hogy bár rendelkezünk az LVM index (LVMi) tekintetében gyermekkori normál értékekkel, a gyermekek korral változó testméretei és szívméretei miatt nincs egyértelmű konszenzus a bal kamra hipertrófia meghatározásának módját és definícióját illetően.[173] A vesebeteg gyermekeknél az alacsonyabb testmagasság és megváltozott testösszetétel különösen limitáló tényezői a módszernek. Az echokardiográfia további hátránya, hogy különösen aszimmetrikus kamrai morfológia esetén kis mérési hibák is torzíthatják az eredményt, ezáltal a hibás mérések a Deveroux-képlet szerint köbre emelődnek.[174]

Az utóbbi években a 3D módszer megjelenése jelentős előrelépést jelentett mind a bal kamra funkció és térfogatok meghatározását, mind a vizsgálatok reprodukálhatóságát illetően, melynek nagy előnye különösen szabálytalan kamrai geometria esetén mutatkozik meg. A 3D ultrahanggal mért paraméterek jól korrelálnak a szív MR paraméterivel, mely a kamrai izomtömeg meghatározás „gold standard" módszere. Jelenleg a 3D képalkotásra képes ultrahangkészülékek csak limitáltan elérhetők és a szoftverek magas költsége határt szab mindennapos használatának.[175] További limitáció, hogy gyermekkori alkalmazhatóságával kapcsolatban egyelőre kevés adat áll rendelkezésünkre.

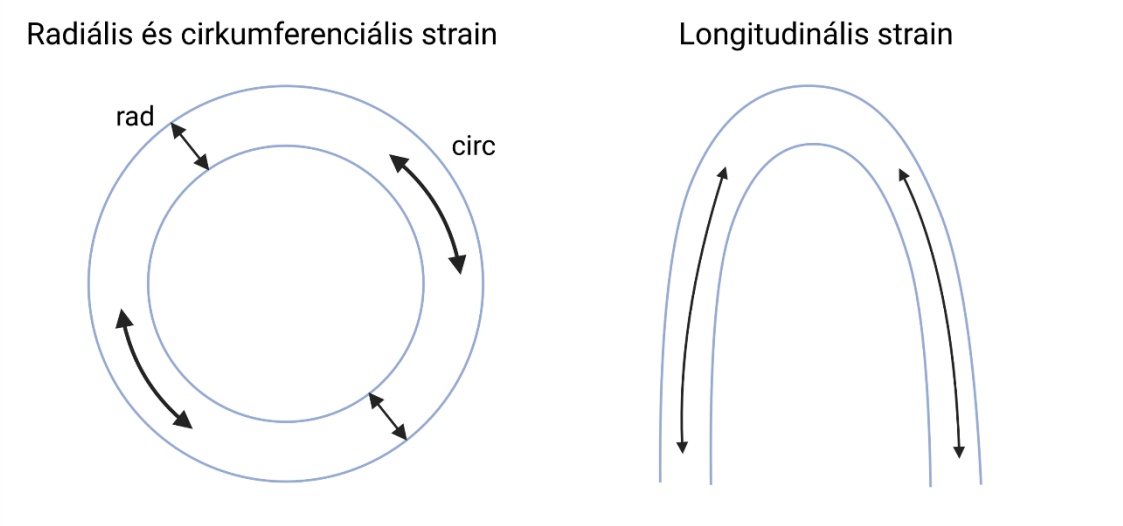
Funkcionális károsodás vizsgálata

A bal kamra funkció meghatározására hagyományosan alkalmazott paraméterek, mint a frakcionált rövidülés vagy ejekciós frakció (EF) általában megőrzöttek CKD-ben, ezek károsodása pedig már manifeszt szívbetegségre utal.[64] CKD-ben sokkal gyakrabban jelentkező szisztolés vagy diasztolés diszfunkció kimutatására a hagyományos

echokardiográfia önmagában nem eléggé szenzitív, ezért a korai CV rendellenességek felismeréséhez újabb, érzékenyebb módszerekre van szükség.

A hagyományos echokardiográfiát szöveti dopplerrel (TDI) kiegészítve a falmozgászavarokról nyerhetünk kvantitatív információt. A TDI segítségével a miokardium és mitrális annulusz elmozdulásának sebessége mérhető, és ezáltal a szegmentális és globális falmozgásról és a kamrafunkcióról kaphatunk részletesebb információt. A mérések során három sebesség komponenst különböztetünk meg: szisztolés kontrakció (s'), korai diasztolés (e') és késői diasztolés (a') relaxáció sebességét.[176] Az s' sebesség jól korrelál az EF-val, ennek csökkenése szisztolés zavarra utal. A transzmitrális flow E hulláma és a TDI során mért korai diasztolés sebesség hányadosa, azaz E/e' arány a diasztolés diszfunkció markereként ismert, mely prognosztikai értékkel bír.[177] Gyermekeknél végzett TDI vizsgálatok mind a dializált, mind a transzplantált betegcsoportban jelentősen rosszabb diasztolés funkciót találtak a kontroll csoporthoz képest, és a diasztolés diszfunkció legerősebb prediktorai a bal kamra hipertrófia és az anémia voltak.[178,179] Simpson és munkatársai diasztolés diszfunkció mellett csökkent szisztolés funkciót is igazoltak CKD-s betegeknél.[180]

Normál EF mellett a miokardiumban előfordulhatnak regionálisan kontrakciós és relaxációs rendellenességek. A szív 3 dimenziós mozgása során a különböző irányú hosszváltozásoknak (rövidülés, hosszabbodás) megfelelően kifejezhető az adott szövet deformációjának kvantitatív jellemzője a strain és strain rate. A strain egy adott szívizomszegmens hosszának a százalékos változása, míg ennek az alakváltozásnak a sebessége a strain rate.[170] A TDI egy dimenzióban longitudinális vagy radiális irányú strain mérését teszi lehetővé. (4. ábra) A módszernek azonban nagy hátránya, hogy az eredmény jelentős mértékben függ az ultrahangnyaláb és a miokardium által bezárt szögtől, ezáltal az eredményt a szomszédos miokardiális területek is befolyásolhatják. További limitáló tényező, hogy a szív háromdimenziós komplex mozgása csak egy dimenzióban értékelhető.[181] Mindezen negatívumok ismeretében inkább modernebb módszerek alkalmazandók strain mérésre.



4. ábra: A szívizom deformáció fő irányainak grafikus ábrázolása: radiális, cirkumferenciális és hosszanti irányok. A 'rad' a radiális, míg a 'circ' a cirkumferenciális straint jelöli. (saját ábra, a Biorender.com segítségével készült)

Speckle tracking echokardiográfia

A speckle tracking echokardiográfia (STE) a TDI-nál egy újabb echokardiográfiás módszer, mely a miokardium globális és szegmentális deformációjának mérésére alkalmas. Működésének lényege, hogy a szürkeskálás ultrahangfelvételeken egy dedikált szoftver felismeri és képkockáról képkockára követi a természetes akusztikus markereket, az úgynevezett speckle-ket, melyek az ultrahangnyaláb visszaverődéséből, szóródásából és interferenciájából adódnak. A miokardium egyedi echomintázattal azaz „speckle-mintázattal" rendelkezik, és magas képfrissítési sebesség mellett a mintázat tér és időbeli mozgásának sebessége mérhetővé válik. Ezekből az adatokból a szoftver automatikusan meghatározza a különböző irányoknak megfelelő deformáció nagyságát.[182] Az STE során mért deformációs paraméterek a strain és strain rate. A strain egy dimenzió nélküli paraméter, melyet százalékban fejezünk ki. Konszenzus szerint mivel a szívizom szisztolé alatt rövidül a strain és strain rate ekkor negatív értéket vesz fel, míg a megnyúlás során ezek az értékek pozitívvá válnak.

A módszer előnye a korábban említett TDI-hoz képest, hogy nem szögfüggő, jobban reprodukálható és a longitudinális strain mellett a radiális és cirkumferenciális strain mérésére is alkalmas, ezáltal sokkal inkább ideális mind a regionális mind a globális szívműködés megítélésére. (4. ábra) Az alap echokardiográfiás technikától függően két

és háromdimenzióban is végezhető STE analízis, mely utóbbi további háromdimenziós strain paraméterek megadásával nyújt átfogó képet a kamra funkcióról.[183]

Epidemiológiai kutatások szerint az STE által mért strain paraméterek közül a globális longitudinális strain (GLS) bizonyult a legalkalmasabbnak a korai kamrai diszfunkció kimutatására. Az évek során számos szoftver és algoritmus jelent meg a piacon, de ezeknek az új módszereknek a rutin klinikai gyakorlatban való alkalmazását az egyes gyártók közötti jelentős eltérések akadályozták. Ez a variabilitás számos tényezőből fakadt. Például különbségek adódtak a szívizom mechanikáját leíró terminológiában, a képelemzéshez szükséges fájlok formátumában, az alapvető paraméterek méréséhez használt modalitásban, vagy a paraméterek meghatározásában.[183–185] Ennek kiküszöbölésére a deformációs képalkotás standardizálásáról szóló konszenzusos dokumentum a GLS tekintetében az egyes gép- és szoftvergyártók közötti különbségek mérséklését célozta meg.[186] A kamrafunkció egyéb mutatói, mint a cirkumferenciális, radiális vagy szegmentális longitudinalis strain és strain rate esetén még mindig nagy a mérési variabilitás és az egyes szoftverek közti különbség, ezáltal a mérések a mindennapos klinikai munkához nem reprodukálhatók kellő mértékben.[187]

A GLS-ről kimutatták, hogy érzékenyebb markere a bal kamra funkciónak, mint az EF, és számos CV betegségben prognosztikus jelentőségű. Mindezek alapján klinikai alkalmazását az Amerika Echokardiográfiás Társaság és az Európai Kardiovaszkuláris Képalkotó Társaság egyaránt ajánlja. [188]

Károsodott strain értékek már gyermekkorban is kimutathatók obez, hipertóniás vagy diabéteszes betegeknél.[189–191] Gyermekkori vesebetegeknél végzett STE-vizsgálatokból azonban csak keveset ismerünk. A 4C multicentrikus vizsgálatban 272 CKD-s gyermek szívultrahang felvételein megőrzött EF mellett csökkent radiális és cirkumferenciális straint mutattak ki koncentrikus bal kamra hipertrófia magasabb prevalenciájával.[192] Míg Van Huis és munkatársai csökkent GLS-t mértek vesetranszplantált és dializált gyerekeknél.[193] Ruman és munkatársai egy retrospektív vizsgálat keretében a különböző CKD stádiumok bal kamra mechanikára kifejtett hatását elemezte 48 gyermeknél. Az EF mindvégig összemérhető maradt a kontroll csoportéval, míg a GLS jelentősen csökkent dialízis alatt, amely a transzplantációt követően a CKD időszakában mért értékre tért vissza, de az egészséges gyermekekét nem érte el.[194] Az

alábbi eredmények alapján felmerül, hogy a CKD különböző stádiumaiban és a transzplantáltaknál a bal kamra mechanika eltérő lehet.

A STE egy olyan értékes képalkotási lehetőség, mely alkalmassá válhat a magas kockázatú gyerekek korai kardiális elváltozásainak azonosítására, ezáltal elősegítheti a megfelelő időben történő beavatkozást és a késői CV események megelőzését. Bár a speckle tracking technika a korszerű ultrahangkészülékekkel kivitelezhető, az offline történő elemzések és a szoftverek magas ára miatt általános gyermekgyógyászatban széles körben jelenleg még nem elterjedt.

Szív mágneses rezonancia vizsgálata (CMR)

A CMR vizsgálat a legújabb képalkotó módszer, mely alkalmas a korai CV károsodások kimutatására a vesebeteg populációban. Nagy érzékenységének köszönhetően az EF, bal kamrai volumenek, és bal kamra tömeg meghatározásának standard referencia módszerének tekinthető felnőttekben.[195] A CMR mérések volumenektől és geometriától függetlenek, ezáltal egy jól reprodukálható és kiváló pontossággal rendelkező módszert nyújt a szív vizsgálatához.[195] Gyermekek esetén a CMR-t első sorban a kongenitális szívbetegségek funkcionális és anatómiai jellemzésénél alkalmazzák, ugyanakkor újabban egyéb betegcsoportok szubklinikus szervkárosodásának diagnosztikájában is felmerül szerepe.[196] Egy közelmúltban publikált tanulmány szerint, a CMR pontosabb módszer a bal kamra hipertrófia kimutatására, ugyanis a szívultrahang túlbecsüli a bal kamra tömeg mértékét a vesebeteg gyermekpopulációban.[197]

Speciális szekvenciák és kontrasztanyag alkalmazásával szövetspecifikus információ nyerhető a szívizomzatról. A CMR vizsgálat részben az urémia hatására kialakult miokardiális fibrózis értékelésén alapszik.[198] A fibrotikus területekre jellemző, hogy a gadolínium később mosódik ki a környező miokardiumhoz képest, ezáltal megállapítható a fibrózis kiterjedése. A diffúzabb jellegű fibrózis esetén ez a módszer viszont már nem eléggé szenzitív. Újabb technikák közé tartoznak a kontrasztanyag nélküli T1 és T2 mapping technikák, melyek a szívizom tulajdonságainak jellemzésére szintén alkalmasak.[199] A mapping technikák során a miokardiumot jellemző T1 és T2 relaxációs idők pontról pontra kerülnek detektálásra, majd ezek az információk szürkeskálán vagy színkódolással színtérképen jelennek meg. Ebben az esetben nem csak

diffúz, hanem fokális eltérések detektálására is lehetőség van, mely esetleg a késői kontraszthalmozású képeken nem lenne látható. A T1 mapping inkább a fibrózis megítélésére[200] , míg a T2 mapping az akut szívizomkárosodásra utaló ödéma értékelésére szolgál.[201] A T1 mapping technika során kontrasztanyag is alkalmazható, és a natív és posztkontrasztos képek ismeretében az extracellularis volumen (ECV) térképe is elkészíthető, mely segíthet az ismeretlen eredetű bal kamra hipertrófia differenciálásában.[202]

A morfológiai elváltozásokon kívül a korai kardiális diszfunkció kimutatására is alkalmas a CMR krónikus vesebeteg populációban. Az új szoftvereknek köszönhetően a CMR-rel is meghatározhatók strain értékek, azaz a miokardiális deformáció mértéke. Malatesta-Muncher és munkatársai csökkent cirkumferenciális strain értékeket mértek dializált és transzplantált gyermekeknél, mely csökkent szisztolés funkcióra utal.[203] Egy másik friss vizsgálat a szöveti fázis mapping technikát alkalmazta, mely a szívciklusok alatti falmozgászavar nyomon követesére alkalmas módszer. CKD-s és transzplantált gyermekeket megvizsgálva a bal kamra korai diasztolés mozgászavarát igazolták, annak ellenére, hogy hipertrófiájuk nem volt.[204] BOLD-MR (vér oxigén szinttől függő MR vizsgálat) a miokardiális ischaemia kimutatására alkalmas módszer, amely a miokardiális szegmensek nyugalomban és stressz hatására mért szöveti oxigenizációján alapszik,[205] Ezt a technikát alkalmazva leírták, hogy a dializált, és vesetranszplantált betegeknél csökkent a szívizom stresszre adott válasza a hipertóniás és normál kontrollokhoz viszonyítva.[206]

A CMR multiparametrikus jellegénél fogva egy sokoldalúan alkalmazható technika a korai CV elváltozások kimutatására, azonban mindennapos használatának a kevésbé elérhető MR készülékek és a vizsgálatok magas költségei szabnak leginkább határt. További hátrányt jelent, hogy a vizsgálatok hosszadalmasak és kisebb gyermekeknél altatás vagy szedáció is szükséges lehet. Ahhoz, hogy a CMR a mindennapi gyakorlatban is megjelenjen a gyermekgyógyászat területén, szükséges a gyermekkori normálértékek meghatározása, valamint CV végpontok azonosítása és ezek prognosztikai értékének bizonyítása az egyes betegcsoportokban.

2. Célkitűzések

Az utóbbi években egyre gyakrabban alkalmazzák a PWV mérést gyermekekben a korai érfalelváltozások jellemzésére. A PWV a pulzushullám által megtett út, valamint a tranzitidő hányadosaként egyszerűen meghatározható. A tranzitidő az ún. foot-to-foot módszerrel pontosan megadható, ezzel szemben a megtett út meghatározására többféle módszert is javasolnak nemzetközi ajánlások. Ezek közül a két leggyakrabban alkalmazott távolságmérési módszer az arteria carotis és femoralis feletti mérési pontok teljes távolságának 80%-a ($L_{0.8}$), valamint a jugulum-arteria femoralis és jugulum-arteria carotis távolságának különbsége, vagy más néven kivonásos módszer (L_{SM}). Németh és munkatársai igazolták, hogy az eltérő távolságmérési módszerekkel meghatározott PWV értékek nem azonos mértékben jelzik elő a kardiovaszkuláris mortalitást.[207] Gyermekekben a magasság és a testarányok változása miatt az egyes távolságmérési módszerek között, és ebből adódóan a PWV értékekben is jelentős különbségek lehetnek. Eddig gyermekekre vonatkozó nemzetközi ajánlás nem született a távolságmérést tekintve. Mindezek alapján vizsgálataink során az alábbi kérdésekre kerestük a választ:

- A felnőtteknél a nemzetközi ajánlásokban szereplő testfelszíni távolságmérési technikák mennyire feleltethetők meg egymásnak gyermekeknél?
- Az eltérő testfelszíni mérési módszereknek köszönhetően van-e jelentős különbség a mért PWV értékekben?
- Az alkalmazott testfelszíni távolságmérési módszerek közül, melyik adja a legjobb becslést a valós intraarteriális távolságra?

Munkánk második felében vesetranszplantált gyermekek CV rizikófelmérését végeztük el. Érfalrugalmasság mérése mellett speckle tracking echokardiográfiás vizsgálatot is alkalmaztunk. Céljaink az alábbiak voltak:

- Strukturális és funkcionális miokardiális elváltozások detektálása a vesetranszplantált populációban.

- Miokardiális elváltozások ismert CV rizikófaktorokkal való összefüggésének vizsgálata a vesetranszplantált gyermekekben.

A vizsgálati csoportokat, módszereket és eredményeket témánként mutatom be.

3. Módszerek

3.1 Távolságmérés validálása pulzushullám terjedési sebesség meghatározásához gyermekkorban

Vizsgálati csoport

Jelen vizsgálatban a munkacsoportunk által 2010-ben létrehozott, közel 1000 egészséges gyermek PWV adatát tartalmazó adatbázist alkalmaztuk. A tanulmányba 988 gyermeket vontunk be (6,5-19,9 év; 482 fiú), akiknél rendelkezésre állt elegendő adat a testfelszíni távolságmérés ismételt elemzéséhez. Kizárási kritériumot képezett a hipertónia vagy ismert anyagcserezavar pl. diabétesz vagy diszlipidémia jelenléte.

MR validációs vizsgálat alanyai

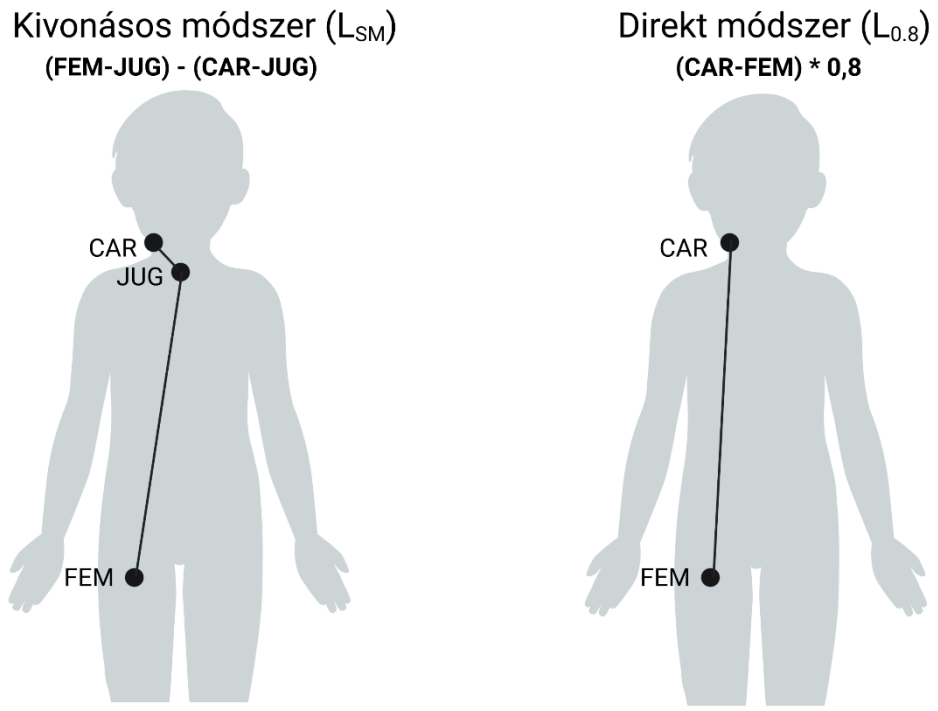
2013 január és 2018 decembere között az I. és II. sz. Gyermekgyógyászati Klinikán kezelt 31 (átlag életkor: 12,0±4,4 év), többrégiós diagnosztikus MR vizsgálaton résztvevő gyermeket vontunk be validációs vizsgálatunkba. Az MR vizsgálatok ismeretlen eredetű hipertónia, Wilms' tumor, valamint hematológiai és egyéb malignitások kivizsgálása miatt készültek. Kizárásra kerültek azok a betegek, akik valamilyen genetikai eredetű szindrómával, aorta elváltozásokkal rendelkeztek, vagy növekedésben jelentősen elmaradtak. A gyermekek szülei tájékozott beleegyezésüket adták a vizsgálatba. A vizsgálatot - a Helsinki Deklaráció etikai alapelveit követve - a Semmelweis Egyetem Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága jóváhagyta (TUKEB 8/2012).

PWV és testfelszíni távolságmérés

A PWV mérése applanációs tonometria elvén működő PulsePen (DiaTechne srl, San Donato Milanese, Olaszország) készülékkel történt az arteria carotis és femoralis felett. A tranzit időt a szoftver EKG kapuzás mellett automatikusan állapította meg, mely az arteria carotis és arteria femoralis felett regisztrált pulzushullámok kezdete között eltelt idő.

A távolság meghatározásához a testfelszínen három különböző szakaszt határoztunk meg: az arteria carotis és arteria femoralis közötti direkt távolságot, az arteria carotis és jugulum, valamint a jugulum és az arteria femoralis közötti távolságokat. Az ajánlásoknak megfelelően a távolságot a két leggyakrabban alkalmazott módszer, a kivonásos (L_{SM}) és direkt módszer ($L_{0.8}$) szerint adtuk meg. (5.ábra)

Az MR validációs csoportban a távolságmérés és a PWV rögzítése az MR vizsgálat előtt 30 perccel történt.



5. ábra: Testfeszíni távolságmérési módszerek PWV méréshez. A CAR az arteria carotist, a JUG a jugulumot és a FEM az arteria femoralist jelöli. (saját ábra, az ábra a Biorender.com segítségével készült)

MR technika

A nyaki, mellkasi és hasi régiókról axialis T2 mérések készültek Philips Ingenia 3T készülékkel (Philips Healthcare, Best, Hollandia). A vizsgálatoknál 8 csatornás flexibilis testtekercset alkalmaztunk (8 mm-es szeletvastagság ; 1 mm-es gap). A képeket

a Philips Extended WorkSpace 2.6.3.5 szoftver segítségével elemeztük. A testfelszínen a PWV mérési pontoknak megfelelően a gyermekekre egy-egy A-vitamin tartalmú zselés kapszulát helyeztünk el, melyek magas jeladással mutatkoztak az elkészült képeken. Az egyes szeleteken az arteria carotistól az aortaíven és az aorta abdominalis szakaszán át az arteria femoralisig az érlumen közepét megjelöltük, a középpontokat összekötve a szoftver megadta a pontos intraarteriális távolságot. A PWV-hez használt intraarteriális távolság meghatározását Huybrechts és munkatársai szerint végeztük.[208] Az aorta ascendens és arteria carotis közötti valós intraarteriális távolságot kivontuk az aorta ascendens és arteria femoralis közötti valódi intraarteriális távolságból. Az így kapott távolság a referencia távolságnak (L_{REF}) felelt meg.

Antropometriai és vérnyomás vizsgálat

A vizsgálatban részvevő gyermekeknél testsúlyt és testmagasságot mértünk, melyet Z-score-ban is megadtunk.[209] Validált oszcillometriás eszközzel (Omron M4, Omron Healthcare, Kyoto, Japán) a felkaron ülő helyzetben rögzítettük a vérnyomást, valamint a szívfrekvenciát. A szisztolés és diasztolés értékeket életkornak és magasságnak megfelelő Z-scoreban fejeztük ki.[210]

Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzéshez a STATISTICA 13 szoftvert (TIBCO software Inc, Palo Alto, CA, USA), valamint az ábrák elkészítéséhez Graphpad Prism 7 szoftvert (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) használtuk. A változók normalitását Shapiro-Wilks teszttel vizsgáltuk. A parametrikus változókat átlag±szórás formátumban adtuk meg. Az egyes távolságmérési módszerek, valamint az ezekből származtatott PWV értékek összehasonlítására Bland-Altman analízist alkalmaztunk. A testfelszíni távolságmérések, valamint az MR-rel meghatározott referenciatávolság közötti korrelációk számításához Pearson korrelációs analízist használtunk. A csoportokat normalitástól függően Student féle t-teszttel, Mann Whitney próbával vagy ANOVA-val hasonlítottuk össze. Statisztikailag szignifikánsnak a 0,05-nél kisebb *p* értéket tekintettük.

3.2 Vesetranszplantált gyermekek kardiális funkciójának vizsgálata speckle tracking echokardiográfia segítségével

Vizsgálati csoport

2017 januárja és 2018 júniusa közötti időszakban a Semmelweis Egyetem I. sz. Gyermekgyógyászati Klinikájáról 42 vesetranszplantált beteget (KTx) vontunk be keresztmetszeti vizsgálatunkba. A bevonási kritériumok közé tartoztak a funkcionáló allograft megléte, valamit az ismert CV betegségek hiánya. A betegcsoporthoz korban és nemben illesztett, 39 egészséges gyermeket vontunk be a kontrollcsoportba. A betegeknél a klinikai és laboratóriumi adatokat az echokardiográfia napján rögzítettük. Laborvizsgálatok csak a transzplantált betegcsoportnál készültek. Szérum kreatinin, lipid profil (koleszterin, LDL, HDL, triglicerid), éhgyomri vércukor, szérum inzulin szintek rutin laboratóriumi módszerekkel kerültek meghatározásra. Az eGFR-t a Schwartz formula szerint határoztuk meg.[211] A HOMA indexet az alábbi képlet szerint számoltuk: éhgyomri vércukorszint (mmol/l) * éhgyomri inzulin szint (mU/l) / 22,5.[212]

A vizsgálatot a Helsinki Deklaráció etikai alapelveinek megfelelően végeztük, a protokollt a Semmelweis Egyetem Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága jóváhagyta (TUKEB 91/4-2008).

Antropometriai és vérnyomás vizsgálat

A betegeknél, valamint a kontroll csoportnál testsúlyt, testmagasságot és BMI-t mértünk, melyeket Z-scoreban fejeztünk ki. A testfelületet (body surface area; BSA) a Mosteller formula szerint határoztuk meg.[213] A vérnyomást validált oszcillometriás eszköz segítségével mértük (Omron M4; Omron Healthcare, Kyoto, Japán). A szisztolés és diasztolés vérnyomásértékeket kornak és magasságnak megfelelően Z-scoreban is megadtuk.[210] A KTx csoportban 24 órás vérnyomásmérést (ABPM) végeztünk validált oszcillomteriás eszközzel (ABPM-04; Meditech Kft., Budapest, Magyarország). A készüléket úgy állítottuk be, hogy napközben 20 perces intervallumokban, míg éjjel 30 percenként mérje a vérnyomást. 24 órás átlag, valamint nappali és éjszakai szisztolés, diasztolés vérnyomás értékek, artériás középnyomás és diurnális index került rögzítésre. Az ABPM értékeket nemre és magasságra vonatkoztatott Z-scoreban fejeztük ki.[214] A betegeknél hipertóniát állapítottunk meg, amennyiben a 24 órás szisztolés vérnyomás

(SBP) és/vagy diasztolés vérnyomás (DBP) meghaladta a korra, nemre és magasságra vonatkoztatott 95 percentilis értéket.[214]

A hipertóniás betegeket tovább csoportosítottuk a vérnyomás kontrolláltsága szerint kontrollált, nem kontrollált, valamint nem hipertóniás csoportokra. Kontrollált hipertóniás volt az a beteg, akinek a 24 órás SBP és DBP értéke 95 percentilis alatt volt és antihipertenzív terápiában részesült. Kontrollálatlan hipertóniás csoportba soroltuk azokat, akiknek a 24 órás SBP és/vagy DBP értékek meghaladták a 95 percentilist antihipertenzívum szedése mellett. Ebbe a csoportba kerültek azok a betegek is, akik nem szedtek antihipertenzívumot, de ABPM alapján hipertóniások voltak. Normotenzív csoportba sorolt egyéneknél mind az SBP mind a DBP normál tartományban voltak és nem szedtek vérnyomáscsökkentő gyógyszert.

Az ABPM értékek alapján további hipertónia kategóriákat definiáltunk:

- ***izolált nappali hipertónia:*** nappali vérnyomás értékek meghaladják a 95 percentilist, de éjszaka normál vérnyomás mérhető.
- ***izolált éjszakai hipertónia****:* nappal normál vérnyomás mérhető, míg az éjszakai vérnyomás meghaladja a 95 percentilist.
- ***kombinált nappali és éjszakai hipertónia****:* mind a nappali, mind az éjszakai vérnyomásértékek meghaladják a 95 percentilist.[214]

PWV mérés

A PWV mérést a fentebb részletezett vizsgálatunknál leírtak szerint végeztük PulsePen applanációs tonométerrel (DiaTechne srl, San Donato Milanese, Olaszország). Korra, nemre és magasságra vonatkoztatott PWV Z-score-t számoltunk.[3]

Konvencionális és szöveti Doppler echokardiográfia

Az echokardiográfiás vizsgálatok a Városmajori Szív és Érgyógyászati Klinikán Vivid E95 ultrahang készülék, M5SC-D- fázis array transzducer (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norvégia) segítségével készültek. A vizsgálatokat a jelenleg érvényben lévő protokollok alapján végeztük.[188] Minden betegnél és egészséges gyermeknél optimális képminőséget rögzítettünk.

A bal kamra falvastagságát és átmérőit paraszternális hossztengelyű nézetben a mitrális billentyű magasságában 2D vezérelt M-módban mértük. A relatív falvastagságot (RWT) az alábbi képlet alapján számoltuk: a végdiasztolés hátsó fal vastagság * 2 / bal kamrai végdiasztolés belső átmérő. A bal kamrai tömeg indexet a Devereux formula szerint számoltuk.[215] Az ejekciós frakciót (EF) a Simpson módszer segítségével határoztuk meg, melyhez a bal kamrai végdiasztolés (EDVi) és szisztolés (ESVi) volumeneket BSA-ra indexáltuk. A bal kamra hipertrófiát Khoury és munkatársai által készített normálértékek alapján állapítottuk meg, amennyiben az LVMi. meghaladta a korsepcifikus 95 percentilist.[216] Az LVMi és RWT alapján koncentrikus remodellinget (LVMi<95 pc; RWT>0,42) koncentrikus hipertrófiát (LVMi>95 pc; RWT>0,42) és excentrikus hipertrófiát (LVMI>95 pc ; RWT <0,42) különítettünk el.[217]

A jobb kamra bazális átmérőjét a kamra bazális harmadában transzverzálisan mértük jobb kamrára fókuszált apikális 4 üregű nézetben. A trikuszpidális annulusz síkjának szisztolés előremozdulását (TAPSE; tricuspidal annular plane systolic excursion) M-módban mértük. Pulzatilis Doppler technikával határoztuk meg a mitrális beáramlási görbe paramétereit (E, A hullám), E/A arányt számoltunk. Szöveti Doppler segítségével mértük a szisztolés (s'), korai (e') és késői diasztolés (a') sebességeket a mitrális annulusz mediális és laterális régiójában. A mediális és laterális e' értékeket átlagoltuk, E/e' arányt számoltunk a bal kamrai töltőnyomás becslésére.[218]

2D speckle tracking echokardiographia

A speckle tracking analízishez dedikált szoftvert alkalmaztunk (Cardiac Perfomance Analysis, TomTec Imaging Systems GmbH, Unterschleißheim, Németország), melyhez EKG kapuzással készült, 3-5 szívciklus hosszúságú B módú felvételeket rögzítettünk. Az elemzés során a kamrák endokardiális felszínét végdiasztolében manuálisan kontúroztuk. A szoftver ezután automatikusan követte szívciklusról szívciklusra a jelölt endokardiumot, majd megadta a strain értékeket. A bal kamrai GLS-t apikális 2-, 3- és 4 üregű nézetben, míg a GCS-t paraszternális rövid metszetű nézetből, a mitrális billentyű síkjában, a papillaris izom és az apex magasságában mértük. A jobb kamrai GLS-t apikális 4-üregű nézetből határoztuk meg.[219] Azokat a szegmentumokat, melyekben nem volt megfelelő a követés minősége, kizártuk a további analízisből.

Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzéshez STATISTICA 13.4 verziójú szoftvert alkalmaztuk (TIBCO Software Inc, Palo Alto, USA). A változók normalitását Shapiro-Wilks teszttel vizsgáltuk. Normalitástól függően az adatokat átlag±szórás vagy medián (interkvartilis tartomány) formában tüntettük fel. Normál eloszlású változóknál egymintás t-próbát, több csoport összehasonlítása esetén ANOVA-t alkalmaztunk. Nem normál eloszlás esetén Mann-Whitney U tesztet vagy Kruskall Wallis tesztet használtunk. Kategorikus változók esetén chi-négyzet próbát alkalmaztunk. Változók közötti korrelációkat Pearson vagy Spearman korrelációs próbákkal vizsgáltuk. Többváltozós lineáris regresszióval vizsgáltuk az LVMi és bal kamrai GLS-t meghatározó változókat. Statisztikailag szignifikánsnak a 0,05-nél kisebb *p* értéket tekintettük.

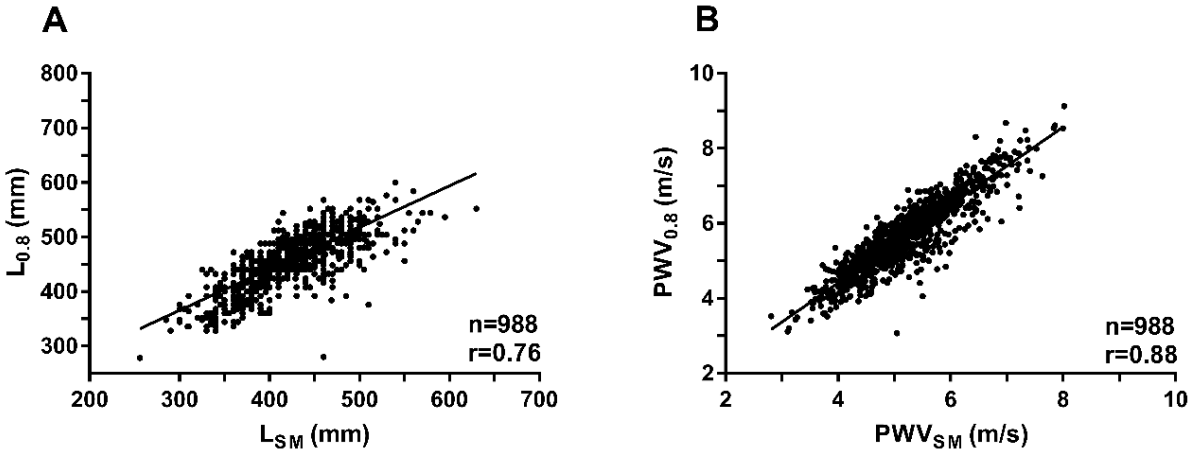
4. Eredmények

4.1 Távolságmérés validálása pulzushullám terjedési sebesség meghatározásához gyermekkorban

A vizsgálati csoportok antropometriai és klinikai adatait az **2. táblázatban** foglaltuk össze. A vizsgálati alanyokat a koruk alapján három csoportba soroltuk: 10 év alattiakra, 10-14 év közöttiekre, valamint 14 évnél idősebbekre. A korral szignifikánsan emelkedett a testmagasság, a testsúly és a vérnyomás ($p<0,01$), ugyanakkor a paraméterek Z-scoreban megadva a korspecifikus normál tartományban voltak. Az MRI validációs csoportban lévő betegek vérnyomása magasabbnak bizonyult a nagy kohorsz alanyaihoz képest ($p<0,01$), azonban az a normál tartományon belül (2SDS) maradt.

4.1.1 Az L_{SM} és $L_{0.8}$ távolságmérési módszerek összehasonlítása

Az L_{SM} és $L_{0.8}$ távolságok szignifikáns korrelációt mutattak ($r=0,76$ $p<0,0001$). A két távolságmérési módszer alapján meghatározott PWV értékek, a PWV_{SM} és $PWV_{0.8}$ szintén jól korreláltak egymással ($r=0,88$ $p<0,0001$). **6. ábra.**



6. ábra: A pulzushullám terjedési sebesség meghatározásához használt testfelszíni távolságmérési módszerek összehasonlítása. A panel: a direkt módszer ($L_{0.8}$) , valamint a kivonásos képlet (L_{SM}) alapján becsült távolságok korrelációja. B panel: a direkt módszer ($PWV_{0.8}$), valamint a kivonásos képlet alapján meghatározott (PWV_{SM}) PWV értékek korrelációja. A távolságok mm-ben, a PWV értékek m/s-ban kerültek feltüntetésre.

2. táblázat: A nagy kohorszban, valamint az MRI validációs alvizsgálatban résztvevő alanyok antropometriai és klinikai adatai. Az adatokat átlag±szórás formában tüntettük fel. **Rövidítések:** BMI: testtömeg index; SDS: standard deviációs érték; SBP: szisztolés vérnyomás; DBP: diasztolés vérnyomás; $L_{0.8}$: dirket távolság 80%-a - "direkt módszer"; L_{SM}: kivonásos képlet alapján meghatározott távolság - "kivonásos módszer"; C-F: arteria carotis - arteria femoralis közötti távolság; C-J: arteria carotis és jugulum közötti távolság; J-F: jugulum és arteria femoralis közötti távolság.

Paraméter	<10 év	10-14 év	≥14 év	Összes alany	MRI Validáció
Elemszám	116	174	698	988	31
Kor (év)	8,4±0,9	11,9±1,2	17,2±1,1	15,2±3,4	12,0±4,4
Kor tartomány (év)	6,5-9,9	10,0-13,9	14,0-19,9	6,5-19,9	5,0 -18,0
Nem nő/férfi	54/62	85/89	343/355	480/506	19/12
Testsúly, kg	30,1±7,8	46,4±13,6	60,7±10,8	54,6±15,2	54,3±25,4
Testsúly, SDS	0,4±1,0	0,45±1,0	0,0±0,8	0,1±0,9	0,9±1,6
Magasság, cm	131,8±8,2	153,6±9,6	170,6±8,3	163,1±15,7	154,7±24,0
Magasság, SDS	0,3±0,9	0,5±0,9	0,1±2,1	0,2±1,9	0,9±1,6
BMI, kg/m^2	17,1±2,9	19,4±4,2	20,8±2,9	20,1±3,4	21,3±6,2
BMI, SDS	0,4±0,9	0,4±1,0	-0,1±0,7	0,0±0,8	0,6±1,2
SBP, Hgmm	102±8	106±9	120±112	116±12	121±21
SBP, SDS	0,4±0,7	0,1±0,8	0,5±0,9	0,5±0,9	1,5±1,5
DBP, Hgmm	64±6	63±6	68±8	67±8	44,6±8,8
DBP SDS	0,5±0,5	0,0±0,6	0,1±0,6	0,2±0,7	0,4±1,3
Frekvencia (/ perc)	84± 10	78±10	71±13	77±13	77±13
$L_{0.8}$, mm	381±31	440±39	477±34	459±48	445±80
L_{SM}, mm	365±36	425±48	432±42	423±47	409±68
C-F távolság, mm	476±39	550±49	596±43	578±59	556±10
C-J távolság, mm	75±19	84±23	94±4	90±18	83±2
J-F távolság, mm	440±37	510±46	525±44	513±51	493±8

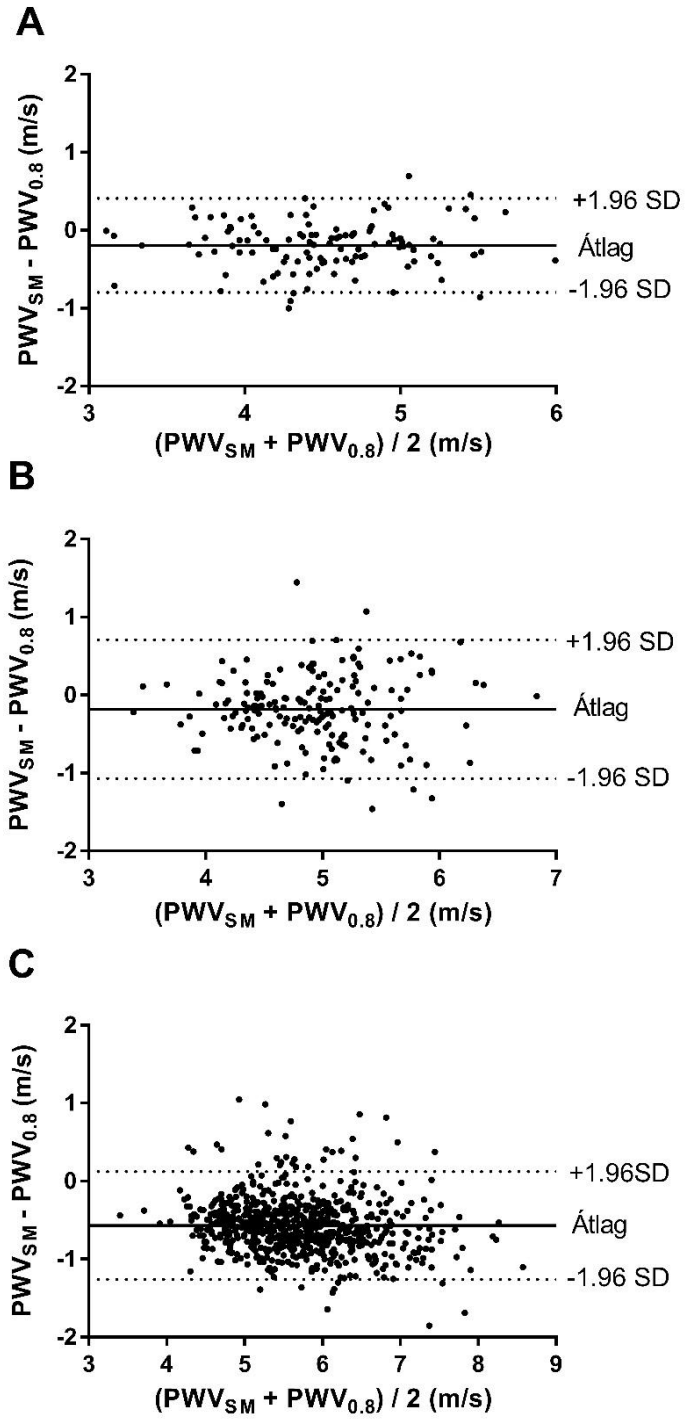
Különböző korcsoportok szerint is megvizsgáltuk a két módszer egyezését, ennek ábrázolására Bland-Altman módszert alkalmaztunk. Az L_{SM} és $L_{0.8}$ távolságok, valamint a PWV_{SM} és $PWV_{0.8}$ értékek között jó egyezést találtunk 10 év alatt, valamint a 10-14 év közötti korcsoportokban, míg a 14 év fölötti korcsoportban szignifikáns különbség mutatkozott mind az L_{SM} és $L_{0.8}$, mind a belőlük származtatott PWV értékekben. Az $L_{0.8}$ módszer alkalmazása mellett a testfelszínen mért távolságok szisztematikusan

hosszabbnak bizonyultak az L_{SM} módszerrel szemben, melynek következtében a „direkt” metódussal magasabb PWV értékek adódtak Az átlagos különbség a két módszer között 14 év alatti gyermekekben 15 mm volt, míg a 14 év fölötti korosztályban 45 mm. Hasonló arányú különbséget láttunk a PWV értékekben is. A két távolságmérési módszer, valamint PWV értékek között mért átlagos különbséget a **3. táblázat** foglalja össze. Az egyes korcsoportokban a PWV értékekben tapasztalt átlagos különbségeket grafikusan a **7. ábra** mutatja.

3. táblázat: A kivonásos és a direkt módszer összehasonlítása korcsoportok szerint. Az adatokat átlag±szórás formában tüntettük fel. L_{SM}: kivonásos módszer alapján meghatározott távolság; $L_{0.8}$: “direkt” metódussal meghatározott távolság; PWV_{SM}: kivonásos képlettel számolt pulzushullám terjedési sebesség; $PWV_{0.8}$: “direkt” módszerrel számolt pulzushullám terjedési sebesség

Különbség	**< 10 év**	**10-14 év**	**≥ 14 év**
delta L_{SM} vs. $L_{0.8}$, mm	-16±25	-15±38	-45±28* †
delta PWV_{SM} vs. $PWV_{0.8}$, m/s	-0,19±0,31	-0,18±0,45	-0,57±0,35* †

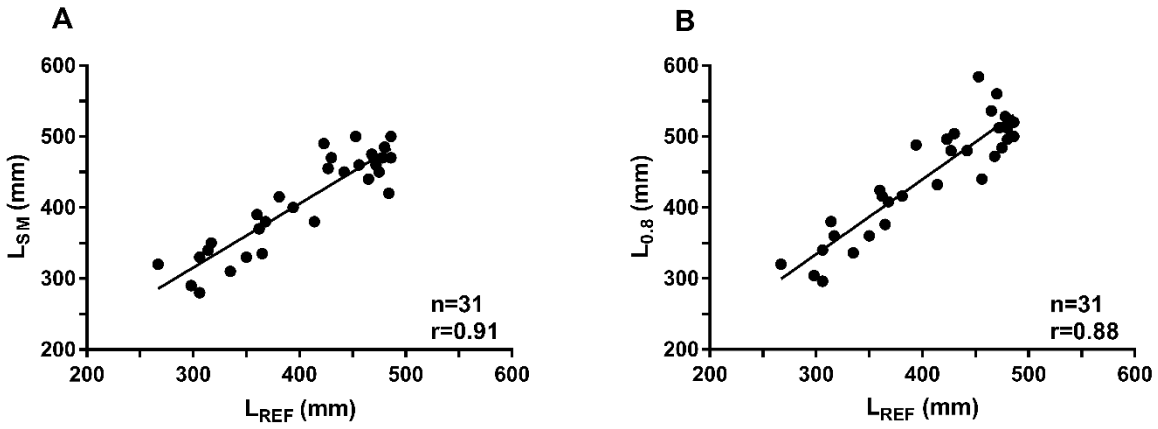
* p<0,0001 vs. < 10 év; † p<0,0001 vs. 10-14 év



7. ábra: A „direkt" módszer és a kivonásos képlet alapján meghatározott PWV értékek között mért átlagos különbség korcsoportok szerint. Bland-Altman módszerrel ábrázoltuk az adatokat a 10 év alatti gyermekekben (A); 10-14 év közötti gyermekekben (B) és 14 év fölött gyermekekben. SD: standard deviáció

4.1.2 MRI validációs részvizsgálat

A valódi intraarteriális távolság, valamint a testfelszínen alkalmazott távolságmérési módszerek összehasonlításához MRI-vel validációs vizsgálatot végeztünk 31 gyermek bevonásával. A vizsgálatban résztvevő gyermekek kora korcsoportonként hasonló volt a nagy kohorszhoz képest (<10 év (n=10): 7,1±1,8 ; 10-14 év (n=10): 11,7±1,0 ; >14 év (n=11): 16,5±1,2). Az MRI-vel meghatározott referencia távolság (L_{REF}) szignifikánsan korrelált mind az L_{SM}, mind az $L_{0.8}$ távolságokkal (r=0,91, p<0,0001 és r=0,88 , p<0,0001) **(8.ábra)**



8. ábra: **MRI-vel meghatározott valódi intraarteriális távolság (L_{REF}), valamint a testfelszíni távolságmérési módszerek korrelációja.** A panel: a kivonásos képlet (L_{SM}) és az L_{REF} korrelációja B panel: a "direkt" módszerrel ($L_{0.8}$) mért távolság és az L_{REF} korrelációja. A távolságok mm-ben vannak feltüntetve.

A referencia távolság és ez alapján számolt PWV értékek összehasonlítása a "direkt" és "kivonásos" módszerrel a **4.táblázatban** látható. Az L_{SM} módszerrel meghatározott távolság a valódi intraarteriális távolság pontosabb becslési módszerének bizonyult. Az átlagos eltérés a referencia távolságtól mindössze 5 mm-nek adódott. Ezzel szemben az $L_{0.8}$ távolság jóval túlbecsülte a valódi intraarteriális távolságot, az átlagos különbség 40±33 mm volt (p<0,0001). A PWV_{SM} és a PWV_{REF} szintén jó egyezést mutatott, míg a $PWV_{0.8}$ esetében jelentős eltérés volt mérhető a PWV_{REF}-hez képest (-0,48±0,38 m/s ; p<0,0001). A 14 év alatti korosztályban az L_{SM} módszerrel mért távolság átlagosan 2 mm-rel tért el az MRI-vel mért referencia távolságtól. 14 év felett ez a

különbség kissé magasabb lett (-9±35mm), ugyanakkor az L_{SM} továbbra is jobb egyezést mutatott az L_{REF} távolsággal,mint az $L_{0.8}$.

4. táblázat: MRI-vel meghatározott referencia távolság, valamint az L_{SM} és $L_{0.8}$ módszerek összehasonlítása. Az adatokat átlag±szórás formában tüntettük fel. L_{REF}: MRI-vel meghatározott referencia távolság L_{SM}: kivonásos módszer alapján meghatározott távolság; $L_{0.8}$: "direkt" metódussal meghatározott távolság; PWV_{REF}: MRI-vel meghatározott referenciatávolsággal számolt pulzushullám terjedési sebesség PWV_{SM}: kivonásos képlettel számolt pulzushullám terjedési sebesség; $PWV_{0.8}$: "direkt" módszerrel számolt pulzushullám terjedési sebesség *p* <14 év vs. >14 év.

Különbség	**Összes alany**	<14 **év**	≥ 14 **év**	*p*-**érték**
delta L_{REF} vs. L_{SM}, mm	-5±29	-2±26	-9±35	0,50
delta L_{REF} vs. $L_{0.8}$, mm	-40±33	-30±28	-56±35	0,03
delta PWV_{REF} vs. PWV_{SM}, m/s	-0,03±0,34	-0,01±0,33	-0,09±0,38	0,52
delta PWV_{REF} vs. $PWV_{0.8}$, m/s	-0,48±0,38	-0,37±0,35	-0,64±0,39	0,054

4.2 Vesetranszplantált gyermekek kardiális funkciójának vizsgálata speckle tracking echokardiográfia segítségével

4.2.1 Betegek jellemzői

A vesetranszplantált csoport demográfiai jellemzőit az **5. táblázat** foglalja össze. A veseelégtelenség hátterében álló kórokok az alábbiak voltak: a vese és húgyutak rendellenességei (n=13); fokális szegmentális glomeruloszklerózis; (n=10) policisztás vesebetegség (n=4); nefronoftízis (n=4); VACTERL szindróma (n=2); Denys-Drash szindróma (n=2); iszkémiás vesekárosodás (n=2); Alport szindróma (n=1); Wegener granulomatózis (n=1); tubulointersticiális nefritisz (n=1); egyéb, ismeretlen ok (n=2). A vesetranszplantált betegek többsége (n=37) takrolimusz és mikofenolát mofetil alapú immunszuppressziós terápiában részesült. Tíz esetben a takrolimusz és mikofenolát mofetil mellett szteroidot is alkalmaztak. Két gyermek takrolimusz és szteroid kombinációban részesült, míg takrolimusz monoterápia egy gyermeknél fordult elő. Két gyermeknél mTOR inhibitor szirolimusz adására került sor mikofenolát mofetil alkalmazása mellett.

A betegek, valamint a kontroll csoport antropometriai adatait az **6. táblázatban** tüntettük fel. A vesetranszplantált gyermekek szignifikánsan alacsonyabbak voltak az egészséges gyerekekhez képest, míg a kort, a nemek eloszlását, valamint a testsúly Z-score-t tekintve nem volt különbség a két csoport között. A transzplantált betegek többsége vesefunkciójuk alapján a CKD II-es stádiumába tartozott.

5. táblázat: Vesetranszplantált csoport demográfiai adatai. A betegek korát és a transzplantáció óta eltelt időt átlag±szórás formátumban tüntettük fel, egyébként prevalencia adatok láthatók.

Kor a transzplantáció (év)	9±3,7
Transzplantáció óta eltelt idő (év)	5,1±3,7
Pretranszplant dialízis	32/42
Dialízis medián időtartama (hó)	11,1
Hemodialízis	15/42
Peritonealis dialízis	9/42
Mindkettő	8/42
Preemptív transzplantáció	10/42
Donortípus	
Élő	12/42
Cadaver	30/42
Transzplantáció száma	
Egy	38/42
Kettő	4/42

6. táblázat: A vizsgálati csoportok antropometriai és labor adatai. Az adatok átlag±szórás vagy medián (interkvartilis tartomány) formában kerültek feltüntetésre. Laborvizsgálatok csak a vesetranszplantált csoportban készültek. A szignifikáns értékek vastaggal vannak jelölve. **Rövidítések** CaxP: kalcium-foszfát szorzat; CKD: krónikus vesebetegség, HOMA IR: HOMA index, KTx: vesetranszplantált csoport, PTH: parathormon

p KTx csoport vs. kontroll csoport

Paraméterek	**KTx csoport (n=42)**	**Kontroll csoport (n=39)**	***p***
N (fiú/lány)	27/15	22/17	0,50
Kor (év)	14,0±3,3	13,7±3,5	0,71
Magasság (cm)	**151,4±17,7**	**161,4±18,9**	**0,01**
Magasság Z-score	**-1,15±1,37**	**0,73±1,31**	**<0,001**
Testsúly (kg)	50,6±17,6	50,7±16,1	0,97
Testsúly Z-score	0,03±0,93	0,22±0,70	0,30
BMI (kg/m2)	**20,0 (14,0- 33,7)**	**18,0 (15,3-27,1)**	**0,04**
BMI Z-score	0,16 (-1,03- 3,48)	-0,07(-1,14-1,59)	0,10
eGFR (ml/min/1.73 m^2)	68,42±23,83	-	
CKD stádium (n/%)			
I	7 (16,6%)	-	
II	23 (54,7%)	-	
III	9 (21,4%)	-	
IV	3 (7,1%)	-	
HOMA IR	2,34 (0,21-11,09)	-	
CaxP ($mmol^2/l^2$)	3,22 (1,91-5,04)	-	
PTH (pg/ml)	74 (31-919)	-	

4.2.2 Vérnyomás, PWV és echokardiográfiás paraméterek

A vesetranszplantált és kontroll csoport vérnyomás és PWV értékei, valamint echokardiográfiás paraméterei a **7. táblázatban** láthatók.

A vesetranszplantált betegek közül 25 gyermek részesült antihipertenzív terápiában. Tizennégy gyermek kapott kalciumcsatorna-blokkolót, 18 gyermek béta-blokkolót, 6 gyermek ACE-gátlót és 2 gyermek alfa-adrenerg blokkolót. A betegek többsége monoterápiában részesült (n=14), 11 betegnél kettős vagy hármas kombinációs kezelést alkalmaztak. Hét betegnél fedeztünk fel ABPM alapján korábban nem ismert hipertóniát.

Vérnyomás és PWV

A vesetranszplantált betegek vérnyomása (p<0,001), valamint magasságra vonatkoztatott PWV Z-score értéke szignifikánsan magasabb volt a kontroll csoporthoz képest (p=0,01).

Konvencionális, Szöveti Doppler és 2D Speckle Tracking Echokardiográfia

Az RWT és az LVMi szignifikánsan magasabbnak bizonyult a vesetranszplantált csoportban az egészséges gyermekekkel összevetve (p<0,0001). Bal kamra hipertrófiát 13 betegnél állapítottunk meg (30%) (koncentrikus hipertrófia n=4; excentrikus hipertrófia n=9), azonban a jobb és bal kamra funkció konvencionális markerei (TAPSE, LVEF) nem különböztek a kontroll csoporthoz képest. A korai bal kamrai telődést mutató transzmitrális E hullám hasonlónak adódott a kontroll csoportéhoz, míg a pitvari kontrakcióból adódó A hullám jelentősen emelkedett volt, mely csökkent E/A arányt eredményezett.

Szöveti Doppler technikával mért mitrális mediális és laterális annulusz e' hulláma (p<0,0001), valamint a mediális annulusz s' hulláma jelentősen csökkent volt (p<0,01) a transzplantált betegek körében. Az E/e' arány szintén szignifikánsan magasabbnak bizonyult a transzplantáltaknál (p<0,0001), mely emelkedett bal kamrai töltőnyomásra utal.

Speckle tracking analízis során a vesetranszplantált csoportban szignifikánsan csökkent bal kamrai GLS–t mértünk (abszolút értékben kifejezett kisebb strain érték diszfunkciót jelez), míg ezzel szemben a bal kamrai GCS és jobb kamrai GLS jelentősen magasabb volt a kontroll csoporthoz képest.

7. táblázat: Vérnyomás, PWV és echokardiográfiás paraméterek a vesetranszplantált és a kontroll csoportban. Az adatokat átlag±szórás vagy medián (interkvartilis tartomány) formátumban tüntettük fel. A szignifikáns értékek vastaggal vannak jelölve. *p* KTx csoport vs. kontroll csoport

Paraméterek	KTx csoport (n=42)	Kontroll (n=39)	*p*
Rendelői SBP (mmHg)	118 (99-149)	106(92-124)	**<0,001**
Rendelői SBP Z-score	0,94(-0,59-3,76)	0,08(-1,25-1,82)	**<0,001**
Rendelői DBP (mmHg)	66 (50-92)	61 (51-76)	**0,001**
Rendelői DBP Z-score	0,44(-1,2-3,32)	-0,27(-1,71-1,37)	**<0,001**
PWV (m/s)	5,28±0,71	5,11±0,77	0,55
PWV Z-score magasság	0,60±1,09	0,01±0,92	**0,01**
RWT (%)	0,36±0,05	0,31±0,04	**<0,0001**
LVMi (g/m^2)	36,82±6,80	27,91±5,61	**<0,0001**
LVEDVi	51,53±13,55	52,85±8,67	0,35
LVESVi	19,88±6,84	20,17±3,72	0,30
EF%	61,02±5,85	61,75±3,22	0,49
TAPSE (mm)	23,42±3,55	24,18±3,31	0,32
Transzmitárlis E hullám (cm/s)	103,02±17,16	104,59±12,41	0,64
Transzmitárlis A hullám (cm/s)	68,54±16,56	61,18±15,22	**0,04**
E/A arány	1,57±0,42	1,8±0,46	**0,02**
DT (ms)	168,64±30,11	162,59±31,63	0,38
Mitrális laterális annulusz s' (cm/s)	10,47±2,71	11,24±2,22	0,18
Mitrális laterális annulusz e' (cm/s)	15,98±3,05	19,54±3,11	**<0,0001**
Mitrális laterális annulusz a' (cm/s)	6,49±1,63	6,81±1,82	0,43
Mitrális mediális annulusz s' (cm/s)	8,29±1,36	9,11±1,23	**0,008**
Mitrális mediális annulusz e' (cm/s)	11,31±2,27	15,38±2,53	**<0,0001**
Mitrális mediális annulusz a' (cm/s)	7,43±1,99	7,08±1,48	0,39
E/e' arány	7,74±1,80	6,07±1,04	**<0,0001**
LV GLS	-20,64±2,02	-21,78±2,14	**0,002**
LV GCS	-26,54±4,01	-24,86±3,78	**0,03**
RV GLS	-24,34±3,79	-22,39±2,59	**0,01**

Rövidítések: A: pitvari kontrakció által keltett mitrális beáramlás; a':késői diasztolés pitvari kontrakció sebessége; DBP: diasztolés vérnyomás; DT: decelerációs idő; E:korai diasztolés beáramlás; e':mitrális annulusz korai diasztolés sebessége; EF:ejekciós frakció; KTx:vesetranszplantált betegek; LVEDVi: bal kamrai végdiasztolés volumen index; LVESVi: bal kamrai végszisztolés volumen index; LVGLS:bal kamrai globális longitudinális strain; LVGCS: bal kamrai globális cirkumferenciális strain; LVMi: bal kamra tömeg index; PWV: pulzushullám terjedési sebesség; RWT: relatív falvastagság;

RVGLS: jobb kamrai globális longitudinális strain; s':longitudinális szisztolés sebesség; SBP: szisztolés vérnyomás; TAPSE: trikuszpidális annulusz síkjának szisztolés előmozdulása

4.2.3 Miokardiális paraméterek összefüggése a vérnyomáskontrollal

Mivel a vesetranszplantált betegeink jelentős része hipertóniás volt, ezért a magas vérnyomás kardiális struktúrára és funkcióra kifejtett hatását is megvizsgáltuk. Az ABPM adatok alapján a hipertóniás betegeket tovább csoportosítottuk a vérnyomás kontrolláltsága szerint kontrollált (n=11) és nem kontrollált hipertóniás csoportra (n=21), majd összehasonlítottuk őket a normotenziós vesetranszplantált betegekkel (n=10).

A csoportok antropometriai, vérnyomás és PWV adatait a **8.táblázat** mutatja. A normotenziós vesetranszplantált betegek kisebb súllyal és szignifikánsan alacsonyabb BMI-vel rendelkeztek, mint hipertóniás társaik, ezért ahol lehetőség volt, Z scoret használtunk az egyes csoportok összehasonlítására. A kort, dialízis időtartamát, a transzplantáció óta eltelt időt és a PWV értéket tekintve nem volt különbség az egyes csoportok között.

A hipertóniás betegeknek az ABPM-mel mért vérnyomásuk jelentősen magasabb volt a normotenziós transzplantáltakhoz képest. A 24 órás SBP és DBP Z-score a nem kontrollált hipertóniás betegeknél 2 és 1,5 SD-vel magasabb volt. A kontrollált hipertóniás betegek ugyan alacsonyabb vérnyomással rendelkeztek, a 24 órás SBP-t tekintve közel 1 SD-vel emelkedett volt a normotenziós betegek vérnyomásához képest. Ezek a különbségek már nem nyilvánultak meg, amennyiben a rendelői vérnyomás eredményeit nézzük.

Mind a szisztolés, mind a diasztolés dipping szignifikánsan csökkent a nem kontrollált csoportban. A nem kontrollált csoportban a non-dipperek gyakorisága 81% volt, míg a kontrollált csoportban 45%.

A vérnyomáskontroll szerinti csoportosításnak megfelelően az echokardiográfiás paramétereket a **9. táblázat** összegzi. Az LVMi jelentősen emelkedett volt mind a kontrollált, mind a nem kontrollált hipertóniás betegek között összehasonlítva a normotenziós csoporttal. Az RWT nem különbözött az egyes csoportok között, bal kamra hipertrófia 13 betegnél volt jelen, közülük 4 beteg a kontrollált, 9 beteg a nem kontrollált csoportba tartozott. Az EF és TAPSE nem különbözött a hipertóniás és normotenzív transzplantáltak között, míg a decelerációs idő (DT) tendenciájában mutatott kis fokú emelkedést a nem kontrollált hipertóniás betegeknél.

8. táblázat: Antropometriai, vérnyomás és PWV adatok a hipertónia kontrolláltsága szerint a transzplantált csoportban. Az adatokat átlag±szórás formátumban tüntettük fel. A szignifikáns értékek vastaggal vannak jelölve.

Paraméterek	Kontrollált HT (n=11)	Nem-kontrollált HT (n=21)	Nem HT (n=10)	*p* kHT vs. nkHT	*p* kHT vs. nHT	*p* nkHT vs. nHT
N (fiú/lány)	6/5	15/6	6/4	0,44	0,99	0,68
Kor (év)	13,67±3,63	14,90±2,80	12,52±3,13	0,29	0,40	0,06
Dialízis időtartam (hónap)	11,03±12,05	11,76±12,66	10,92±13,09	0,87	0,98	0,86
KTx óta eltelt idő (hónap)	59,76±45,35	62,91±48,20	58,06±39,10	0,85	0,93	0,78
Magasság (cm)	149±20	155±15	144±17	0,37	0,48	0,10
Magasság Z-score	-0,77±1,34	-1,34±1,40	-1,15±1,34	0,27	0,53	0,71
Testsúly, kg	55,06±19,57	53,62±17,40	39,2±11,24	0,81	**0,03**	**0,03**
Súly Z-score	0,52±0,94	-0,03±0,95	-0,37±0,68	0,10	**0,02**	0,33
BMI (kg/m2)	23,43±5,87	21,57±5,12	18,46±2,99	0,31	**0,02**	0,10
BMI Z-score	0,91±1,21	0,40±0,97	-0,01±0,73	0,17	**0,04**	0,28
eGFR (ml/min/1,73 m^2)	79,25±18,51	62,04±27,22	69,53±19,18	0,15	0,72	0,79
Rendelői SBP	118±9	123±12	110±6	0,22	0,09	**0,003**
Rendelői SBP Z-score	1,30±0,92	1,55±1,28	0,81±1,05	0,56	0,33	0,10
Rendelői DBP	65±9	73±10	62±4	0,02	0,36	**0,002**
Rendelői DBP Z-score	0,40±1,17	1,07±1,11	0,08±0,58	0,08	0,47	**0,01**
Szív frekvencia/min	81±9	78±10	78±10	0,38	0,47	0,98
PWV m/s	5,23±0,74	5,42±0,74	4,95±0,54	0,47	0,36	0,09
PWV Z-score $_{magasság}$	0,56±1,25	0,65±1,04	0,38±1,01	0,89	0,70	0,53
24h SBP (mmHg)	115±7	127±9	107±6	**<0,001**	**0,03**	**<0,001**
24h SBP Z-score	0,61±0,69	2,09±1,20	-0,27±0,64	**<0,001**	**0,04**	**<0,001**
24 h DBP (mmHg)	65±5	76±6	64±6	**<0,001**	0,61	**<0,001**
24 h DBP Z-score	-0,12±0,95	1,59±1,09	-0,32±1,05	**<0,001**	0,66	**<0,001**
Szisztolés dipping %	11,01±5,80	5,16±6,10	13,40±3,29	**0,007**	0,34	**<0,001**
Diasztolés dipping %	15,85±7,14	9,80±8,90	19,57±5,54	**0,04**	0,29	**0,003**

Rövidítések: BMI: testömeg index; DBP: diasztolés vérnyomás; HT: hipertónia; kHT: kontrollált hipertóniás betegcsoport; KTx: vesetranszplantáció; N: elemszám; nHT: nem hipertóniás betegcsoport; nkHT: nem kontrollált hipertóniás csoport; PWV: pulzushullám terjedési sebesség; SBP: szisztolés vérnyomás; 24h SBP: 24 órás szisztolés vérnyomás; 24h DBP: 24 órás diasztolés vérnyomás

Speckle tracking analízis során a nem kontrollált hipertóniás betegeknél volt abszolút értékben a legalacsonyabb bal kamrai GLS (-19,34±2,16) mérhető, míg a legmagasabb értékeket a kontrollált hipertóniás csoportban (-21,54±1,35) találtuk. A bal kamrai GCS tekintetében a hipertóniás csoportoknál tendenciájában mérsékelten csökkent funkciót láttunk, de szignifikáns különbség nem volt a csoportok között. A jobb kamrai GLS-nél szintén nem találtunk jelentős különbséget az egyes csoportok között. **(9. ábra)**

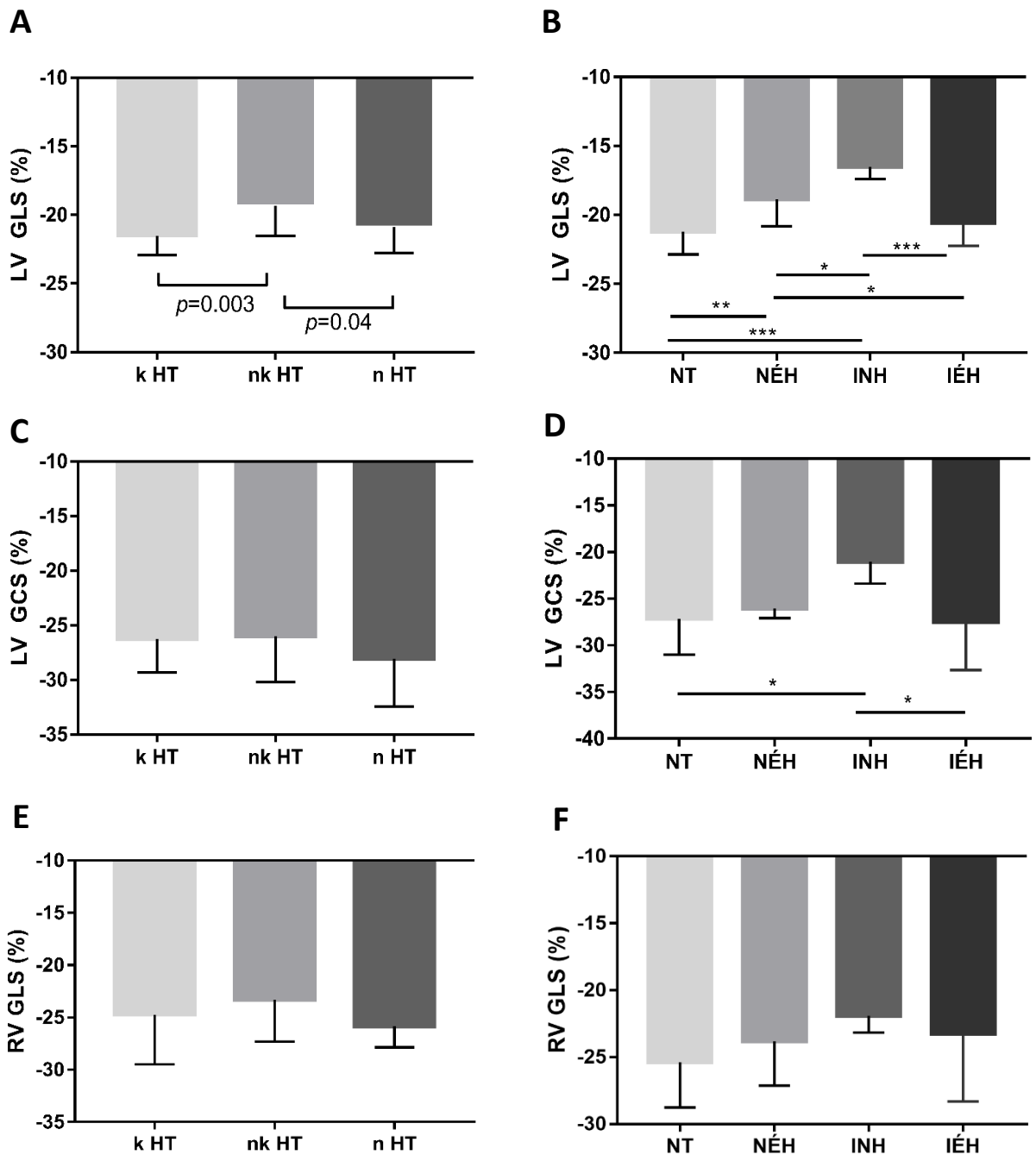
A nem kontrollált hipertóniás betegeket (n=21) ABPM eredmények alapján lehetőség volt tovább csoportosítani nappali- (n=3), éjszakai- (n=10), valamint kombinált nappali és éjszakai hipertóniás csoportokra (n=8), ugyanakkor az alacsony elemszámok miatt ebben az esetben az eredmények csak limitáltan értelmezhetők. Összevetve a normotenziós transzplantált betegekkel (LVGLS: -21,22±1,62) a nappali hipertóniás betegek rendelkeztek a legrosszabb bal kamra funkcióval (LVGLS:-16,50±,0,89 p=0,0001). Őket követte a kombinált nappali és éjjeli hipertóniás csoport (LVGLS:-19,14±1,99 p=0,001) és végül az éjszakai hipertóniás csoport (LVGLS: -20,57±1,66 p=NS). A bal kamrai GCS értékek esetében szintén a nappali hipertóniás betegeknél volt mérhető a legalacsonyabb érték (LVGCS:-21,05±2,34 p=0,01). Az éjszakai, valamint a kombinált nappali és éjszakai hipertóniás csoport (LVGCS:-26,54±1,80 és -27,10±5,15) nem különbözött a normotenziós csoporttól (LVGCS: -27,14±3,86). (**9. ábra)** A jobb kamrai funkcióban szignifikáns eltérést szintén nem találtunk az egyes csoportok között.

9. táblázat: Echokardiográfiás paraméterek a transzplantált csoportban a hipertónia kontrolláltsága szerint

Az adatok átlag±szórás formában kerültek feltüntetésre. A szignifikáns értékek vastaggal vannak jelölve.

Paraméterek	Kontrollált HT (n=11)	Nem kontrollált HT (n=21)	nem HT (n=10)	*p* kHT vs, nkHT	*p* kHT vs, nHT	*p* nkHT vs, nHT
RWT (%)	0,38±0,07	0,35±0,05	0,34±0,03	0,24	0,12	0,51
LVMi (g/m2)	38,49±7,64	38,59±6,58	31,26±2,17	0,96	**0,01**	**0,003**
LVEDVi	48,92±10,78	53,66±14,84	50,11±14,19	0,36	0,84	0,50
LVESVi	18,15±4,12	21,41±8,19	18,71±6,12	0,21	0,85	0,31
EF%	62,22±5,60	59,47±6,39	62,81±4,50	0,21	0,81	0,14
TAPSE (mm)	24,18±3,51	23,80±3,48	21,80±3,58	0,77	0,12	0,14
Transzmitrális E hullám (cm/s)	109,72±16,82	98,85±18,69	104,40±12,40	0,09	0,47	0,39
Transzmitrális A hullám (cm/s)	67,09±12,93	69,04±19,31	69,1±15,22	0,75	0,78	0,99
E/A	1,67±0,36	1,52±0,48	1,56±0,35	0,35	0,57	0,79
DT (ms)	157,54±24,92	178,38±33,11	160,4±23,55	0,06	0,82	0,11
Mitrális lateralis anulus s' (cm/s)	10,13±2,01	10,86±2,95	10±2,86	0,53	0,91	0,42
Mitrális lateralis anulus e' (cm/s)	15,66±3,31	16,41±3,32	15,4±2,41	0,56	0,85	0,40
Mitrális lateralis anulus a' (cm/s)	6,30±0,82	6,56±1,69	6,5±2,06	0,71	0,80	0,91
Mitralis medialis anulus s' (cm/s)	8,27±1,72	8,38±1,24	8,14±1,29	0,82	0,84	0,66
Mitralis medialis anulus e' (cm/s)	11,63±2,72	11,38±2,11	10,83±2,59	0,78	0,44	0,54
Mitralis medialis anulus a' (cm/s)	7,49±2,43	7,21±1,69	7,81±2,19	0,76	0,72	0,45
E/e' arány	8,61±2,60	7,10±1,16	8,13±1,55	**0,02**	0,54	0,12

Rövidítések: A: pitvari kontrakció által keltett mitrális báramlás; a': késői diasztolés pitvari kontrakció sebessége; DT: decelerációs idő; E: korai diasztolés beáramlás; idő; e': mitrális annulusz korai diasztolés sebessége EF: ejekciós frakció; HT: hipertónia; LVEDVi: bal kamrai végdiasztolés volumen index; index LVESVi: bal kamrai végszisztolés volumen index; LVMi: bal kamra tömeg index; nkHT: nem kontrollált hipertóniás csoport; nHT: nem hipertóniás csoport; kHT: kontrollált hipertóniás csoport; RWT: relatív falvastagság; s': longitudinális szisztolés sebesség; TAPSE: trikuszpidális annulus síkjának szisztolés előremozdulása



9. ábra: Bal kamra GLS és GCS, valamint jobb kamra GLS a hipertónia kontrolláltsága (A, C és E) és ABPM alcsoportok szerint (B, D és F) a transzplantált betegekben. Rövidítések: k HT: kontrollált hipertóniás csoport ; nkHT: nem kontrollált hipertóniás csoport; nHT: nem hipertóniás csoport; NT: normotenzió; NÉH: kombinált nappali-éjszakai hipertónia; INH: izolált nappali hipertónia; IÉH: izolált éjszakai hipertónia; LV: bal kamra ; RV: jobb kamra * *p<0,05* ** *p<0,01* *** *p<0,001*

4.2.4 Echokardiográfiás parméterek klinikai adatokkal való összefüggése

Megvizsgáltuk, hogy a bal kamra funkcionális és morfológiai paraméterei milyen klinikai adatokkal mutatnak összefüggést.

Az LVMi szignifikáns korrelációt mutatott a BMI és 24 órás SBP Z-score értékekkel, valamint az RWT-vel.

A bal kamrai GLS és a GFR, 24 órás SBP Z-score érték, PWV Z-score, LVMi, EF, E/A arány, antihipertenzív kezelés, valamint HOMA-IR között találtunk szignifikáns kapcsolatot.

Az életkor, dialízisen eltöltött idő vagy a transzplantáció óta eltelt idő, a CaxP és PTH nem mutatott összefüggést sem az LVMi-vel, sem a strain paraméterekkel. Kiemelendő, hogy a rendelői vérnyomás értékek sem függtek össze a bal kamra funkcionális és morfológiai paramétereivel.

Többváltozós lineáris modellben az LVMi független meghatározójának a 24 órás SBP és RWT bizonyultak, míg a bal kamrai GLS meghatározói az eGFR, HOMA-IR és az antihipertenzív terápia voltak.

Az egyváltozós és többváltozós linearis vizsgálatok eredményeit a **10. táblázat** foglalja össze.

10. táblázat: Az LVMi és LVGLS klinikai paraméterekkel való összefüggése
A szignifikáns kapcsolat vastaggal van jelölve.

Korrelációk	**LVMi**		**LV GLS**	
Változók	**r**	***p***	**r**	***p***
Kor	0,14	0,34	0,22	0,15
Dialízis időtartam	-0,21	0,16	0,06	0,68
Tx óta eltelt idő	0,02	0,86	0,26	0,09
BMI Z score	**0,39**	**0,01**	0,12	0,42
eGFR	-0,25	0,11	**-0,46**	**0,001**
Rendelői SBP	0,003	0,98	0,13	0,37
Rendelői DBP	-0,0006	0,99	0,16	0,30
24 SBP Z score	**0,31**	**0,008**	**0,42**	**0,005**
24 DBP Z score	0,18	0,25	0,27	0,07
Nappali SBP Z score	**0,36**	**0,01**	**0,43**	**0,004**
Nappali DBP Z score	0,25	0,09	**0,43**	**0,004**
Éjszakai SBP Z score	**0,32**	**0,04**	0,25	0,12
Éjszakai DBP Z score	0,24	0,13	0,25	0,11
Dipper státusz	0,29	0,07	0,01	0,92
Antihipertenzív kezelés	0,08	0,59	**-0,30**	**0,05**
PWV Z score	0,23	0,12	**0,31**	**0,04**
LVMi	-	-	**0,47**	**0,001**
RWT	**0,47**	**0,001**	0,20	0,19
EF	-0,17	0,26	**-0,37**	**0,02**
E/A	-0,17	0,25	**-0,35**	**0,02**
E/e	0,11	0,47	0,11	0,48
Ca x P	0,19	0,21	0,21	0,17
HOMA-IR	0,21	0,21	**0,37**	**0,02**
Koleszterin	0,28	0,07	0,12	0,41
LDL	0,24	0,12	0,01	0,93
HDL	-0,05	0,75	-0,24	0,13
Többváltozós analízis	**ß**	***p***	**ß**	***p***
RWT	0,45	<0,001	-	-
SBP Z score	0,37	0,005	-	-
GFR	-	-	-0,33	0,02
HOMA-IR	-	-	0,31	0,04
Antihipertenzív kezelés	-	-	-0,30	0,04
LVMi	-	-	0,27	0,055

R^2_{LVMI}: *0,33* R^2_{LVGLS}: *0,41*

Rövidítések: BMI: testtömeg index; CaxP: kalcium-foszfát szorzat; DBP: diasztolés vérnyomás; E/A: pitvari kontrakció által keltett mitrális báramlás és a korai diasztolés beáramlás aránya; E/ e': a korai diasztolés beáramlás és mitrális annulusz korai diasztolés sebességének aránya; EF: ejekciós frakció; HDL: magas denzitású lipoprotein; HOMA-IR: HOMA index; LDL: alacsony denzitású lipoprotein; LVMi: bal kamrai tömeg index; PWV: pulzushullám terjedési sebesség; RWT: relatív falvastagság SBP: szisztolés vérnyomás, 24 DBP: 24 órás diasztolés vérnyomás, 24 SBP: 24 órás szisztolés vérnyomás

5. Megbeszélés

5.1 Távolságmérés validálása pulzushullám terjedési sebesség meghatározásához gyermekkorban

Vizsgálatunkban elsőként hasonlítottuk össze a PWV méréshez szükséges nemzetközi ajánlásokban szereplő testfelszíni távolságmérési módszereket egy nagy elemszámú gyermek populációban. Ezután a nagy kohorszban talált eredményeket és összefüggéseket összevetettük egy kisebb elemszámú csoporttal, akiknél MRI segítségével határoztuk meg a pulzushullám által megtett valódi intraarteriális távolságot.

Korábban kimutatták, hogy az ateroszklerotikus folyamatok már gyermekkorban elkezdődnek.[220] Számos olyan krónikus kórállapot létezik, melyek gyermekkortól kezdve növelik a szív- és érrendszeri rizikót. Ezeknél a betegcsoportoknál a későbbiekben az átlag populációtól hamarabb jelentkezhetnek súlyos CV szövődmények, ezért ezek megelőzése érdekében különösen fontos a korai szervkárosodás időben történő felismerése. Az elmúlt években több követéses vizsgálat bizonyította, hogy a carotis-femoralis artériákon mért centralis PWV független kockázati tényezője a szív- és érrendszeri morbiditásnak és mortalitásnak. A PWV prediktív szerepét tovább hangsúlyozza, hogy a legújabb nemzetközi hipertónia ajánlásokban is javasolják mérését a magas vérnyomásban szenvedő egyénekben.[221]

Gyermekek esetén is egyre inkább vizsgálják a PWV jelentőségét a célszervkárosodás megítélésben.[166,220,222–224] 2009-ben az AHA felhívta a figyelmet a CV rizikó felmérését szolgáló non-invazív eszközök standardizálásának szükségességére gyermek populációban. Ennek eredményeként az elmúlt években számos összehasonlító vizsgálat született a kereskedelemben kapható PWV mérésre alkalmas eszközök tekintetében. Míg az eszközök többsége pontosan méri a pulzushullám tranzitidejét, addig a testfelszíni távolság meghatározása már nem ennyire egyértelmű, mely így jelentős hibaforrást jelenthet a PWV megállapításánál. Gyermekeknél leggyakrabban alkalmazott eszközök az applanációs tonométerek és oszcillometriás eszközök egyaránt testfelszíni távolságméréseket igényelnek a PWV megadásához.

Az évek során a gyermekpopulációban is meghatározásra kerültek a PWV referencia értékek. Ugyanakkor az egyes referenciaértékek eszközspecifikusak, ezért

egymással nem feltétlenül helyettesíthetők, mely részben az eltérő testfelszíni távolságmérés technikájából is adódik.[225] A távolságmérés kulcsfontosságú a PWV kalkulálásánál, ugyanakkor nyilvánvaló hibaforrást is jelent. Többféle testfelszíni távolságmérési technikát is használtak a felnőtt epidemiológiai vizsgálatokban, azonban az AHA 2015-ös ajánlása szerint csak a „kivonásos" (L_{SM}) és a „direkt" ($L_{0.8}$) módszerek bizonyultak alkalmasnak a PWV által megtett út becslésére.[156] Ez az ajánlás két megfigyelésen alapszik. Weber és munkatársai felnőtt populációban invazív PWV mérést non-invazív módszerrel hasonlította össze, melyhez öt különböző testfelszíni távolságot alkalmazott. Ezek közül a kivonásos képlettel - vagyis a jugulum-femoralis távolságból kivont carotis-jugulum távolsággal - meghatározott PWV érte el a legjobb egyezést az invazívan meghatározott referencia értékkel.[226] Mivel a nyaki és comb artériák távolsága a testfelszín mentén mérve nagyobb, mint a valódi intraarteriális távolság, a legújabb ajánlások a 80%-os korrekciós faktor alkalmazását javasolják Huybrechts és munkatársainak eredménye alapján.[155,208] A kétféle módszer nyilvánvalóan különböző PWV értékeket ad, gyermekekre vonatkozó ajánlás eddig mégsem jelent meg.

Tudomásunk szerint ez az első olyan vizsgálat, mely az ajánlásokban szereplő PWV méréshez használt testfelszíni távolságokat gyermek populációban összehasonlítja és MRI-vel validálja. Korábban munkacsoportunk nagy elemszámú egészséges gyermek populáción a kivonásos képletet (L_{SM}) alkalmazva meghatározta a PWV normál értékeket.[3] Az akkor létrehozott adatbázisunkat újraelemezve, valamint egy kisebb gyermekpopulációban a testfelszíni távolságokat MRI-vel meghatározott valódi intraarteriális távolsággal összevetve megerősítettük, hogy az L_{SM} és $L_{0.8}$ távolságmérési módszerek minden korcsoportban erősen korrelálnak egymással. 14 éves kor alatt a két módszernek megfelelően a PWV értékekben nem mutatkozott szignifikáns különbség. Ellenben a 14 év fölötti serdülőknél az L_{SM} és $L_{0.8}$ módszerek által meghatározott távolságok jó korrelációja ellenére a PWV értékek jelentősen különböztek a két módszernek megfelelően köszönhetően annak, hogy az $L_{0.8}$ távolság jelentősen hosszabb testfelszíni távolságot ad. Az MRI validációs vizsgálat szintén megerősítette ezeket az eredményeket. Az $L_{0.8}$ módszer túlbecsüli a valódi intraarteriális távolságot és 14 év fölött az L_{SM} és $L_{0.8}$ módszerek között jelentőssé válik a különbség, mely szignifikánsan magasabb PWV-t eredményez a direkt módszer használata esetén.

A két módszer a fiatalabb korcsoportokban kisebb hibahatárral használható, azonban az L_{SM} módszer összességében felülmúlja az $L_{0.8}$ módszert, amely különösen a 14 év fölötti korosztályban nyilvánul meg tekintve, hogy az $L_{0.8}$ távolság kb. 10%-kal túlbecsüli a valódi intraarteriális távolságot jelentősen torzítva a PWV értéket. Mindezen eredmények alapján javasoljuk az L_{SM}, azaz kivonásos képlet alkalmazását gyermekeknél és serdülőknél a PWV tonometriás meghatározásánál.

Vizsgálatunk erőssége, hogy eredményeinket részben közel 1000 gyermek adatát felhasználva állapítottuk meg, majd MRI segítségével igazoltuk az $L_{0.8}$ távolságmérési technika torzító hatását első sorban a 14 év feletti gyermek populációban.

Ugyanakkor a vizsgálat limitációit is szükséges megemlíteni. Először is a nagy elemszámú „PWV normálérték" kohorsz, valamint az MRI validációs kohorsz összetételében különbözött. A PWV normálérték vizsgálat egy európai multicentrikus vizsgálat részeként főként magyar és olasz gyermekek bevonásával készült. Eredeti adatelemzésünk során kimutattuk, hogy a két populáció antropometriai szempontból hasonló.[3] Ezek alapján feltételezhető, hogy az MRI kohorsz sem tér el jelentősen az eredeti nagy kohorsztól.

Másrészt az MRI vizsgálat elemszáma alacsony volt és a bevont gyermekek egy része túlsúllyal és magas vérnyomással rendelkezett. Ennek oka az, hogy csupán távolságmérés céljából etikátlan lenne MRI vizsgálatot végezni egészséges gyermekeknél. Olyan betegeket választottunk be a validációs vizsgálatba, akiknél az MRI vizsgálat orvosilag indokolt volt és a távolságmérés nem jelentett különösebb terhet. További limitáció, hogy adataink csak applanációs tonometriás eszközre érvényesek. Más eszközöknél pl. az oszcillometriás vagy ultrahangos készülékeknél eltérő távolságmérési technikákat javasolhatnak a különböző PWV rögzítési pontoknak megfelelően.

Jelen vizsgálatnak nem volt a célja az obezitás hatásának vizsgálata, azonban fontos kiemelni, hogy az elhízás megnövelheti a carotis és femoralis artériák közötti távolságot a testfelszínen mérve. Townsend és munkatársai azt találták, hogy ez a távolság a derékbőség növekedésével emelkedett, ezért regresszió alapú módszerrel igazították ki az obezitásból eredő különbséget.[227]

Bár felnőttekben a jelenlegi szakmai ajánlás szerint első sorban a „direkt" módszer javasolt PWV méréshez, eredményeink alapján gyermek populációban a kivonásos képlet biztosítja a pontosabb carotis-femoralis távolság meghatározását.

5.2 Vesetranszplantált gyermekek kardiális funkciójának vizsgálata speckle tracking echokardiográfia segítségével

A végstádiumú vesebeteg gyermekeknél a legjobb életminőséget és a túlélést egyértelműen a vesetranszplantáció nyújtja. A jótékony hatások ellenére megnövekedett CV rizikóval rendelkezik ez a betegcsoport, melyet a hipertónia és metabolikus szindróma gyakori előfordulása, vagy az emelkedett érfalmerevség is jelez. Az immunszuppresszív szerek metabolikus mellékhatásai és a graftdiszfunkció tovább emeli ezt a rizikót. Az emelkedett rizikó szűrésére manapság számos non-invazív módszer áll rendelkezésünkre.

Második vizsgálatunkban vesetranszplantált gyermekek non-invazív CV rizikójának szűrését tűztük ki célul, azért hogy rávilágítsunk az olyan finom eltérésekre, melyek hagyományos módszerekkel nem észlelhetők.

A hipertónia az egyik leggyakrabban előforduló komorbiditás vesetranszplantáltaknál. Eredményeink alapján látható, hogy betegeink emelkedett vérnyomással rendelkeztek a kontroll csoporthoz képest. A rendelői vérnyomásról már számos kutatás igazolta, hogy nem eléggé szenzitív a magas vérnyomás kimutatására és nem ad információt a vérnyomás cirkadián változásáról sem.[228] Ezért betegeinknél 24 órás ABPM vizsgálatot végeztünk azért, hogy pontosabban azonosítsuk vérnyomásprofiljukat és a rendelői vérnyomásméréssel esetlegesen rejtve maradó maszkolt hipertóniát is felismerjük. Fontos megjegyezni, hogy számos korábbi tanulmány szintén felhívja a figyelmet az ABPM elsődlegességére.[229–231] Ezt a tényt hangsúlyozza az is, hogy eredményeink szerint csak az ABPM adatok korrelálnak a miokardium strukturális és funkcionális paramétereivel (lásd lentebb).

A vesetranszplantált betegeink fokozott érfal merevséget jelző magasabb PWV-vel rendelkeztek, mely a hipertóniával kapcsolatos független CV rizikófaktornak tekinthető.[232,233] Kutatásunkban a PWV jól korrelált a vérnyomással, valamint a bal kamrai GLS-sel, míg a bal kamra hipertrófia markerével az LVMi-vel nem mutatott összefüggést. A fokozott érfalmerevség hatására a perifériáról visszavert pulzushullámok sebessége megnő és hamarabb, a szisztolában érkeznek vissza az aortába, ezáltal a bal kamra szisztolés terhelése megnő, mely a szubendokardium károsodását eredményezi. Krishnasamy és munkatársai szintén összefüggést találtak a bal kamrai GLS és PWV között CKD 3-5 stádiumban szenvedő betegeknél.[234]

A megnövekedett bal kamrai szívizomtömeg diasztolés diszfunkciót okozhat, mely megelőzi a szisztolés funkció romlást.[235,236] A szignifikánsan alacsonyabb E/A arány és a korai diasztolés mitrális annuláris sebességek rámutattak a bal kamrai relaxáció károsodására. Korábbi vizsgálatokhoz hasonlóan az E/e' arány, mint a bal kamrai töltőnyomás markere, valamint a transzmitrális beáramlási A-hullám szintén magasabbnak mutatkozott vesetranszplantáltakban.[193,194] A bal kamra strukturális eltéréseit azonban nem kísérték a hagyományos szisztolés paraméterek, mint az EF vagy TAPSE romlása, mi több, a kontroll csoporttal összemérhető értékeket tapasztaltunk. A hagyományos echokardiográfiával szemben a deformációs képalkotás még az EF csökkenése előtt képes kimutatni a miokardium mechanikai változását.[237] STE segítségével kimutattuk, hogy a vesetranszplantált betegekben jelentősen csökkent a bal kamrai GLS, mely szubklinikus szisztolés diszfunkcióra utal. A felnőtteknél tapasztaltakhoz hasonlóan a megőrzött EF és diasztolés diszfunkció mellett a bal kamrai GCS abszolút értéke szignifikánsan magasabb volt a transzplantált csoportban a kontroll csoporthoz képest. Ez a megfigyelés arra utalhat, hogy a cirkumferenciális deformáció kompenzálja a bal kamrai longitudinális funkció romlását, mely összességében megőrzött EF-t eredményez. Mindezek alapján látható, hogy a leírt mechanikai eltérések beleillenek a megőrzött EF-val járó szívelégtelenség patofiziológiai kontinumába.[238]

A közelmúltban számos kutatás számolt be arról, hogy a GLS a CV kimenetel független prediktora nem csak az átlag populációban, hanem a vesebeteg és a transzplantált betegcsoportokban egyaránt. A Koppenhágai Szív Tanulmányban a bal kamrai GLS a CV morbiditás és mortalitás prediktorának bizonyult az alacsony rizikójú átlag populációban.[239] Ravera és munkatársai egy prospektív, 70 vesebeteget vizsgáló tanulmányban STE segítségével megállapította, hogy a dialízis során szisztolés diszfukció mérhető, mely sikeres transzplantáció után is fennmarad.[240] A csökkent bal kamrai GLS a CKD-s és vesetranszplantált betegekben is összefüggést mutatott a fokozott CV mortalitással.[241,242] Feltételezhető, hogy a STE gyermekeknél is hasonló prognosztikai értékkel bírhat, azonban ennek megerősítésére hosszú távú követéses vizsgálatok elengedhetetlenek.

A vesetranszplantált betegeknél az LVMi, valamint a BMI Z-score, ABPM értékek és RWT között is szignifikáns korreláció mutatkozott. A vérnyomás és BMI összefüggése a bal kamrai izomtömeggel jól ismert.[243,244] A vesetranszplantált betegek

jelentősen alacsonyabbak voltak, mely megmagyarázza a némileg magasabb, de még normál határokon belüli BMI-jüket a kontroll csoporthoz képest. Mind a 24 órás és külön-külön a nappali és éjszakai vérnyomásértékek is összefüggtek az LVMi-vel a vesetranszplantált csoportban, míg a non-dipper jelenséggel csak egy trend volt megfigyelhető (p=0,07).

A bal kamrai GLS több paraméterrel is jó korrelációt mutatott, úgy mint GFR, ABPM vérnyomásértékek, anithipertenzívum szedése, PWV, LVMi, EF, E/A és HOMA index. Mivel ezek a metabolikus és CV markerek ismerten hatással vannak a szív és érrendszerre, a bal kamrai GLS egy korai és érzékeny indikátora lehet a vesetranszplantált gyermekpopuláció szívizom károsodásának.

Többváltozós lineáris regressziót alkalmazva azt találtuk, hogy az LVMi fő meghatározója az emelkedett vérnyomás volt, míg a GLS független prediktorainak a GFR, HOMA-index és az antihipertenzív gyógyszerek szedése bizonyultak. Ezek az eredmények párhuzamba állíthatók Sgambat és munkatársainak vizsgálatával, akik azt figyelték meg, hogy a hipertónia, obezitás és metabolikus szindróma összefügg a GLS-sel, és a magasabb GFR értékek is protektívnek bizonyultak a GLS kapcsán.[65] Eredményeink érdekessége, hogy a vérnyomáscsökkentő gyógyszerek szedése a GLS erősebb meghatározójának tűnt, összevetve a vérnyomás egyes markereivel. Ez az összefüggés arra utalhat, hogy a vérnyomáscsökkentő gyógyszerek hosszú távú kardioprotektív hatásai jelentősebbek lehetnek a szív mechanika meghatározásában, mint egy adott pillanatban rögzített vérnyomásérték. A vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel kapcsolatban leírták, hogy javítják mind a szisztolés és diasztolés funkciót és a GLS-t hipertóniás szívbetegségben[245], míg a bal kamrai tömeg inkább az alacsonyabb vérnyomással, és nem a gyógyszerszedéssel függött össze.[246]

Egyes kutatások szerint az inzulinrezisztencia és a STE által megállapított szubklinikus mechanikai eltérések között összefüggés van.[247] Korábban obez gyerekeknél is megfigyelték, hogy a HOMA-index korrelál a longitudinális funkcióval.[248] Az inzulinrezisztencia többféle mechanizmuson keresztül is károsítja a szívizomzatot. Az egyik elmélet a lipidlerakódás vagy szteatózis elmélete, amely szerint zsírok rakódnak le a szubepikardiális rostok közé.[249] Ez a folyamat a szérum lipidektől függetlenül valósul meg és a máj szteatózisához hasonlítható.[250] Egy másik megközelítés szerint a

hiperinzulinémiával összefüggésben a longitudinális lefutású izomrostokat tartalmazó szubendokardiumban alakul ki iszkémia.[251]

A vesetranszplantált betegek jobb kamra funkciójáról azonban igen keveset tudunk. Vizsgálatunkban érdekes módon a jobb kamrai GLS jelentősen megemelkedett a kontroll csoporthoz képest, mely egy korai adaptív válasz lehet a bal kamra kedvezőtlen remodellingjére. Mivel a krónikus vesebetegség hipervolémiával jár, a megnövekedett jobb kamrai GLS a jobb kamra előterheléséhez és az emelkedett töltőnyomáshoz való alkalmazkodás maradványainak tulajdonítható.[252] Ezt támasztja alá az a tény is, hogy a E/e' aránnyal szignifikánsan korrelált a jobb kamrai GLS.

Végül a vesetranszplantált csoportban a vérnyomás kontrolláltságát vizsgálva azt találtuk, hogy a betegek jelentős része szuboptimális vérnyomással rendelkezett. A hipertónia előfordulása a vizsgált transzplantált populációban 76% volt, míg a hipertóniás betegek mindössze 34%-ában volt csak megfelelően kontrollált a vérnyomás. A rendelői vérnyomásértékek nem tükrözték a vérnyomás szívizom struktúrájára és funkciójára gyakorolt hatását, mely szintén hangsúlyozza az ABPM jelentőségét. Számos gyermekeknél és felnőtteknél végzett vizsgálat igazolta, hogy az ABPM értékek jobb összefüggést mutatnak a célszervkárosodás markereivel, mint a rendelői vérnyomás értékek.[253,254]

Bár az EF nem különbözött az egyes transzplantált csoportok között, azonban a STE miokardiális diszfunkciót tárt fel. A nem kontrollált hipertóniás csoport rendelkezett a legalacsonyabb bal kamrai GLS értékkel, míg a kontrollált hipertóniás betegeknél tapasztaltuk a legmagasabb értékeket. A rendelői vérnyomás és az ABPM értékeket figyelembe véve a hipertónia osztályozása pontosabban megállapítható és alátámasztható 24 órás monitorozással, mely a fehérköpeny és a maszkolt hipertóniát is felfedi.[36,255] Továbbá a non-dipping jelenség, azaz a vérnyomás éjszakai csökkenésének elmaradása, valamint az izolált nappali és éjszakai magas vérnyomásra is csak az ABPM derít fényt. A CKid kohorsz vizsgálatban 198 vesebeteg gyermek ABPM és rendelői vérnyomás adatait összehasonlítva Mitsnefes és munkatársai azt találták, hogy a gyermekek 38%-ának volt maszkolt hipertóniája, és csak 18%-uknak igazolt hipertónia (mind a rendelői vérnyomás, mind az ABPM értékek magasak voltak) A bal kamra hipertrófia sokkal gyakoribb volt mind az igazolt (34%), mind a maszkolt (20%) hipertóniás csoportban összevetve a normotenziós gyermekekkel (8%).[36] Általunk vizsgált vesetranszplantált

gyermekekben az izolált éjszakai hipertónia előfordulása 19% volt, míg a kombinált éjszakai és nappali magas vérnyomás a betegek 23%-ában fordult elő. Ezzel szemben az izolált nappali hipertónia csak a betegek 7%-ánál figyeltük meg, mely hasonló arány a Düzova és munkatársai által jelentetthez képest.[255] McGlothan és munkatársai szintén gyakori éjszakai hipertóniáról számoltak be veseátültetett betegekben.[256]

A hipertónia magas aránya és a non-dipper jelenség gyakori előfordulása magyarázhatja a nagyobb LVMi értékeket mind a kontrollált és nem kontrollált hipertóniás csoportokban összehasonlítva a nem hipertóniás betegekkel. A megnövekedett LVMi hasonló aránya az egyes hipertóniás alcsoportok között azt jelzi, hogy a vérnyomáson kívül egyéb tényezők erősebben befolyásolhatják a bal kamra hipertófiát. Ebből adódik, hogy a vérnyomáscsökkentő kezelés és az elért vérnyomás nem volt elegendő az LVMi csökkentésére.

Vizsgálatunk kapcsán bizonyos limitáló tényezőket fontos kiemelni. Először is tanulmányunk viszonylag kis elemszámú volt és a betegek egy centrumból származtak. A korlátozott elemszám miatt különösen az egyes vérnyomáscsoportokban nem volt lehetőségünk a különféle etiológia, vérnyomáscsökkentő gyógyszerek (különösen az ACE-gátlók és ARB-k), és immunszuppresszív szerek hatását tanulmányozni a szív szerkezetére és mechanikájára. A kalcium és foszfát anyagcsere markerei, mint a PTH és a kalcium-foszfát szorzat nem mutatott összefüggést az egyes STE paraméterekkel, ugyanakkor az FGF23 szintet nem vizsgáltuk a gyermekeknél. A vizsgálat keresztmetszeti jellege nem ad lehetőséget az ok-okozati összefüggések megállapítására.

6. Következtetések

Célkitűzéseinkben meghatározott kérdéseink részben a PWV méréshez szükséges testfelszíni távolságmérési technikák gyermekkori validálására vonatkoztak.

Eredményeink alapján az alábbiakat állapítottuk meg.

- A nemzetközi ajánlásokban a PWV méréshez javasolt kivonásos képlettel (L_{SM}) és a direkt módszerrel ($L_{0.8}$) meghatározott távolságok kiválóan korreláltak egymással minden korcsoportban. 14 év alatt a két módszer között nem volt lényegi eltérés, azonban 14 év felett jelentősen megnőtt a két módszerrel meghatározott távolságok közti különbség, mely jelentősen eltérő PWV értékeket is eredményezett. A direkt módszerrel szisztematikusan hosszabb távolságok és nagyobb PWV értékek adódtak a kivonásos képlethez képest.
- Az MRI-vel meghatározott valódi intraarteriális távolsággal a kivonásos képlet (L_{SM}) mutatta a legjobb egyezést. Az átlagos különbség 1 cm-en belül maradt mind a 14 év alatti és feletti korosztályban egyaránt. Ezzel szemben a direkt módszerrel ($L_{0.8}$) meghatározott távolság jelentősen túlbecsülte a valódi intraarteriális távolságot minden korcsoportban. Mindezek alapján gyermekekben és serdülőkben a kivonásos képlet alkalmazása javasolt PWV méréshez. Az eredményből adódóan korábban a munkacsoportunk által tonometriás eszközökre meghatározott PWV normáléték táblázat jelenleg is érvényes gyermekeknél.

Vesetranszplantált gyermekek szubklinikus kardiális elváltozásainak vizsgálata kapcsán az alábbi következtetésekre jutottunk:

- Hagyományos echokardiográfiás mérések során kimutattuk, hogy a transzplantált gyermekek az egészséges kontroll csoporttal összemérhető kamrai térfogatokkal és jelentősen magasabb LVMi-vel rendelkeztek. Bal kamra hipertrófia a betegek harmadában fordult elő. A betegeknél megtartott EF mellett diasztolés diszfunkció azonosítható, melyet a csökkent E/A és a korai diasztolés mitrális annuláris sebességek jeleznek.
- 2D STE-t alkalmazva megállapítottuk, hogy szisztolés diszfunkció is mérhető a betegeknél, melyet az abszolút értékben csökkent bal kamrai GLS jelez. Ezzel

szemben a bal kamrai cirkumferenciális funkciót jelölő GCS jelentősen emelkedett volt a transzplantált betegcsoportban, mely a romló longitudinális funkció kompenzálását szolgálhatja. A jobb kamrai GLS szignifikánsan magasabbnak bizonyult a vesetranszplantált betegeknél, amely vélhetően a korábbi volumenterheléssel összefüggő adaptív változásra utal. A bal kamrai GLS meghatározói az antihipertenzív terápia, GFR és HOMA IR voltak. Ezek az eredmények felhívják a figyelmet a vérnyomás és cukoranyagcsere kontrollra a vesetranszplantált gyermekekben.

- A vesetranszplantált betegek jelentősen magasabb vérnyomással és emelkedett érfalmerevséggel rendelkeztek az egészséges gyermekekhez képest. A betegek körében a hipertónia előfordulása különösen magasnak mutatkozott (76%) és a magas vérnyomás kontrollja a betegek alig több, mint harmadánál volt megfelelő. A nem kontrollált hipertóniás betegeknél jelentősen csökkent bal kamrai szisztolés funkció mérhető a kontrollált hipertóniás és a normotenziós gyermekekhez képest. Csak az ABPM értékek mutattak összefüggést a kardiális struktúrával és funkcióval, mely hangsúlyozza az ABPM használatának jelentőségét ebben a betegcsoportban. A vérnyomás szigorú kontrollja, és a szubklinikus CV elváltozások rendszeres évenkénti, vagy akár ettől gyakoribb felmérése indokolt lehet a vesetranszplantált gyermekeknél.
- A speckle tracking echokardiográfia alkalmas módszer a korai kardiális diszfunkció kimutatására a vesebeteg gyermekpopulációban.

7. Összefoglalás

Gyermekkorban a kardiovaszkuláris megbetegedések és halálozás szempontjából a krónikus vesebetegek, valamint a vesetranszplantált betegek számítanak különösen veszélyeztetettnek. A korai szubklinikai szervkárosodás kimutatására az artériás érfalrugalmasságot jellemző PWV a gyermekekben is alkalmas. A PWV számoláshoz leggyakrabban a testfelszíni mérési pontok közötti direkt távolság 80%-át ($L_{0.8}$) és a „kivonásos képletet" (L_{SM}) alkalmazzák. Gyermekeknél a testméretek változásából adódóan azonban jelentős különbségek adódhatnak a PWV értékekben az eltérő távolságmérési módszereknek köszönhetően.

Munkánk során közel 1000 gyermek adatát tartalmazó adatbázisunkat újra elemezve arra jutottunk, hogy a két módszer habár jól korrelál, az $L_{0.8}$ módszerrel magasabb távolságok adódnak, mint az L_{SM} módszerrel. Az MRI-vel meghatározott valódi intraarteriális távolsággal az L_{SM} kiváló egyezést mutatott, míg az $L_{0.8}$ módszer minden korosztályban túlbecsülte a valódi távolságot. Eredményeink alapján gyermekekben és serdülőkben PWV méréshez az L_{SM} módszer ajánlott.

Vizsgálatunk második részében célunk a vesetranszplantált gyermekek korai kardiális diszfunkciójának hagyományos és speckle tracking echokardigráfiával történő tanulmányozása volt. Kimutattuk, hogy a transzplantált betegeknél különösen gyakori a hipertónia előfordulása. Megőrzött EF mellett bal kamra hipertrófia, valamint korai diasztolés és szisztolés diszfunkció is jelen volt. 2D speckle tracking echokardiográfiával kimutattuk, hogy a bal kamrai szisztolés funkcióra utaló GLS jelentősen csökkent, míg a bal kamrai GCS magasabb volt transzplantáltakban. A jobb kamrai GLS szintén emelkedettnek bizonyult a kontrollokkal összevetve. A GLS vérnyomással való összefüggését mutatja, hogy a nem kontrollált hipertóniás betegeknél mértük a legalacsonyabb bal kamrai GLS-t összevetve a kontrollált vagy nem hipertóniás betegekkel. A bal kamra struktúra független meghatározójának a relatív falvastagság és szisztolés vérnyomás bizonyultak, míg a bal kamrai GLS az antihipertenzív terápiával, GFR-rel és HOMA-indexszel függött össze. A speckle tracking echokardiográfia alkalmas módszer lehet a vesetranszplantált gyermekek szubklinikus kardiális elváltozásainak kimutatásában, ugyanakkor a módszer hatékonyságának igazolására további hosszútávú és nagy esetszámú követéses vizsgálatok szükségesek.

8. Summary

Pediatric chronic kidney disease and kidney transplant patients are at increased risk of cardiovascular diseases and mortality. Measurement of PWV - measures of arterial stiffness – is suitable for the assessment of subclinical organ damage in pediatric population, as well. In order to calculate PWV, arterial path length is estimated using the 80% of the direct distance ($L_{0.8}$) or the subtractive method (L_{SM}) measured on the body surface. In children significant alterations in PWV values may be derived from the different surface distance measurement methods due to the changes of body proportions.

Based on our database of 1000 children a good correlation was shown between the „direct" and the „subtractive" method, however sistematically longer distances was obtained by using the direct method. The L_{SM} distance showed a better agreement with MRI assessed intraarterial pathway, while the $L_{0.8}$ method overestimated the actual intraarterial pathway. According to our results L_{SM} method should be recommended in children fot the assessment of carotid-femoral PWV.

The aim of the second part of the study was to detect subclinical cardiac damage by conventional and speckle tracking echocardiography in pediatric kidney tranplant recipients. Hypertension was highly prevalent in the kidney tansplant patients. Ejection fraction was preserved, while left ventricular hypertrophy, diastolic and systolic dsyfunction were present in the patients. Using 2D speckle tracking echocardiography GLS was shown to be significantly decreased indicating left ventricular dysfuntion while GCS and right venricular GLS was significantly increased comparing to controls. Uncontrolled hypertensives had lower left ventricular GLS compared to those with controlled hypertension or normotension. 24-hour SBP and relative wall thickness were independent determinants of left ventricular structure, whereas antihypertensive therapy, eGFR and HOMA IR were independent determinants of left ventricular GLS. Speckle tracking echocardiography may be useful to reveal early myocardial dysfunction in pediatric kidney transplant children. However, in order to demonstrate the efficacy of the method in pediatric kidney transplant and chronic kidney disease children further longterm studies within larger populations of children are required.

9. Irodalomjegyzék

1 Chesnaye NC, van Stralen KJ, Bonthuis M, Harambat J, Groothoff JW, Jager KJ. Survival in children requiring chronic renal replacement therapy. Pediatr Nephrol 2018; 33(4): 585–594.

2 De Ferranti SD, Steinberger J, Ameduri R, Baker A, Gooding H, Kelly AS, Mietus-Snyder M, Mitsnefes MM, Peterson AL, St-Pierre J, Urbina EM, Zachariah JP, Zaidi AN. Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation 2019; 139(13): 603–634.

3 Reusz GS, Csepreka l O, Temmar M, Kis ÉÉ, Cherif AB, Thaleb A, Fekete A, Szabó AJ, Benetos A, Salvi P. Reference values of pulse wave velocity in healthy children and teenagers. Hypertension 2010; 56(2): 217–224.

4 Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco ALM, De Jong PE, Griffith KE, Hemmelgarn BR, Iseki K, Lamb EJ, Levey AS, Riella MC, Shlipak MG, Wang H, White CT, Winearls CG. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int. Suppl. 2013; 3(1): 1–150.

5 Becherucci F, Roperto RM, Materassi M, Romagnani P. Chronic kidney disease in children. Clin Kidney J 2016; 9(4): 583–591.

6 Warady BA, Chadha V. Chronic kidney disease in children: The global perspective. Pediatr Nephrol 2007; 22(12): 1999–2009.

7 Harambat J, Van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. Pediatr Nephrol 2012; 27(3): 363–373.

8 Baum M. Overview of chronic kidney disease in children. Curr. Opin. Pediatr. 2010; 22(2): 158–160.

9 Ardissino G, Daccò V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E, Marra G, Edefonti A, Sereni F. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from

the ItalKid project. Pediatrics 2003; 111(4 Pt 1): 382–387.

10 ESPN/ERA Registry - Annual reports. https://espn-reg.org/index.jsp?p=pua (accessed 27 Mar2022).

11 Saran R, Robinson B, Abbott KC, Bragg-Gresham J, Chen X, Gipson D, Gu H, Hirth RA, Hutton D, Jin Y, Kapke A, Kurtz V, Li Y, McCullough K, Modi Z, Morgenstern H, Mukhopadhyay P, Pearson J, Pisoni R, Repeck K, Schaubel D, Shamraj R, Steffick, D, Turf M, Woodside KJ, Xiang J, Yin M, Zhang X, Shahinian V, US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Am. J. Kidney Dis. 2020; 75(1): A6–A7.

12 American N, Renal P, Studies C. Collaborative Studies NAPRTCS 2008 Annual Report. 2008.

13 Plotnicki L, Kohl CD, Höcker B, Krupka K, Rahmel A, Pape L, Hoyer P, Marks SD, Webb NJA, Söylemezoglu O, Topaloglu R, Szabo AJ, Seeman T, Marlies Cornelissen EA, Knops N, Grenda R, Tönshoff B. The CERTAIN Registry: A Novel, Web-Based Registry and Research Platform for Pediatric Renal Transplantation in Europe. Transplant Proc 2013; 45(4): 1414–1417.

14 The Renal Association. UK Renal Registry 23rd Annual Report. 2019; 4326.https://ukkidney.org/sites/renal.org/files/23rd_UKRR_ANNUAL_REPORT.pdf.

15 Registry Anzdata. Summarising the number of incident renal replacement therapy patients in Australia and New Zealand, the rate per million population and the demographic and clinical characteristics of incident patients. 2021.http://www.anzdata.org.au (accessed 27 Mar2022).

16 Furth SL, Cole SR, Moxey-Mims M, Kaskel F, Mak R, Schwartz G, Wong C, Muñoz A, Warady BA. Design and Methods of the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Prospective Cohort Study. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1(5): 1006–1015.

17 Vivante A, Hildebrandt F. Exploring the genetic basis of early-onset chronic kidney disease. Nat. Rev. Nephrol. 2016; 12(3): 133–146.

18 Becherucci F, Lazzeri E, Lasagni L, Romagnani P. Renal progenitors and childhood: from development to disorders. Pediatr Nephrol 2014 294 2014; 29(4): 711–719.

19 Ding W. Impact of obesity on kidney function and blood pressure in children. World J Nephrol 2015; 4(2): 223–229.

20 Connaughton DM, Hildebrandt F. Personalized medicine in chronic kidney disease by detection of monogenic mutations. Nephrol Dial Transplant 2020; 35(3): 390–397.

21 Matsushita K, Ballew SH, Coresh J. Cardiovascular risk prediction in people with chronic kidney disease. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2016; 25(6): 518–523.

22 Ronco C. The Cardiorenal Syndrome: Basis and common ground for a multidisciplinary patient-oriented therapy. CardioRenal Med. 2011; 1(1): 3–4.

23 Chavers BM, Li S, Collins AJ, Herzog CA. Cardiovascular disease in pediatric chronic dialysis patients. Kidney Int 2002; 62(2): 648–653.

24 Annual Data Report | USRDS. https://adr.usrds.org/2021/end-stage-renal-disease/8-esrd-among-children-and-adolescents (accessed 28 Mar2022).

25 Bonthuis M, Vidal E, Bjerre A, Aydoğ Ö, Baiko S, Garneata L, Guzzo I, Heaf JG, Jahnukainen T, Lilien M, Mallett T, Mirescu G, Mochanova EA, Nüsken E, Rascher K, Roussinov D, Szczepanska M, Tsimaratos M, Varvara A, Verrina E, Veselinović B, Jager KJ, Harambat J. Ten-year trends in epidemiology and outcomes of pediatric kidney replacement therapy in Europe: data from the ESPN/ERA-EDTA Registry. Pediatr Nephrol 2021; 36(8): 2337–2348.

26 Modi ZJ, Lu Y, Ji N, Kapke A, Selewski DT, Dietrich X, Abbott K, Nallamothu BK, Schaubel DE, Saran R, Gipson DS. Risk of Cardiovascular Disease and Mortality in Young Adults with End-stage Renal Disease: An Analysis of the US Renal Data System. JAMA Cardiol 2019; 4(4): 353–362.

27 Weaver DJ, Mitsnefes M. Cardiovascular Disease in Children and Adolescents With Chronic Kidney Disease. Semin Nephrol 2018; 38(6): 559–569.

28 Foster BJ, Mitsnefes MM, Dahhou M, Zhang X, Laskin BL. Changes in excess mortality from end stage renal disease in the United States from 1995 to 2013. Clin J Am Soc Nephrol 2018; 13(1): 91–99.

29 McDonald SP, Craig JC. Long-Term Survival of Children with End-Stage Renal Disease. N Engl J Med 2004; 350(26): 2654–2662.

30 Mitsnefes MM. Cardiovascular Disease in Children with Chronic Kidney Disease. 2012; 23(4): 578–585.

31 Adrienn B, Amália DA, Éva KIS, György R. A szív- és érrendszeri rizikó noninvazív vizsgálata krónikus vesebeteg gyermekeknél. Hypertonia és Nephrol 2019; 23(5): 219–225.

32 VanDeVoorde RG, Mitsnefes MM. Hypertension and CKD. Adv. Chronic Kidney Dis. 2011; 18(5): 355–361.

33 Mitsnefes M, Ho PL, McEnery PT. Hypertension and Progression of Chronic Renal Insufficiency in Children: A Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). J Am Soc Nephrol 2003; 14(10): 2618–2622.

34 VanDeVoorde RG, Mitsnefes MM. Hypertension in chronic kidney disease: Role of ambulatory blood pressure monitoring. Prog. Pediatr. Cardiol. 2016; 41: 67–73.

35 Samuels J, Ng D, Flynn JT, Mitsnefes M, Poffenbarger T, Warady BA, Furth S. Ambulatory blood pressure patterns in children with chronic kidney disease. Hypertension 2012; 60(1): 43–50.

36 Mitsnefes M, Flynn J, Cohn S, Samuels J, Blydt-Hansen T, Saland J, Kimball T, Furth S, Warady B. Masked hypertension associates with left ventricular hypertrophy in children with CKD. J Am Soc Nephrol 2010; 21(1): 137–144.

37 Roszkowska-Blaim M, Skrzypczyk P. Hypertension in children with end-stage renal disease. Adv Med Sci 2015; 60(2): 342–348.

38 Seeman T. Hypertension after renal transplantation. Pediatr Nephrol 2009; 24(5): 959–972.

39 Weir MR, Burgess ED, Cooper JE, Fenves AZ, Goldsmith D, McKay D, Mehrotra A, Mitsnefes MM, Sica DA, Taler SJ. Assessment and management of hypertension in transplant patients. J Am Soc Nephrol 2015; 26(6): 1248–1260.

40 Charnaya O, Moudgil A. Hypertension in the pediatric kidney transplant recipient. Front. Pediatr. 2017; 5: 86.

41 Sessa A, Esposito A, Giliberti A, Iavicoli G, Costa C, Bergallo M, Lettieri E, Rossano R, Capuano M. Immunosuppressive Agents and Metabolic Factors of Cardiovascular Risk in Renal Transplant Recipients. Transplant Proc 2009; 41(4): 1178–1182.

42 Chen W, Kayler LK, Zand MS, Muttana R, Chernyak V, Deboccardo GO. Transplant renal artery stenosis: Clinical manifestations, diagnosis and therapy. Clin Kidney J 2015; 8(1): 71–78.

43 Mitsnefes MM, Khoury PR, McEnery PT. Early posttransplantation hypertension and poor long-term renal allograft survival in pediatric patients. J Pediatr 2003; 143(1): 98–103.

44 Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, Tracy RE, Newman WP, Herderick EE, Cornhill JF. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. JAMA 1999; 281(8): 727–735.

45 Saland JM, Ginsberg H, Fisher EA. Dyslipidemia in pediatric renal disease: Epidemiology, pathophysiology, and management. Curr. Opin. Pediatr. 2002; 14(2): 197–204.

46 Saland JM, Pierce CB, Mitsnefes MM, Flynn JT, Goebel J, Kupferman JC, Warady BA, Furth SL. Dyslipidemia in children with chronic kidney disease. Kidney Int 2010; 78(11): 1154–1163.

47 Habbig S, Volland R, Krupka K, Querfeld U, Dello Strologo L, Noyan A, Yalcinkaya F, Topaloglu R, Webb NJA, Kemper MJ, Pape L, Bald M, Kranz B, Taylan C, Höcker B, Tönshoff B, Weber LT. Dyslipidemia after pediatric renal transplantation—The impact of immunosuppressive regimens. Pediatr Transplant

2017; 21(3): e12914.

48 Silverstein DM, Mitchell M, LeBlanc P, Boudreaux JP. Assessment of risk factors for cardiovasuclar disease in pediatric renal transplant patients. Pediatr Transplant 2007; 11(7): 721–729.

49 Canpolat N, Caliskan S, Sever L, Guzeltas A, Kantarci F, Candan C, Civilibal M, Kasapcopur O, Arisoy N. Glucose intolerance: Is it a risk factor for cardiovascular disease in children with chronic kidney disease? Pediatr Nephrol 2012; 27(4): 627–635.

50 Mak RH. Insulin and its role in chronic kidney disease. Pediatr Nephrol 2008; 23(3): 355–362.

51 Bailey JL, Zheng B, Hu Z, Price SR, Mitch WE. Chronic kidney disease causes defects in signaling through the insulin receptor substrate/phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway: implications for muscle atrophy. J Am Soc Nephrol 2006; 17(5): 1388–1394.

52 Contreras I, Caro JF, Aveldo L, Diaz K, Durrego P, Weisinger JR. In chronic uremia, insulin activates receptor kinase but not pyruvate dehydrogenase. Nephron 1992; 61(1): 77–81.

53 Akmal M, Massry SG, Goldstein DA, Fanti P, Weisz A, DeFronzo RA. Role of parathyroid hormone in the glucose intolerance of chronic renal failure. J Clin Invest 1985; 75(3): 1037–1044.

54 Mak RHK. Intravenous 1,25 dihydroxycholecalciferol corrects glucose intolerance in hemodialysis patients. Kidney Int 1992; 41(4): 1049–1054.

55 Lai HL, Kartal J, Mitsnefes M. Hyperinsulinemia in pediatric patients with chronic kidney disease: The role of tumor necrosis factor-α. Pediatr Nephrol 2007; 22(10): 1751–1756.

56 Lindblad YT, Axelsson J, Bárány P, Celsi G, Lindholm B, Qureshi AR, Carrea A, Canepa A. Hyperinsulinemia and Insulin Resistance, Early Cardiovascular Risk Factors in Children with Chronic Kidney Disease. Blood Purif 2008; 26(6): 518–525.

57 Necla B, Aysun B, Ozan O, Erol O, Sevcan B, Sevim G, Harun P, Oğuz S, Peyami C. Leptin and resistin levels and their relationships with glucose metabolism in children with chronic renal insufficiency and undergoing dialysis. Nephrology 2006; 11(3): 192–196.

58 Garro R, Warshaw B, Felner E. New-onset diabetes after kidney transplant in children. Pediatr Nephrol 2015; 30(3): 405–16.

59 Buyan N, Bilge I, Turkmen MA, Bayrakci U, Emre S, Fidan K, Baskin E, Gok F, Bas F, Bideci A. Post-transplant glucose status in 61 pediatric renal transplant recipients: preliminary results of five Turkish pediatric nephrology centers. Pediatr Transplant 2010; 14(2): 203–211.

60 Cosio FG, Kudva Y, Van Der Velde M, Larson TS, Textor SC, Griffin MD, Stegall MD. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. Kidney Int 2005; 67(6): 2415–2421.

61 Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. Metabolism 2019; 92: 98–107.

62 Koh KK, Park SM, Quon MJ. Leptin and Cardiovascular Disease. Circulation 2008; 117(25): 3238–3249.

63 Rodig NM, McDermott KC, Schneider MF, Hotchkiss HM, Yadin O, Seikaly MG, Furth SL, Warady BA. Growth in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children Study. Pediatr Nephrol 2014; 29(10): 1987–1995.

64 Wilson AC, Mitsnefes MM. Cardiovascular Disease in CKD in Children: Update on Risk Factors, Risk Assessment, and Management. Am J Kidney Dis 2009; 54(2): 345.

65 Sgambat K, Clauss S, Moudgil A. Cardiovascular effects of metabolic syndrome after transplantation: convergence of obesity and transplant-related factors. Clin Kidney J 2018; 11(1): 136–146.

66 Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PWF, Levy D. Predictors of

New-Onset Kidney Disease in a Community-Based Population. J Am Med Assoc 2004; 291(7): 844–850.

67 Kramer H, Luke A, Bidani A, Cao G, Cooper R, McGee D. Obesity and Prevalent and Incident CKD: The Hypertension Detection and Follow-Up Program. Am J Kidney Dis 2005; 46(4): 587–594.

68 Vivante A, Golan E, Tzur D, Leiba A, Tirosh A, Skorecki K, Calderon-Margalit R. Body Mass Index in 1.2 Million Adolescents and Risk for End-Stage Renal Disease. Arch Intern Med 2012; 172(21): 1644–1650.

69 Lo MM, Mitsnefes M. Adiponectin, cardiovascular disease, chronic kidney disease: Emerging data on complex interactions. Pediatr Nephrol 2012; 27(4): 521–527.

70 Lee KH, Park E, Choi HJ, Kang HG, Ha IS, Cheong H Il, Park YS, Cho H, Han KH, Kim SH, Cho MH, Lee JH, Shin J Il. Anemia and iron deficiency in children with chronic kidney disease (CKD): Data from the know-ped CKD study. J Clin Med 2019; 8(2): 152.

71 Gerson A, Hwang W, Fiorenza J, Barth K, Kaskel F, Weiss L, Zelikovsky N, Fivush B, Furth S. Anemia and health-related quality of life in adolescents with chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2004; 44(6): 1017–1023.

72 Stauffer ME, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. PLoS One 2014; 9(1): e84943.

73 Atkinson MA, Martz K, Warady BA, Neu AM. Risk for anemia in pediatric chronic kidney disease patients: A report of NAPRTCS. Pediatr Nephrol 2010; 25(9): 1699–1706.

74 Webster AC, Nagler E V., Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. Lancet 2017; 389(10075): 1238–1252.

75 Koshy SM, Geary DF. Anemia in children with chronic kidney disease. Pediatr Nephrol 2008; 23(2): 209–219.

76 Mitsnefes MM, Kimball TR, Kartal J, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR, Daniels

SR. Progression of left ventricular hypertrophy in children with early chronic kidney disease: 2-year follow-up study. J Pediatr 2006; 149(5): 671–675.

77 Bamgbola OF. Spectrum of anemia after kidney transplantation: pathophysiology and therapeutic implications. Clin. Transplant. 2016; 30(10): 1185–1194.

78 Yorgin PD, Belson A, Sanchez J, Al Uzri AY, Sarwal M, Bloch DA, Oehlert J, Salvatierra O, Alexander SR. Unexpectedly high prevalence of posttransplant anemia in pediatric and young adult renal transplant recipients. Am J Kidney Dis 2002; 40(6): 1306–1318.

79 Krause I, Davidovits M, Tamary H, Yutcis M, Dagan A. Anemia and markers of erythropoiesis in pediatric kidney transplant recipients compared to children with chronic renal failure. Pediatr Transplant 2016; 20(7): 958–962.

80 Mitsnefes MM, Subat-Dezulovic M, Khoury PR, Goebel J, Strife CF. Increasing incidence of post-kidney transplant anemia in children. Am J Transplant 2005; 5(7): 1713–1718.

81 Wesseling-Perry K, Salusky IB. Chronic Kidney Disease: Mineral and Bone Disorder in Children. Semin Nephrol 2013; 33(2): 169–179.

82 Santos F, Díaz-Anadón L, Ordóñez FA, Haffner D. Bone Disease in CKD in Children. Calcif Tissue Int 2021; 108(4): 423–438.

83 Miyamoto KI, Ito M, Kuwahata M, Kato S, Segawa H. Inhibition of Intestinal Sodium-dependent Inorganic Phosphate Transport by Fibroblast Growth Factor 23. Ther Apher Dial 2005; 9(4): 331–335.

84 Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, Fujita T, Nakahara K, Fukumoto S, Yamashita T. FGF-23 Is a Potent Regulator of Vitamin D Metabolism and Phosphate Homeostasis. J Bone Min Res 2004; 19: 429–435.

85 Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M, Mohammadi M, Sirkis R, Naveh-Many T, Silver J. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. J Clin Invest 2007; 117(12): 4003–4008.

86 Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, Fujita T,

Fukumoto S, Yamashita T. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. Nat 2006 4447120 2006; 444(7120): 770–774.

87 Hu MC, Shiizaki K, Kuro-O M, Moe OW. Fibroblast growth factor 23 and klotho: Physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. Annu. Rev. Physiol. 2013; 75: 503–533.

88 Khouzam NM, Wesseling-Perry K, Salusky IB. The role of bone in CKD-mediated mineral and vascular disease. Pediatr Nephrol 2015; 30(9): 1379–1388.

89 Canalejo R, Canalejo A, Martinez-Moreno JM, Rodriguez-Ortiz ME, Estepa JC, Mendoza FJ, Munoz-Castaneda JR, Shalhoub V, Almaden Y, Rodriguez M. FGF23 Fails to Inhibit Uremic Parathyroid Glands. J Am Soc Nephrol 2010; 21(7): 1125–1135.

90 Nikodimopoulou M, Liakos S. Secondary hyperparathyroidism and target organs in chronic kidney disease. Hippokratia. 2011; 15(SUPPL. 1): 33–38.

91 Isakova T, Cai X, Lee J, Mehta R, Zhang X, Yang W, Nessel L, Anderson AH, Lo J, Porter A, Nunes JW, Negrea L, Hamm L, Horwitz E, Chen J, Scialla JJ, de Boer IH, Leonard MB, Feldman HI, Wolf M, Appel LJ, Go AS, He J, Lash JP, Ojo A, Rahman M, Townsend RR. Longitudinal Evolution of Markers of Mineral Metabolism in Patients With CKD: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. Am J Kidney Dis 2020; 75(2): 235–244.

92 Sinha MD, Turner C, Dalton RN, Rasmussen P, Waller S, Booth CJ, Goldsmith DJ. Investigating FGF-23 concentrations and its relationship with declining renal function in paediatric patients with pre-dialysis CKD Stages 3-5. Nephrol Dial Transplant 2012; 27(12): 4361–4368.

93 Portale AA, Wolf M, Jüppner H, Messinger S, Kumar J, Wesseling-Perry K, Schwartz GJ, Furth SL, Warady BA, Salusky IB. Disordered FGF23 and mineral metabolism in children with CKD. Clin J Am Soc Nephrol 2014; 9(2): 344–353.

94 Wesseling-Perry K, Pereira RC, Tsai E, Ettenger R, Jüppner H, Salusky IB. FGF23 and mineral metabolism in the early post-renal transplantation period. Pediatr Nephrol 2013; 28(11): 2207–2215.

95 Monier-Faugere MC, Mawad H, Qi Q, Friedler RM, Malluche HH. High Prevalence of Low Bone Turnover and Occurrence of Osteomalacia after Kidney Transplantation. J Am Soc Nephrol 2000; 11(6): 1093–1099.

96 Carlini RG, Rojas E, Weisinger JR, Lopez M, Martinis R, Arminio A, Bellorin-Font E. Bone disease in patients with long-term renal transplantation and normal renal function. Am J Kidney Dis 2000; 36(1): 160–166.

97 Sgambat K, Moudgil A. Optimization of bone health in children before and after renal transplantation: Current perspectives and future directions. Front. Pediatr. 2014; 2(13). doi:10.3389/fped.2014.00013.

98 Shroff R, Knott C, Gullett A, Wells D, Marks SD, Rees L. Vitamin D deficiency is associated with short stature and may influence blood pressure control in paediatric renal transplant recipients. Pediatr Nephrol 2011; 26(12): 2227–2233.

99 Akchurin OM, Kaskel F. Update on inflammation in chronic kidney disease. Blood Purif 2015; 39(1–3): 84–92.

100 Kooman JP, Dekker MJ, Usvyat LA, Kotanko P, van der Sande FM, Schalkwijk CG, Shiels PG, Stenvinkel P. Inflammation and premature aging in advanced chronic kidney disease. Am. J. Physiol. - Ren. Physiol. 2017; 313(4): F938–F950.

101 Nairn J, Hodge G, Henning P. Changes in leukocyte subsets: clinical implications for children with chronic renal failure. Pediatr Nephrol 2005; 20(2): 190–196.

102 Goldstein SL, Leung JC, Silverstein DM. Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in Chronic Pediatric Dialysis Patients: Effect of Aspirin. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1(5): 979–986.

103 Hill PA, Lan HY, Nikolic-Paterson DJ, Atkins RC. ICAM-1 directs migration and localization of interstitial leukocytes in experimental glomerulonephritis. Kidney Int 1994; 45(1): 32–42.

104 Labarrere CA, Zaloga GP. C-reactive protein: From innocent bystander to pivotal mediator of atherosclerosis. Am J Med 2004; 117(7): 499–507.

105 Stenvinkel P. New insights on inflammation in chronic kidney disease–genetic

and non-genetic factors. Néphrologie & Thérapeutique 2006; 2(3): 111–119.

106 Fried L, Solomon C, Shlipak M, Seliger S, Stehman-Breen C, Bleyer AJ, Chaves P, Furberg C, Kuller L, Newman A. Inflammatory and Prothrombotic Markers and the Progression of Renal Disease in Elderly Individuals. J Am Soc Nephrol 2004; 15(12): 3184–3191.

107 Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PWM, Badiwala M V., Dhillon B, Weisel RD, Li RK, Mickle DAG, Stewart DJ. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. Circulation 2002; 106(8): 913–919.

108 Lv W, Booz GW, Wang Y, Fan F, Roman RJ. Inflammation and renal fibrosis: Recent developments on key signaling molecules as potential therapeutic targets. Eur. J. Pharmacol. 2018; 820: 65–76.

109 Liu X, Xu X, Shang R, Chen Y. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as an important risk factor for the increased cardiovascular diseases and heart failure in chronic kidney disease. Nitric Oxide - Biol. Chem. 2018; 78: 113–120.

110 Pavlova EL, Lilova MI, Savov VM. Oxidative stress in children with kidney disease. Pediatr Nephrol 2005; 20(11): 1599–1604.

111 Dubin RF. Application of echocardiographic data in patients with chronic kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens 2018; 27(4): 283–288.

112 Gosmanova EO, Le N-A. Cardiovascular Complications in CKD Patients: Role of Oxidative Stress. Cardiol Res Pract 2011; 2011(1): 1–8.

113 Feuerstein GZ, Young PR. Apoptosis in cardiac diseases: Stress- and mitogen-activated signaling pathways. Cardiovasc Res 2000; 45(3): 560–569.

114 Van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? Eur J Clin Invest 2009; 39(2): 81–93.

115 Farouk SS, Rein JL. The Many Faces of Calcineurin Inhibitor Toxicity—What the FK? Adv Chronic Kidney Dis 2020; 27(1): 56–66.

116 Prokai A, Fekete A, Kis E, Reusz GS, Sallay P, Korner A, Wagner L, Tulassay T, Szabo AJ. Post-transplant diabetes mellitus in children following renal transplantation. Pediatr Transplant 2008; 12(6): 643–649.

117 Vergès B. mTOR and Cardiovascular Diseases: Diabetes Mellitus. Transplantation 2017; 102(2): 2–4.

118 Sarwal MM, Vidhun JR, Alexander SR, Satterwhite T, Millan M, Salvatierra O. Continued superior outcomes with modification and lengthened follow-up of a steroid-avoidance pilot with extended daclizumab induction in pediatric renal transplantation. Transplantation 2003; 76(9): 1331–1339.

119 Miller LW. Cardiovascular Toxicities of Immunosuppressive Agents. Am J Transplant 2002; 2(9): 807–818.

120 Kaidar M, Berant M, Krauze I, Cleper R, Mor E, Bar-Nathan N, Davidovits M. Cardiovascular risk factors in children after kidney transplantation--from short-term to long-term follow-up. Pediatr Transplant 2014; 18(1): 23–8.

121 Van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: Towards expansion of therapeutic options? Eur J Clin Invest 2009; 39(2): 81–93.

122 Bamgbola O. Metabolic consequences of modern immunosuppressive agents in solid organ transplantation. Ther. Adv. Endocrinol. Metab. 2016; 7(3): 110–127.

123 Tory R, Sachs-Barrable K, Hill JS, Wasan KM. Cyclosporine A and Rapamycin induce in vitro cholesteryl ester transfer protein activity, and suppress lipoprotein lipase activity in human plasma. Int J Pharm 2008; 358(1–2): 219–223.

124 Hoogeveen RC, Ballantyne CM, Pownall HJ, Opekun AR, Hachey DL, Jaffe JS, Oppermann S, Kahan BD, Morrisett JD. Effect of sirolimus on the metabolism of apoB100- containing lipoproteins in renal transplant patients. Transplantation 2001; 72(7): 1244–1250.

125 Morrisett JD, Abdel-Fattah G, Hoogeveen R, Mitchell E, Ballantyne CM, Pownall HJ, Opekun AR, Jaffe JS, Oppermann S, Kahan BD, Abdel-Fattah G, Hoogeveen R, Mitchell E, Ballantyne CM, Pownall HJ, Opekun AR, Jaffe JS, Opper-Mann S,

Kahan BD. Effects of sirolimus on plasma lipids, lipoprotein levels, and fatty acid metabolism in renal transplant patients. J Lipid Res 2002; 43(8): 1170–1180.

126 Amann K. Media Calcification and Intima Calcification Are Distinct Entities in Chronic Kidney Disease. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3(6): 1599–1605.

127 Shroff RC, McNair R, Figg N, Skepper JN, Schurgers L, Gupta A, Hiorns M, Donald AE, Deanfield J, Rees L, Shanahan CM. Dialysis accelerates medial vascular calcification in part by triggering smooth muscle cell apoptosis. Circulation 2008; 118(17): 1748–1757.

128 Schlieper G, Schurgers L, Brandenburg V, Reutelingsperger C, Floege J. Vascular calcification in chronic kidney disease: an update. Nephrol Dial Transplant 2016; 31(1): 31–39.

129 Briet M, Burns KD. Chronic kidney disease and vascular remodelling: molecular mechanisms and clinical implications. Clin Sci 2012; 123(7): 399–416.

130 Yamada S, Giachelli CM. Vascular calcification in CKD-MBD: Roles for phosphate, FGF23, and Klotho. Bone 2017; 100: 87–93.

131 Mitchell GF. Arterial stiffness and hypertension: Chicken or egg? Hypertension 2014; 64(2): 210–214.

132 Sanchis P, Ho CY, Liu Y, Beltran LE, Ahmad S, Jacob AP, Furmanik M, Laycock J, Long DA, Shroff R, Shanahan CM. Arterial “inflammaging” drives vascular calcification in children on dialysis. Kidney Int 2019; 95(4): 958–972.

133 Richter B, Haller J, Haffner D, Leifheit-Nestler M. Klotho modulates FGF23-mediated NO synthesis and oxidative stress in human coronary artery endothelial cells. Pflugers Arch 2016; 468(9): 1621–1635.

134 London GM, Pannier B. Arterial functions: how to interpret the complex physiology. Nephrol Dial Transplant 2010; 25(12): 3815–3823.

135 Chirinos JA. Large artery stiffness, microvascular function, and cardiovascular risk. Circ. Cardiovasc. Imaging. 2016; 9(12): e005903.

136 Azukaitis K, Jankauskiene A, Schaefer F, Shroff R. Pathophysiology and

consequences of arterial stiffness in children with chronic kidney disease. Pediatr Nephrol 2021; 36(7): 1683–1695.

137 Glassock RJ, Pecoits-Filho R, Barberato SH. Left Ventricular Mass in Chronic Kidney Disease and ESRD. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4(Supplement 1): S79–S91.

138 Di Lullo L, Gorini A, Russo D, Santoboni A, Ronco C. Left Ventricular Hypertrophy in Chronic Kidney Disease Patients: From Pathophysiology to Treatment. CardioRenal Med 2015; 5(4): 254–266.

139 Mitsnefes MM. Cardiovascular complications of pediatric chronic kidney disease. Pediatr Nephrol 2008; 23(1): 27–39.

140 Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu M-C, Sloan A, Isakova T, Gutiérrez OM, Aguillon-Prada R, Lincoln J, Hare JM, Mundel P, Morales A, Scialla J, Fischer M, Soliman EZ, Chen J, Go AS, Rosas SE, Nessel L, Townsend RR, Feldman HI, St. John Sutton M, Ojo A, Gadegbeku C, Di Marco GS, Reuter S, Kentrup D, Tiemann K, Brand M, Hill JA, Moe OW, Kuro-o M, Kusek JW, Keane MG, Wolf M.FGF23 induces left ventricular hypertrophy. J Clin Invest 2011; 121(11): 4393–4408.

141 Scialla JJ, Wolf M. Roles of phosphate and fibroblast growth factor 23 in cardiovascular disease. Nat Rev Nephrol 2014; 10(5): 268–278.

142 El-Shehaby AM, El-Khatib MM, Marzouk S, Battah AA. Relationship of BsmI polymorphism of vitamin D receptor gene with left ventricular hypertrophy and atherosclerosis in hemodialysis patients. Scand J Clin Lab Invest 2013; 73(1): 75–81.

143 Shroff R, Weaver DJ, Mitsnefes MM. Cardiovascular complications in children with chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol 2011; 7(11): 642–649.

144 Schaefer F, Doyon A, Azukaitis K, Bayazit A, Canpolat N, Duzova A, Niemirska A, Sözeri B, Thurn D, Anarat A, Ranchin B, Litwin M, Caliskan S, Candan C, Baskin E, Yilmaz E, Mir S, Kirchner M, Sander A, Haffner D, Melk A, Wühl E, Shroff R, Querfeld U. Cardiovascular phenotypes in children with CKD: The 4C study. Clin J Am Soc Nephrol 2017; 12(1): 19–28.

145 Borchert-Mörlins B, Thurn D, Schmidt BMW, Büscher AK, Oh J, Kier T, Bauer E, Baig S, Kanzelmeyer N, Kemper MJ, Büscher R, Melk A. Factors associated with cardiovascular target organ damage in children after renal transplantation. Pediatr Nephrol 2017; 32(11): 2143–2154.

146 Stary HC. Lipid and macrophage accumulations in arteries of children and the development of atherosclerosis. Am J Clin Nutr 2000; 72(5): 1297s-1306s.

147 El Jalbout R, Levy E, Pastore Y, Jantchou P, Lapierre C, Dubois J. Current applications for measuring pediatric intima-media thickness. Pediatr Radiol 2022. doi:10.1007/s00247-021-05241-2.

148 Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: A direct measurement with ultrasound imaging. Circulation 1986; 74(6): 1399–1406.

149 Bots ML, Grobbee DE. Intima media thickness as a surrogate marker for generalised atherosclerosis. Cardiovasc. Drugs Ther. 2002. doi:10.1023/A:1021738111273.

150 Doyon A, Kracht D, Bayazit AK, Deveci M, Duzova A, Krmar RT, Litwin M, Niemirska A, Oguz B, Schmidt BMW, Sözeri B, Querfeld U, Melk A, Schaefer F, Wühl E. Carotid Artery Intima-Media Thickness and Distensibility in Children and Adolescents. Hypertension 2013; 62(3): 550–556.

151 Urbina EM, Williams R V, Alpert BS, Collins RT, Daniels SR, Hayman L, Jacobson M, Mahoney L, Mietus-Snyder M, Rocchini A, Steinberger J, McCrindle B, American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. Hypertens (Dallas, Tex 1979) 2009; 54(5): 919–50.

152 Dalla Pozza R, Ehringer-Schetitska D, Fritsch P, Jokinen E, Petropoulos A, Oberhoffer R. Intima media thickness measurement in children: A statement from the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC) Working Group on

Cardiovascular Prevention endorsed by the Association for European Paediatric Cardiology. Atherosclerosis 2015; 238(2): 380–387.

153 Al Nasser Y, Moura MC, Mertens L, McCrindle BW, Parekh RS, Ng VL, Church PC, Mouzaki M. Subclinical cardiovascular changes in pediatric solid organ transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. Pediatr Transplant 2016; 20(4): 530–539.

154 Balzano R, Lindblad YT, Vavilis G, Jogestrand T, Berg UB, Krmar RT. Use of annual ABPM, and repeated carotid scan and echocardiography to monitor cardiovascular health over nine yr in pediatric and young adult renal transplant recipients. Pediatr Transplant 2011; 15(6): 635–641.

155 Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, Filipovsky J, Huybrechts S, Mattace-Raso FUS, Protogerou AD, Schillaci G, Segers P, Vermeersch S, Weber T. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. J Hypertens 2012; 30(3): 445–448.

156 Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, Heffernan KS, Lakatta EG, McEniery CM, Mitchell GF, Najjar SS, Nichols WW, Urbina EM, Weber T. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement from the American Heart Association. Hypertension 2015; 66(3): 698–722.

157 Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J 2006; 27(21): 2588–2605.

158 Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ. Arterial stiffness and cardiovascular events: The framingham heart study. Circulation 2010; 121(4): 505–511.

159 Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM,

Schmieder, Roland E, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caufield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsioufis C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hitij JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang Cs, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Rydén L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsioufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013; 34(28): 2159–219.

160 Kis E, Csepreká l O, Kerti A, Salvi P, Benetos A, Tisler A, Szabó A, Tulassay T, Reusz GS. Measurement of pulse wave velocity in children and young adults: A comparative study using three different devices. Hypertens Res 2011; 34(11): 1197–1202.

161 Riggio S, Mandraffino G, Sardo MA, Iudicello R, Camarda N, Imbalzano E, Alibrandi A, Saitta C, Carerj S, Arrigo T, Saitta A. Pulse wave velocity and augmentation index, but not intima-media thickness, are early indicators of vascular damage in hypercholesterolemic children. Eur J Clin Invest 2010; 40(3): 250–257.

162 Maahs DM, Daniels SR, De Ferranti SD, Dichek HL, Flynn J, Goldstein BI, Kelly AS, Nadeau KJ, Martyn-Nemeth P, Osganian SK, Quinn L, Shah AS, Urbina E. Cardiovascular disease risk factors in youth with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2014; 130(17): 1532–1558.

163 Herouvi D, Karanasios E, Karayianni C, Karavanaki K. Cardiovascular disease in childhood: the role of obesity. Eur J Pediatr 2013; 172(6): 721–732.

164 Thurn D, Doyon A, Sözeri B, Bayazit AK, Canpolat N, Duzova A, Querfeld U, Schmidt BMW, Schaefer F, Wühl E, Melk A. Aortic Pulse Wave Velocity in Healthy Children and Adolescents: Reference Values for the Vicorder Device and Modifying Factors. Am J Hypertens 2015; 28(12): 1480–1488.

165 Covic A, Mardare N, Gusbeth-Tatomir P, Brumaru O, Gavrilovici C, Munteanu M, Prisada O, Goldsmith DJA. Increased arterial stiffness in children on haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 2006; 21(3): 729–735.

166 Cseprekal O, Kis E, Schaffer P, Othmane TEH, Fekete BC, Vannay A, Szabo AJ, Remport A, Szabo A, Tulassay T, Reusz GS. Pulse wave velocity in children following renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 2008; 24(1): 309–315.

167 Cuspidi C, Facchetti R, Bombelli M, Sala C, Grassi G, Mancia G. Differential Value of Left Ventricular Mass Index and Wall Thickness in Predicting Cardiovascular Prognosis: Data From the PAMELA Population. Am J Hypertens 2014; 27(8): 1079–1086.

168 Baker-Smith CM, Flinn SK, Flynn JT, Kaelber DC, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, de Ferranti SD, Dionne JM, Falkner B, Gidding SS, Goodwin C, Leu MG, Powers ME, Rea C, Samuels J, Simasek M, Thaker V V., Urbina EM. Diagnosis, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics 2018; 142(3): e20182096.

169 Hewing B, Dehn AM, Staeck O, Knebel F, Spethmann S, Stangl K, Baumann G, Dreger H, Budde K, Halleck F. Improved Left Ventricular Structure and Function after Successful Kidney Transplantation. Kidney Blood Press Res 2016; 41(5): 701–709.

170 Chiu DYY, Green D, Abidin N, Sinha S, Kalra PA. Cardiac imaging in patients with chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol 2015; 11(4): 207–220.

171 National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis,

evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics 2004; 114(2 Suppl 4th Report): 555–576.

172 de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, de Divitiis O, Alderman MH. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: Assessment of allometric relations and impact of overweight. J Am Coll Cardiol 1992; 20(5): 1251–1260.

173 Kaski JP, Daubeney PEF. Normalization of echocardiographically derived paediatric cardiac dimensions to body surface area: Time for a standardized approach. Eur J Echocardiogr 2009; 10(1): 44–45.

174 Schoenmaker NJ, van der Lee JH, Groothoff JW, van Iperen GG, Frohn-Mulder IM, Tanke RB, Ottenkamp J, Kuipers IM. Low agreement between cardiologists diagnosing left ventricular hypertrophy in children with end-stage renal disease. BMC Nephrol 2013; 14(1): 170.

175 Wu VCC, Takeuchi M. Three-dimensional echocardiography: Current status and real-life applications. Acta Cardiol. Sin. 2017; 33(2): 107–118.

176 Kadappu KK, Thomas L. Tissue doppler imaging in echocardiography: Value and limitations. Hear Lung Circ 2015; 24(3): 224–233.

177 Sharp ASP, Tapp RJ, Thom SAMG, Francis DP, Hughes AD, Stanton A V., Zambanini A, O'Brien E, Chaturvedi N, Lyons S, Byrd S, Poulter NR, Sever PS, Mayet J. Tissue Doppler E/E' ratio is a powerful predictor of primary cardiac events in a hypertensive population: an ASCOT substudy. Eur Heart J 2010; 31(6): 747–752.

178 Tafreshi RI, Human N, Otukesh H, Nikavar A. Evaluation of combined left ventricular function using the myocardial performance index in children with chronic kidney disease. Echocardiography 2011; 28(1): 97–103.

179 Ten Harkel ADJ, Cransberg K, Van Osch-Gevers M, Nauta J. Diastolic dysfunction in paediatric patients on peritoneal dialysis and after renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 2009; 24(6): 1987–1991.

180 Simpson JM, Rawlins D, Mathur S, Chubb H, Sinha MD. Systolic and diastolic

ventricular function assessed by tissue doppler imaging in children with chronic kidney disease. Echocardiography 2013; 30(3): 331–337.

181 Pellerin D. Tissue Doppler, strain, and strain rate echocardiography for the assessment of left and right systolic ventricular function. Heart 2003; 89(Suppl III): 9–17.

182 Bansal M, Kasliwal RR. How do I do it? Speckle-tracking echocardiography. Indian Heart J 2013; 65(1): 117–23.

183 Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, Galderisi M, Marwick T, Nagueh SF, Sengupta PP, Sicari R, Smiseth OA, Smulevitz B, Takeuchi M, Thomas JD, Vannan M, Voigt JU, Zamorano JL. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications: Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2011; 24(3): 277–313.

184 Nelson MR, Hurst RT, Raslan SF, Cha S, Wilansky S, Lester SJ. Echocardiographic Measures of Myocardial Deformation by Speckle-Tracking Technologies: The Need for Standardization? J Am Soc Echocardiogr 2012; 25(11): 1189–1194.

185 Manovel A, Dawson D, Smith B, Nihoyannopoulos P. Assessment of left ventricular function by different speckle-tracking software. Eur J Echocardiogr 2010; 11(5): 417–421.

186 Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, Pedri S, Ito Y, Abe Y, Metz S, Song JH yu., Hamilton J, Sengupta PP, Kolias TJ, d'Hooge J, Aurigemma GP, Thomas JD, Badano LP aol. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. Eur Hear journal Cardiovasc Imaging 2015; 16(1): 1–11.

187 Mirea O, Pagourelias ED, Duchenne J, Bogaert J, Thomas JD, Badano LP, Voigt JU, Hamilton J, Pedri S, Lysyansky P, Hansen G, Ito Y, Chono T, Vogel J, Prater D, Park S, Lee JY, Houle H, Georgescu B, Baumann R, Mumm B, Abe Y, Gorissen W. Intervendor

Differences in the Accuracy of Detecting Regional Functional Abnormalities: A Report From the EACVI-ASE Strain Standardization Task Force. JACC Cardiovasc Imaging 2018; 11(1): 25–34.

188 Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt J-U. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr 2015; 28(1): 1–39.

189 Koopman LP, Mertens LL. Impact of Childhood Obesity on Cardiac Structure and Function. Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med. 2014. doi:10.1007/s11936-014-0345-y.

190 Labombarda F, Leport M, Morello R, Ribault V, Kauffman D, Brouard J, Pellissier A, Maragnes P, Manrique A, Milliez P, Saloux E. Longitudinal left ventricular strain impairment in type 1 diabetes children and adolescents: A 2D speckle strain imaging study. Diabetes Metab 2014; 40(4): 292–298.

191 Sinha MD, Navarini S, Gu H, Chubb H, Simpson JM, Bellsham-Revell H. Myocardial Deformation Measured by 3-Dimensional Speckle Tracking in Children and Adolescents With Systemic Arterial Hypertension. Hypertension 2017; 70(6): 1142–1147.

192 Chinali M, Matteucci MC, Franceschini A, Doyon A, Pongiglione G, Rinelli G, Schaefer F. Advanced Parameters of Cardiac Mechanics in Children with CKD: The 4C Study. Clin J Am Soc Nephrol 2015; 10(8): 1357–63.

193 van Huis M, Schoenmaker NJ, Groothoff JW, van der Lee JH, van Dyk M, Gewillig M, Koster L, Tanke R, Lilien M, Blom NA, Mertens L, Kuipers IM. Impaired longitudinal deformation measured by speckle-tracking echocardiography in children with end-stage renal disease. Pediatr Nephrol 2016; 31(9): 1499–1508.

194 Rumman RK, Ramroop R, Chanchlani R, Ghany M, Hebert D, Harvey EA, Parekh

RS, Mertens L, Grattan M. Longitudinal assessment of myocardial function in childhood chronic kidney disease, during dialysis, and following kidney transplantation. Pediatr Nephrol 2017; 32: 1401–1410.

195 Grothues F, Smith GC, Moon JCC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, Pennell DJ. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. Am J Cardiol 2002; 90(1): 29–34.

196 Helbing WA, Ouhlous M. Cardiac magnetic resonance imaging in children. Pediatr Radiol 2015; 45(1): 20–26.

197 Arnold R, Schwendinger D, Jung S, Pohl M, Jung B, Geiger J, Gimpel C. Left ventricular mass and systolic function in children with chronic kidney disease—comparing echocardiography with cardiac magnetic resonance imaging. Pediatr Nephrol 2016; 31(2): 255–265.

198 Kis E, Ablonczy L, Reusz GS. Cardiac Magnetic Resonance Imaging of the Myocardium in Chronic Kidney Disease Cardiovascular disorder in chronic kidney disease. Kidney Blood Press Res 2018; 43: 134–142.

199 Arcari L, Camastra G, Ciolina F, Danti M, Cacciotti L. T1 and T2 Mapping in Uremic Cardiomyopathy: An Update. Card Fail Rev 2022; 8: e02.

200 De Meester De Ravenstein C, Bouzin C, Lazam S, Boulif J, Amzulescu M, Melchior J, Pasquet A, Vancraeynest D, Pouleur AC, Vanoverschelde JLJ, Gerber BL. Histological Validation of measurement of diffuse interstitial myocardial fibrosis by myocardial extravascular volume fraction from Modified Look-Locker imaging (MOLLI) T1 mapping at 3 T. J Cardiovasc Magn Reson 2015; 17(1): 1–11.

201 Verhaert D, Thavendiranathan P, Giri S, Mihai G, Rajagopalan S, Simonetti OP, Raman S V. Direct T2 Quantification of Myocardial Edema in Acute Ischemic Injury. JACC Cardiovasc Imaging 2011; 4(3): 269–278.

202 Haaf P, Garg P, Messroghli DR, Broadbent DA, Greenwood JP, Plein S. Cardiac

T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice: A comprehensive review. J Cardiovasc Magn Reson 2016; 18(1): 1–12.

203 Malatesta-Muncher R, Wansapura J, Taylor M, Lindquist D, Hor K, Mitsnefes M. Early cardiac dysfunction in pediatric patients on maintenance dialysis and post kidney transplant. Pediatr Nephrol 2012; 27(7): 1157–1164.

204 Gimpel C, Jung BA, Jung S, Brado J, Schwendinger D, Burkhardt B, Pohl M, Odening KE, Geiger J, Arnold R. Magnetic resonance tissue phase mapping demonstrates altered left ventricular diastolic function in children with chronic kidney disease. Pediatr Radiol 2017; 47(2): 169–177.

205 van den Boomen M, Manhard MK, Snel GJH, Han SH, Emblem KE, Slart RHJA, Sosnovik DE, Catana C, Rosen BR, Prakken NHJ, Nguyen CT, Borra RJH, Setsompop K. Blood oxygen level–dependent MRI of the myocardium with multiecho gradient-echo spin-echo imaging. Radiology 2020; 294(2): 538–545.

206 Parnham S, Gleadle JM, Bangalore S, Grover S, Perry R, Woodman RJ, De Pasquale CG, Selvanayagam JB. Impaired Myocardial Oxygenation Response to Stress in Patients With Chronic Kidney Disease. J Am Heart Assoc 2015; 4(8): e002249.

207 Németh ZK, Studinger P, Kiss I, Othmane TEH, Nemcsik J, Fekete BC, Deák G, Egresits J, Szathmári M, Tislér A. The method of distance measurement and torso length influences the relationship of pulse wave velocity to cardiovascular mortality. Am J Hypertens 2011; 24(2): 155–161.

208 Huybrechts SAM, Devos DG, Vermeersch SJ, Mahieu D, Achten E, De Backer TLM, Segers P, Van Bortel LM. Carotid to femoral pulse wave velocity: a comparison of real travelled aortic path lengths determined by MRI and superficial measurements. J Hypertens Wolters Kluwer Heal J Hypertens 2011; 29(29). doi:10.1097/HJH.0b013e3283487841.

209 Joubert K, Darvay S, Gyenis G, Éltető O, Mag K, Martin van't H, Rózsa A. Az országos longitudinális gyermeknövekedés-vizsgálat. 2006.

210 Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, de

Ferranti SD, Dionne JM, Falkner B, Flinn SK, Gidding SS, Goodwin C, Leu MG, Powers ME, Rea C, Samuels J, Simasek M, Thaker V V., Urbina EM. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics 2017; 140(3): e20171904.

211 Kaskel F, Furth SL, Mak RH, Munoz A, Warady BA, Schneider MF, Schwartz GJ. New Equations to Estimate GFR in Children with CKD. J Am Soc Nephrol 2009; 20(3): 629–637.

212 Brown RJ, Yanovski JA. Estimation of insulin sensitivity in children: Methods, measures and controversies. Pediatr Diabetes 2014. doi:10.1111/pedi.12146.

213 Simplified Calculation of Body-Surface Area. N Engl J Med 1987; 317(17): 1098–1098.

214 Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, Invitti C, Litwin M, Mancia G, Pall D, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Sinha M, Stabouli S, Webb NJ, Wühl E, Zanchetti A. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. J Hypertens 2016; 34(10): 1887–1920.

215 Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. Circulation 1977; 55(4): 613–8.

216 Khoury PR, Mitsnefes M, Daniels SR, Kimball TR. Age-Specific Reference Intervals for Indexed Left Ventricular Mass in Children. J Am Soc Echocardiogr 2009; 22(6): 709–714.

217 Díaz A, Zócalo Y, Daniel Bia ·. Reference Intervals and Percentile Curves of Echocardiographic Left Ventricular Mass, Relative Wall Thickness and Ejection Fraction in Healthy Children and Adolescents. 2000; 40: 283–301.

218 Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. Eur

Heart J Cardiovasc Imaging 2016; 17(12): 1321–1360.

219 Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. Eur Hear J - Cardiovasc Imaging 2018; (8): 591–600.

220 Articles S. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. Pediatrics 2011; 128(Supplement): S213–S256.

221 Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip, Gregory YH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C Aboyans V, Desormais I. ESC/ESHGuidelines for themanagement ofarterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) Authors/Task. Eur Heart J 2018; 39: 3021–3104.

222 Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. J Am Coll Cardiol 2010; 55(13): 1318–1327.

223 Urbina EM, Wadwa RP, Davis C, Snively BM, Dolan LM, Daniels SR, Hamman RF, Dabelea D. Prevalence of Increased Arterial Stiffness in Children with Type 1 Diabetes Mellitus Differs by Measurement Site and Sex: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. J Pediatr 2010; 156(5): 731-737.e1.

224 Bradley TJ, Slorach C, Mahmud FH, Dunger DB, Deanfield J, Deda L, Elia Y, Har RLH, Hui W, Moineddin R, Reich HN, Scholey JW, Mertens L, Sochett E, Cherney DZI. Early changes in cardiovascular structure and function in adolescents with type 1 diabetes. Cardiovasc Diabetol 2016; 15(1): 1–12.

225 Keehn L, Milne L, McNeill K, Chowienczyk P, Sinha MD. Measurement of pulse

wave velocity in children: Comparison of volumetric and tonometric sensors, brachial-femoral and carotid-femoral pathways. J Hypertens 2014; 32(7): 1464–1469.

226 Weber T, Ammer M, Rammer M, Adji A, O'Rourke MF, Wassertheurer S, Rosenkranz S, Eber B. Noninvasive determination of carotid-femoral pulse wave velocity depends critically on assessment of travel distance: A comparison with invasive measurement. J Hypertens 2009; 27(8): 1624–1630.

227 Townsend RR, Wimmer NJ, Chirinos JA, Parsa A, Weir M, Perumal K, Lash JP, Chen J, Steigerwalt SP, Flack J, Go AS, Rafey M, Rahman M, Sheridan A, Gadegbeku CA, Robinson NA, Joffe M. Aortic PWV in chronic kidney disease: a CRIC ancillary study. Am J Hypertens 2010; 23(3): 282–289.

228 Tainio J, Qvist E, Miettinen J, Hölttä T, Pakarinen M, Jahnukainen T, Jalanko H. Blood Pressure Profiles 5 to 10 Years After Transplant in Pediatric Solid Organ Recipients. J Clin Hypertens 2015; 17(2): 154–161.

229 Seeman T, Gilík J. Long-term control of ambulatory hypertension in children: Improving with time but still not achieving new blood pressure goals. Am J Hypertens 2013; 26(7): 939–945.

230 Hamdani G, Nehus EJ, Hanevold CD, Vansickle JS, Hooper DK, Blowey D, Warady BA, Mitsnefes MM. Ambulatory Blood Pressure Control in Children and Young Adults After Kidney Transplantation. 2018; 30(October 2017): 1039–1046.

231 Gülhan B, Topaloğlu R, Karabulut E, Özaltın F, Aki FT, Bilginer Y, Beşbaş N. Post-transplant hypertension in pediatric kidney transplant recipients. Pediatr Nephrol 2014; 29(6): 1075–1080.

232 Dégi A, Kerti A, Kis E, Csepreká l O, Tory K, Szabó AJ, Reusz GS. Cardiovascular risk assessment in children following kidney transplantation. Pediatr Transplant 2012; 16(6): 564–76.

233 Borchert-Mörlins B, Thurn D, Schmidt BMW, Büscher AK, Oh J, Kier T, Bauer E, Baig S, Kanzelmeyer N, Kemper MJ, Büscher R, Melk A. Factors associated with cardiovascular target organ damage in children after renal transplantation.

Pediatr Nephrol 2017; : 1–12.

234 Krishnasamy R, Hawley CM, Stanton T, Pascoe EM, Campbell KL, Rossi M, Petchey W, Tan KS, Beetham KS, Coombes JS, Leano R, Haluska BA, Isbel NM. Left ventricular global longitudinal strain is associated with cardiovascular risk factors and arterial stiffness in chronic kidney disease. BMC Nephrol 2015; 16(1): 1–9.

235 Civilibal M, Caliskan S, Oflaz H, Sever L, Candan C, Canpolat N, Kasapcopur O, Arisoy N. Left ventricular function by 'conventional' and 'tissue Doppler' echocardiography in paediatric dialysis patients. Nephrology 2009; 14(7): 636–642.

236 Mitsnefes MM, Kimball TR, Border WL, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR, Daniels SR. Impaired left ventricular diastolic function in children with chronic renal failure. Kidney Int 2004; 65(4): 1461–1466.

237 Demetgul H, Giray D, Delibas A, Hallioglu O. 2D-Speckle tracking echocardiography contributes to early identification of impaired left ventricular myocardial function in children with chronic kidney disease. Cardiol Young 2018; 28(12): 1404–1409.

238 Bianco CM, Farjo PD, Ghaffar YA, Sengupta PP. Myocardial Mechanics in Patients With Normal LVEF and Diastolic Dysfunction. JACC Cardiovasc Imaging 2020; 13(1): 258–271.

239 Biering-Sørensen T, Biering-Sørensen SR, Olsen FJ, Sengeløv M, Jørgensen PG, Mogelvang R, Shah AM, Jensen JS. Global Longitudinal Strain by Echocardiography Predicts Long-Term Risk of Cardiovascular Morbidity and Mortality in a Low-Risk General Population: The Copenhagen City Heart Study. Circ Cardiovasc Imaging 2017; 10(3): 1–11.

240 Ravera M, Rosa GM, Fontanive P, Bussalino E, Dorighi U, Picciotto D, Di Lullo L, Dini FL, Paoletti E. Impaired Left Ventricular Global Longitudinal Strain among Patients with Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease and Renal Transplant Recipients. CardioRenal Med 2019; 9(1): 61–68.

241 Fujikura K, Peltzer B, Tiwari N, Shim HG, Dinhofer AB, Shitole SG, Kizer JR, Garcia MJ. Reduced global longitudinal strain is associated with increased risk of cardiovascular events or death after kidney transplant. Int J Cardiol 2018; 272: 323–328.

242 Hensen LCR, Goossens K, Delgado V, Rotmans JI, Jukema JW, Bax JJ. Prognostic Implications of Left Ventricular Global Longitudinal Strain in Predialysis and Dialysis Patients. Am J Cardiol 2017; 120(3): 500–504.

243 Brady TM. The Role of Obesity in the Development of Left Ventricular Hypertrophy Among Children and Adolescents. Curr Hypertens Rep 2016; 18(1): 3.

244 Sorof JM, Cardwell G, Franco K, Portman RJ. Ambulatory Blood Pressure and Left Ventricular Mass Index in Hypertensive Children. Hypertension 2002; 39(4): 903–908.

245 Cheng S, Shah AM, Albisu JP, Desai AS, Hilkert RJ, Izzo J, Oparil S, Pitt B, Solomon SD. Reversibility of left ventricular mechanical dysfunction in patients with hypertensive heart disease. J Hypertens 2014; 32(12): 2479–2487.

246 Uziębło-Życzkowska B, Krzesiński P, Gielerak G, Skrobowski A. Speckle tracking echocardiography and tissue Doppler imaging reveal beneficial effect of pharmacotherapy in hypertensives with asymptomatic left ventricular dysfunction. J Am Soc Hypertens 2017; 11(6): 334–342.

247 Abdelmassih AF, Attia M, Ismail MM, Samir M. Insulin resistance linked to subtle myocardial dysfunction in normotensive Turner syndrome young patients without structural heart diseases. J Pediatr Endocrinol Metab 2018; 31(12): 1355–1361.

248 Labombarda F, Zangl E, Dugue AE, Bougle D, Pellissier A, Ribault V, Maragnes P, Milliez P, Saloux E. Alterations of left ventricular myocardial strain in obese children. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2013; 14(7): 668–676.

249 Cannavale G, Francone M, Galea N, Vullo F, Molisso A, Carbone I, Catalano C. Fatty Images of the Heart: Spectrum of Normal and Pathological Findings by Computed Tomography and Cardiac Magnetic Resonance Imaging. Biomed Res

Int 2018; 2018: 1–13.

250 Farrell G. Should we lower lipids in nonalcoholic fatty liver disease? Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2014; 12(1): 152–155.

251 Mittal SR. Diagnosis of coronary microvascular dysfunction - Present status. Indian Heart J. 2015; 67(6): 552–560.

252 Jategaonkar SR, Scholtz W, Butz T, Bogunovic N, Faber L, Horstkotte D. Two-dimensional strain and strain rate imaging of the right ventricle in adult patients before and after percutaneous closure of atrial septal defects. Eur J Echocardiogr 2009; 10(4): 499–502.

253 Seeman T, Šimková E, Kreisinger J, Vondrák K, Dušek J, Gilík J, Feber J, Dvořák P, Janda J. Control of hypertension in children after renal transplantation. Pediatr Transplant 2006; 10(3): 316–322.

254 Wen R wei, Chen X qiu, Zhu Y, Ke J ting, Du Y, Wang C, Lou T qi. Ambulatory blood pressure is better associated with target organ damage than clinic blood pressure in patients with primary glomerular disease. BMC Nephrol 2020; 21(1): 1–10.

255 Düzova A, Karabay Bayazit A, Canpolat N, Niemirska A, Kaplan Bulut I, Azukaitis K, Karagoz T, Oguz B, Erdem S, Anarat A, Ranchin B, Shroff R, Djukic M, Harambat J, Yilmaz A, Yildiz N, Ozcakar B, Büscher A, Lugani F, Wygoda S, Tschumi S, Zaloszyc A, Jankauskiene A, Laube G, Galiano M, Kirchner M, Querfeld U, Melk A, Schaefer F,Wühl E.Isolated nocturnal and isolated daytime hypertension associate with altered cardiovascular morphology and function in children with chronic kidney disease: Findings from the Cardiovascular Comorbidity in Children with Chronic Kidney Disease study. J Hypertens 2019; 37(11): 2247–2255.

256 McGlothan KR, Wyatt RJ, Ault BH, Hastings MC, Rogers T, DiSessa T, Jones DP. Predominance of nocturnal hypertension in pediatric renal allograft recipients. Pediatr Transplant 2006; 10(5): 558–564.

10. Saját publikációk jegyzéke

I. Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények:

1. Bárczi Adrienn ; Lakatos Bálint Károly* ; Szilágyi Mónika ; Kis Éva ; Csepreká Orsolya ; Fábián Alexandra ; Kovács Attila ; Szabó Attila J. ; Merkely Béla ; Salvi Paolo ; György S Reusz
   Subclinical cardiac dysfunction in pediatric kidney transplant recipients identified by speckle-tracking echocardiography
   PEDIATRIC NEPHROLOGY (2022)
   IF: 3,714 (2020) * *Megosztott elsőszerző*

2. Reusz György S. ; Bárczi Adrienn* ; Dégi, Arianna ; Cseprekál Orsolya ; Kis Éva ; Szabó Ádám ; Csóka Monika; Rudas Gábor ; Végh Anna ; Temmar Mohamed ; Paolo Salvi
   Distance measurement for pulse wave velocity estimation in pediatric age: Comparison with intra-arterial path length
   ATHEROSCLEROSIS 303 pp. 15-20. , 6 p. (2020)
   IF: 5,162 (2020) * *Megosztott elsőszerző*

3. Bárczi Adrienn ; Dégi Arianna Amália ; Kis Éva ; Reusz György
   A szív- és érrendszeri rizikó noninvazív vizsgálata krónikus vesebeteg gyermekeknél
   HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 23 : 5 pp. 219-225. , 7 p. (2019)
   IF: 0

II. Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent – eredeti közlemények:

4. Hodrea Judit ; Saeed Adar* ; Molnar Agnes ; Fintha Attila ; Barczi Adrienn ; Wagner Laszlo J. ; Szabo Attila J. ;Fekete Andrea ; Balogh Dora B.
   SGLT2 inhibitor dapagliflozin prevents atherosclerotic and cardiac complications in experimental type 1 diabetes
   PLOS ONE 17 : 2 Paper: e0263285 , 17 p. (2022)
   IF: 3,240 (2020)

5. Végh Anna ; Bárczi Adrienn* ; Csepreká l Orsolya ; Kis Éva ; Kelen Kata ; Török Szilárd ; Szabo J. Attila ; Reusz S György
   Follow-up of Blood pressure, Arterial Stiffness and GFR in Pediatric Kidney Transplant Recipients
   FRONTIERS IN MEDICINE 8 Paper: 800580 , 9 p. (2021)
   IF: 4,592 (2020) * *Megosztott elsőszerző*

6. Dégi Arianna Amália ; Bárczi Adrienn ; Szabó Dolóresz ; Kis Éva ; Reusz György S ; Dezsőfi Antal
   Cardiovascular Risk Assessment in Pediatric Liver Transplant Patients
   JOURNAL OF PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY AND NUTRITION 68 : 3 pp. 377-383. , 7 p. (2019)
   IF: 2,937

7. Lenart Lilla ; Balogh Dora B. ; Lenart Nikolett ; Barczi Adrienn ; Hosszu Adam ; Farkas Tamas ; Hodrea Judit ;Szabo Attila J. ; Szigeti Krisztian ; Denes Adam ; Andrea Fekete
   Novel therapeutic potential of angiotensin receptor 1 blockade in a rat model of diabetes-associated depression parallels altered BDNF signalling
   DIABETOLOGIA 62 : 8 pp. 1501-1513. , 13 p. (2019)
   IF: 7,518

11. Köszönetnyilvánítás

Szeretném megköszönni témavezetőmnek, Dr. Reusz György professzor úrnak az elmúlt évek közös munkáját, hogy szakmai tudásával, értékes tanácsaival és türelmével munkámat végig segítette.

Köszönettel tartozom Dr. Fekete Andreának, hogy először tudományos diákkörösként, majd PhD hallgatóként részt vehettem izgalmas projektjeiben és formálta szemléletem.

Köszönöm Dr. Csepreká Orsolyának és Dr. Kis Évának kutatómunkám során nyújtott szakmai segítséget.

Köszönöm Dr. Lakatos Bálintnak és Dr. Kovács Attilának az echokardiográfiás mérésekben nyújtott segítségüket.

Köszönöm Dr. Rudas Gábor és Dr. Szabó Ádám MRI mérések kivitelezésében és szervezésében nyújtott segítségüket.

Hálás vagyok a veseosztály dolgozóinak támogatásáért és az adatgyűjtésben nyújtott segítségükért.

Köszönöm a klinikán kezelt gyermekek és szüleik mérésekben történő részvételét és türelmét. Szintén hálás vagy a Budenz József Általános Iskola és Gimnázium vezetőségének, hogy segítettek a mérések szervezésében és gördülékeny lebonyolításában.

Köszönettel tartozom kollégáimnak és PhD társaimnak (Dr. Berta László, Dr. Dégi Arianna, Dr. Molnár Ágnes, Dr. Lénárt Lilla, Dr. Balogh Dóra, Dr. Hosszú Ádám, Szkibinszkij Edgár), hogy baráti légkörben végezhettem kutatómunkám.

Hálásan köszönöm szüleim és férjem türelmét és soha véget nem érő biztatásukat. Külön köszönet illeti testvéremet, Dr. Bárczi Enikőt, aki testvéri szeretete mellett szakmai tanácsokkal is segített.

Végül köszönöm kisfiamnak, hogy nyugodt körülményeket teremtve támogatott a disszertáció megírásában.