

**A KRÓNIKUS VESEBETEGSÉG KÖZVETETT ÉS KÖZVETLEN
GYERMEKKORI OKAI**

Akadémiai doktori értekezés



Dr. Bereczki Csaba

Szegedi Tudományegyetem Gyermekgyógyászati Klinika

2022

Tartalomjegyzék	2
Az értekezés rövid összefoglalója	4
Rövidítések	6
1. BEVEZETÉS	9
1.1. Barker és Brenner elméletei	10
1.2. A krónikus vesebetegséghez vezető gyakori, közvetett okok	12
1.2.1. Az obezitás, a hipertónia és a krónikus vesebetegség kapcsolata	12
1.2.2. Oxidatív stressz	15
1.2.2.1. Az oxidatív stressz – elhízás	18
1.2.2.2. Az oxidatív stressz – magasvérnyomás	18
1.2.3. Endotélium diszfunkció	20
1.2.4. Genetikai meghatározottság hipertóniában	22
1.3. A krónikus vesebetegséghez vezető ritka (genetikai) kórképek	24
Fenotípus - genotípus vizsgálatok	
1.3.1. <i>Alport syndroma</i> / IV. típusú kollagén <i>nephropathia</i>	26
1.3.2. CoQ10 hiány és szteroid rezisztens <i>nephrosis syndroma</i>	29
1.3.3. <i>Oligomeganephronia</i> és a PAX2 gén	30
1.3.4. Diacil-glicerol kináz e szerepe az atípusos <i>haemolyticus uraemias syndromában</i>	31
2. A KRÓNIKUS VESEBETEGSÉGHEZ VEZETŐ GYAKORI OKOK	
2.1. A gyermek- és serdülőkorú elhízás és a hipertónia epidemiológiai kapcsolata	
Populáció alapú vizsgálatok	32
2.1.1. A túlsúly és elhízás előfordulási gyakorisága magyar gyermek- és serdülőkorú populációban	
2.1.2. A magasvérnyomás-betegség prevalenciája túlsúlyos és elhízott magyar gyermek- és serdülőkorú populációban	
2.1.3. Fit-Teszt vizsgálat	

2.2. Az obezitás és a hipertónia hatása a fiatal érrendszerre	
„in vivo” vizsgálatok	48
2.2.1. Artériás funkció paraméterei – Arteriográf	
2.2.2. A mikrocirkuláció vizsgálata - Lézer Doppler áramlásmérés	
2.3. A gyermek- és serdülőkori hipertónia patogeneze	61
2.3.1. Oxidatív stressz és a hipertónia kapcsolata serdülőkorban	
2.3.2. Eltérő patomechanizmus a serdülőkori esszenciális és obezitás indukálta hipertóniában	
2.3.3. Genetikai meghatározottság serdülőkori esszenciális és obezitás indukálta hipertóniában	
3. A KRÓNIKUS VESEBETEGSÉGHEZ VEZETŐ RITKA KÓRKÉPEK	87
3.1. <i>Alport syndroma</i> /VBMN - COL4A3, COL4A4, COL4A5 gének	93
3.2. <i>Diffúz mesangialis sclerosis</i> - PDSS2 gén	98
3.3. <i>Oligomeganephronia</i> - PAX2 gén	102
3.4. <i>Atípusos haemolyticus uraemias syndroma</i> – DGKE gén	105
4. AZ ÉRTEKEZÉS FŐBB MEGÁLLAPÍTÁSAI	108
„In extenso” közlemények összefoglalása	110
Köszönetnyilvánítás	114
Appendix	115
Irodalomjegyzék	117

Az értekezés rövid összefoglalója

A krónikus vesebetegség világszerte növekvő egészségügyi probléma. Prevalenciája jelenleg 13.4%, ez az érték folyamatosan emelkedik, aminek következtében több mint 5 millió ember vár veseátültetésre. Az értekezésemben vizsgálom a gyakori betegségek (gyermekkori hipertónia, elhízás) közvetett és a ritka genetikai eredetű állapotok direkt hatásait a krónikus vesebetegség kialakulására és progressziójára a Szegedi Tudományegyetem Gyermekgyógyászati Klinikán 2003 és 2022 között végzett és publikált vizsgálataim alapján. Nagyszámú gyermek és serdülő magyarországi reprezentatív mintájában meghatároztuk a túlsúly előfordulási gyakoriságát, nemek és életkor szerinti eloszlását, valamint kapcsolatát a magasvérnyomás betegséggel. Egy alacsony költségvetésű, teljes populációs szűrővizsgálat (Fit-Teszt) segítségével elsőként hoztunk létre életkor és nemek szerinti nagy adatbázist a normál testtömegű tanulók iskolai futásteszt során bekövetkező hemodinamikai változásairól. Nagy esetszámú kohorszban vizsgáltuk a túlsúly és az elhízás hatását az artériás funkció paramétereire. Megállapítottuk, hogy a túlsúly és az elhízás gyermek- és serdülőkorban nem jár fokozott aortamerevséggel. Vizsgálataink szerint az endotél-dependens mikrovaskuláris reaktivitás nem mutat szignifikáns csökkenést normál testsúlyú, túlsúlyos és obez hipertóniás serdülőkben. Az endotél-független vazodilatáció szignifikánsan kisebb a sovány és az elhízott csoportokban a kontrollokhoz képest, ellentétben a túlsúlyos betegeknel tapasztaltakkal. A mikrovaskuláris reaktivitás nem korrelál az oxidatív markerek szintjével. Az endoteliális diszfunkció szerepet játszhat a serdülőkori esszenciális hipertónia kialakulásában, elsősorban normál testsúlyú betegekben, de jelenléte kimutatható obezitásban és obezitáshoz társuló esszenciális hipertóniában is. Juvenilis esszenciális hipertóniában fokozott oxidatív stressz állapot igazolható a testsúlytól függetlenül. Az obezitás önmagában (hipertónia nélkül) fokozott oxidatív stressz állapottal jár. Az endoteliális diszfunkció a hipertóniás betegek minden típusában jelen van, de a vazoaktív mediátorok és az enzimaktivitások szintje eltérő. Az ACE gátló terápia különböző módon befolyásolta a mediátorok és az enzimaktivitások szintjét, összhangban a serdülők esszenciális és elhízással összefüggő magas vérnyomásának különböző patomechanizmusával. Az esszenciális hipertóniában szenvedő betegeknel a nitrogén-oxid biológiai elérhetősége és az angiotenzin konvertáló enzim aktivitás, míg elhízással összefüggő hipertóniában a magas leptin, a NO szint, az ET-1 koncentráció és az xantin-oxidáz aktivitás lehet fontos kóroki tényező. Vizsgálatunk alapján a renin-angiotenzin rendszer és eNOS génpolimorfizmusainak nincs jelentős szerepe a serdülőkori esszenciális hipertónia kialakulásában. A RAAS bizonyos génpolimorfizmusai befolyásolhatják a végstádiumú veseelégtelenség kialakulását gyermekkori krónikus vesebetegségekben. A mutációk következtében közvetlenül

krónikus vesebetegséghez vezető állapotok közül genetikai vizsgálatokkal megállapítottuk, hogy az Endothelin-1 gén G+5665T (Lys198Asn) polimorfizmusa szerepet játszik a serdülőkori magasvérnyomás kialakulásában, Alport syndromában szenvedő betegek mindegyikében megtaláltuk a tünetekért felelős populáció specifikus mutációkat. Két új PDSS2 mutációt írtunk le podocita mitochondriopathiában, annak szövettani jellemzőivel együtt. Elsőként közöltük a PAX2 gén páros és oktapeptid doménjében levő nonszensz mutáció klinikopatológiai következményeit normál méretű vesében. Az első nemzetközi kohorsz tagjaként leírtuk a DGKE gén és az atípusos haemolyticus uraemias syndroma kapcsolatának fenotípus-genotípus vonatkozásait. Az értekezés 20 közlemény (közöttük hét Q1/D1 minősítésű) megállapításait tartalmazza, melyek együttes idézettsége: 217 (független: 203).

Rövidítések

ABPM: Ambulatory Blood Pressure Monitoring /ambuláns vérnyomás monitorozás

ACE: angiotenzin-konvertáló enzim

ACEI: angiotenzin-konvertáló enzim inhibitor

ACH: acetilkolin

ADMA: aszimmetrikus dimetilarginin

AFH: acetilfenil-hidrazin

AFP: artériás funkció paraméterei AGT: angiotenzinogén gén

aHUS: atípusos haemolyticus uraemias syndrome

Aix: augmentációs index

Aix_{ao}: aorta augmentációs index

AngII: angiotenzin II

AS: *Alport syndroma*

AT1R: angiotenzin II 1 típusú receptor

BH₄: tetrahidrobiopterin

BMI: Body Mass Index/ testtömeg index

CAKUT: Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract / a vese és a húgyutak veleszületett fejlődési rendellenességei

CAT: kataláz

CKD: Chronic Kidney Disease / krónikus vesebetegség

CoQ10: Coenzim Q10

COX: ciklo-oxigenáz

DAG: diacilglicerol

DBP: diasztolés vérnyomás

DGKE: diacilglicerol kináz ε

DMS: *diffúz mesangialis sclerosis*

DRT: distance runnig test / futásteszt

eNOS: endoteliális nitrogén-oxid szintáz

ESRD: End Stage Renal Disease / végstádiumú vesebetegség

ET-1: endotelin-1

EVA: Early Vascular Ageing / korai vaszkuláris öregedés

FBH: *familialis benignus haematuria*

FOAD: Fetal Origins of Adult Disease / magzati eredetű felnőttkori betegség

FSGS: *focalis segmentalis glomeruloscelosis*

GBM: glomeruláris bazális membrán GDL:

Genetikai Diagnosztikai Labor

GPx: glutation-peroxidáz

GSH: redukált glutation

GSSG: oxidált glutation

HR: Heart Rate / szívfrekvencia

KPTV: kardiopulmonális terheléses vizsgálatok

LDF: Laser Doppler Flowmetry / lézer Doppler áramlásmérés

LH: lean hypertensive / sovány hipertóniás

LPO: lipid peroxidáció

NADP: nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát

NGS: Next-Generation Sequencing / Újgenerációs szekvenálás

NaNP: nátrium-nitroprusszid

NO: nitrogén-oxid

NO_x: nitrogén-oxid végtermék (nitrit + nitrát)

MAS: maximális aerob sebesség

MDA: malondialdehid

NOS: nitrogén-oxid szintáz

O: obese / kövér

O₂[•]: szuperoxid

OH: obese hypertensive / kövér hipertóniás

OMN: *Oligomeganephronia*

OR: Odds ratio

OW: owerweight / túlsúlyos

OWH: owerweight hypertensive / túlsúlyos hipertóniás

P: pulzus

PAX2: Paired Box gén 2

PON1: paraoxonáz 1

PORH: poszt-okkluzív reaktív hiperémia

PP: pulzusnyomás

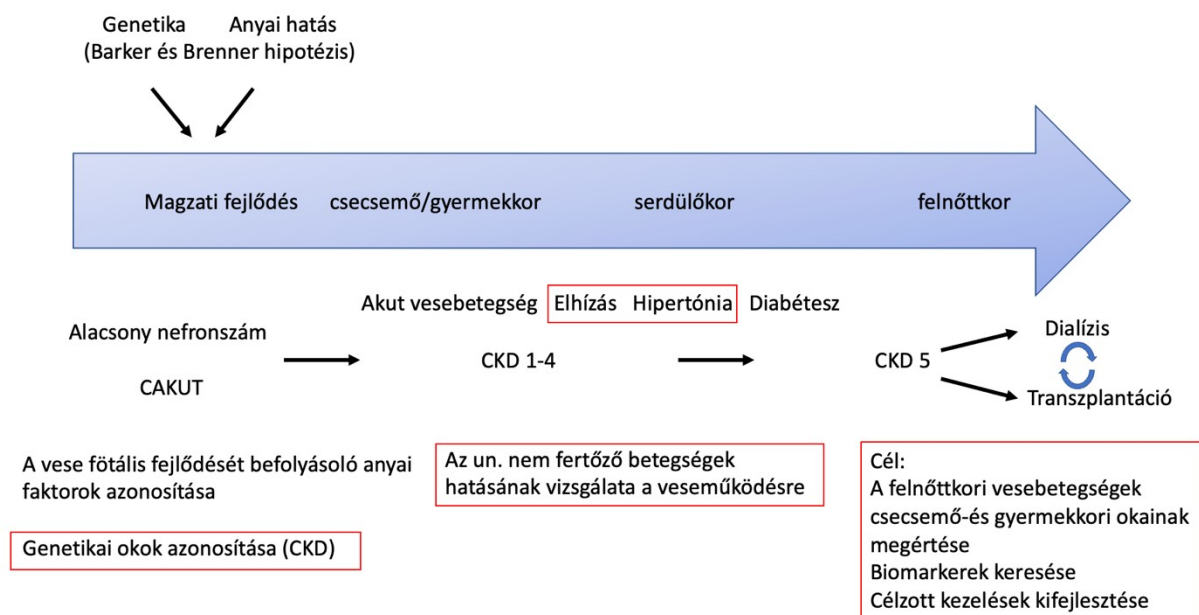
PDSS2: dekaprenil-difoszfát szintáz szubunit 2

PKC: protein kináz C

PWV: pulzushullám terjedési sebesség
PWV_{ao}: aorta pulzushullám terjedési sebesség
RAAS: renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer
RFLP: restrikciós fragmentum hossz polimorfizmus
ROS: reaktív oxigén gyök
ROI: reaktív oxigén intermedier
SBP: szisztolés vérnyomás
SBP_{ao}: centrális vérnyomás
SNS: szimpatikus idegrendszer
SOD: szuperoxid-dizmutáz
SRNS: *steroid resistens nephrosis syndroma*
STR: short tandem repeat
TPR: teljes perifériás rezisztencia
TxA₂: tromboxán A₂
XO: xantin-oxidáz
VBMN: vékony bazális membrán nefropátia
VURR: *vesico-urethero-renal reflux*

1. BEVEZETÉS

A krónikus vesebetegség (CKD) és a végstádiumú vesebetegség (ESRD) világszerte növekvő egészségügyi probléma. Jelenleg becsült prevalenciája 13.4% (11.7-15.1%), ami folyamatosan emelkedik és ennek következtében több mint 5 millió ember vár veseátültetésre napjainkban.⁽¹⁾ Az ebből a szempontból fokozott kockázatnak kitettek korai azonosítása és időben elkezdett terápiája csökkentheti a krónikus vesebetegség előfordulását és a kapcsolódó szövődmények kialakulását felnőttkorban.⁽²⁾ Az ismert tény, hogy az újszülött/gyermek vese működése nem teljesen azonos a felnőttével. Bár a gyermekkori vesebetegségekkel kapcsolatos ismereteink rohamosan gyarapodtak az elmúlt évtizedekben, ennek ellenére további kutatások (epidemiológiai, kórélettani és genetikai) szükségesek ezen állapotok későbbi/felnőttkori hatásaira vonatkozóan. Ezek közé tartozik - a mögöttes genetikai és anyai környezeti hatások mellett- az egyre gyakoribb civilizációs betegségek (elhízás, magasvérnyomás, diabétesz) veseműködésre gyakorolt hatásának jobb megértése.



1. ábra A krónikus vesebetegség kialakulásának idővonala a fogantatástól felnőttkorig.⁽³⁾ CAKUT: Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract/a vese és a húgyutak veleszületett fejlődési rendellenességei, CKD: Chronic Kidney Disease/krónikus vesebetegség. Piros keretben az értekezés alapját képező kutatási témák láthatóak.

Az **1. ábra** a krónikus vesebetegség kialakulásának idővonalát mutatja (genetikai, klinikai és életmódbeli hatásokat feltüntetve) a kóros magzati fejlődéstől kezdve a gyermekkori vesekárosodáson keresztül a felnőttkori veseelégtelenségig. Az ábra alsó részén láthatóak azok a kiemelt kutatási célok, amelyek szükségesek a hosszútávú eredmények javításához a különböző életkori csoportokban.⁽³⁾

1.1. Barker és Brenner elméletei

A magzat növekedése és a felnőttkorban kialakuló krónikus betegségek közötti kapcsolat - magzati eredetű felnőttkori betegségek (Fetal Origins of Adult Disease - FOAD)

A korai (gyermekkori) kezdetű hipertónia egyike azoknak a jelentős egészségügyi problémáknak, melyek fontossága az elmúlt évtizedekben került felismerésre, mind a fejlődő, mind a fejlett világban.

A kora gyermekkorban megjelenő magasvérnyomás kialakulására különböző elméletek láttak napvilágot. Közülük az egyik legérdekesebb az alacsony születési súly és a magas vérnyomás összefüggésének felvetése, melyet napjainkban Barker hipotézisként ismerünk. David J. Barker brit epidemiológus 1986-ban a The Lancet-ban vetette fel először ⁽⁴⁾, majd 1992-ben publikálta a róla elnevezett hipotézist, amelyben kifejtette, hogy a méhben a nem megfelelő táplálás olyan anyagcsere tulajdonságokra "programozza" a magzatot, amelyek a jövőbeni – felnőttkori betegségek alapját képezhetik.⁽⁵⁾

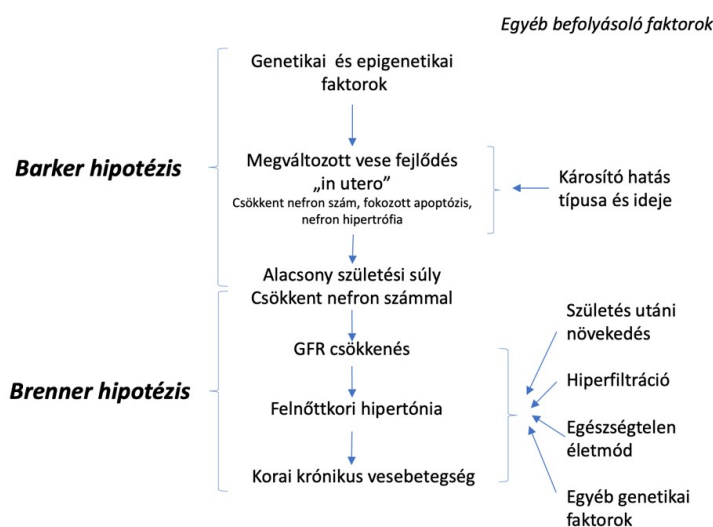
Megfigyelései és az összegyűjtött epidemiológiai adatok alapján feltételezett egy betegségcsoportot, melyet magzati eredetű felnőttkori betegségeknek (Fetal Origins of Adult Disease - FOAD) vagy Thrifty (takarékos) fenotípusnak nevezett el.

Ezzel közel egyidőben Brenner (1988) publikálta teóriáját ⁽⁷⁾ az alacsony nefron számra, és ennek későbbi életkorokban a vérnyomásra és a veseműködésre kifejtett hatására vonatkozóan. Azt feltételezte, hogy az alacsony születési súlyú csecsemők csökkent nefron számmal rendelkeznek, ami a nátrium-homeosztázis zavarát okozza. Fokozódik a vesékre háruló munka, ami később kóros strukturális eltérésekhez vezet, elsősorban akkor, ha a testtömeg gyorsan és kóros mértékben növekszik. Az elmélet szerint, ha csecsemőkorban a nefron szám már lényegesen kevesebb mint a normális, akkor a kedvezőtlen körülmények között a maradék nefronok a filtráló felület növelésével (glomeruláris hipertrófia) kompenzálják a hiányzó glomeruláris funkciót. Rövid távon a glomeruláris hipertrófia normális kompenzáló mechanizmus, ha azonban a kiváltó okok krónikusan fennállnak, akkor az artériás és a glomeruláris kapilláris nyomás fokozódik, a

glomeruláris hiperfiltráció révén glomeruláris hegesedés alakul ki, ami tovább csökkenti a működő nefron számot. A megnövekedett nátrium- és folyadékviszatarlás miatt nő az extracelluláris folyadék mennyisége a szervezetben, ami magasvérnyomás kialakulását okozza. Az elhízás, a hipertónia, a diabétesz és a normális öregedési folyamat is tovább csökkenti a nefronszámot.

Barker és Brenner vizsgálatai alapján, ez a folyamat az oka a korán kialakuló hipertóniának az alacsony születési súlyú/koraszülött gyermekek között. Véleményük szerint a születési súly fordítottan arányos a felnőttkori hipertónia kialakulásának valószínűségével. Ezen elméletek alapján már korai életkorban fontos a megfelelő táplálkozás bevezetése, amely képes a normál növekedési ütemet tartva megvédeni a gyermeket az elhízástól és a korai káros vérnyomásemelkedés kialakulásától. (2. ábra)

Az élet első két évtizedében a krónikus vesebetegség kialakulásáért 45%-ban a vesék és a húgyutak veleszületett rendellenességei (CAKUT), 15%-ban a szteroid rezisztens *nephrosis syndroma* és 5%-ban a vese tisztás betegségei (ciliopátiák) felelősek, ezeket **direkt** hatásoknak tartjuk. Számos egyéb, **indirekt** hatás is befolyásolja a gyermekkori vesebetegségek kialakulását és annak progresszióját. A genetikai tényezők mellett epigenetikai és környezeti faktorok is felelősek a fejlődési rendellenességek kialakulásáért, a méhen belüli növekedési zavarért és a koraszülésért. Mind a CAKUT, mind a koraszülöttséghez társuló rövidebb vesefejlődési idő csökkenti a működő nefronok számát. Ez hajlamosíthatja a gyermeket a későbbi krónikus vesebetegségekre, aminek progresszióját nagyban befolyásolja az elszenvedett akut vese károsodások száma, a magas vérnyomás, az elhízás vagy a cukorbetegség.⁽³⁾



2. ábra Barker és Brenner hipotézisének összekapcsolása.⁽⁶⁾

Akadémiai doktori értekezésemben vizsgálom a gyakori (gyermekkori hipertónia, elhízás) közvetett és a ritka (genetikai eredetű) betegségek direkt hatásását a későbbi krónikus vesebetegség kialakulására és progressziójára a Szegedi Tudományegyetem

Gyermekgyógyászati Klinikán 1995 és 2022 között végzett és publikált vizsgálataim alapján.

A dolgozat két fő fejezetre tagolódik a vizsgált betegségek előfordulási gyakorisága alapján:

- A KRÓNIKUS VESEBETEGSÉGHEZ VEZETŐ GYAKORI OKOK

A gyermek- és serdülőkori obezitás és hipertónia hatása az érrendszerre.

- A KRÓNIKUS VESEBETEGSÉGHEZ VEZETŐ RITKA KÓRKÉPEK

A gyermeknefrológia a genetikai diagnosztikus vizsgálatok fejlődésének tükrében.

1.2. A KRÓNIKUS VESEBETEGSÉGHEZ VEZETŐ GYAKORI KÖZVETETT OKOK

A gyermek- és serdülőkori obezitás és hipertónia hatása az érrendszerre.

Tested' fogyaszd, növeljed szellemed',

A dőzsölést hagyd el: a sír, tudod,

*Háromszor oly nagyon ásít terád, Mint
másra.*

W. Shakespeare: IV. HENRIK KIRÁLY (1591-92)

Ebben az alfejezetben a gyermekkori obezitás, a magasvérnyomás és a krónikus veseelégtelenség patofiziológiai alapjainak a tárgyalására térek át, munkacsoportunk 2003 és 2015 között közölt publikációi alapján. A 2002-ben megvédett PhD értekezésem is ezt a témát vizsgálta.

1.2.1. Az obezitás, a hipertónia és a krónikus vesebetegség kapcsolata

Becslések szerint kardiovaszkuláris betegségekben 17,9 millió ember hal meg évente a Földön, ezzel világszerte, így Magyarországon is ez a vezető halálok felnőttkorban. A 18 éves kor alatt diagnosztizált hipertónia előfordulási gyakorisága az elmúlt 30 évben szignifikánsan emelkedett

(prevalencia 2-4%)⁽¹⁾, ami több szempontból is aggodalomra adhat okot. A gyermekkori elhízás az Egészségügyi Világszervezet (WHO) definíciója szerint a zsírszövet kóros vagy kifejezett felszaporodása, mely fokozott rizikót jelent az egészségre. Az elhízás a 21. század epidémiája, a túlsúlyos és elhízott gyermekek száma drámai ütemben emelkedik világszerte. A WHO 2016-os adatsora szerint a túlsúly prevalenciája az 5-19 éves fiatalok között az 1975-ben meghatározott 4%-ról 2016-ra 18%-ra, míg az obezitás az 1975-ös 1% értékről, lányoknál 6, fiúknál 8%-ra nőtt.⁽¹¹⁾ Az elhízott gyermekek fokozottan hajlamosak korai érlelmeszesedésre, magasvérnyomás betegsége, cukorbetegsége, inzulin rezisztenciára, metabolikus szindrómára és zsírsanyagcsere zavarra.⁽⁹⁾ A túlsúly és az elhízás nem csak felnőttkorban, de már gyermekkorban is az egyik legfőbb rizikófaktora a hipertóniának. A 18 éves kor alatt diagnosztizált hipertónia előfordulási gyakorisága az elmúlt 30 évben szignifikánsan emelkedett, prevalenciája napjainkban 2-4% között van.⁽¹³⁾ A legfrissebb kutatások szerint annak az esélye, hogy a magasvérnyomás kialakuljon túlsúlyos gyerekekben 1,5-szerese a normál testsúlyúakhoz képest, míg az elhízottaknál ez az esélyhányados akár 5,7szeres is lehet. ⁽¹⁰⁾ Ezen adatok alapján megállapítható, hogy minél gyakoribb a túlsúly és az elhízás a gyermekek és a serdülők körében, annál több gyermeknél mérhetünk magas vérnyomás értékeket.

A magasvérnyomás, különösen ha az túlsúllyal vagy elhízással társul, lényegesen befolyásolja - már ebben a korai életkorban is - az életminőséget, és alapját képezi számos felnőttkori betegség kialakulásának. A növekvő számú epidemiológiai vizsgálatból levont következtetések eredményeként az Amerikai Gyermekgyógyász Akadémia (AAP) 1977-ben publikálta az első gyermekkori magasvérnyomás irányelvet, a „Task Force on Blood Pressure Control in Children”-t ⁽⁸⁾, melynek azóta már több revíziója is megjelent. Ez volt az első korrekt módon átgondolt irányelv, ami könnyebbé tette a gyermekkori hipertónia diagnózisát, kezelését és lendületet adott a téma tudományos kutatásának is. Ismertté váltak az életkornak, nemnek, testmagasságnak megfelelő normál vérnyomás értékek. Az 1980-as évek végére megdőlt az a korábbi alaptétel, miszerint a gyermekkorban diagnosztizált magas vérnyomás túlnyomó többségében másodlagos - vese, szív, endokrin vagy neurológiai - eredetű.

A téma fontosságát jelzi, hogy a „Task Force on Blood Pressure Control in Children” utolsó felülvizsgálata 2017-ben történt meg, ami már a gyermekkori magasvérnyomás szűrésével, megelőzésével kapcsolatban fogalmaz javaslatokat, ajánlásokat. ⁽⁹⁾

A gyermekkori vesebetegségek gyakran járnak együtt emelkedett vérnyomással, ezért tradicionálisan a gyermeknefrológusok diagnosztizálták, kezelték, és nem utolsósorban kutatták a gyermek- és serdülőkori magasvérnyomás kórlelettanát és klinikai gyakorlatát. A hazai gyermekgyógyászati ellátásban is láthatóvá vált már a millennium idején, hogy az emelkedett

vérnyomással diagnosztizált betegek többségében már nem mutatható ki vese, kardiológiai vagy endokrin ok. A magas vérnyomással élő gyermekek többsége jelentős túlsúllyal, nem ritkán extrém elhízással küzd.

Annak ellenére, hogy az olyan nyilvánvaló kardiovaszkuláris betegségek, mint a stroke vagy a *myocardialis infarctus* felnőttkori megjelenésűek, kialakulásuk az élet korai szakaszában kezdődik. Ezért a kardiovaszkuláris betegségek rizikótényezőinek korai felismerése, még a patológiai folyamat megindulása előtt, a prevenció alappillére.

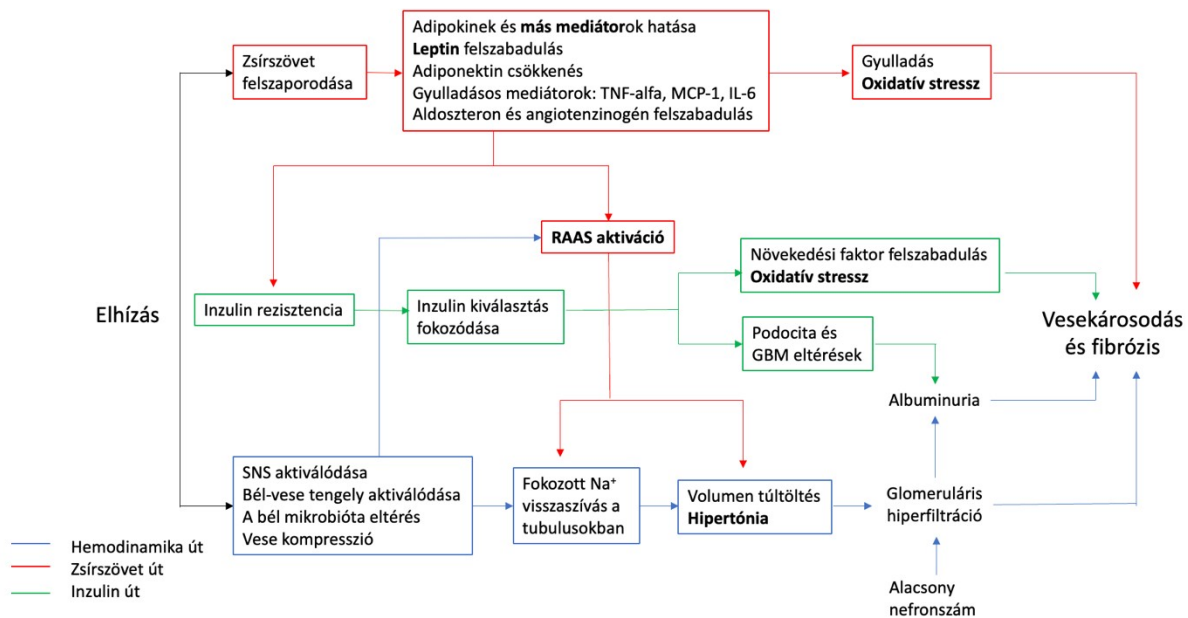
Az *atherosclerosis*, az artériák endotéliumának működészavara, ami már feltehetően kora gyermekkorban elkezdődhet. A folyamatot lényegesen felgyorsítja az ebben az életkorban meglévő túlsúly és elhízás. A kora gyermekkorban elkezdődő elhízás „időzített bomba” a felnőttkori kardiovaszkuláris betegségek és a következményes krónikus vesebetegség szempontjából.

Az endotélium egyik elsődleges feladata az erek átmérőjének szoros kontrollja, ezért ez a vérnyomás szabályozásának egyik központi eleme. Komplex módon az endotélium egyes vasoaktív anyagokat saját maga termeli, másokkal csak kapcsolatba lép. Az elmúlt több mint két évtized ezzel a témával foglalkozó gyermekgyógyászati irodalma leírta a kapcsolatot számos gyermekkorban kezdődő ún. nem fertőző betegség (hipertónia, diabetes mellitus akut és krónikus vesebetegség) és az endotélium működészavara között. Ez a működészavar egy „szisztémás betegség”, mely először a kis ún. rezisztencia ereket és a mikrovaszkuláris endotéliumot érinti, amit később már a nagyobb erek működészavara is kísér. A magasvérnyomás betegség kialakulásáért számos direkt és indirekt kórélettani tényező tehető felelőssé.

Az elhízás okozta hipertóniát (OH) gyakran a magas vérnyomás speciális formájának tekintik, és ezért a gyermekgyógyászati hipertónia irányelv is elkülönítve tárgyalja azt. Az ismert tény, hogy a magas vérnyomás és az elhízással járó egyéb kardiovaszkuláris és metabolikus szövődmények és a hasi zsírszövet felszaporodása között szoros kapcsolat van. Az elhízáshoz társuló hipertónia összetett és többtényezős kórállapot. Számos patofiziológiai folyamat már tisztázott, amelyek során az elhízás magas vérnyomást okoz, azonban a betegség kezdete és gyermekkori gyökerei még nem teljesen ismertek.

A vese egyrészt az egyik kulcsszereplő az OH kialakulásában, másrészt célszerve a hipertóniának és a kóros elhízásnak. OH-ban a megnövekedett tubuláris nátrium reabszorpció és a csökkent „nyomás natriurézis” kulcsszerepet játszik a magas vérnyomás kialakulásában. A szimpatikus idegrendszer aktiválódásáért részben a zsírséjtekből származó leptin megnövekedett szintje és a hipotalamusz leptin – pro-opiomelanokortin - melanokortin 4 receptor jelátviteli rendszer aktiválódása a felelős. E mellett a gyulladáscitokinek, a zsírséjtekből felszabaduló szabad

zsírsavak és az angiotenzin II (AngII) is felelőssé tehető a szimpatikus idegrendszer fokozott aktivitásáért. Ezen kívül a hiperinzulinémia és/vagy az inzulinrezisztencia, a diszlipidémia, a károsodott endotélium működése, és egyéb genetikai illetve életmódbeli tényezők szintén szerepet játszanak a kialakulásában. ^(14,15,16,17,18,19) **(3. ábra)**



3. ábra Az elhízás és a krónikus vesebetegség. Az obezitáshoz köthető vesekárosodás kialakulásában három patogenetikai út játszik szerepet (hemodinamika, zsírszövet, inzulin), melyeket különböző színekkel jelöltünk. TNF- α , tumor nekrozis faktor α ; MCP-1, monocita kemoattraktáns protein 1; IL-6, interleukin 6; RAAS, renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer GBM, glomeruláris bazális membrán; SNS, szimpatikus idegrendszer. ⁽¹⁴⁾

1.2.2. Oxidatív stressz

A szegedi Gyermekklinikán hagyománya van az oxidatív stressz vizsgálatának. A klinika kutató laboratóriuma Boda Domokos Professzor, Németh Ilona és Karg Eszter irányításával már az 1980-as évek elejétől kiterjedten vizsgálata az oxidatív stressz szerepét, elsősorban neonatológiai kórképekben. ^(20,21,22)

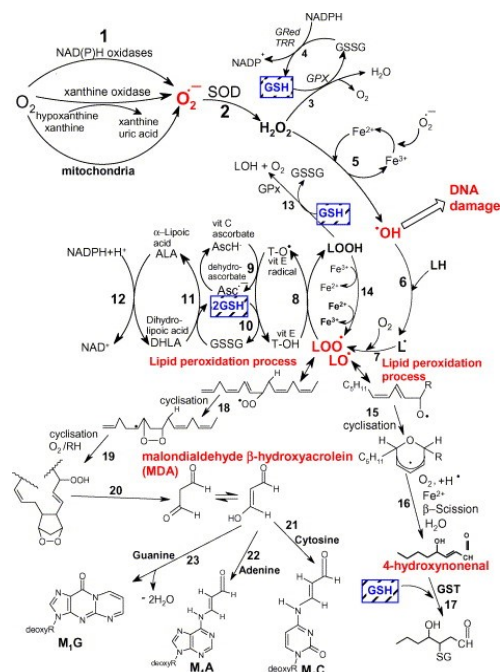
Az aerob sejtek normális anyagcseréje során számos reaktív molekula képződik. A reaktív oxigén gyökök/intermedierek (ROS/ROI) termelődése elsősorban a mitokondriumokban zajló oxidatív foszforilációhoz és a normális celluláris aerob metabolizmushoz kötött. Szabad gyököket termelnek a mitokondriális elektrontranszport-lánc enzimei: a xantin-oxidáz (XO), a NADPH-

oxidáz, a citokróm p450, továbbá a nitrogén-monoxid-szintáz (NOS), a ciklooxygenáz izoenzimek (COX) és a lipoxigenázok. A reaktív oxigén gyökök (ROS) a szuperoxid (O_2^*), a hidrogén peroxid (H_2O_2), a hidroxilgyök (OH^*), valamint a reaktív nitrogén gyökök/intermedierek (RNS/RNI), ilyen pl. a peroxinitrit. Ezenkívül a szabad gyökök külső forrásokból, például környezeti toxinokból és cigarettafüstből is származhatnak. A szabad gyökök a szervezetben részt vesznek számos fiziológias folyamatban, mint a kórokozók elleni nem specifikus védelemben vagy a jelátvitelben. A ROS termelésének normális üteme elengedhetetlen a különböző egyéb fiziológiai folyamatokhoz is, mint például a gén expresszió, a sejtnövekedés és az apoptózis szabályozása, a magzati fejlődés vagy a veleszületett immunitás. Ebből egyértelműen következik, hogy a gyökök nem csak károsak lehetnek, sőt ellenkezőleg, bizonyos folyamatokhoz nélkülözhetetlenek. A szervezet ezért nem a ROS teljes eliminálására törekszik, hanem a megfelelő pro- és antioxidáns egyensúly fenntartására. Fontos megjegyezni, hogy míg a ROS túlzott termelése sérülést és működészavart okoz, addig normál körülmények között a ROS-t és a vele reakcióba lépő molekulák végtermékeit a természetes antioxidáns rendszer ártalmatlan molekulákká alakítja át. Az antioxidáns védelmi rendszer rendkívül összetett biokémiai rendszer, amely számos enzimből - szuperoxid-dizmutáz (SOD), kataláz (CAT), glutation-peroxidáz (GP_x) - és egyéb „scavenger” molekulából - aszkorbinsav (C-vitamin), alfa-tokoferol (E-vitamin), glutation, flavonoidok, urát – áll. Az oxidatív stresszt a ROS termelődése és a szervezet antioxidáns védelmi képessége közötti megbomlott egyensúly jellemzi. Amely eredhet a megnövekedett ROS termelődésből, vagy a károsodott antioxidáns védekezőrendszerből, illetve a kettő kombinációjából. A ROS képes károsítani a szervezetben található molekulák minden típusát, beleértve a nukleinsavakat, fehérjéket és a lipideket is. A ROS fehérjéket károsító hatása szerkezeti változásokhoz és az adott esetben például az enzimaktivitás elvesztéséhez vezethet. A szervezetben képződő szabad gyökök a lipid peroxidációnak (LPO) nevezett folyamatot képesek létrehozni. A lipidek peroxidációja a szervezetben lassú folyamat, mert az oxigén alapállapotban gyenge oxidálószer. Ha azonban a lipidet (RH) szabad gyök-képződést elősegítő anyag, vagy sugárzás segítségével hidrogén elvonással lipid szabad gyök (R^*) állapotba hozzuk, könnyebben képes reakcióba lépni a molekuláris oxigénnel. **(4. ábra)**

A membránhoz kapcsolódó zsírsavak és a koleszterin peroxidációja megváltoztathatja a sejtmembrán folyékonyságát és permeabilitását, ami a membrán károsodásához vezet. A LPO a low density lipoproteint (LDL) proaterogén és proinflammatorikus formákká alakíthatja át. A LPO kóros metabolitok széles skáláját hozza létre, ilyen a malondialdehid (MDA) és az F2izoprostanok, melyet az oxidatív stressz *in vivo* kimutatására használnak. Az oxidatív stressz szerepet játszik a gyulladásban, felgyorsítja az öregedést, és hozzájárul számos krónikus és

degeneratív állapothoz (onkológiai betegség, diabetes mellitus, autoimmun állapotok, gyulladásoos betegségek, *rheumatoid arthritis*, légzőszervi és vesebetegségek, *atherosclerosis*, szív- és érrendszeri és neurodegeneratív betegségek).^(23,24,25)

A paraoxonáz (PON1) enzim egy HDL-hez kötődő, kalcium dependens észteráz, amely a szervezetben elsődlegesen a lipidperoxidok hidrolízise által gátolja az LDL oxidációját, ezáltal lassítja az érlemezésedés folyamatát, a makrofágok migrációját és aktivációját az artériák falában, vagyis az ún. habos sejtek képződését. Az alacsony PON1 aktivitás fokozott oxidatív stresszel társul, és ezzel együtt a kardiovaszkuláris morbiditás is megnövekszik. A PON1 elsősorban a májban szintetizálódik, szintje és aktivitása nagymértékben eltér a különböző etnikai csoportokban. A különböző PON1 izoformák különböző expressziós profillal rendelkeznek. A PON1 gén számos polimorfizmust tartalmaz a kódoló és a szabályozó régióban. A HDL és LDL oxidatív károsodását a PON1 genetikai polimorfizmusai is befolyásolják: a Q192R polimorfizmus esetén arginin (Rm) van a molekula 192-es helyén a glutamin (Q192) helyett. RR genotípus esetén várható az antioxidáns védőképesség csökkenése. A L54M polimorfizmus esetén a molekula 54-es pozíciójában leucin (L) van a metionin (M) helyett. Az LL genotípus ugyancsak csökkent antioxidáns védekezőképességet okoz. A mutációk a gén promóter régiójában kisebb mértékben befolyásolják a PON1 enzim koncentrációját és aktivitását.⁽²⁶⁾



4. ábra A szabad oxigén gyök képződése, a lipid peroxidáció folyamata, valamint az antioxidánsok (enzimatikus és nem enzimikus) szerepe az oxidatív stressz kezelésében.⁽²³⁾

1.2.2.1. Oxidatív stressz - elhízás

Számos tanulmány igazolta, hogy az elhízás önmagában fokozott oxidatív stresszel jár és összefüggés figyelhető meg a növekvő BMI és a növekvő szisztémás ROS termelés között.⁽²⁷⁾

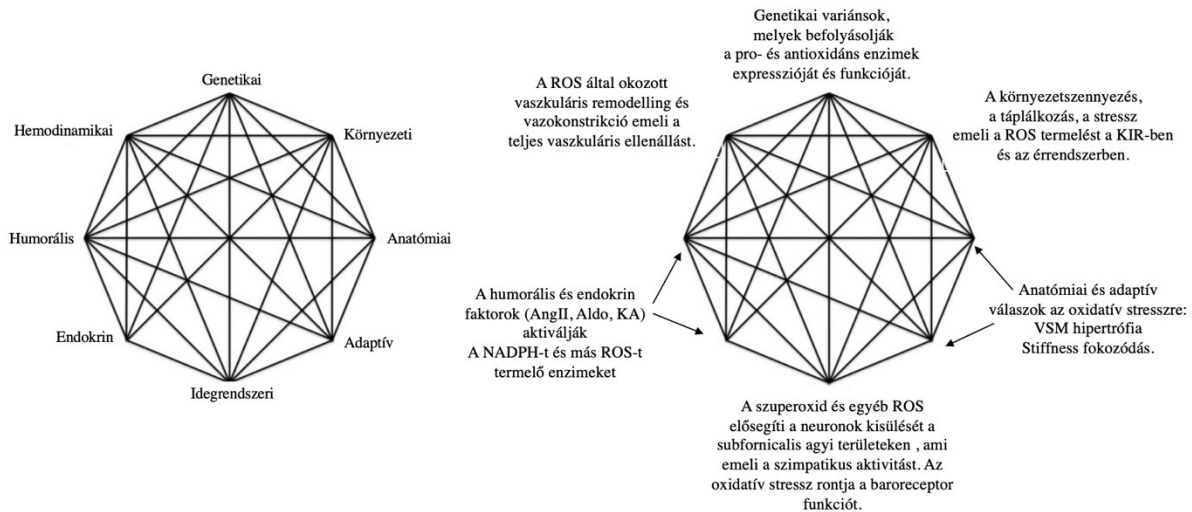
A szervezet zsírfelhalmozódása szorosan korrelál a plazma és a vizelet LPO végtermékeivel. Irodalmi adatok szerint a plazma adiponektin szintje fordítottan arányos az oxidatív stressz markerekkel. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy maga a zsírfelhalmozódás növelheti a szisztémás oxidatív stresszt, melynek hátterében a zsírsejtek által termelt citokinek szabályozási zavara állhat. Több mechanizmus is felelős lehet a fokozott ROS termelődésért és a következményes oxidatív stressz kialakulásáért obezitásban.

Elhízásban a RAAS aktiválódik, és az AngII a NADPH-oxidáz aktiválásával indukálja a ROS termelést, fokozza a lipoproteinek oxidációját. Ezenkívül az elhízás csökkent antioxidáns védelmi mechanizmusokkal, megnövekedett szisztémás gyulladással és a koagulációs kaszkádok aktiválásával is összefügg. Az elhízáshoz vezető krónikus túltáplálás maga is oxidatív stresszhez vezet. A glükózból, lipidből vagy fehérjéből álló diéta és a magas kalóriabevitel növeli a fehérvérsejtek ROS termelését. A fokozott zsírbevitel az LPO tartós fokozódását okozza. A kalóriabevitel terápiás korlátozása kövérekben és a normál testsúly melletti éhezésben egyaránt a leukociták ROS termelésének jelentős csökkenéséhez, illetve az oxidatív stressz egyéb indexeinek mérséklődéshez vezet. A táplálkozási zavarok, különösen az elhízás, már óvodáskorú gyermekek estében is a metabolikus és az antioxidáns rendszerek zavaraival járnak.^(28,29,30)

1.2.2.2. Oxidatív stressz - magasvérnyomás

Az 1960-as években Irvine Page mutatta be az azóta róla elnevezett mozaikelméletét a magasvérnyomással kapcsolatban. Az elmélet kimondja, hogy számos tényező, köztük a genetikai, a környezeti, az adaptív, az idegi, a hemodinamikai és a hormonális zavarok együttesen okozzák a vérnyomás kóros emelkedését. Az elmúlt két évtizedben világossá vált, hogy a különböző szervekben a közös molekuláris és sejtszintű változások a mozaikelmélet számos jellemzőjének alapját képezik. Ezek közül egyik a reaktív oxigén gyökök (ROS) termelődése. A ROS növeli az idegsejtek károsodását bizonyos agyi központokban, ami fokozza a szimpatikus aktivitást, megváltoztatja az értónust, az erek morfológiáját és elősegíti a nátrium visszatartást a vesében.

Ezenkívül az olyan tényezők, mint a genetika és a környezet is hozzájárulnak az oxidatív stressz kóros fokozódásához. ⁽³¹⁾ **(5. ábra)**



5. ábra Az oxidatív stressz a hipertónia patogenezisében játszott szerepe Page-modellben ábrázolva.⁽³¹⁾

Az oxidatív stressz szerepét magas vérnyomás patogenezisében számos megfigyelés támasztja alá. Spontán hipertenzív patkányokban és a hipertónia különböző állatkísérletes modelljeiben egyaránt megfigyelték az oxidatív stressz fokozódását.^(32,33) Humán vizsgálatok jelentős számban mutatták ki a magas vérnyomás és az oxidatív stressz közötti kapcsolatot. A vizsgálatok többsége az oxidatív stressz által okozott károsodás nem specifikus markereit használta a nyilvánvaló kapcsolat igazolására. Hipertóniás betegekben magasabb O_2^* és H_2O_2 termelést figyeltek meg, mely a kontrollok szintjére mérséklődött a vérnyomás normalizálódását követően. Hipertóniás felnőttekben a LPO fokozódott, a pro- és antioxidáns egyensúly megbomlott, ami arra utal, hogy az oxidatív stressz fontos elem a betegség patogenezisében. A szuperoxid-dizmutáz (SOD) és a glutation-peroxidáz (GP_x) aktivitás csökkenése volt kimutatható újonnan diagnosztizált, kezeletlen hipertóniás betegeknél. Ebben a vizsgálatban a SOD aktivitás fordítottan volt arányos a vérnyomással. Ugyancsak negatív korreláció volt a hipertóniás betegek nappali szisztolés (SBP) és diasztolés vérnyomása (DBP), valamint a plazma antioxidáns kapacitása, a plazma C-vitamin szintje, az antioxidáns enzimek vörösvértesben mért aktivitása (SOD, CAT, GP_x) és a vörösvértest redukált/oxidált glutation aránya között, ami a magasabb oxidatív stresszszintet igazolta. Néhány hipertónia állatmodellben végzett vizsgálat kimutatta, hogy az antioxidánsok farmakológiai dózisainak beadása csökkentheti a vérnyomást. Az antioxidánsokat alkalmazó humán klinikai

vizsgálatok adatai azonban kevésbé meggyőzőek, és többségük nem mutatta ki, hogy az antioxidánsok hozzáadása a terápiához kedvezően befolyásolta volna azt. Az oxidatív stressz kiváltása vérnyomás emelkedést okoz normál állatokban. Az Ang II kötődése az 1-es típusú receptorhoz (AT1R) ROS-termelést eredményez a NADPH-oxidáz aktiválásával a vesében és az erekben. A ROS termelést és az Ang II infúzióra adott hipertóniás választ a NADPH-oxidáz farmakológiai gátlása mérsékli. Az oxidatív stressz számos további módon járulhat hozzá a magas vérnyomás kialakulásához és/vagy fenntartásához, beleértve az endoteliális sejtek károsodását és az endoteliális diszfunkciót, az érrendszeri simaizomsejtek (VSMC) károsodását, az érszűkítő LPO termékek létrehozását és gyulladás stimulálását. Az oxidatív stressz nemcsak a magas vérnyomás oka, hanem következménye is lehet. Az állatkísérletekben a magas vérnyomás és a nyírési stressz szerepe a vaszkuláris oxidatív stressz kialakulásában igazolódott. Hipertóniában az oxidatív stressz elsődleges oka a ROS túlzott termelése, alkalmanként az antioxidáns rendszer elsődleges károsodása. Ez figyelhető meg SOD hiányos, ezért hipertóniás egereknél. Károsodhat az antioxidáns védelmi rendszer az antioxidáns molekulák fogyása és az antioxidáns enzimek állandó oxidatív stressz okozta inaktiválódása miatt is.^(34,35,36,37,38,39)

1.2.3. Endotélium diszfunkció

Az endotélium központi szerepet játszik az érműködés szabályozásában, mivel számos biológiailag aktív anyagot termel, amelyek részt vesznek az érrendszer tónus szabályozásában, a sejtnövekedésben, a gyulladás- és a trombózis/hemosztázis szabályozásában. Az endotéliumból származó vasoaktív anyagok lehetnek vazodilatátorok - nitrogén-oxid (NO) és prosztaciklin (PGI₂) - vagy vazokonstriktorok, reaktív oxigén gyökök (ROS). Az endotélium más gyulladásos mediátorokat, adhéziós molekulákat, kemokinokat és hemosztatikus tulajdonságokkal rendelkező molekulákat is termel. Az endoteliális diszfunkciót elsősorban a specifikus ingerekre adott nem megfelelő vazodilatáció jellemzi, hatására felborul a vazodilatáció és a vazokonstriktió egyensúlya, ami vazokonstriktiót okoz, ezenfelül gyulladáshoz és trombózishoz is vezethet. Hosszútávon ennek az egyensúlynak a megbomlása szerepet játszik a különböző szív- és érrendszeri betegségek, köztük a magas vérnyomás, a koszorúér-betegség, a krónikus szívelégtelenség, a perifériás artériás betegség, a cukorbetegség és a krónikus veseelégtelenség kialakulásában egyaránt. Az endoteliális diszfunkció kialakulásában számos út lehetséges, ezek közül legfontosabbak: a csökkent nitrogén monoxid (NO), az oxidatív stressz, a vasoaktív fehérjék és a gyulladás. A NO endotélium eredetű értágító hatású molekula, amely kulcsszerepet

játszik az értónus és érreaktivitás fenntartásában, gátolja az endotéliumból származó vazokonstriktorok hatását, a növekedést, a gyulladást és a vérlemezkék aggregációját.^(40,40,42,43,44)

Ezek alapján nem meglepő, hogy a csökkent érfa NO központi szerepet játszik az endoteliális diszfunkció kialakulásában. A kevesebb NO, az eNOS aktivitás csökkenéséből és/vagy az NO csökkent biohasznosulásából eredhet. Az érfaiban az eNOS a tetrahidro-biopterin (BH₄) kofaktorral együtt felelős az NO termelésért. Az NO csökkenését oxidatív stressz állapotban különböző okokkal magyarázzák. Valószínűleg ezek közül a legfontosabb a nitrogén-monoxid reaktív oxigén gyökök általi inaktíválása, ami miatt csökken a rendelkezésre álló NO, és ezzel együtt citotoxikus peroxinitrit is képződik. Állatkísérletekben, valamint magas vérnyomásban és krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél már kimutatták az oxidatív stressz és az endoteliális diszfunkció közötti összefüggést, amelyet elsősorban a csökkent NO jellemez.^(46,47,48)

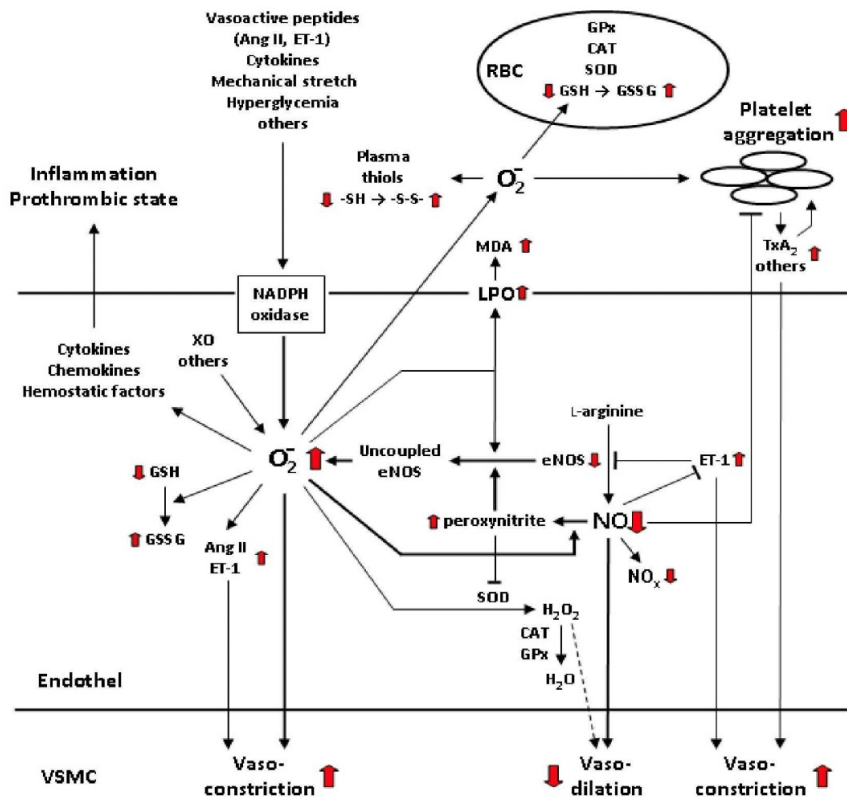
Az aszimmetrikus dimetil-arginin (ADMA) a nitrogén-oxid szintáz endogén és hatásos inhibitora. Plazmaszintje megemelkedik *atherosclerosis*-ban szenvedő betegeknél és azoknál, akiknek erre nézve kockázati tényezői vannak. Ezekben a betegeknél a plazma ADMA szintje korrelál az endoteliális diszfunkció mértékével és az *atherosclerosis* súlyosságával.

A nitrogén-monoxid termelésének gátlásával az ADMA ronthatja a véráramlást, felgyorsíthatja az *atherogenezist* és zavarhatja az érrendszer fejlődését. A koraszülöttek körében végzett vizsgálat által leírt ADMA-szintek fokozatos emelkedése arra utal, hogy a korai endotél diszfunkció részt vehet a krónikus felnőttkori betegségek fejlődési programozásában.^(49,50)

Az NO oxidált végtermékeit, a nitritet és a nitrátot, valamint plazmaszintjük összegét (NO_x) gyakran használják az NO biohasznosulásának és az endoteliális funkció markereként *in vivo*.

A vazokonstriktor anyagok, mint az AngII és az ET-1, szintén részt vesznek a magasvérnyomás és az endoteliális diszfunkció kialakításában. Ezeknek a molekuláknak a káros hatásait részben a ROS termelés közvetíti a NADPH-oxidáz aktiválásán keresztül. A munkacsoport ebben a témában végzett első vizsgálatai igazolták a vasoaktív anyagok fontos kóros szerepét a gyermekkori hipertónia kialakulásában. Korábbi vizsgálatainkban a hipertóniás gyermekeknél megnövekedett *in vitro* vérlemezke aggregációt és tromboxán B₂ (a TxA₂ stabil bomlásterméke) emelkedést találtunk. A trombocita aggregáció fokozódása további TxA₂-t, szerotonint és más aktív mediátorokat szabadít fel, amelyek helyi érszűkületet és további vérlemezke aggregációt okoznak. Az endoteliális diszfunkció fő útjait, amelyek az oxidatív stressz és az NO szerepét állítják a középpontba a **6. ábra** foglalja össze. Az O₂ az endoteliális sejtekben a NADPH oxidáz, az eNOS (szétkapcsolt forma) valamint a xantin oxidáz hatására termelődik. Az eNOS L-argininből szintetizálja az NO-t. A különböző vazokonstriktív faktorok, mint az AngII, a ET-1 és a citokinek mechanikai nyújtás hatására, elsősorban a NADPH-oxidáz aktiválása útján O₂

termeléshez vezetnek. Ennek hatására az ér simaizom sejtjei (VSMC) összehúzódnak, a vazokonstriktív fehérjék szintézise fokozódik (AngII, ET-1) és peroxinitrit képződés mellett a NO is inaktiválódik.



6. ábra Az endoteliális diszfunkció fő útjai, kiemelve az oxidatív stressz és az NO szerepe. A piros nyilak az endoteliális működészavarban észlelhető változások irányát mutatják. ⁽⁴⁵⁾

A peroxinitrit és maradék kóros oxidatív hatás az eNOS szétválásához (uncoupling) vezet. A szétkapcsolt eNOS már reduktáz funkcióval rendelkezik, és NO helyett ROS-t termel, ami súlyosbítja az oxidatív károsodást. ^(51,52,53)

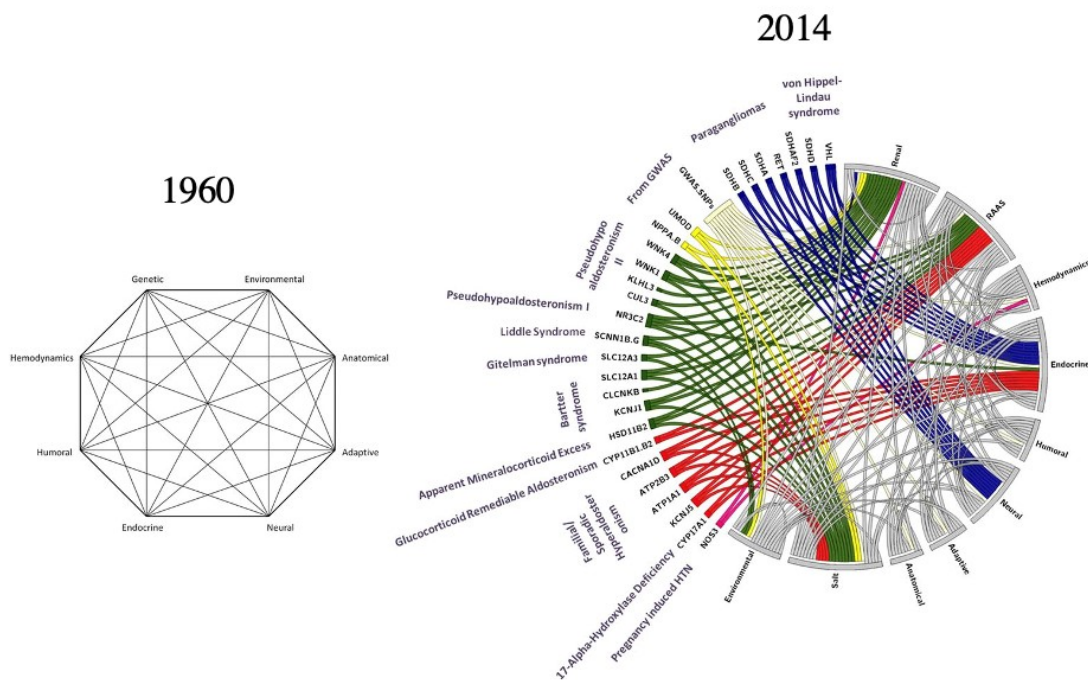
1.2.4. Genetikai meghatározottság hipertóniában

Az esszenciális hipertónia poligénes betegség, kialakulása több gén, epigenetikai és környezeti tényezők közös hatásának tulajdonítható. A renin-angiotenzin rendszer (RAS) alapvető szerepet játszik a vérnyomás szabályozásában. Génpolimorfizmusa a leggyakrabban vizsgált genetikai tényezők a hipertónia kialakulásával kapcsolatban. Az angiotenzinogén gén (AGT) M235T polimorfizmusa (metionin helyett treonin a 235-ös pozícióban) befolyással van az angiotenzinogén szintre. T allél jelenlétében az angiotenzinogén szint magasabb, amely

elméletileg fokozott angiotenzin II (Ang II) képződéshez, ezáltal hipertóniához és egyéb kardiovaszkuláris szövődményekhez vezethet. Az angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gén inzerció/delécio (I/D) polimorfizmusa (egy 287 bázispár hosszúságú szekvencia megléte vagy hiánya) erősen meghatározza a keringő és szöveti ACE szintet. A D allél jelenléte növeli a szöveti ACE mennyiségét, ami fokozott vaszkuláris Ang II termelődést okoz és hajlamosíthat hipertónia és egyéb kardiovaszkuláris eltérések kialakulására. Az Ang II legtöbb hatása az 1-es típusú Ang II receptoron (AT1R) keresztül mediálódik. Az AT1R gén A1166C polimorfizmusának (adenin helyett citozin a 1166-os pozícióban a 3'-nemkódoló régióban) hipertóniával való kapcsolatát több vizsgálat alapján feltételezték. A renális hegesedés a legtöbb krónikus vesebetegség végső közös megjelenése, függetlenül az eredeti októl. A vese fibrózis progresszív folyamat, klinikailag krónikus veseelégtelenséghez, végül végstádiumú veseelégtelenséghez (ESRD) vezet. A vese fibrózis a vese szövetét érő krónikus sérülésre adott hibás sebgyógyulási folyamatként fogható fel, amely az extracelluláris mátrix fehérjéinek túlzott felhalmozódásához vezet. A diffúz hegesedés a vesefunkció elvesztését okozza. A folyamat kialakulásában központi szerepe van az Ang II-nek. A RAAS génpolimorfizmusai befolyásolhatják a szöveti Ang II szintet a vesében, ezáltal a fibrogenesis folyamatára is hatásuk lehet.

A HapMap program ^(54,55) egyik célja az volt, hogy a „gyakori variáns – gyakori betegség” hipotézis szerint elősegítse a gyakran előforduló, egyetlen DNS-bázis-cserén (SNP) alapuló betegségokozó genetikai variánsok azonosítását. Az utóbbi néhány évben a komplex betegségek megfogalmazásában két feltételezés vetélkedett: a „gyakori betegség – gyakori variáns” és a „gyakori betegség – ritka variáns” elképzelés. Az előbbi szerint a betegségeket sok, alacsony penetranciájú variáns, az utóbbi szerint inkább kevés, magas vagy közepes penetranciájú variáns okozza. A ritka SNP-variánsok valóban kimutathatók a komplex betegségek etiológiájában, ugyanakkor a szekvenálás sok génben és genomialis régióban gyakori SNP-variánsokat is feltárt. A vizsgálati eredmények azt mutatják, hogy a kis egyéni hatékonysági mértékük miatt, a gyakori variánsok csak a betegségek öröklődésének kis hányadát képesek megmagyarázni. A komplex betegségek patomechanizmusában egyéb tényezőknek: a gének egymással, a környezettel kialakult kölcsönhatásainak, az episztatikus interakcióknak, illetve az eddig kevésbé vizsgált DNS szerkezeti anomáliáknak lehet meghatározó szerepük.⁽⁵⁶⁾

A környezeti és életstílus-tényezők a magas vérnyomás betegség vagy cukorbetegség esetén a genetikai faktorokhoz képest olyan jelentős hatásúak lehetnek, hogy a betegségek a hajlamosító allélok megléte vagy hiánya esetén is kialakulnak. Ezzel magyarázható, hogy az általunk vizsgált kórokinak gondolt polimorfizmusok szerepét ezekben a relatív alacsony esetszámú vizsgálatokban sem az obezitás, sem pedig a hipertónia vonatkozásában nem tudtuk igazolni.



7. ábra Az eredeti Page-modell és annak genetikai szemléletű revíziója. (57,58)

A vérnyomás ismert genetikai architektúrája ma már több mint 30 gént foglal magában ritka variánsokkal, amelyek a magas vérnyomás vagy a hipotenzió monogénes formáit eredményezik, és több mint 1,477 gyakori SNP kapcsolódik a vérnyomás fenotípusához.

A magas vérnyomás betegség túlnyomó többsége poligénes öröklődésű és a ritka szindrómák a vérnyomás eloszlás egyik végpontját jelentik. Ennél is fontosabb, hogy a monogénes szindrómákért felelős gének felfedezése rávilágított a vesék és a mellékvesék elsődleges szerepére a vérnyomás szabályozásában, és kitágította tudásunkat a vérnyomás szabályozásáról. Az 1960-as Page-modell 2014-ben történt frissítése megmutatja a genetika óriási hozzájárulását a vérnyomásszabályozás megértéséhez. (7. ábra) A vérnyomás szabályozásban és a hipertóniában leírt számos polimorfizmus (SNP) összekapcsolása az ok-okozati szabályozó útvonalakkal sokszor kihívást jelent. (57,58,59)

1.3. A KRÓNIKUS VESEBETEGSÉGHEZ VEZETŐ RITKA (GENETIKAI) KÓRKÉPEK

A gyermeknefrológia a genetikai diagnosztikus vizsgálatok fejlődésének tükrében.

„No knowledge can be more satisfactory to a man than that of his own frame, its parts, their functions and actions.”

Thomas Jefferson: Letter to Dr Thomas Cooper (1814)

Fenotípus - genotípus vizsgálatok

Az elmúlt 25 évben valószínűleg semmi nem fejlődött gyorsabban, és nem gyakorolt nagyobb hatást a vesebeteg gyermekek ellátására, mint a genetikai diagnosztika.

A klinikai genetikai diagnosztika első jelentős állomása 1975-ben Frederick Sanger és munkatársai által közölt ⁽⁶⁰⁾ és a mai napig alkalmazott DNS szekvenálási módszer, amely technológiai alapját képezte az 1990-ben indult és 2001-re a teljes humán genom szekvencia sorrendjének 90%-át megfejítő Humán Genom Programnak. A Program befejezése után a 21. század második évtizedében hazánkban is elérhetővé váltak az ún. paralel szekvenálás (újgenerációs szekvenálási) platformok és az ehhez kapcsolódó bioinformatikai módszerek, melyek áttörést jelentettek a ritka és ultraritka betegségek, ezen belül a vesebetegségek diagnosztikájában is.

1997-ben a gyermeknefrológia és a genetika kapcsolatáról Howard Trachtman a *Pediatric Nephrology*-ban ⁽⁶¹⁾ megjelent véleménycikkében azt írta, hogy az 1990-es években számos fontos áttörés történt a vesebetegségek genetikai hátterének tisztázására. Ez megeremti, illetve előrevetíti annak lehetőségét, hogy rövid időn belül a klinikai genetikai vizsgálatok a gyermeknefrológia alapvető és kihagyhatatlan részévé váljanak. Napjainkra ez a jóslat beteljesedett, és valóban, az ellátás megkerülhetetlen eleme a genetikai diagnosztika. A gyermek- és felnőttkori krónikus vesebetegségek hátterében hétről hétre újabb és újabb genetikai okok igazolódnak. Ezek a vizsgálatok gyorsak, pontosak, nem invazívak (ellentétben a korábbi módszerekkel pl. vesebiopszia) és nem utolsó sorban költségghatékonyak.

A krónikus vesebetegségek a felnőtt populáció több mint 10%-át érintik és ez a szám folyamatosan emelkedik. A ritka és ultraritka vesebetegségek egyenként valóban ritkák, de ha összeadjuk számukat, a krónikus (végstádiumú) vesebetegségek lényeges kóroki részét (20 - 60%) alkotják. A genetikai hátterű vesebetegségek már gyermekkorban megjelennek és tünetet okozhatnak. Az elmúlt két évtizedben a krónikus vesebetegség hátterében egyre gyakrabban, egymástól eltérő genetikai ok igazolódtott annak ellenére, hogy a betegek hasonló klinikai fenotípust mutatnak. Az új genetikai diagnosztikai módszerek bevezetése lehetővé teszi ezen betegségek végleges diagnózisát, ezáltal csökkenthető az invazív diagnosztika (vesebiopszia) és felesleges a csupán tüneti terápia alkalmazása, melyek mind a betegek, mind a családjaik

számára megterhelő módon akár évekig is tarthattak. Napi gyakorlatunkban, a genetikai eredmény ismeretében a korábbi diagnózis és ezzel együtt a terápia már több alkalommal módosításra szorult.

A Szegedi Orvostudományi Egyetem Gyermekklinikáján Magyarországon az elsők között, Endreffy Emőke vezetésével és Raskó István, valamint a Szegedi Biológiai Központ segítségével 1992-ben megalakult a gyermekgyógyászati Genetikai Diagnosztikai Laboratórium, amely azóta is folyamatosan működik és fejlődik. A laboratórium elsődleges célja kezdetektől fogva a ritka betegségek kutatása és molekuláris diagnosztikája.

Ezen az alapon indultunk el, amikor a SZTE Gyermekgyógyászati Genetikai Diagnosztikai Laboratóriuma, a SZTE Patológiai Intézet Iványi Béla által vezetett nefropatológiai munkacsoportja a gyermek- és felnőtt vesegyógyászok összefogásával, az elmúlt század utolsó éveiben elkezdtük a vesebetegségek fenotípus-genotípus vizsgálatait. Először, az akkori rendelkezésre álló genetikai vizsgálati módszerek felhasználásával az indirekt genetikai vizsgálatok bevezetésével az *Alport syndroma* / IV. típusú kollagén *nephropathia* és az *ADPKD* genetikai diagnosztikája kezdődött el.

Ezen betegségek hátterében álló gének egyenkénti Sanger szekvenálása az óriási munkaigény és a hozzá tartozó magas költségeknek miatt hosszútávon nem volt fenntartható. A 2000-es évek elején már létrejöttek olyan ritka betegség szakértői centrumok (melynek az SZTE is része), melyek arra hivatottak, hogy ritka betegségek bizonyos típusának diagnosztikáját, kezelését rutin módon végezzék. A szegedi Gyermekgyógyászati Klinika napjainkban az egyik ritka vesebetegség központ, ahol a hagyományos diagnosztikai paletta (nefropatológia, radiológia, biokémia) és a legkorszerűbb molekuláris genetikai vizsgálati módszerek (NGS) egyaránt rendelkezésre állnak. Ennek köszönhetően az elmúlt években számos ritka és ultraritka vesebetegség genetikai és morfológiai vizsgálatára került sor.

MTA doktori érkezőm második fejezetében a munkacsoportunk e témában megjelent közleményei segítségével mutatom be a vesebetegségek komplex diagnosztikájának fejlődését és a fenotípus-genotípus vizsgálatokat az elmúlt két és fél évtizedben.

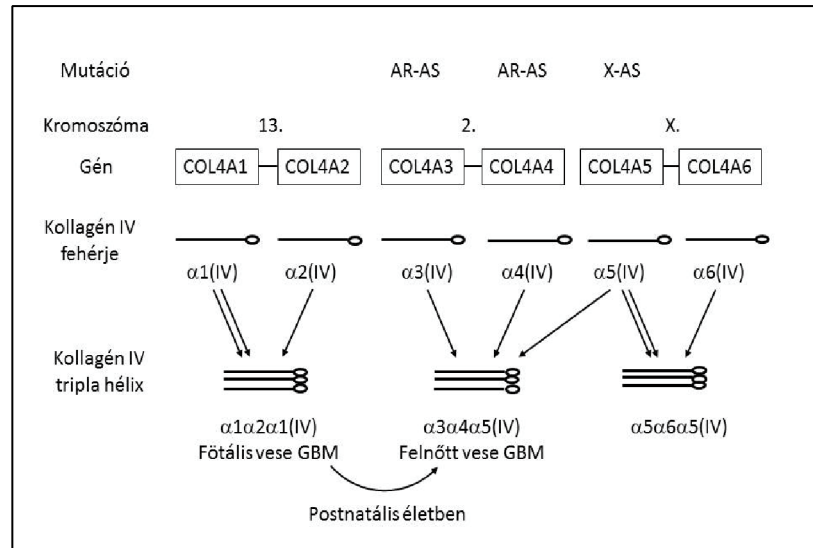
1.3.1. *Alport syndroma* / IV. típusú kollagén *nephropathia*

A bazális membránok (BM) felépítésében a IV-es típusú kollagén molekulának [Col(IV)] fontos szerepe van. Hatféle alfa-lánca (CoI(IV)A1-A6) elméletileg 56 különböző tripla helikális molekulát alkothat. Eddig azonban csupán három kombinációnak tisztázódott az élettani szerepe.

A Col(IV)A1,A1,A2 kombináció megtalálható a legtöbb BM-ban, a másik két molekula azonban csak szövetspecifikusan fordul elő. A Col(IV)A3,A4,A5 kombináció főleg a posztnatális glomeruláris bazális membrán (GBM), a Col(IV)A5,A5,A6 kombináció pedig a nyelőcső, a méh, a húgyhólyag, az egyes erek, valamint az epidermisz bazális membránjának alkotóeleme. A GBM érése során a prenatális Col(IV)A1,A1,A2 hálózat a születést követően Col(IV)A3,A4,A5 hálózatra cserélődik. A Col(IV) láncok szintézisét 6 gén szabályozza (**8.ábra**). A Col(IV)A5 gén mutációja esetén a GBM szerkezeti érése nem megy végbe és fennmarad a magzati típusú Col(IV)A1,A1,A2 kollagénhálózat, amely ugyan lehetővé teszi a glomerulogenezist, de nem tud ellenállni a glomerulus kapillárisokat a posztnatális életben érő proteolitikus, nyíró, ill. egyéb hatásoknak. A vékony GBM fokozatosan megtöbbszöröződik, felrostozódik és idővel veseelégtelenségbe torkolló progresszív glomeruláris hegesedés alakul ki (*Alport-nephropathia*). Az is ismert, hogy a Col(IV)A3, ill. a Col(IV)A4 láncokat kódoló gének mutációi is vesebetegségeket okoznak, melyek tünetei az izolált vérvizeléstől a súlyos veseelégtelenségig terjednek. Ezeket a korábban külön entitást képező kórképeket manapság az alfa-láncokat kódoló gének mutációja miatt a IV-es típusú kollagén *nephropathiák* csoportjába sorolják. (**8. ábra**) A *Goodpasture-syndroma*, a vékony bazális membrán *nephropathia* (VBMN), valamint az *Alport-syndroma* (AS) tartozik ide, közülük az utóbbi kettővel foglalkozunk. A VBMN-t jellemzi az állandósult, vagy visszatérő diszmorfiás mikroszkópos hematuria, a minimális proteinuria, a normális GFR és az elektronmikroszkóppal (EM) látható diffúzan elvékonyodott GBM. A betegség prevalenciája 1-14% közötti, ami azt jelenti, hogy a vesét érintő betegségek sorában az infekciók, a vesekő és a hipertónia után a VBMN a negyedik leggyakoribb kórállapot. A VBMN betegek mintegy 2/3-ánál figyelhető meg autoszomális dominánsan (AD) öröklődő familiáris forma (*benignus familiaris haematuria*). A családok 40 %-ában a tüneteket a Col(IV)A3 és/vagy a Col(IV)A4 gén (2q35-37) egy-egy mutációja okozza. A VBMN klinikai spektruma széles, a felnőttek mintegy felénél és a gyermekek kb. 6%-ában klinikailag is jelentős fehérjevizelés jelentkezhet.

Az AS ritka, kezdetben hematuriával, majd proteinuriával járó progresszív, öröklődő *nephropathia*, melyhez *sensoneuralis* halláskárosodás és kisebb szemészeti eltérések társulhatnak. A vesebetegség gyermekekben fénymikroszkóppal észlelhető eltérést általában még nem hoz létre, elektronmikroszkóppal vizsgálva látható, hogy a GBM már vékony. Későbbi életkorban fénymikroszkóppal nem specifikus *focalis segmentalis glomerularis* hegesedés, gócos *interstitialis fibrosis*, csatorna atrófia, az interstitiumban habos sejtek figyelhetők meg, elektronmikroszkóppal vizsgálva a vékony GBM szakaszok megvastagodott és lemezesen felrostozódott GBM-szakaszokkal váltakoznak.

A betegek 85%-ában X-kromoszómához kötött szemidomináns öröklődés mutatható ki, [Col(IV)A5 gén mutáció, Xq22-25] a fiúkban veseelégtelenséggel, a lányokban hematuriával. Immunhisztokémiai módszerrel vizsgálva a GBM Col(IV)A5 lánc a fiúkban hiányzik, a lányokban pedig mozaikszerűen fejeződik ki.



8. ábra IV. típusú kollagén és a vese GBM. Három *COL4* génpár kódolja az $\alpha 1$ - $\alpha 6(IV)$ kollagén láncokat, melyek a IV. típusú kollagén típusos hetero-trimerjeit alkotják. (AR-AS: Autoszomális Recesszív Alport Syndroma, X-AS: X-hez kötött Alport Syndroma, GBM: glomeruláris bazális membrán)⁽⁶²⁾

A többi AS autoszomális recesszív (14%) vagy domináns (1%) öröklődésű [Col(IV)A3 vagy A4 gének mutációi] fiúkban és lányokban egyaránt. AD öröklődés esetén a végstádiumú vesebetegség később alakul ki, és nagyok a fenotípusbeli eltérések. Ezekben az esetekben a nem kollagén domén általában képes beépülni a kollagén tripla hélixbe, de a mutáció annak térszerkezetét elrontja. Vannak, akik az AS-t a VBMN súlyos formájának tartják: ha a Col4A3 illetve A4 génben 1 mutáció van, akkor VBMN, ha 2 mutáció (vagy kettős heterozigóta vagy homozigóta), akkor AS. Az Alport syndroma incidenciája 1:5000-1:10 000.

A genetikai diagnózist nehezíti, hogy nagyméretű (több mint 50 exon) és több gén vizsgálatára kell felkészülni, és amint mások munkája nyomán már kiderült, egy-egy gén sokféle mutációja állhat a IV-es típusú kollagén *nephropathiák* hátterében.

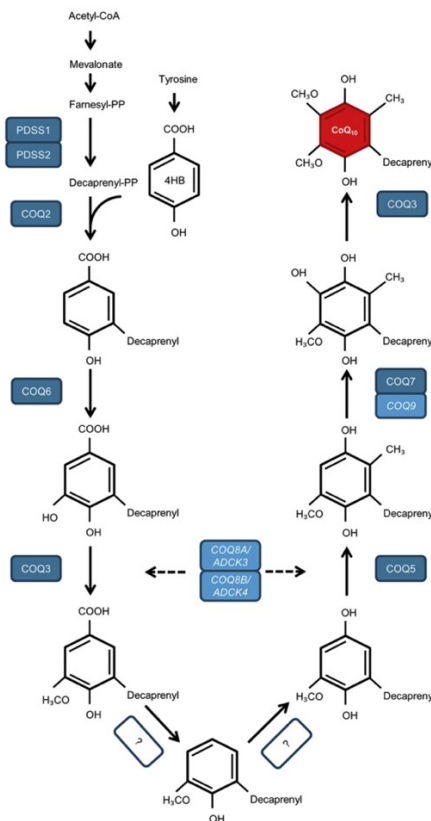
Amíg gyorsabb és hatékonyabb rutin molekuláris genetikai szűrő módszer (multiplex PCR, SSCP, NGS) nem áll/állt rendelkezésre, addig az indirekt genetikai kapcsoltsági analízis marad azoknak

a családoknak a vizsgálati módszere, ahol több beteg és egészséges családtag vizsgálata ezt lehetővé teszi. (63,64,65)

1.3.2. CoQ10 hiány és szteroid rezisztens nephrosis syndroma

A Coenzyme Q10 (CoQ10) másnéven ubikinon, egy kis lipofil molekula, mely a mitokondriumok belső membránjában helyezkedik el. Feladata a mitokondriális légzési láncban az I és II komplexekről az elektronok III komplexre való szállítása. Fontos antioxidáns, a pirimidin bioszintézis kofaktora, valamint szerepet játszik a testhőmérséklet fenntartásában.

A primer CoQ10 hiány ritka, klinikailag heterogén, autoszomális recesszív (AR) módon öröklődő betegség. A CoQ10 hiányt minden olyan gén hibája okozhatja, amely annak szintézisében közvetlen módon részt vesz. CoQ10 bioszintéziséhez legalább 15 gén kell, melyek közül 8 (PDSS1, PDSS2, COQ2, COQ4, COQ6, ADCK3, ADCK4, COQ9) szerepe ismert primer CoQ10 hiányban. (MIM 607426) (9. ábra)

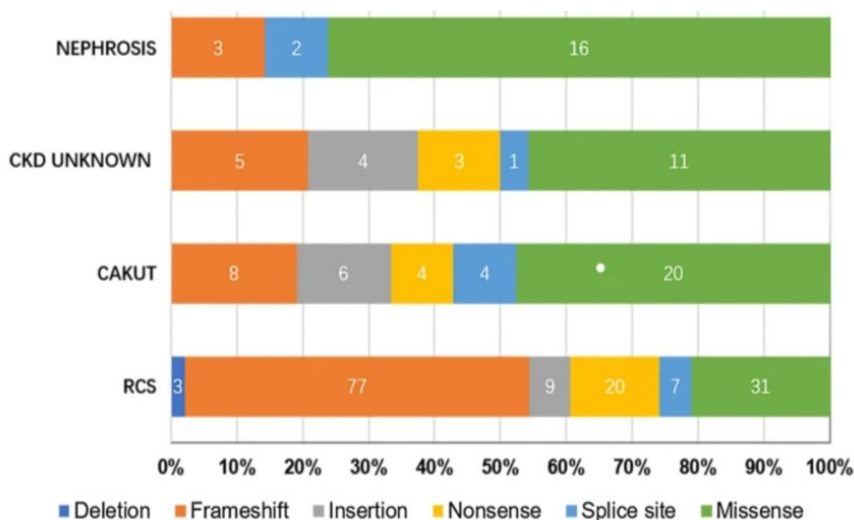


9. ábra CoQ10 bioszintézise és az azt befolyásoló gének. (67)

Az értekezés írásának idejéig több mint 50 gén mutációját mutatták ki a szteroid rezisztens *nephrosis syndroma* (SRNS) hátterében. Ezek többsége szövettanilag a podociták működés zavarának típusától függően *focalis segmentalis glomerulosclerosis* (FSGS), kisebb része pedig *diffúz mesangialis sclerosis* (DMS) képével jellemezhető. Az SRNS megjelenhet önállóan vagy szindróma részeként. 2007-ben Francesco Emma munkacsoportja először írta CoQ10 szintézis zavarához társuló SRNS-t. Azóta igazolódott, hogy a CoQ10 szintézisében szerepet játszó gének közül a PDSS1, PDSS2, COQ2, COQ6, és a ADCK4 gének hibája okoz vese fenotípust.^(66,67)

1.3.3. Oligomeganephronia és a PAX2 gén

A vese és a húgyutak veleszületett betegségei (Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract-CAKUT) a leggyakoribb születéskor észlelt fejlődési rendellenesség. Saját vizsgálataink alapján a magyar populációban az előfordulása 4% körül van. A CAKUT felelős a végstádiumú veseelégtelenség közel feléért gyermekkorban, és kb. 7%-ért a felnőttkorban. A CAKUT a nefrogenezis zavara magzati korban, aminek genetika és környezeti okai egyaránt lehetnek. Az *oligomeganephronia* CAKUT egyik típusos formája, ahol a vese hipopláziája látható, melyre szövettanilag az alacsony nefron szám jellemző. Az alacsony számuk miatt a nefronok megnagyobbodnak és bennük hiperfiltrációs károsodás jelentkezik, ami miatt már serdülő- vagy fiatal felnőttkorban krónikus vesebetegség/végstádiumú veseelégtelenség alakul ki.

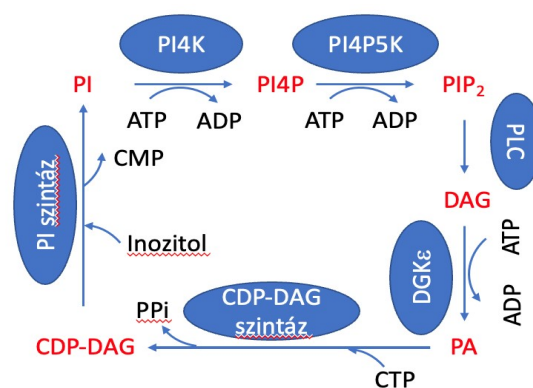


10. ábra PAX2 génhez kapcsolódó betegségek (publikált esetek alapján).⁽⁷⁰⁾

A CAKUT genetikai vizsgálata során két nagy csoport különíthető el. Az egyik, amikor klinikai szindrómához kapcsolódik (pl. VACERL), a másik amikor csak és kizárólag a vese érintett. A PAX2 (Paired Box gén 2) alapvető transzkripciós faktor a vese korai embrionális fejlődésében, és befolyásolja a szem, a fül és a nemiszervek fejlődését is. A PAX2 heterozigóta mutációi a vese-kolobóma szindrómát okozzák (VKSZ) (MIM #120330), amely ritka AD betegség (vese *hypodysplasia* és *retina coloboma*). PAX2 heterozigóta mutánsai a CAKUT széles spektrumát hozhatják létre (vese *hypodysplasia*, *vesico-uretho-renal reflux* (VUR), vese ciszták, *multicystas dysplasia*). Fenotípusában, még azonos családokon belül is igen nagy a variabilitás, amely a vese-kolobóma szindrómától a normál morfológiájú vesében kialakuló FSGS-ig terjedhet.^(68,69,70) (10. ábra)

1.3.4. Diacil-glicerol kináz e – szerepe atípusos *haemolytikus uraemias syndromában*

A teljes exom szekvenálás (WES) meglepő eredményeként a DGKE gén (Diacil-glicerol kináz e enzimet kódolja) homozigóta mutációi tehetőek felelőssé azokért a kórélettani folyamatokért, amelyek következtében atípusos *haemolytikus uraemias syndroma* (aHUS) klinikai képe alakul ki. DGKe intracelluláris lipid kináz, amely foszforilálja a diacilglicerolt (DAG) foszfátid savvá. Lemaire és munkatársai által 2013-ban leírtak alapján⁽⁷¹⁾ - a funkcióvesztő mutációi következtében kialakuló aHUS- fontos szerepet játszik a vesékben a trombózis szabályozásában. Feltételezhetően DGKE foszforilálja és inaktiválja az arachidonsavat tartalmazó diacilglicerolt (AA-DAG) (11. ábra).



11. ábra DGKE szerepe a foszfatido-inozitol ciklusban.⁽⁷³⁾

AA-DAG az egyik legfontosabb jelátvivő molekula, mely aktiválja a protein kináz C-t (PKC). Ennek hatására a PKC fokozza a különböző protrombotikus faktorok termelését az endotheliális sejtekben. DGK ϵ aktivitásának csökkenése a folyamatosan magas AA-DAG szint miatt protrombotikus állapotot hozhat létre. A DAG befolyásolja a podociták működését és ennek következtében a barrier funkciójukat is. A DGKE mutációi lehetnek felelősek a podocitáknak a csecsemő/kisdedkori proteinuriával járó recesszív aHUS kialakulásában játszott szerepéért. A HUS legutóbbi (2022) klasszifikációja a DGKE mutációit külön, a komplement rendszertől független, klinikai formaként jegyzi. ⁽⁷²⁾

2. A KRÓNIKUS VESEBETEGSÉGHEZ VEZETŐ GYAKORI OKOK

2.1. A gyermek- és serdülőkorú elhízás és a hipertónia epidemiológiai kapcsolata

Populáció alapú vizsgálatok

Jakab AE, Hidvégi EV, Illyés M, Cziráki A, **Berezki C.**

Prevalence of Overweight and Obesity in Hungarian Children and Adolescents

Ann Nutr Metab.;72(4):259-264. (2018) *Q1*

Nyilvános idéző összesen: 2 Független: 2 Független: 0

Jakab Andrea Emese dr. , Illyés Miklós dr. , Attila Cziráki dr. , **Csaba Berezki dr.**,
Hidvégi Erzsébet Valéria dr.

A túlsúly és elhízás előfordulási gyakorisága Szolnokon 3-18 éves populációban

Gyermekgyógyászat; 69, (2). 107-112 (2018)

Jakab AE, Hidvégi EV, Illyés M, Cziráki A, Kalmár T, Maróti Z, **Berezki C.**

A magasvérnyomás-betegség prevalenciája túlsúlyos és elhízott magyar gyermek- és serdülőkorú populációban

Orvosi Hetilap;161(4):151-160 (2020) *Q4*

Nyilvános idéző összesen: 2 Független: 2 Független: 0

Havasi K, Katona M, **Bereczki Cs.**

A sokarcú hypertonia. Új szemléletű iskolai szűrővizsgálat, mint cardiovascularis prevenció modell

Gyermekgyógyászat 69., 26-32. (2018)

K. Havasi; Z. Maróti; A. Jakab; I. Raskó; T. Kalmár and **Cs. Bereczki**

Reference values for resting and post exercise hemodynamic parameters in a 6–18 year old population

Sci. Data 7, 26 (2020). *DI*

Célkitűzések

- A túlsúly és az elhízás előfordulási gyakoriságának meghatározása a 3–18 éves korosztályban az életkor és a nemek függvényében és a magyar populációra jellemző reprezentatív mintában, és ezek összevetése a korábbi hazai és nemzetközi adatokkal.
- A túlsúlyhoz és elhízáshoz társult magasvérnyomás betegség prevalenciájának meghatározása a 3–18 éves korosztályban a reprezentatív mintában.
- A testtömegindex (BMI) kategória és a hipertónia prevalenciája közötti esetleges összefüggés meghatározása.
- Egy egyszerűen kivitelezhető terheléses szűrővizsgálat kidolgozása a rizikócsoportha tartozó gyermekek és serdülők kiszűrésére és az ehhez szükséges nem és életkori normál értékek meghatározása.

Vizsgált populáció és módszerek

2.1.1. A túlsúly és elhízás előfordulási gyakorisága magyar gyermek- és serdülőkorú populációban

A vizsgálatban 2015 és 2017 között, Szolnok város és környékének óvodáiból, általános- és középiskoláiból választott, 6824 egészséges, 3-18 év közötti életkorú gyermek és serdülő (3673 fiú 53,82%) vett részt. A fiúk és a lányok között az életkori megoszlás kiegyensúlyozott volt.

A magasság és testsúly mérése a magyar gyermekgyógyászati irányelvnek megfelelően történt.

⁽⁷⁴⁾ A vizsgálat résztvevőit az életkor és nem szerinti BMI percentilis értékek alapján három csoportba osztottuk (normális – túlsúlyos – elhízott).

2.1.2. A magasvérnyomás-betegség prevalenciája túlsúlyos és elhízott magyar gyermek- és serdülőkorú populációban

Vizsgálatunkban a túlsúly és az elhízás előfordulási gyakoriságának felméréséhez 2005. február 1. és 2018. március 31. között gyűjtöttünk adatokat ugyancsak Szolnok város óvodáiban, általános- és középiskoláiban. Összesen 8624 (4719 fiú, 54.71%) egészséges, krónikus betegségben nem szenvedő gyermek és serdülő vizsgálata történt. Az aktuális vérnyomás méréséhez validált oszcillometriás vérnyomásmérő műszert (Arteriográf, TensioMed Kft., Budapest) használtunk. ⁽⁷⁵⁾ A vérnyomás mérése az érvényes szakmai útmutatók ajánlásainak megfelelően történt. A normál testsúlyú, túlsúlyos és elhízott csoportokat a testtömegindex (BMI) alapján képeztük, melyhez korra és nemre vonatkoztatott határértékeket használtuk. Hipertónia megalapozott gyanúja esetén a szakmai protokollnak megfelelően a másodlagos okok kizárásra kerültek. ⁽⁷⁶⁾ Az emelkedett vérnyomás értékek további, pontosabb vizsgálata 24 órás vérnyomás monitorizálás (ABPM) segítségével történt. Az eredmények értékeléséhez az aktuálisan érvényes ABPM-referenciaértékeket használtuk.⁽⁷⁷⁾ Magasvérnyomás-betegnek tekintettük azokat az egyéneket, akiknek az átlagos szisztolés és/vagy diasztolés vérnyomása a korra, nemre és testhosszra vonatkoztatott 95 percentilis érték feletti volt, és ennek háttérében szekunder ok nem igazolódott. A nemzetközi szakirodalomban közölt adatokkal való korrekt összehasonlítás céljából külön csoportban közöljük a 90 és 95 percentilis érték közötti és ≥ 90 szisztolés és/vagy diasztolés vérnyomást mutató egyének adatait, mely csoportot az „emelkedett vérnyomás” megnevezéssel láttuk el.

2.1.3. Fit-Teszt vizsgálat

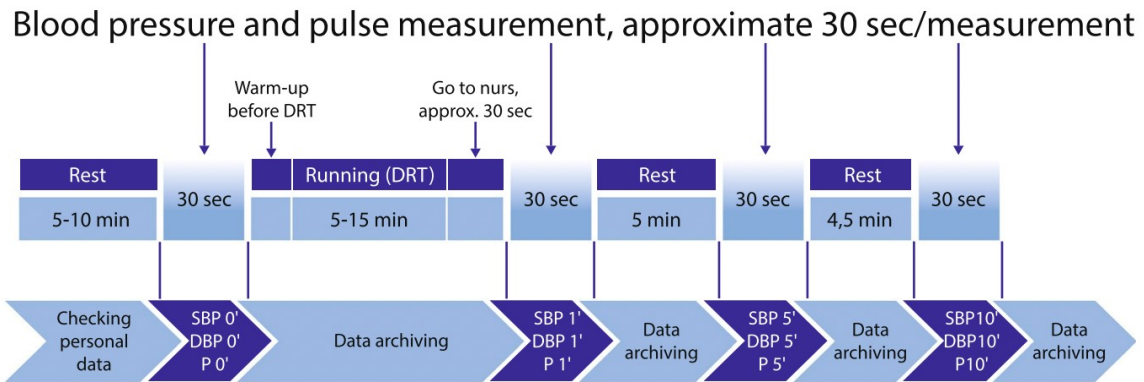
A kardiopulmonális terheléses vizsgálatok (KPTV) a légző és a keringési rendszer állóképességének vizsgálatára már gyermek- és serdülőkorban is jól használhatóak. Irodalmi adatok alapján a fizikai terhelésre adott túlzott vérnyomás válasz jobban jelzi előre a kardiovaszkuláris betegségeket, mint a nyugalomban mért vérnyomás értékek és ez igaz nem

csak a felnőtt, de a gyermek és serdülő populációra is.^(78,79,80,81) A terheléses tesztek alkalmasak a későbbi magasvérnyomás előrejelzésére.^(82,83,84) A gyermekgyógyászati klinikai gyakorlatban a terheléses tesztek széleskörben még nem terjedtek el, aminek az oka a megfelelő egységes módszertan hiánya, illetve a korszpecifikus normálértékek sincsenek meg. A legtöbb, gyermekkorban alkalmazott terheléses teszt alkalmazása speciális körülményeket (futópád, kerékpár ergométer) igényel. Népegészségügyi szempontból a könnyen kivitelezhető és jelentős számú gyermek vizsgálata/szűrése iskolai környezetben társadalmi szinten is jelentőséggel bír a rizikócsoportok korai azonosítása miatt. Igaz ez különösen akkor, ha a hazai igen magas szív-érrendszeri halálozási adatokat vesszük figyelembe.⁽⁸⁵⁾

A Fit-Teszt egy populáció alapú terheléses vizsgálat, amelyben Hódmezővásárhely általános- és középiskoláiban 2007–2018 között minden tanév elején és végén valamennyi diák (életkor: 7-19 év) antropometriai, edzettség és állóképesség felmérése történt. A **12. ábrán** feltüntetett protokoll szerint a testméretek (testsúly, testmagasság) meghatározását követően a terhelést megelőzően nyugalmi pulzus és vérnyomás (SBP, DBP) került mérésre. Az életkorra meghatározott terhelést (futásteszt) követően 1, 5 és 10 perccel a pulzus és a vérnyomás újra mérésre került.

Futásteszt (DRT- distance running test): a teszt során mindenki a tőle telhetően lehető leggyorsabban fut, 1–4. osztályban 1000 métert, 5–13. évfolyamon 2000 métert, ugyanazon a 400 méter hosszú kültéri futópályán.

A Fit-Test vizsgálatban 10 894 diák vett részt és ez szűrővizsgálatként mindenben megfelel a Wilson és Jungner kritériumoknak.^(86,87) Az iskolában az antropológiai mérésen való részvétel mindenki számára kötelező volt. A testnevelésben való részvétel szintén kötelező minden diák számára, kivéve azokat, akiket valamilyen ok miatt hivatalosan felmentettek. A további terheléses vizsgálatok beleegyezést követően történtek. A mérések előtti órákban a diákok nem voltak kitéve jelentős fizikai terhelésnek. Antropológiai méréseket a futásteszt előtt az iskolai orvosok/ápolók végezték a beltéri rendelőben, kalibrált műszerekkel. A vérnyomást és a pulzusértéket validált vérnyomásmérővel mértük, az iskolai szűrés napi gyakorlatának, a nemzetközi (ESC/ESH)⁽⁸⁸⁾, és a Magyar Hipertónia Társaság (MHT) protokolljának megfelelően.⁽⁸⁹⁾ A diákok vérnyomását és pulzusszámát ilve a futásteszt előtt (SBP 0', DBP 0', P: 0') megmérték. A futásteszt során a testnevelő tanárok felügyelete alatt mindenkinek 1000 métert (1–4 osztály, 6–10 éves korig) vagy 2000 métert (5–13 osztály, 10–18 éves kor között) kellett a lehető leggyorsabban lefutnia ugyanazon a 400 méter hosszú, szabadtéri pályán. A futásteszt befejezését követően 1 perccel ismételt vérnyomás- és pulzusmérés történt (SBP:1', DBP:1', P:1'), amit megismételtek 5 perccel (SBP 5', DBP 5', P 5') és 10 perccel (SBP:10', DBP:10', P:10') később.



12. ábra Mérési/Fit-teszt protokoll. Az egész vizsgálat időtartama körülbelül 40–45 perc. Négy pulzus (P), szisztolés (SBP) és diasztolés vérnyomás (DBP) mérési eredményt gyűjtöttünk össze gyermekeként egy teszt során.

Az adatokat elektronikus adatbázisba rögzítették az egyes méréseket követően azonnal. A vérnyomásmérést minden időpontban, egyszer végeztünk el. Kizárási kritérium volt: a súlyos kardiopulmonális betegség, a tüdő- vagy a váz- és izomrendszeri rendellenesség, az akut lázas állapot, az asztma akut súlyosbodása, a nagyon magas (99pc felett) vérnyomásértékek (SBP 0', DBP 0') és akik akut panaszt jeleztek.

A magas vérnyomású, de panaszokat nem jelző diákok és azok is, akik gyógyszeresen kezelt *asthma bronchiale*, magasvérnyomás, cukorbetegség vagy cisztás fibrózis betegségben szenvedtek, teljesítették a futástesztet. A résztvevők átlagosan 77,27%-a fejezte be a tesztet. A WHO módszertana alapján számoltunk BMI z-score-t, a WHO életkorra és nemre normalizált LMS referencia táblázatainak felhasználásával. A z-score súlykategóriákat a WHO szabályai szerint határoztuk meg (z-score < -3 - kórosan sovány, -3 ≤ z-score < -2 - sovány, -2 ≤ z-score - elhízott). Kiszámítottuk a kísérleti BMI értékek szórását is (-3-tól +3-ig) az adatkészletünkben, minden kor- és nem szerinti kategóriára. A WHO kritériumainak felhasználásával (-2 - 1 SD) meghatároztuk a normál tömegű alpopulációt.⁽⁹⁰⁾

Etikai engedély

PTE Centrum RKEB 2440. hosszabbítás: 316-1992/KK15/2011.

SZTE Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ RKEB 40/2014.

Eredmények és megbeszélés

2.1.1. A túlsúly és elhízás előfordulási gyakorisága magyar gyermek- és serdülőkorú populációban

A túlsúly és az elhízás előfordulási gyakoriságát az **1. táblázat** mutatja. Vizsgálatunkban a fiúk 15,3%-a volt túlsúlyos, 11,1%-a elhízott, míg a lányok esetében 12,9% volt a túlsúly, és 7,1% az elhízás. A teljes populációt tekintve 14,3% a túlsúly, 9,2% az elhízás aránya. A túlsúly és az elhízás együttes előfordulási gyakorisága 23,5% volt, és a fiúknál gyakrabban (26,4%) alakult ki ez a kóros állapot, mint a lányoknál (20,0%) (fiúk vs. lányok $p < 0,05$).

Európában az elhízás előfordulási gyakoriságának meghatározása céljából több nagy vizsgálatot végeztek, melyekben több mint 10 európai ország – köztük Magyarország – vett részt. A „HELENA” vizsgálatban ⁽⁹¹⁾ a 12,5–17,5 éves korosztály felmérése történt 2002–2006 között, az „IDEFICS” tanulmányban ⁽⁹²⁾ a 2–9 éveseket vizsgálták 2006–2012 között, míg az „ENERGY” projektben ⁽⁹³⁾ a 10–12 éves korosztályt tanulmányozták 2010–2013 között. E három nagy vizsgálat igen jelentős időintervallumot, több mint 11 évet ölelt fel. Magyarországon Antal és munkacsoportja a méréseit a 2005/2006-os tanév első félévében végezte. ⁽⁹⁴⁾ A túlsúlyos és elhízott egyének száma folyamatosan emelkedik, mind a gyermekek, mind a felnőttek körében. 1975 és 2016 között a fiúk globális átlag BMI értéke 16,8 kg/m²-ről 18,5kg/m²-re emelkedett, lányoknál pedig 17,2 kg/m²-ről 18,6 kg/m²-re. A magyar átlag ezen belül a következőképpen alakult: fiúknál 16,8 kg/m²-ről 20,0 kg/m²-re, míg lányoknál 18,2kg/m²-ről 19,9 kg/m²-ra nőtt. ⁽⁹⁵⁾

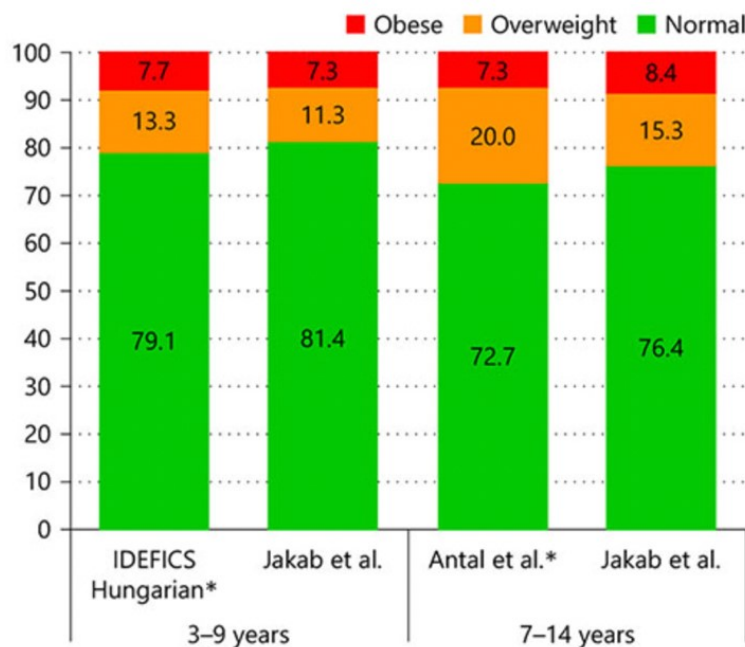
	Fiúk (n)	Arány (%)	Lányok (n)	Arány (%)	Összesen (n)	Arány (%)
Normál testsúlyú	3 474	73,6	3 124	80,0	6 598	76,5
Túlsúlyos	725	15,3	506	12,9	1 231	14,3
Elhízott	520	11,1	275	7,1	795	9,2
Elhízott + túlsúlyos	1 245	26,4	781	20,0	2 026	23,5
Mindösszesen	4 719		3 905		8 624	

1. táblázat A normál testsúlyú, túlsúlyos és elhízott egyének számának megoszlása nemeként a vizsgált populációban.

A mi kutatásunk 3 éven keresztül zajlott, és a 3–18 éves populációt vizsgálta egyidőben. Ezek alapján eredményeink pontosabb, aktuálisabb képet adhatnak egy normál eloszlású, nagy egyedszámot mutató (6824 fő) populációról. Eredményeink összevetését korábbi magyarországi adatokkal a **13. ábra** szemlélteti. ^(92, 94)

	Overweight, %		Obese, %		Total, %	
	boys	girls	boys	girls	boys	girls
HELENA (12.5–17.5 years)						
European	19.4	15.9	7.4	4.0	26.8	19.9
Hungarian	17.3	13.7	6.1	3.6	23.4	17.3
ENERGY (10–12 years)						
European	20.4	17.7	5.4	4.1	25.8	21.8
Hungarian	27.7	22.6	6.8	4.1	34.5	26.7
IDEFICS (2–9 years)						
European	11.4	14.1	6.8	7.1	18.2	21.7
Hungarian	10.4	11.7	5.8	6.2	16.2	17.9

2. táblázat A túlsúly és az elhízás előfordulási gyakorisága 3 európai vizsgálat alapján. ^(91,92,93)



13.ábra Normál testsúly, túlsúly és elhízás előfordulási gyakorisága, korábban mért magyar ^(92,94) és saját adatok alapján.

A korrekt összehasonlítás érdekében adatainkat a korábban közölt eredményekhez hasonlóan csoportosítottuk (3–9 évesek, 7–14 évesek). Minimális csökkenés figyelhető meg, mind a túlsúlyos, mind az elhízott csoportban a legkisebbek (3-9 év) körében, ahol a p-érték megközelíti a szignifikancia szintet. Ezzel ellentétben, szignifikáns csökkenés látható a másik korosztályban (7–14 éves), ahol mindkét esetben a túlsúly prevalenciája csökkent: 20 százalékról 15,3 százalékra ($p < 0,005$), és ugyanebben a korosztályban a normál testsúlyúak aránya is

szignifikánsan emelkedett: 72,7%-ról 76,4%-ra ($p < 0,001$). Az elhízott csoportban nem figyeltünk meg statisztikailag értékelhető változást ($p = 0,2$).

2.1.2. A magasvérnyomás-betegség prevalenciája túlsúlyos és elhízott magyar gyermek- és serdülőkorú populációban.

A normál testsúlyú, túlsúlyos és elhízott csoportok antropometriai (súly, magasság, BMI) és vérnyomás (szisztolés és diasztolés) jellemzőit nem és életkor szerint vizsgáltuk. Az emelkedő életkor függvényében mindkét nemben, valamennyi súlycsoportban emelkedett a testsúly, a testmagasság, a BMI, a szisztolés és a diasztolés vérnyomás. A testsúly, a BMI és a szisztolés vérnyomás szignifikánsan magasabb volt a túlsúlyos és elhízott fiúkban és lányokban majdnem valamennyi korcsoportban a normál súlyúakhoz képest. A **14. ábra** mutatja a normál súlyhoz, a túlsúlyhoz és az elhízáshoz társuló normál (<90 percentil életkor, nem és testmagasság alapján), az emelkedett (90-95 percentil életkor, nem és testmagasság alapján) és a magas (>95 percentil életkor, nem és testmagasság alapján) vérnyomás előfordulási gyakoriságának százalékos megoszlását. Az ábráról leolvasható, hogy a normál súlyú fiúk 1,3%-a, a túlsúlyos fiúk 12,7%-a, az elhízott fiúk 32,2%-a (**14/A. ábra**), míg a normál súlyú lányok 0,2%-a, a túlsúlyos lányok 2,4%-a, az elhízott lányok 17,1%-a (**14/B. ábra**) bizonyult hipertóniásnak. Mind a túlsúlyos, mind az elhízott fiúk esetében szignifikánsan magasabb ($p < 0,0001$) a magasvérnyomás előfordulási gyakorisága a lányokéhoz képest. Az egyes súlykategóriák teljes populációját (fiúk, lányok együtt) tekintve a túlsúlyos egyének 8,3%-a, míg az elhízottak 26,7%-a volt hipertóniás (**14/C. ábra**).

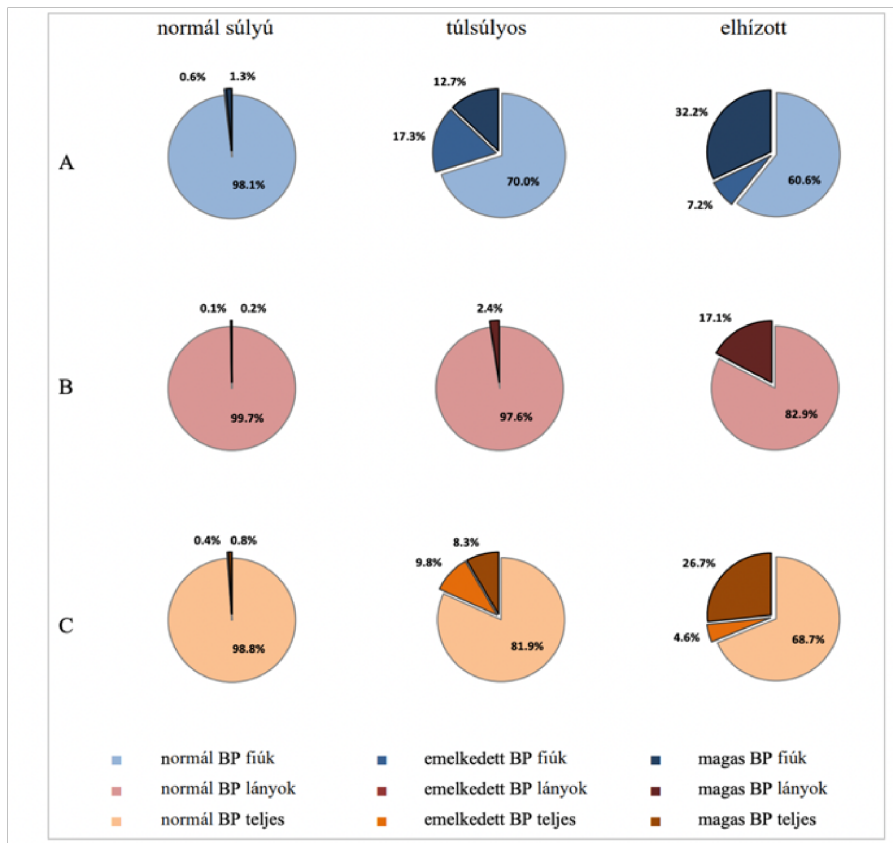
Az emelkedett vérnyomás aránya 0,6% volt a normál súlyú, 17,3% a túlsúlyos, 7,2% az elhízott fiúk között, ez az érték 0,1% a normális súlyú lányok között, míg a túlsúlyos és az elhízott lányok között ilyen nem találtunk. A teljes populációban az emelkedett vérnyomású egyének aránya 0,4% volt a normál súlyúak, 9,8% a túlsúlyosok és 4,6% az elhízottak csoportjában. Vizsgálatunk legfőbb eredményének azt tartjuk, hogy – legjobb tudomásunk szerint – elsőként közöltünk magyarországi adatokat nagy esetszámú kortárs gyermek- és serdülőpopuláció esetében túlsúlyhoz, elhízáshoz társuló elsődleges magasvérnyomás-betegség előfordulási gyakoriságáról. Kutatásunk egyedülálló a tekintetben is, hogy a hipertónia diagnózisát nem csupán az általános gyakorlat szerint elvégzett 3 egymást követő vérnyomásmérés alapján állítottuk fel, hanem komplex részletes kivizsgálást követően, ami magában foglalta az ambuláns vérnyomás monitorozást is. Vizsgálatunkban a magas vérnyomás előfordulási gyakorisága a teljes (fiúlány)

normál súlyú populációban 0,8%, a túlsúlyosban 8,3%, míg az elhízottak csoportjában 26,7% volt. Ez a gyakoriság lényegesen magasabb volt fiúknál a lányokéhoz képest, mind a normál súlyú (1,3% vs. 0,2%, $p < 0,0001$), mind túlsúlyos (12,7% vs. 2,4%, $p < 0,0001$) és az elhízott (32,2% vs. 17,1%, $p < 0,0001$) csoportokban is. A fiatalkori elsődleges magasvérnyomás-betegség jellemzően a férfiak betegsége, előfordulási gyakoriságát Cutler és munkacsoportja ⁽⁹⁶⁾ 5,5%-nak találta 18–29 éves fehér férfiak között, míg 0,8%-nak a hasonló korú nők körében.

Roberts és munkatársai vizsgálata szerint ez a különbség a nemek között 12 és 17 éves kor között manifesztálódik⁽⁹⁷⁾, melynek háttérében genetikai és biológiai faktorok állnak. A serdülőkori megjelenést követően a különbség férfiak és nők között megmarad a felnőttkorban egészen a menopauzáig.^(98,99) Ezt a jelenséget a keringés élettanát figyelembe véve úgy magyarázhatjuk, hogy a fiúk nagyobb testmagasságot, testsúlyt érnek el a serdülés alatt, mint a lányok. Ezt az intenzív anabolikus folyamatot a keringési rendszer megnövekedett keringő vértérfogattal szolgálja ki, mely az aktuális perifériás értérfogat és a megnövekedett keringő vértérfogat aránytalansága miatt emelkedett, vagy magas vérnyomáshoz vezethet. Ezen kívül, miután a túlsúly és az elhízás gyakoribb a fiúk körében, ez számos egyéb kórélettani okból tovább emeli a vérnyomást. A hipertónia prevalenciája ezért még inkább emelkedik fiúkban. Mindkét idézett ^(96,97) vizsgálatban jóval magasabbnak találták az elhízáshoz társuló hipertónia előfordulási gyakoriságát fiúkban, mint munkacsoportunk jelen tanulmányában. Ennek az lehet a magyarázata, hogy például Csábi és munkatársai ⁽¹⁰⁰⁾ nem átlagos populációt vizsgáltak, hanem egy speciális, az elhízás kivizsgálásával foglalkozó szakrendelés betegeit. Sanghajban (Kína) 2009-ben végeztek prospektív keresztmetszeti vizsgálatot, melybe 78 114 gyermeket és serdülőt vontak be (életkor 7–14 év). A vérnyomást 1 alkalommal mérték higanyos vérnyomásmérővel. Emelkedett vérnyomású egyénekről nem közöltek adatot, a magas vérnyomás előfordulási gyakorisága a túlsúlyosok között 13,9% (OR: 1,67), míg az elhízottaknál 21,6% (OR: 2,17) volt.⁽¹⁰¹⁾

Észak-Kaliforniában (USA) Lo és munkatársai egy igen nagy esetszámú (117 618 fő, 6–17 éves gyermek és serdülő) retrospektív keresztmetszeti vizsgálatában (az adatfelvétel 2007 és 2010 között történt) a vérnyomást oszcillometriás módszerrel mérték egy alkalommal, és a mérést szükség esetén (emelkedett SBP és/vagy DBP értéknél) még 2x megismételték. Emelkedett vérnyomást mértek a túlsúlyos egyének 23,6%-ában, az elhízottak 29,4%-ában, míg a magasvérnyomás (>95 percentil) előfordulási gyakorisága 10,8% volt a túlsúlyos (OR: 1,5) és 19% az elhízott gyermekekben és serdülőkben (OR: 1,8–3,5–5,7).⁽¹⁰²⁾

Vizsgálatunkban a túlsúlyos egyének között 8,3%, az elhízottak között 26,7% volt a magasvérnyomás előfordulási gyakorisága.



14. ábra A normál súlyhoz, a túlsúlyhoz és az elhízáshoz társuló normális, emelkedett és magas vérnyomás előfordulási gyakoriságának százalékos megoszlása fiúknak (A), lányoknak (B) és a teljes populációban (C).

	Normális vérnyomású egyének (<90 percentilis) n/%	Emelkedett vérnyomású egyének (≥90->95 percentilis) n/%	Magas vérnyomású egyének (≥95 percentilis) n/%	Rizikó Odds ratio (95% CI) (esélyhányados)
<i>Lu és mtsai; 2013</i>	Kína, prospektív, keresztmetszeti, 2009, n = 78 114, 7–14 év, higanyos vérnyomásmérés, 1× mérve			
túlsúlyos (n = 10 252)	8 890/86,1	Nincs adat	1 362/13,9	1,67
elhízott (n = 7 397)	5 797/78,4	Nincs adat	1 600/21,6	2,17
<i>Lo és mtsai; 2014</i>	USA, retrospektív, keresztmetszeti, 2007–2010, n = 117 618, 6–17 év, oszcillometriás, 1× mérve, sze. 2× ismételve			
túlsúlyos (n = 11 016)	9 454/65,6	3 402/23,6	1 562/10,8	1,5 (0,9–2,3)
elhízott (n = 4 582)	3 348/51,6	1 906/29,4	1 234/19,0	1,8 (1,1–3,0) 3,5 (2,1–5,8) 5,7 (3,6–8,9)
<i>Jakab és mtsai; 2020</i>	Magyarország, prospektív, keresztmetszeti, 2005–2018, n = 8 624, 3–18 év, okkluzív-oszcillometriás + ABPM			
túlsúlyos (n = 1 231)	1 016/81,9	117/9,8	98/8,3	1,1 (0,8–1,3)
elhízott (n = 795)	557/68,7	35/4,6	203/26,7	3,6 (3,0–4,3)

3. táblázat Eredményeink összehasonlítása két korábban publikált nagy populációs vizsgálat eredményeivel. (101, 102)

Eredményeink jó egyezést mutatnak a fent idézett két jelentős keresztmetszeti vizsgálat eredményeivel, különösen az elhízáshoz társuló hipertónia előfordulási gyakoriságának tekintetében (19% az amerikai és 21,6% a kínai vizsgálatban). A túlsúlyos csoportban ezek az arányszámok 10,8% az amerikai és 13,9% a kínai kutatásban. Bár a 3 érintett vizsgálat eredményei nagyságrendjüket tekintve nem különböznek lényegesen, a kisfokú eltéréseket a vérnyomásmérés módszertanában és a vizsgálatban résztvevők eltérő etnikai összetételében kereshetjük. **(3. táblázat)**

2.1.3. Fit-Teszt vizsgálat

A 8 évig tartó prospektív vizsgálat során elsőként állítottunk fel egy olyan adatbázist, amely normál súlyú 6-18 éves gyermek és serdülő nem laboratóriumi körülmények között végzett futástesztre adott vérnyomás és pulzus eredményét tartalmazza.

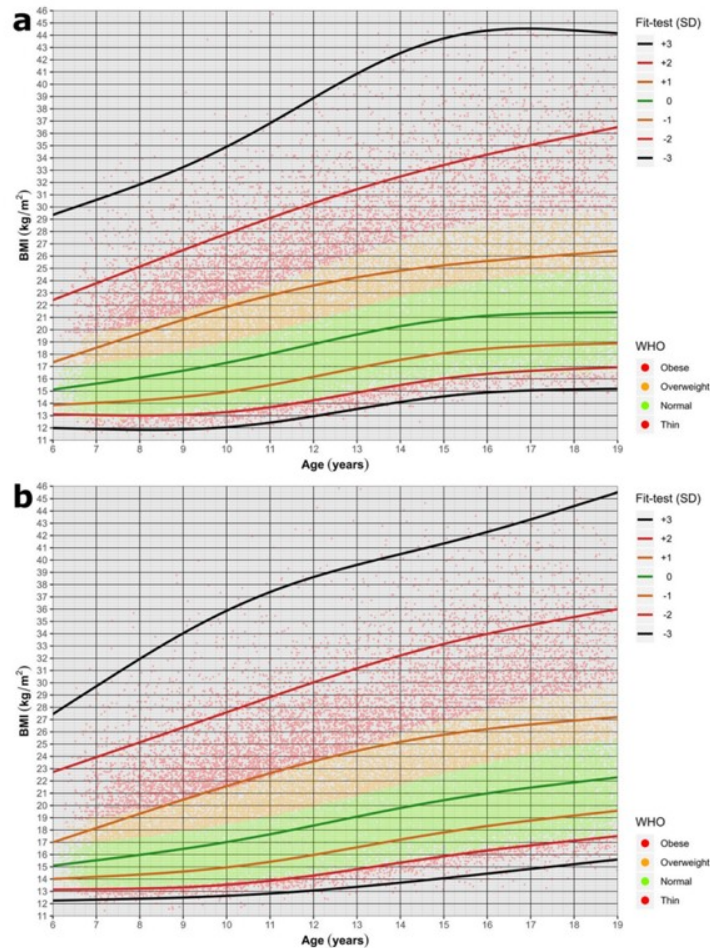
A túlsúly és az elhízás alapvetően befolyásolja a szív- és érrendszer vizsgálatának paramétereit, ezért a terhelésre adott reprezentatív adatbázis felállításakor csak a normál súlyúak kerültek elemzésre. A statisztikai értékelés során az összes mérési eredmény közül a WHO kritériumai (–2 és +1 SD z-score között) alapján határoztuk meg a további elemzésbe bevont normál súlyú vizsgálati populációt. **(15. ábra)** Az így kialakult adatbázis a 10 894 diáknál 65 345 vizsgálat során felvett 1 173 342 adatpontot tartalmazza.

A Fit-Teszt lehetővé tette számunkra, hogy tényleges (nem laboratóriumi körülmények között) figyeljük meg a kardiovaszkuláris paraméterek változásait, standard fizikai terhelés hatására (DRT) nagyszámú iskolás gyermeknél. **(16. ábra)**

A vizsgálat célja egy széleskörben és könnyen használható referencia adatbázis létrehozása volt, mely alapján képesek vagyunk korán kiszűrni a terhelésre adott kóros válasz alapján a kardiovaszkuláris szempontból rizikócsoportba tartozó gyermekeket. A fizikai terhelésre adott túlzott vérnyomás emelkedés a szív- és érrendszeri betegségekre való hajlamot mutatja nemcsak felnőttekben, de gyermekekben is, és prediktív ereje nagyobb mint a nyugalomban végzett vérnyomás mérése. ⁽¹⁰³⁾

A kardiopulmonális rendszer terheléses vizsgálata már gyermekkorban is fontos eleme a rizikócsoportok azonosításának.⁽¹⁰⁴⁾ Ismerve a kardiovaszkuláris halálozási adatokat Magyarországon, nagy az igény egy olyan egyszerűen kivitelezhető szűrőmódszer bevezetésére, amely korán, akár gyermek- és serdülőkorban képes a fokozott kockázatúak azonosítására.

A DRT hatására a pulzus és vérnyomás értékek változása normális eloszlást mutatott. (17.,18. ábra) Az egyes gyermekek értékei között azonban szignifikáns különbség volt mérhető a terhelés hatására.



15. ábra Testtömeg-index (BMI) az életkor függvényében a Fit-Teszt vizsgálatban. A vonalak a teljes vizsgált populációra, a lányokra (a) és a fiúkra (b) számított BMI-értékeket (+3 – -3 SD) jelölik. Minden egyes gyermek egy színkóddal jelölt pont, amelyet a WHO kritériumai alapján határoztunk meg. A WHO kritériumait alkalmazva azonosítottuk a normál súlyú alpopulációt (zöld pontként jelölve). (90,105)

Ajánlott cél érték - (1 perc) pulzus

A pulzus ajánlott célértéke és annak elérése segít felmérni, hogy a fizikai terhelés megfelelő volt-e egy adott diák vagy egy csoport esetében.

A diákok (n= 26920) 90%-ának pulzusszám emelkedése 11/perc és 79/perc között volt ($44,9 \pm 21,8$ /perc átlag \pm SD). A testmozgás során elért pulzusszámot életkor és a fizikai állapot szintje szerinti cél kategóriákba sorolhatjuk, mely az esetek túlnyomó többségénél a nem sportolók számára ajánlott céltartományban volt. **(17/A. ábra)**

Megnyugvási pulzusszám

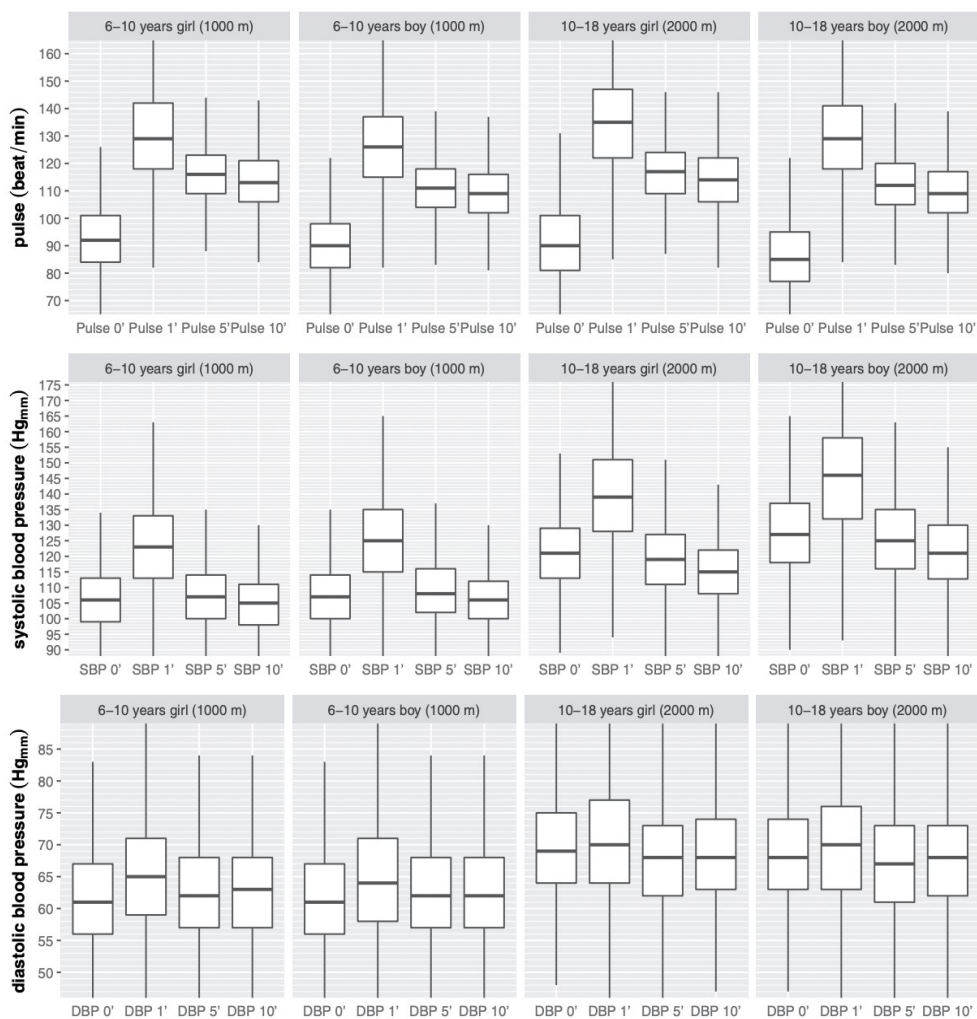
10 perc pihenést követően az ajánlott pulzus 10%-kal meghaladja a terhelés előtti értéket. A vizsgált populáció 16,5%-a teljesítette ezt a célt. 4,5% alacsonyabb pulzusszámot ért el, számukra a futás kevésbé volt megterhelő, míg 83,5% pulzusa azonban az elvártnál magasabb maradt ($p < 0,001$; átlag: $22,4 \pm 13,5$ /perc; átlag \pm SD). Ez úgy értelmezhető, hogy a tanulók többségének a DRT nagyobb terhelést jelentett, mint az, ami a tényleges edzettségi szintjüknek megfelelő. **(17/B. ábra)**

Terheléses vérnyomás

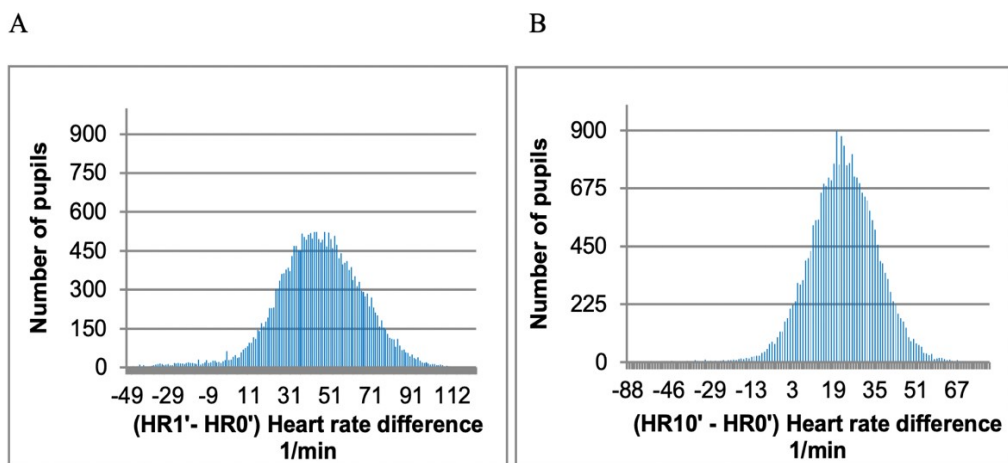
A DRT után 1 perccel a legtöbb gyermek vérnyomása jelentősen emelkedett, hasonlóan a pulzushoz. Az átlagos szisztolés vérnyomás növekedés: $20,8 \pm 16$ Hgmm ($p < 0,001$, $n = 26599$). A diákok 65% -nak a szisztolés vérnyomás emelkedése 10–40 Hgmm között volt közvetlenül a terhelés után. A diasztolés vérnyomás emelkedése ugyanazon méréseknél: $18,6 \pm 12$ Hgmm (átlag \pm SD). **(18/A. ábra)**

Megnyugvási vérnyomás

A DRT előtt és 10 perccel futás után mért szisztolés vérnyomás értékek átlagos különbsége $5,8 \pm 12,2$ Hgmm (átlag \pm SD; $p < 0,001$) volt. Az elvárt mértékű vérnyomás csökkenés az esetek 61%-ban volt megfigyelhető. 17%-ban az értékek lényegében megegyeznek a terhelés előttivel, (a különbség < 2 Hgmm), és csak az esetek 22%-ban mutatnak magasabb értékeket, mint a kiindulási érték. **(18/B. ábra)**



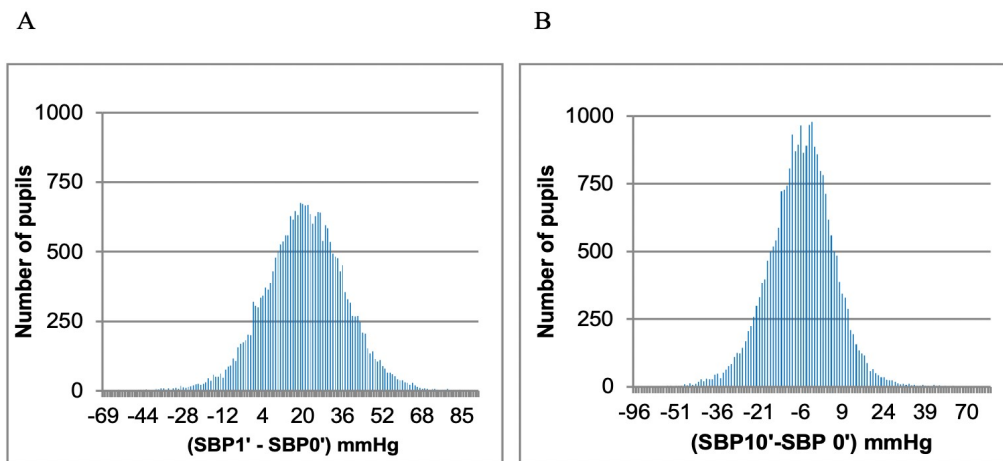
16. ábra Fit-Teszt: DRT előtti és az azt követő hemodinamikai adatok a normál súlyú gyermekekben. Pulzus (P), szisztolés (SBP) és diasztolés vérnyomás (DBP) adatok a korcsoportok/futási távolság (6–10 és 10–18 év) és a nem alapján.



17. ábra. DRT hatása a pulzusszám (HR) változásra. (n=26 920; p<0,001)

„A” DRT után 1 perccel (célérték) a nyugalmi értékhez viszonyítva (HR1’ – HR0’)

„B” DRT után 10 perccel (megnyugvási) a nyugalmi értékhez viszonyítva (HR10’ – HR0’)



18. ábra DRT hatása a szisztolés vérnyomás (SBP) változásra. (n=26 599; p <0,001)
 „A” DRT után 1 perccel (célérték) a nyugalmi értékhez viszonyítva (SBP 1' - SBP 0')
 „B” DRT után 10 perccel (megnyugvási) a nyugalmi értékhez viszonyítva (SBP10' – SBP0').

A terheléses és a megnyugvási vérnyomás értékek összehasonlítása életkor és nem szerint

A vizsgált 6 - 12 év közötti populációban a fiúk és a lányok átlagos vérnyomása közel azonos volt. A fiúk vérnyomása minimálisan (átlagosan < 2 Hgmm) volt magasabb. A nemek közötti különbség a terhelés hatására sem változott. 13 éves kortól a fiúk szisztolés vérnyomása jobban emelkedik mint a lányoké. A különbség meredeken és egyenletesen növekszik, amíg 17 éves korig eléri az átlagos 12 Hgmm-t. **(16. ábra)**

A terhelés hatására 13 éves korban a fiúk vérnyomása 4 Hgmm-el magasabb, és a különbség tovább növekszik 16 éves korig, amikor eléri a 14 Hgmm értéket. Hasonló trend figyelhető meg a megnyugvási vérnyomás esetén is. **(19. ábra)**

A fizikai terhelés hemodinamikai hatásának egyaránt van egyéni és populációs szintű népegészségügyi jelentősége. A vizsgált populáció magas megnyugvási pulzusszáma alapján túlzottnak ítélt terhelés ellenére a vérnyomás értékek a megnyugvási időszakban a kiindulási értékre, vagy az alá csökkentek. Ez a jelenség nemtől, életkortól és obezitás státusztól függetlenül igazolható. Ezzel diákpulációban is alátámasztottuk a felnőttkorban korábban igazolt evidenciát a fizikai terhelés vérnyomás csökkentő hatásáról. „Fit-Teszt” néven, fizikai terhelés hatásán alapuló, szív-érrendszeri szűrővizsgálati pilot projektet hoztunk létre. Ez az új megközelítés lehetőséget ad arra, hogy jobban megismerjük a fiatalok terhelés érrendszeri hatásának és a későbbi manifesztálódó betegségeknek a kapcsolatát. A Fit-Teszt egy alacsony

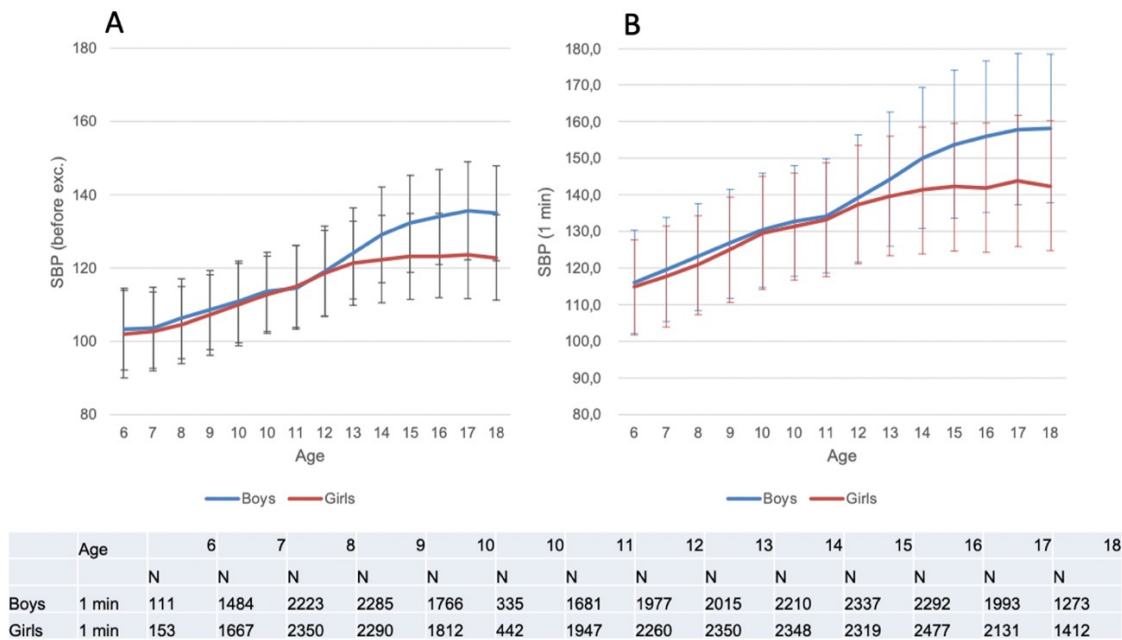
költségvetésű, teljes populációs szűrővizsgálat, amely könnyen illeszthető a meglévő iskolai és iskola-egészségügyi rendszerekbe.

További követéses vizsgálatoknak kell igazolni, hogy a DRT, mint terheléses teszt alkalmas a maskolt, prehipertóniás és hipertóniás betegek szűrésére, valamint a hipertónia kezelés hatásosságának monitorozására. Elsőként hoztunk létre nagy esetszámon alapuló, életkor és nemek szerinti adatbázist a normál testtömegű tanulók iskolai futásteszt során bekövetkező hemodinamikai változásairól. Meghatároztuk a populációspecifikus dinamikát és jelentős egyéni eltéréseket tapasztaltunk. Ez megoldást biztosít a fizikai és a kardiovaszkuláris fitness együttes értékelésére. Lehetővé teszi az érintett generáció egészségi állapotának és a rizikócsoporthoz tartozóknak folyamatos követését.

A gyermekkori mozgáshiány következményei ismertek, de kevés tudományos igényű vizsgálat zajlott ennek felnőttkori hatására vonatkozólag. Számos vizsgálatban igazolódott, hogy a terhelés közben és az azt követően mért vérnyomásváltozás diagnosztikusan hatékony, azonban ez ennek ellenére széleskörben még nem terjedt el. ^(106,107) Ennek oka az, hogy egységes módszertan jelenleg nem áll rendelkezésre, aminek következtében validálásuk és elterjedésük is nehézségekbe ütközik. ⁽¹⁰⁸⁾

A népegészségügyi gyakorlatban kevés a könnyen, és a populáció széles körében használható terheléses vizsgálati módszer, amely a kardiopulmonális edzettségről ad megbízható adatokat. A jelenleg alkalmazott módszerek speciális körülményeket igényelnek és átengedő képességük igen alacsony. Irodalmi adatok alapján is a futásteszt jó alternatívája az egyéb terheléses teszteknek. ⁽¹⁰⁴⁾ A DRT pontossága szükségszerűen alacsonyabb mint a laboratóriumi méréseké. Az is ismert, hogy a hemodinamikai paraméterek az ergométer teszt során az ún. maximális aerob sebességgel (MAS) mutatnak szignifikáns korrelációt. DRT alatt a MAS az átlagos sebesség számításával jól megbecsülhető, így a futásteszt egyszerű módja a kardiopulmonális edzettség (vérnyomás, pulzus) vizsgálatának nem laboratóriumi körülmények között is. ^(109,110,111)

A korábbi vizsgálatok alapján 6-10 év között az 1000 méteres, 10-18 év között 2000 méteres futásteszt a legmegfelelőbb távolság a kardiopulmonális állapot felmérésére. A Fit-Teszt vizsgálat eredményei alapján is a DRT egyszerű, könnyen kivitelezhető szűrővizsgálat a korai kardiovaszkuláris prevencióban. ⁽¹¹²⁾ A Fit-Teszt adatainak további bioinformatikai elemzése és a kiszűrt rizikócsoporthoz tartozóknak - elsősorban az elhízás - utánkötése folytatódik. A referencia értékek meghatározása az első lépése ennek a populáció alapú szűrővizsgálatnak a validálásához, és ezáltal további adatok nyerhetők a felnőttkori kardiovaszkuláris betegségek gyermekkori kezdeteinek megértéséhez.



19. ábra A nyugalmi és a terheléses szisztolés vérnyomás értékek összehasonlítása életkor és nem alapján a Fit-Teszt vizsgálat során: szisztolés vérnyomás életkori átlag (± 1 SD) „A” nyugalmi (SBP 0’) és „B” terhelés (SBP 1’) hatására.

2.2. Az obezitás és a hipertónia hatása a fiatal érrendszerre

„In vivo” vizsgálatok

1. Jakab AE, Hidvégi EV, Illyés M, Cziráki A, Kalmár T, Maróti Z, **Bereczki C.**

Childhood Obesity: Does it Have Any Effect on Young Arteries?

FRONTIERS IN PEDIATRICS: 8 389. 10 p. (2020) **Q1**

Nyilvános idéző összesen: 2 Független: 2 Független: 0

2. Hidvégi EV, Jakab AE, Lenkey Z, **Bereczki C**, Cziráki A, Illyés M.

Updated and revised normal values of aortic pulse wave velocity in children and adolescents aged 3-18 years

Journal of Human Hypertension 35(7):604-612. (2021) **Q2**

Nyilvános idéző összesen: 2 Független: 2 Független: 0

3. Hidvégi, Erzsébet ; Jakab, Andrea ; Illyés, Miklós ; Cziráki, Attila ; **Bereczki, Csaba**

Az artériás funkció non-invazív vizsgálata túlsúlyos és elhízott gyermekek és serdülők körében

CARDIOLOGIA HUNGARICA 46 : F pp. 53-54. , 2 p. (2016)

4. Monostori P, Baráth A, Fazekas I, Hódi E, Máté A, Farkas I, Hracskó Z, Varga IS, Sümegei V, Gellén B, **Bereczki C**, Túri S.

Microvascular reactivity in lean, overweight, and obese hypertensive adolescents

European Journal of Pediatrics 169(11):1369-74 (2010) *Q2*

Nyilvános idéző összesen: 14 Független: 14 Független: 0

Amíg a felnőttkorban a metabolikus szindrómához és a magas vérnyomáshoz társuló vaszkuláris és hemodinamikai eltérések jól ismertek, addig a gyermek- és serdülőkorú elhízás és emelkedett vérnyomás érrendszerre gyakorolt hatásait csak az elmúlt években kezdjük jobban megismerni. Kevés adat állt rendelkezésre arra vonatkozólag, hogy az artériák öregedése mikor és milyen módon kezdődik, és az fontos kérdés, hogy ez a folyamat elindulhat-e akár már gyermekkorban is. Kevés boncolási adat alapján (FELIC vizsgálat) bizonyos anyai körülmények fennállása esetén az élet első évtizedének végén már láthatóak lehetnek zsíros sávok -, „fatty streaks”- az erek falában. ^(113,114,117) Azokban a gyermekkori betegségekben (pl. végstádiumú veseelégtelenség – ESKD), ahol korai vaszkuláris öregedés (Early Vascular Ageing – EVA) kialakul, az érfali merevség romlása már igen korán kimutatható. ^(114,115,116,117,118)

Az érfali merevség a vérnyomás emelkedésének fontos meghatározója és káros kardiovaszkuláris eseményeket vetíthet előre, akár az alacsony fizikai aktivitású, 1-es típusú cukorbetegknél vagy elhízott gyermekeknél is. ^(119, 120,121)

Célkitűzések

- Az elhízás és a túlsúly egyéb befolyásoló faktoroktól (vérnyomás, életkor és nem) független hatásának vizsgálata az artériás funkcióra 3-18 éves gyermekeken és serdülőkön.
- A mikrovaszkuláris reaktivitás meghatározása fiatalkori esszenciális hipertónia esetén lézer Doppler áramlásmérés (LDF) módszerrel.
- A mikrovaszkuláris reaktivitás változások megállapítása fiatalkori esszenciális hipertónia, valamint túlsúly és elhízás esetén.

Vizsgált populáció/betegek és módszerek

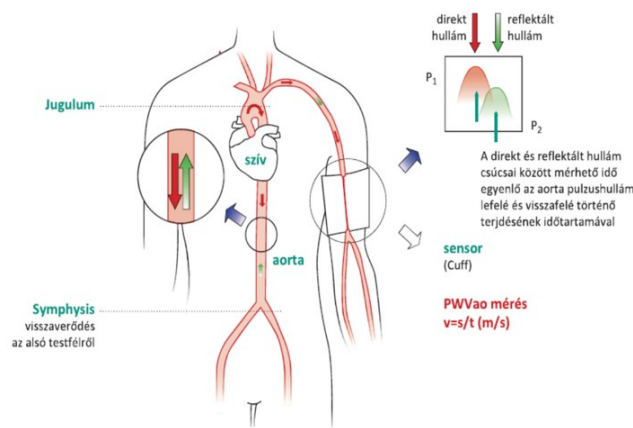
2.2.1. Artériás funkció paraméterei - arteriográf

Az érfali merevség (stiffness) az életkorral normál körülmények között is emelkedik és ezzel együtt a pulzushullám terjedési sebessége (Pulse Wave Velocity - PWV) is nő. ^(113, 114, 115) Az artériás falmerevség – mely a pulzushullám terjedési sebességgel jellemezhető - az aorta, illetve a nagyartériák dinamikus tulajdonsága, melyet az érfal szerkezete, működése, valamint a vérnyomás határoz meg. ⁽¹¹⁶⁾ Az PWV_{ao} értékek életkorral való átlagos növekedése mindkét nemnél azonos, csak biológiailag jelentéktelen különbség volt megfigyelhető közöttük. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy ebben a korcsoportban nincs jelentős strukturális különbség a nemek között. Feltételezhetjük, hogy nagyon fiatal korban az aortafal annyira rugalmas, hogy a vérnyomás emelkedése nem okoz következményes hatást az aortafalban. Hasonlóképpen, a standardizált PWV_{ao} és a perifériás vérnyomás gyakorlatilag azonos növekedése a későbbi 10 – 18 éves korban az aorta rugalmas tulajdonságainak fokozatos elvesztésének tudható be. ⁽¹²⁷⁾ A célszervkárosodás korai felismerése már gyermekkorban igen fontos, és ez a hipertónia ellátásának egyik alapkérdése. Az érmerevség és annak nem-invazív módon történő meghatározása az elmúlt két évtizedben igen jelentős irodalmi háttérre tett szert. ⁽¹²³⁾ Másfél évtizede az Európai Hipertónia Társaság (European Society of Hypertension - ESH) felnőtt protokollja a pulzushullámterjedés (PWV) nem invazív meghatározását a kardiovaszkuláris kockázatbecslés szerves részének tekinti. ⁽¹²²⁾

Az artériás funkció nem invazív vizsgálatára az alábbi paramétereket használtuk (AFP):

PWV_{ao} - Aorta pulzushullámterjedési sebesség: az aorta, illetve a nagy erek dinamikus tulajdonsága, melyet az artériás érfal szerkezete, rugalmassága, valamint a vérnyomás határoz meg.

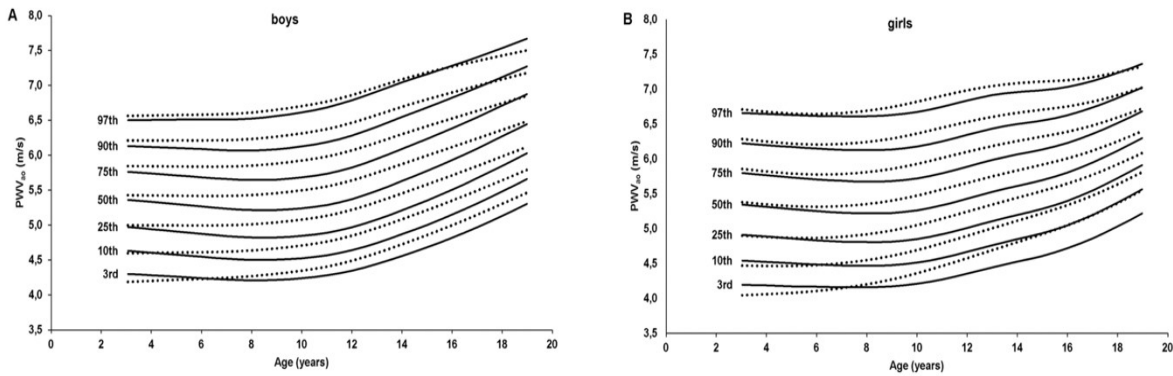
Aix_{ao} - Aorta augmentációs index: az Aix alatt az artériás pulzushullámon látható két szisztolés hullámcsúcs, azaz az ejekció okozta direkt (korai szisztolés) hullám (P1) és a második, a visszaverődött (késői szisztolés) hullám (P2) amplitúdója közötti különbségének a pulzusnyomás (PP) százalékában kifejezett aránya. Augmentációs index $Aix[\%] = \frac{P2-P1}{PP} \times 100$. Az artériás érmerevség fokozódása, azaz az augmentációs index növekedése és a pulzushullám terjedési sebesség emelkedése megelőzi az érlemezés megjelenését. **SBP_{ao}** - Centrális artériás vérnyomás: kiszámítása SBP_{ao} és a SBP_{brach} közötti kapcsolaton alapul a késői szisztolés hullám amplitúdója alapján. (20. ábra)



20. ábra Arteriográf mérési elve (non-invazív, okkluzív oszcillometriás módszer).⁽¹²⁹⁾

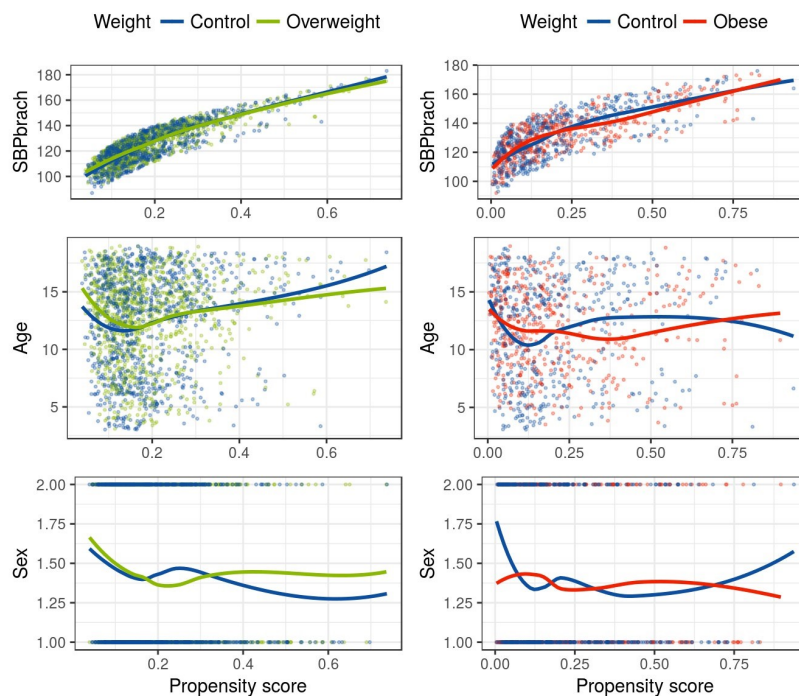
Az artériás funkció PWV_{ao}, Aix_{ao}, SBP_{ao} és SBP_{brach} mérése non-invazív okkluzív oszcillometriás elven működő eszközzel történt (Arteriográf[®], TensioMed Kft., Budapest, Magyarország). A mérés menete lényegében nem különbözik a hagyományos oszcillometriás vérnyomásmérés menetétől. A mérés 10 perces pihenőt követően, kényelmes ülő helyzetben történt az óvodában, az általános- és középiskolában. A módszer és az arteriográf invazív és nem invazív validálása és annak revíziója (ez utóbbi a munkacsoportunk által) megtörtént.⁽¹²⁷⁾ **(21. ábra)**

Szolnok város és környékének óvodáiból, általános- és középiskoláiból 6816 egészséges 3-18 év közötti életkorú gyermek és serdülő (3668 fiú, 53,81%) került a vizsgálatba bevonásra. A vizsgálatba bevont gyermekeket és serdülőket életkornak és nemnek megfelelő testtömeg indexük (BMI) alapján: Normál (N) - BMI < 90 percentil, Túlsúlyos (OW - overweight) - 90 percentil ≤ BMI < 98 percentil, és Elhízott (O - obese) - BMI ≥ 98 percentil csoportba osztottuk.^(90,105) Az elsődleges statisztikai analízis alapján az életkor és a nemek eloszlása jelentősen eltért a különböző súlykategóriákban, továbbá erős szignifikáns korreláció volt megfigyelhető a testméretek, a hemodinamikai paraméterek és az AFP értékei között. A csoportosítás hibáinak torzító hatását elkerülendő „propensity score matching” "legközelebbi szomszéd" módszerével életkor, nem és SBP_{brach} alapján a súlycsoportoknak megfelelően (N, OW, O) illesztettük a betegeket csoportokba.



21. ábra Az illesztett PWV_{ao} percentilis görbék (A) fiú (B) leány. (..... 2012, —2019) ⁽¹²⁷⁾

Propensity score lényege, hogy az összehasonlítandó csoportok alanyai között párokat képezünk úgy, hogy azok tagjai lehetőleg minél hasonlóbbak legyenek, és így párosítva vizsgáljuk a végpontbéli eltéréseket.⁽¹³⁰⁾ Az így létrejövő csoportokban SBP_{brach} , az életkor és a nem lényegében azonos eloszlású volt. (**22. ábra**) A végleges statisztikai analízis (kontroll (N) vs. túlsúlyos (OW) $n=91$; kontroll (N) vs. elhízott (O) $n=445$) az így kialakított csoportok esetében történt.



22. ábra. A propensity score átlagok illesztése a változók (SBP_{brach} , életkor, nem) alapján a testsúly csoportoknak (elhízott, túlsúlyos, kontroll) megfelelően.

2.2.2. A mikrocirkuláció vizsgálata - Lézer Doppler áramlásmérés

A mikrocirkuláció feladata a tápanyagok szállítása, az anyagcsere termékek eltávolítása, nagyobb hidrosztatikai nyomásingadozások kivédése a kapillárisok szintjén, és nem utolsósorban az általános perifériás ellenállás fenntartásához való hozzájárulás. A definíció szerint, minden olyan ér (kis artéria, arteriola, kapilláris, venula) a mikrocirkuláció része, mely a nyomás emelkedésére az érátmérő (miogén) csökkentésével válaszol. A definícióból adódóan az elhízás és a hipertónia patofiziológiai folyamatokat indít el a mikrovaszkuláris rendszerben.

Kérdés, hogy a mikrocirkuláció zavara milyen életkorban kezdődik, és az elhízáshoz társuló kardiovaszkuláris betegségek kialakulásában milyen szerepet játszik.

Ennek az „*in vivo*” nehezen megközelíthető rendszernek a nem invazív vizsgálatát végeztük el lézer Doppler áramlásmérés (Laser Doppler Flowmetry – LDF) segítségével. Ez a módszer a monokromatikus lézerfény szórásán és frekvenciaeltolásán alapul, mivel az kölcsönhatásba lép a mozgó vörsejtekkel. Az LDF a mikrovaszkuláris térben a vér perfúzióját/áramlását (ún. fluxust) méri. A fluxus a mozgó vörsejtek sebességének és koncentrációjának eredménye a mért térfogaton belül. Az LDF lehetővé teszi a fluxus folyamatos monitorozását a bőr egy meghatározott pontján, és elég érzékeny ahhoz, hogy észlelni tudja a gyors perfúziós változásokat. A módszer viszonylag nagy tér- és időbeli változékonysága miatt, a bazális fluxus meghatározása helyett jobban értékelhető a mikrocirkulációban a provokációs tesztekre adott válasz meghatározása.

A provokációs tesztek formái, melyek kombinálhatóak ⁽¹³⁵⁾:

- Termikus (helyi vagy szisztémás melegítés vagy hűtés),
- Gyógyszeres (vazoaktív gyógyszerek iontoforézissel történő beadása),
- Poszt-okkluzív reaktív hiperémia (PORH).

Doppler vizsgálatra 52 gyermek és serdülő (6-19 év) került, akik közül 33 gyermeknél a klinikai vizsgálatok az aktuális szakmai protokoll alapján az esszenciális hipertónia diagnózisát állították fel. A magas vérnyomás másodlagos okai (vese, renovaszkuláris, endokrin, kardiológiai vagy neurológiai) kizárásra kerültek. A kor és nem specifikus BMI normálértékei alapján a hipertóniás betegek közül 10 normális (lean hypertensive – LH), 13 túlsúlyos (overweight hypertensive – OWH) és 10 elhízott (obese hypertensive – OH) volt. 19 egészséges gyermek és serdülő - életkor és nem szerint illesztett - szolgált kontrollként. **(4. táblázat)**

Kizárási kritérium volt minden, a mikrovaszkuláris perfúziót befolyásoló akut állapot (akut betegség, dohányzás, vazoaktív gyógyszerek szedése) a vizsgálatot megelőző 5 napban, valamint

a mikrocirkulációt befolyásoló ital (pl. koffein) fogyasztása a vizsgálat előtt 24 órával. A bőr mikrovaszkuláris perfúzióját két helyen (távolság: 6–8 cm) folyamatosan mértük DRT4 lézeres Doppler áramlásmérővel (lézer hullámhossz: 780 nm, Moor Instruments Ltd., Axminster, UK) **(23/A. ábra)**. Ez a beállítás az érintett bőrfelületeken lehetővé teszi az iontoforetikus és a helyi termikus provokációs perfúziós méréseket. MIC2 iontoforézis eszközt (Moor Instruments Ltd.) használtunk az endotélium-függő acetilkolin (ACH) és a Na-Nitroprusszid (NaNP) endotélium-független értágító 1%-os izotóniás sóoldatainak párhuzamos szállítására, külön kamrák felhasználásával. A helyi bőrhőmérsékletet 33 °C-on standardizáltuk az iontoforézis szekvenciája alatt, majd egy SH02 bőrfűtő egység (Moor Instruments Ltd.) segítségével 44 °C-ra növeltük. **(23/B. ábra)**

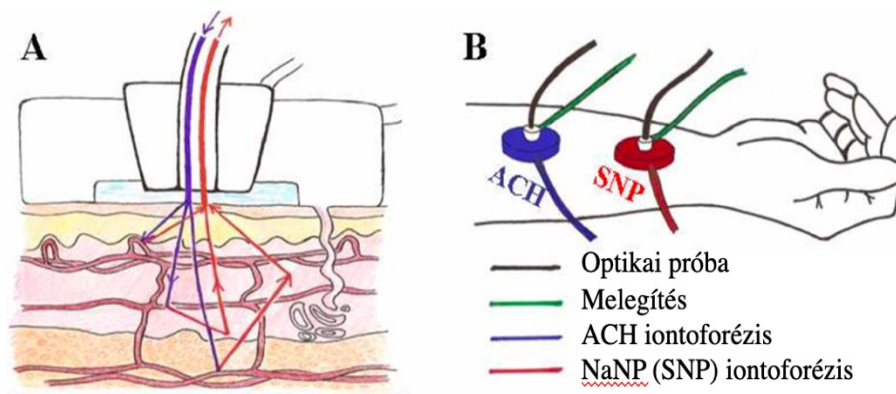
Az LDF protokoll részeként 4 percig mértük a nyugalmi perfúziót, majd iontoforézist alkalmaztunk három egymást követő, növekvő dózisban (áramerősség: 20 μ A, időtartam: 20, 40 és 80 mp; amely 2,8 mC összes töltésmennyiséget és 3,94 mC/cm² összes töltéssűrűséget jelent). Az iontoforézis dózisok között 4 perces, árammentes szakaszok voltak. A három dózist követő további 10 percnyi árammentes intervallum után a lokális bőrhőmérsékletet mindkét mérési ponton fokozatosan, 0,1 °C/mp ütemben 44 °C-ra emeltük.

Variables	Controls (n=19)	Lean HT (n=10)	Overweight HT (n=13)	Obese HT (n=10)
Age (yrs)	15.4 (15.2–16.0)	16.5 (7.0–18.5)	15.3 (9.8–18.7)	14.2 (7.0–18.9)
Systolic BP (mmHg)	115 (105–120)	144 (125–160)**	138 (125–170)**	140 (125–150)*
Diastolic BP (mmHg)	80 (70–90)	84 (75–90)	90 (62–100)	83 (60–100)
BMI (kg/m ²)	22.4 (19.7–24.2)	22.0 (18.3–24.2)	25.3 (24.2–28.6)*****	30.9 (23.0–38.2)*****
Total cholesterol (mmol/l)	3.9 (2.8–4.3)	4.1 (3.6–5.4)	4.8 (3.6–5.2)	4.6 (3.3–5.7)
HDL cholesterol (mmol/l)	1.5 (1.2–1.8)	1.9 (1.4–2.1)*	1.4 (0.9–1.7)****	1.1 (0.8–1.4)*****
LDL cholesterol (mmol/l)	1.9 (1.1–2.7)	2.4 (1.9–3.2)	2.7 (1.8–3.1)	2.3 (1.9–3.7)
Triglycerides (mmol/l)	0.7 (0.4–1.0)	0.7 (0.4–1.1)	0.9 (0.6–3.1)*	1.2 (0.9–3.0)*****

4. táblázat Antropometriai és klinikai adatok vizsgálati csoportok szerinti beosztásban.

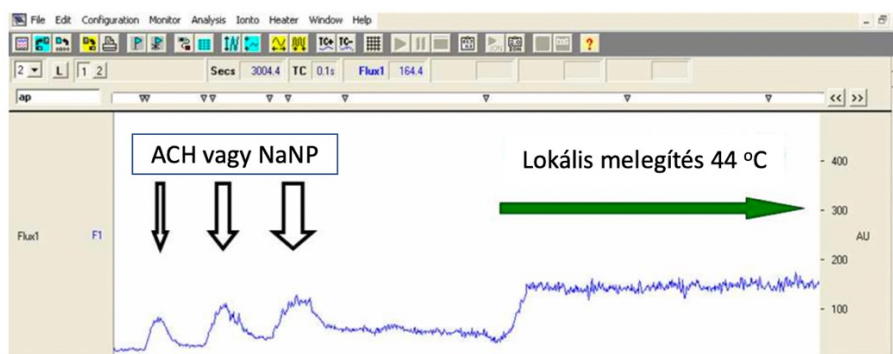
Adatok medián (minimum-maximum). HT: hipertónia

Kruskal-Wallis próba és Dunn teszt: * p<0.05, ** p<0.01, ***p<0.001 vs. kontroll, **** p<0.05, ***** p<0.01, *****p<0.001 vs. kontroll



23. ábra A lézer Doppler áramlásmérés (LDF) elmélete (A) és sematikus vizsgálati elrendezés acetilkolin (ACH) és a Na-nitroprusszid (NaNP) használatával (B). ⁽¹³⁶⁾

Ezt a hőmérsékletet 25 percen át tartottuk, amely maximális vazodilatációt eredményezett. A nyugalomban és a lokális melegítési teszt plató fázisában mért flux értékek meghatározását 60 mp-es intervallumok átlagolásával végeztük. Az iontoforézis dózisokra adott választ 20 mp-es intervallumok átlagolásával értékeltük. Minden perfúziót a nyugalmi érték százalékaként adtuk meg (nyugalmi érték=100%). A módszer variabilitása egészséges fiatal személyekben 15-25% között volt az iontoforézis teszt és a lokális melegítés esetében egyaránt. (24. ábra)



24. ábra Típusos vér áramlási (flux) görbe. ACH: acetilkolin, NaNP: Na-nitroprusszid ⁽¹³⁶⁾

Etikai engedély:

A Pécsi és a Szegedi Tudományegyetem Kutatásetikai Bizottságai a kutatási terveket áttekintették, és engedélyezték.

Eredmények és megbeszélés

2.2.1. Artériás funkció paraméterei - arteriográf

6816 gyermek és serdülő (fiúk 3,668; 53.8%) vett részt a vizsgálatban. A fiúk között 516 volt az OW (14,1%), 272 az O (7,4%), míg a lányoknál 395 (12,5%) volt az OW és 173 (5,5%) az O. A túlsúly és az elhízás előfordulása szignifikánsan magasabb volt a fiúknál (21,5%), mint a lányoknál (18%) ($p < 0,001$). A teljes vizsgált kohorsz 19,9%-a esetében ($n = 1356$) volt a BMI magasabb, mint az életkor és a nem szerinti 90 percentilis (pc), és résztvevők 80,1%-a ($n = 5460$) esetében volt normális ($BMI < 90$ pc). A vizsgált csoportok kor- és súlykategóriák szerinti vizsgálati értékeit **Appendix** tartalmazza.

Az átlagos pulzus és a karon mért szisztolés vérnyomás (SBP_{brach}) értékek párhuzamosan növekedést mutattak a BMI-kategóriák emelkedésével. A pulzus emelkedése az OW csoportban nem volt jelentős a kontrollhoz képest ($79,6 \pm 14,1$ /perc vs. $79,5 \pm 14,9$ /perc, NS).

Az O csoportban azonban jelentősen nőtt a szívfrekvencia az N csoporthoz képest ($82,5 \pm 13,5$ /perc vs. $79,5 \pm 14,9$ /perc, $p < 0,0001$). Az átlagos pulzus értékek jelentősen különböztek az OW és az O csoportokban is ($79,6 \pm 14,1$ /perc vs. $82,5 \pm 13,5$ /perc, $p < 0,02$). Az átlagos SBP_{brach} OW és az O csoportban is magasabb volt a kontrollhoz (N) képest. (OW = $125,6 \pm 14,0$ Hgmm, O = $131,2 \pm 15,2$ Hgmm, N = $117,7 \pm 13,1$ Hgmm). A különbségek szignifikánsak voltak az egyes vizsgálati csoportok között ($p < 0,0001$). (**5. táblázat**)

Az O csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt az átlagéletkor ($11,8 \pm 3,6$ év), mint az OW csoportban ($12,7 \pm 3,8$ év) ($p < 0,001$). A nemek aránya azonos volt a vizsgált csoportokban. Az átlagos testmagasság közel azonos volt mind az OW, mind az O és a N csoportban, a különbség 0,8 cm (NS, $p = 0,39$) és 1,6 cm (NS, $p = 0,28$) volt. Nyilvánvaló, hogy az átlagos testtömeg szignifikánsan magasabb volt az OW és az O csoportokban, mint a kontrolloknál. Bár az O csoport átlagéletkora alacsonyabb volt, átlagos SBP_{brach} azonban magasabbnak bizonyult ($131,2 \pm 15,2$ Hgmm) összehasonlítva az OW csoporttal ($125,6 \pm 14,0$ Hgmm) ($p < 0,0001$). A három vizsgált paraméter közül csak az aorta augmentációs indexe mutatott különbséget. (N vs. OW: $p < 0,00001$ és N vs. O: $p < 0,00001$) Továbbá megfigyeltük az Aix_{ao} jelentős csökkenését az OW-ban, ami még jelentősebb az elhízottakban (O). A PWV_{ao} -hoz hasonlóan nem találtunk különbséget a centrális vérnyomás (SBP_{ao}) tekintetében sem az OW, sem pedig az O betegekben a megfelelően illesztett statisztikai elemzést alkalmazva. Az életkor, a nem, és a vérnyomás (SBP_{brach}) módosító hatásának megszűnése után az aorta pulzushullámterjedési sebessége (PWV_{ao}) szignifikánsan nem különbözött a vizsgált (OW és O) csoportokban a kontrollokhoz képest.

	N	OW	O	N-OW*	OW-O*	N-O*
Number of patients (n)	5460	911	445			
Heart rate (1/min)	79.5 ± 14.9	79.6 ± 14.1	82.5 ± 13.5	NS ($p = 0.98$)	$p = 0.02$	$p < 0.0001$
SBP _{brach} (mmHg)	117.7 ± 13.1	125.6 ± 14.0	131.2 ± 15.2	$p < 0.0001$	$p < 0.0001$	$p < 0.0001$

5. táblázat Szívfrekvencia (HR) és vérnyomás (SBP_{brach}) értékek a vizsgált (N: normál, OW: túlsúlyos, O: elhízott) csoportokban. ($\bar{x} \pm SD$, Kruskal-Wallis próba)

Aorta pulzushullámterjedési sebesség (PWV_{ao})

A „propensity score” statisztikai elemzés módszerével nem találtunk szignifikáns különbséget a PWV_{ao} értékekben a különböző súlykategóriák között. Ebben a témában közölt irodalmi adatok ezzel elletében a PWV_{ao} emelkedését mutatták elhízott gyermekeknél és serdülőknél.^(131,132) A PWV_{ao} gyermekeknél és serdülőknél mért referenciaértékeit elemezve⁽¹²⁷⁾ nyilvánvaló, hogy a PWV_{ao} medián percentilis görbéje lapos a három éves kor és a pubertás kezdete között, amelyet követően mindkét nemnél meredekebb növekedés látható. Ezért fontos, hogy a vizsgált betegek életkorának pontosan meg kell egyeznie a kontrollcsoportok életkorával a korrekt összehasonlíthatóság miatt. A közölt irodalmi adatok áttekintésekor a betegcsoportok és a kontrollok illesztése különbözött vagy az életkorban, vagy az SBP_{brach}-ben. Ismert, hogy PWV_{ao} jelentősen függ az SBP_{brach}-tól⁽¹³³⁾, tehát minél magasabb az SBP_{brach}, annál magasabb a PWV_{ao}. Következésképpen, ezekben a vizsgálatokban a magasabb PWV_{ao} a megemelkedett SBP_{brach}-ból eredhetett. **(6. táblázat)**

Aorta augmentációs index (Aix_{ao})

Vizsgálatunkban az SBP_{brach} és a pulzus emelkedését tapasztaltuk a túlsúlyos csoportban. Az emelkedés még jelentősebb volt az elhízott gyermekek és serdülők esetén. Ez a megfigyelés magyarázható a szimpatikus idegrendszer fokozott aktivitásával, aminek következtében az anyagcsere, a pulzusszám és a stroke térfogat emelkedik. Wilkinson és munkatársai fordított lineáris kapcsolatot találtak a pulzusszám és Aix_{ao} között.⁽¹³⁴⁾ Feltételezhető, hogy a megnövekedett szívteljesítmény és az ezzel párhuzamosan növekvő vérnyomás miatt az aortafal felé irányuló oldalirányú feszülés is megnő, az aorta kitágul, fala merevebbé válik, és ennek következtében a PWV_{ao} magasabb lehet. A megnövekedett SBP_{ao} kompenzálására a rezisztencia erek ellenállása (TPR) esik, és ennek hatására Aix_{ao} csökkenése is kimutatható. Vizsgálatunk jelentős számú

gyermek és serdülő bevonásával elemezte az elhízás hatását az artériás funkció paramétereire. A megfelelően illesztett csoportokban, ahol ezáltal az egyéb módosító faktorok (életkor, nem, SBP_{brach}) kizárásra kerültek, az elhízás ebben az életkorban (3-18 év) még nem fokozza az érfali (aorta) falmerevséget.

	OW			O		
	Controls	Patients	Welch t-test	Controls	Patients	Welch t-test
Number of patients (n)	911	911		445	445	
Age (years)	12.7 ± 4.4	12.7 ± 3.8	NS/*	11.8 ± 4.6	11.8 ± 3.6	NS/*
Sex ratio (boys/girls)	520/391	516/395	NS	271/174	272/173	NS
Body height (cm)	155.9 ± 22.9	156.7 ± 20.3	NS $p = 0.39$	155.9 ± 24.6	154.3 ± 18.8	NS $p = 0.28$
Body weight (kg)	46.4 ± 18.0	60.4 ± 19.8	$p < 0.00001$	44.7 ± 19.5	71.5 ± 24.0	$p < 0.00001$
SBP _{brach} (mmHg)	124.9 ± 15.1	125.6 ± 14.0	NS	130.8 ± 17.2	131.2 ± 15.2	NS
PWV _{ao} (m/s)	5.9 ± 0.8	5.9 ± 0.8	NS $p = 0.68$	6.0 ± 0.7	6.0 ± 0.8	NS $p = 0.66$
Aix _{ao} (%)	9.3 ± 7.2	7.6 ± 7.0	$p < 0.00001$	10.7 ± 8.0	6.6 ± 7.2	$p < 0.00001$
SBP _{ao} (mmHg)	110.7 ± 12.4	110.3 ± 11.9	NS $p = 0.49$	115.6 ± 14.0	114.3 ± 12.8	NS $p = 0.14$

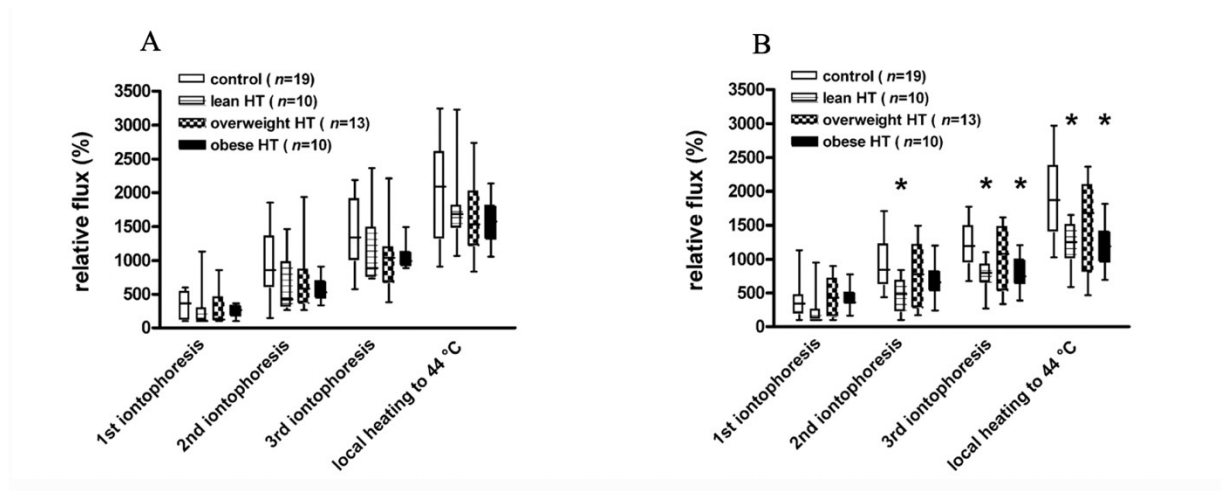
6. táblázat A vizsgálati eredmények és a statisztikai elemzés a „propensity score” szerint illesztett csoportokban. $\bar{x} \pm SD$, PWV_{ao}: Aorta pulzushullámterjedési sebesség, Aix_{ao}: Aorta augmentációs index, NS: nem szignifikáns, SBP_{ao}: centrális szisztolés vérnyomás, SBP_{brach}: brachialis szisztolés vérnyomás N: normál, OW: túlsúlyos, O: elhízott, * ($p < 0.05$) szignifikáns életkori különbség az O és az OW csoportok között.

A kövérségnek nincs közvetlen kóros hatása az artériás funkció paramétereire. A gyermek- és serdülőkori obezitás esetében feltehetően a kompenzáló élettani folyamatok - a kis arteriolák megnyitása, a TPR csökkentése - egy ideig még képesek ellensúlyozni a kedvezőtlen hatásokat. A tartósan fennálló túlsúly hatására ezek a szabályozó mechanizmusok kimerülnek, a magasvérnyomás állandósul és más kóros állapotokkal (*hyperlipidaemia, diabetes mellitus*) együtt vezetnek a fiatal felnőttkorban az artériás funkció kóros értékeinek megjelenéséhez. Felnőtteknél már leírták a kapcsolatot a nagy és a kis artériák között (cross-talk), ahol a makrovaszkuláris változások súlyosbítják a kiserek eltéréseit, és ez fordítva is megfigyelhető volt.

2.2.2. A mikrocirkuláció vizsgálata - Lézer Doppler áramlásmérés

Az endotélium függő acetilkolin (ACH) iontoforézisét követően a perfúzió nem különbözött a betegcsoportokban és a kontrollokban. **(25/A. ábra)** Ezzel ellenkezőleg, az endotélium független értágító - NaNP második dózisára adott válasza - lényegesen kisebb mértékben növelte a mikrovaszkuláris véráramlást a normál súlyú hipertóniás (LH) csoportban, mint a kontrolloknál. [482,5% (157,0–842,0%) vs. 847,0% (432,0–1708,0%); $p < 0,05$]. A harmadik NaNP-dózis után hasonló különbségeket láttunk az LH és az OBH csoportban a kontrollokhoz képest [797,5% (270,0–1100,0%) vs 1195,0% (674,0–1774,0%) és 744,0% (390,0–1207,0%) vs. 1195,0% (674,0–1774,0%), illetve mindkettő $p < 0,05$] **(25/B. ábra)**.

A 44 °C-ra történő helyi melegítés hatására a mikrovaszkuláris perfúzió relatív fluxus növekedése volt látható minden csoportban, az ACH hasonló relatív fluxusértéken érte el a plató fázist. **(25/A. ábra)** A NaNP hatására szignifikánsan kisebb fluxusnövekedést észleltünk a LH és az OBH csoportokban a kontrollokhoz képest. [1257,0% (585,0–1 649,0%) vs 1870,0% (1029,0–2 970,0%) és 1188,0% (693,0–1815,0%) vs 1870,0% (1029,0–2970,0%); mindkettő $< 0,05$] **(25/B. ábra)**



25. ábra A bőr vér flux változása 3 dózis ACH iontoforézis és lokális melegítés (44°C) hatására. **(A)** A bőr vér flux változása 3 dózis SNP iontoforézis és lokális melegítés (44°C) hatására. **(B)** Kruskal–Wallis próba és Dunn teszt * $p < 0,05$

A vizsgálat idejében a témával foglalkozó irodalom véleménye megosztott volt abban kérdésben, hogy a mikrocirkuláció zavara, az oka vagy a következménye a hipertóniának.

Egyrészt, a hipertóniás betegek normális vérnyomású utódainak endoteliális funkciózavaráról számolnak be egyes közlemények,^(137,138) ami arra utal, hogy az endoteliális diszfunkció megelőzheti a magas vérnyomás kialakulását. Másrészt, a mikrovaszkuláris diszfunkció kialakulhat a megemelkedett vérnyomás következményeként. A „Cardiovascular Risk in Young Finns Study” a serdülőkorban meglévő hipertónia az endotélium dependens *a. brachialis* áramlás mediálta dilatációjának zavarát jósolta.⁽¹³⁹⁾ Tudomásunk szerint a tanulmány megjelenésének idejéig elsőként vizsgáltuk a mikrocirkuláció funkcionális tulajdonságait LH, OWH és OBH gyermekeknél és serdülőknél. Az ACH iontoforézisre és a lokális melegítésre adott mikrovaszkuláris válaszok nem csökkentek szignifikánsan a hipertóniás csoportokban (a BMI-től függetlenül) a kontrollokhöz képest. Ez a tény arra utal, hogy a fiatalkori esszenciális hipertónia patogenezisében az endotélium-függő mikrovaszkuláris reaktivitás károsodása nagyobb valószínűséggel következik be. Bár egyes közlemények alapján a nitrogén-oxid elérhetősége csökkent a hipertóniás serdülőknél⁽¹³⁷⁾, más vazoaktív mechanizmusok kompenzációs hatása miatt az endotélium-függő mikrovaszkuláris reaktivitás megmaradhat. Valószínűleg a prosztanoidok nagyobb mértékben járulnak hozzá az ACH-ra látott válaszához egészséges fiatal felnőtteknél, mint idősebb betegeknek. A Na-nitroprusszid iontoforézisre (endotélium-független dilatáció) adott válasz hasonló mértékben romlott az LH és az OBH csoportokban a kontrollokhöz képest, de ez a folyamat nem volt látható az elhízott hipertóniás betegeknek. Ez összhangban van azzal a hipotézissel, hogy az OWH-betegek kardiovaszkuláris kockázata kedvezőbb lehet, mint LH-társaiké, bár vannak ennek ellentmondó irodalmi adatok is.⁽¹³⁸⁾ Érdekes megállapítás volt, hogy az ACH vagy az NaNP iontoforézis követő melegítés jellegzetes flux mintázatot követett. A helyi bőrmelegedés kétfázisú választ vált ki: a kezdeti gyors csúcsnövekedést, amelyet a szenzoros afferens idegekből felszabaduló neurotranszmitterek közvetítenek, majd egy hosszan tartó plató fázis következik, amelyet túlnyomórészt nitrogén-oxid vált ki. Ez viszont felveti annak lehetőségét, hogy a helyi termikus hiperémia tesztet olyan eszközként használják, amellyel fel lehet mérni az endotélium-függő mikrovaszkuláris funkciót.⁽¹⁴⁰⁾ Hasonló véráramlási mintázatot figyeltünk meg az ACH iontoforézis és helyi melegítést követően. Ettől különböző volt a NaNP iontoforézis és a helyi fűtésre adott együttes válasz, amelynek oka feltehetően az, hogy a NaNP clearance-e lassabb az ACH-hoz viszonyítva. Ez az idő-hatásgörbén is jól látható. Vizsgálatunkban ezt jelezte a melegítési szakasz kezdetén az NaNP iontoforézis helyén észlelt magasabb fluxusértékek. Az ACH és NaNP iontoforézis, valamint a lokális melegítésre adott mikrovaszkuláris válaszokat LH, OWH és OBH gyermekeknél és serdülőknél először vizsgáltuk. Kiderült, hogy az endotélium-függő vazorelaxáció nem gyengült szignifikánsan a hipertóniás csoportokban, szemben az LH és az OBH betegek endotélium-független értágulatának csökkenésével.

2.3. A gyermek- és serdülőkori hipertónia patogenezeise

1. S Túri, A Friedman, Cs Bereczki, F Papp, J Kovács, E Karg, I Németh.

Oxidative stress in juvenile essential hypertension

Journal of Hypertension; 21:145-152. (2003) **Q2**

Nyilvános idéző összesen: 62 Független: 58 Független: 4

2. F Papp, A L Friedman, Cs Bereczki, I Haszon, E Kiss, E Endreffy, S Túri

Renin-angiotensin gene polymorphism in children with uremia and essential hypertension

Pediatric Nephrology;18(2):150-4. (2003) **Q2**

Nyilvános idéző összesen: 20 Független: 20 Független: 0

3. A Baráth I, E Endreffy, Cs Bereczki, B Gellén, B Szücs, I Németh, S Túri

Endothelin-1 gene and endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in adolescents with juvenile and obesity-associated hypertension

Acta Physiologica Hungarica ;94(1-2):49-66. (2007) **Q4**

Nyilvános idéző összesen: 17 Független: 17 Független: 0

4. A Baráth, S Túri, I Németh, Cs Bereczki, B Gellén, I Haszon, P Monostori

Different pathomechanisms of essential and obesity-associated hypertension in adolescents

Pediatric Nephrology; 21(10):1419-25. (2006) **Q2**

Nyilvános idéző összesen: 17 Független: 14 Független: 3

5. Baráth A, Németh I, Karg E, Endreffy E, Bereczki C, Gellén B, Haszon I, Túri S.

Roles of paraoxonase and oxidative stress in adolescents with uraemic, essential or obesity-induced hypertension.

Kidney Blood Press Res.;29(3):144-51. (2006) **Q2**

Nyilvános idéző összesen: 23 Független: 23 Független: 0

Célkitűzések:

- Igazolható-e az a hipotézis, hogy a biokémiai és genetikai paraméterek alapján elkülöníthető a különböző eredetű magas vérnyomás gyermek- és serdülőkorban?
- Megfigyelhető-e a fokozott oxidatív stressz a fiatalkori esszenciális hipertónia esetén?
- Van-e összefüggés az oxidatív stressz és a vérnyomás között?
- Van-e összefüggés az oxidatív stressz mértéke és az elhízás között hipertóniás serdülőkből?
- A renin-angiotenzin rendszer génjeinek polimorfizmusai befolyásolhatják-e a fiatalkori esszenciális hipertónia kialakulását?
- Van-e genetikai fogékonyság az endotél diszfunkció hátterében?

Vizsgálati csoportok**2.3.1. Oxidatív stressz és a hipertónia kapcsolata serdülőkorban****1. vizsgálat**

Az oxidatív stressz biokémiai vizsgálatában 52 hipertóniás beteg (átlagéletkor $14,4 \pm 3,1$ év, fiú/leány: 37/15) és 48, életkornak megfelelő normális vérnyomású kontroll (átlagéletkor $14,3 \pm 4,3$ év, fiú/leány 20/28) vett részt. (**7. táblázat**) A magas vérnyomás diagnózisa a szakmai protokolloknak megfelelően rendelői mérés és ambuláns vérnyomás monitorozással (ABPM) történt.^(141,142) A másodlagos (endokrin, kardiológiai, neurológiai, vese eredetű) magasvérnyomás kizárási kritérium volt. A vizsgálatok a hipertóniás csoportban a kezelés megkezdése előtt történtek. Húsz gyermek esetében a családi anamnézis pozitív volt magasvérnyomásra. BMI alapján mind a hipertóniás, mind a kontrollcsoportot normál ($< 25 \text{ kg/m}^2$) és túlsúlyos ($> 25 \text{ kg/m}^2$) alcsoportokra osztottuk. Annak érdekében azonban, hogy több információt szerezzünk a súlyállapot és az oxidatív stresszparaméterek közötti lehetséges kapcsolatáról, az alábbi tápláltsági kategóriákat alakítottuk ki a statisztikai elemzés szempontjából. BMI $< 20 \text{ kg/m}^2$ – normál, BMI $= 20\text{-}25 \text{ kg/m}^2$ – túlsúlyos (overweight), BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ - elhízott (obese)

	Controls (n = 48)		Hypertensive patients (n = 52)	
	BMI < 25 kg/m ² (n = 26)	BMI > 25 kg/m ² (n = 22)	BMI < 25 kg/m ² (n = 28)	BMI > 25 kg/m ² (n = 24)
Age (years)	14.6 ± 4.6	14.4 ± 5.1	14.4 ± 3.1	14.4 ± 2.5
Sex (male/female)	13/13	14/8	18/10	19/5
Body weight (kg)	51 ± 9	81 ± 12	54 ± 13	86 ± 11
Height (m)	1.60 ± 0.18	1.62 ± 0.12	1.65 ± 0.18	1.66 ± 0.15
Heart rate (beats/min)	69 ± 12	75 ± 18	71 ± 16	81 ± 11
Office SBP (mmHg)	112.6 ± 5.1	118.4 ± 5.3	153.4 ± 9.7***	154.4 ± 9.6***
Office DBP (mmHg)	66.8 ± 6.1	69.1 ± 8.1	89.4 ± 9.4***	89.7 ± 8.4***
24 h ambulatory SBP (mmHg)	–	–	143.6 ± 8.2	144.4 ± 9.9
24 h ambulatory DBP (mmHg)	–	–	80.6 ± 6.1	79.4 ± 9.4

7. táblázat Antropometriai és vérnyomás adatok vizsgálati csoportok szerinti beosztásban. (x±SD), ***p < 0.0001

2. vizsgálat

A betegcsoportok megegyeznek a lézer Doppler áramlásmérés vizsgálatban korábban leírtakkal. (6. táblázat)

3. vizsgálat

A vizsgált serdülőket öt vizsgálati csoportra osztottuk: kontroll (n = 57), elhízott (n = 60), hipertóniás (n = 49), elhízott + hipertóniás (n = 79) és krónikus veseelégtelen (urémiás) (n = 20). Az elhízás definíciója: testtömeg-index (BMI) >25 kg/m². (8. táblázat) A magas vérnyomás diagnózisa a 24 órás (ABPM) szisztolés és/vagy diasztolés átlagos vérnyomás alapján történt a nemzetközileg elfogadott normálértékek alapján, amikor a vérnyomás meghaladta az életkor, nem és magasság szerinti 95 percentilt.

A végstádiumú veseelégtelen hemodializált hipertóniás betegek átlagosan hetente 3 alkalommal 4.01±0.1 óra hemodialízis (HD) kezelést kaptak. Az ESRD oka: *reflux nephropathia* n=12, *tubulointerstitialis nephritis* n=2, *membranoproliferatív glomerulonephritis* n=3, *focalis segmentalis glomerulosclerosis* n=2 és *rapidán progredáló glomerulonephritis* n=1. Vérminta vétele a HD kezelés előtt reggel történt.

	Control (n = 57)	Uraemic (n = 20)	Obese (n = 60)	Hypertensive (n = 49)	Obese hypertensive (n = 79)
Sex, male/female	33/24	11/9	33/27	35/14	56/22
Age, years	13.7 ± 6.0	14.9 ± 3.1	13.2 ± 3.0	14.0 ± 3.0	14.0 ± 2.7
BMI, kg/m ²	19.3 ± 3.6	19.2 ± 4.0	30.5 ± 3.6	20.6 ± 3.0	31.4 ± 5.0
24-Hour mean SBP, mm Hg	110.0 ± 7.0	139.0 ± 14.0***	115.7 ± 9.4	139.2 ± 11.6***	139.6 ± 13.0***
24-Hour mean DBP, mm Hg	67.4 ± 10.6	91 ± 13**	70.6 ± 9.0	81.5 ± 8.3*	81.5 ± 13.3*
Plasma glucose, mM	4.13 ± 0.33	4.10 ± 0.20	4.51 ± 0.21	4.08 ± 0.22	4.68 ± 0.38*
Plasma cholesterol, mM	4.20 ± 0.50	5.5 ± 1.2**	4.52 ± 0.90*	4.24 ± 0.66	4.65 ± 0.76*
Plasma triglycerides, mM	1.17 ± 0.18	2.5 ± 0.7**	1.44 ± 0.41	1.21 ± 0.22	1.53 ± 0.33*
LDL-cholesterol, mM	1.5 ± 0.36	2.25 ± 0.85***	2.6 ± 0.62***	2.0 ± 0.83***	2.78 ± 0.55***
HDL-cholesterol, mM	1.41 ± 0.13	0.90 ± 0.25***	1.33 ± 0.20	1.23 ± 0.27	1.21 ± 0.21
Serum creatinine, μM	67 ± 5	785 ± 129***	82 ± 8	76 ± 8	81 ± 7

8. táblázat Antropometriai, vérnyomás és vérzsír adatok vizsgálati csoportok szerinti beosztásban. (x±SD) * p< 0.05, ** p< 0.01, ***p< 0.0001

2.3.2. Eltérő patomechanizmus a serdülőkori esszenciális és obezitás indukálta hipertóniában

A vizsgált serdülőket négy vizsgálati csoportra osztottuk: kontroll (n = 26), elhízott (n = 34), hipertóniás (n = 34) és elhízott + hipertóniás (n = 37). Az elhízás definíciója: testtömeg-index (BMI) >25 kg/m². A magas vérnyomás diagnózisa 24 órás (ABPM) szisztolés és/vagy diasztolés átlagos vérnyomás, amely meghaladta az életkor, nem és magasság szerinti 95 percentilt a nemzetközileg elfogadott normálértékek alapján. ⁽¹⁴²⁾

	Control n=26	Obese n=34	Hypertension n=34	Obese-hypertension n=37
Gender (male/female)	11/15	19/15	27/7	25/12
Age (years)	13.7±6.0	13.2±3.0	14.0±3.0	14.0±2.7
BMI (kg/m ²)	19.3±3.6	30.5±3.6***	20.6±3.0	31.4±5.0***
24-h mean SBP (mmHg) before	110.0±7.0	115.7±9.4	139.2±11.6***	139.6±13.0***
24-h mean DBP (mmHg) before	67.4±10.6	70.6±9.0	81.5±8.3*	81.5±13.3*
24-h mean SBP (mmHg) after	–	–	119.7±8.8****	126.7±11.6****
24-h mean DBP (mmHg) after	–	–	61.84±6.8****	63.9±5.7****
Heart rate (beats/min) before	69±12	75±18	73.8±9.3	78.2±14.2**
Heart rate (beats/min) after	–	–	70.7±8.1	75.8±13.4
Plasma blood glucose (mmol/l)	4.13±0.33	4.51±0.21	4.08±0.22	4.68±0.38*
Plasma cholesterol (mmol/l)	4.16±0.22	4.52±0.26*	4.23±0.37	4.65±0.76*
Plasma triglycerides (mmol/l)	1.17±0.18	1.44±0.41	1.21±0.22	1.53±0.33*
Plasma creatinine (μmol/l)	67±5	82±8	76±8	81±7

9. táblázat Antropometriai, vérnyomás, vérzsír és szérum kreatinin adatok vizsgálati csoportok szerinti beosztásban. (x±SD), * p< 0.05 vs. kontroll; ** p< 0.01 vs. kontroll; ***p< 0.001 vs. kontroll; ****p< 0.001 vs. ramipril terápia.

A renális, renovaszkuláris, endokrin, kardiológiai és a neurológiai eredetű magasvérnyomás kizárásra került. Kontrollként az életkorhoz és a nemhez illesztett egészséges gyermekek és serdülők kerületek bevonásra. (**9. táblázat**)

A hipertóniás betegek az ACEI-t (ramipril) naponta egyszer, 1,25-5 mg/m²/nap dózisban szájon keresztül kapták. Kizárásra kerültek a magasvérnyomás endokrinológiai, kardiológiai, neurológiai, vese (proteinuria >300 mg/24h, eGFR <80 ml/perc/1,73 m²) és renovaszkuláris eredetű esetei.

2.3.3. Genetikai meghatározottság serdülőkori esszenciális és obezitás indukálta hipertóniában

1. vizsgálat

A genetikai vizsgálatba 35 esszenciális hipertóniás serdülő (életkor $14,4 \pm 2,7$ év, fiú/lány 30/5) és 70 végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő gyermek és felnőtt beteg (20 gyermek, életkor $14,9 \pm 3,1$ év, fiú/lány 9/11 és 50 felnőtt, életkor $48,7 \pm 18,7$ év, férfi/nő 23/27) került bevonásra. A génpolimorfizmusok populációs gyakoriságának megítélésére 130 egészséges vradói kontroll (életkor $34,9 \pm 8,1$ év, férfi/nő 66/64, szisztolés/diasztolés vérnyomás $117,9 \pm 8,7/78,7 \pm 8,5$ Hgmm) és 20 egészséges serdülő (életkor $13,2 \pm 1,2$ év, fiú/lány 10/10, szisztolés/diasztolés vérnyomás $109 \pm 6,5/71 \pm 5,9$ Hgmm) vizsgálata történt. (**10. táblázat**) A genetikai vizsgálatba bevont hipertóniásoknál a diagnózis felállítása a biokémiai és ABPM vizsgálat alapján történt. A betegek napi szisztolés/diasztolés vérnyomás átlaga $135,4 \pm 7,4/72,4 \pm 7,7$ Hgmm volt (ABPM). A hipertóniás betegeknél a BMI 30 kg/m^2 alatt volt, valamint szérumszintjük is a normál tartományba esett.

	Hypertensive patients (n = 35)	ESRD patients (n = 70)	
		Pediatric (n = 20)	Adult (n = 51)
Age (years)	14.4 ± 2.7	14.9 ± 3.1	48.7 ± 18.7
Sex (male/female)	30/5	9/11	23/27
SBP (mmHg)	135.4 ± 7.4	149.1 ± 24	139 ± 14
DBP (mmHg)	72.4 ± 7.7	96.9 ± 12	91 ± 13
BMI (kg/m ²)	25.3 ± 2.7		–
Cholesterol (mmol/l)	3.9 ± 0.5		$5.5 \pm 1.2^*$
Triglyceride (mmol/l)	1.1 ± 0.4		$2.5 \pm 0.7^*$
Creatinine (μmol/l)	80 ± 15.4		785 ± 129

10. táblázat Antropometriai, vérnyomás, vérzsír és szérumszint adatok vizsgálati csoportok szerinti beosztásban. ($\bar{x} \pm \text{SD}$), * $p < 0.05$

2. vizsgálat

A serdülők négy vizsgálati csoportba kerültek BMI és vérnyomás értékeik alapján: elhízott (BMI >25) (n = 55), hipertóniás (ABPM átlagos nappali SBP és DBP >95 percentil életkor, nem és testmagasság alapján) (n = 50), elhízott + hipertóniás (n = 80) és kontroll (n = 81). Az összes esetben a veseműködés normál tartományban volt (eGFR >80 ml/perc/1,73 m²). A klinikai adatok és a vizsgálati alanyok néhány metabolikus paraméterét a **11. táblázat** tartalmazza. A renális, renovaszkuláris, endokrin, kardiológiai és a neurológiai eredetű magasvérnyomás kizárásra került. Kontrollként az életkorhoz és a nemhez illesztett egészséges gyermekek és serdülők kerültek bevonásra.

	Control n=81	Obese n=55	Obese+hypertensive n=80	Hypertensive n=50
Male (%)	41	55	72	89
Age (years)	14.4±5.0	13.9±2.3	14.4±2.7	13.9±3.4
BMI (kg/m ²)	17.0±3.5	31.6±4.9***	31.4±3.7***	20.2±2.8**
Cholesterol (mmol/liter)	4.65±0.76	4.24±0.66	4.20±0.50	4.52±0.90
Triglycerides (mmol/liter)	1.03±0.44	1.24±0.54	1.21±0.57*	1.36±0.68
SBP (mmHg)	110.0±7.0	123.2±16.0**	139.0±12.6***	135.4±13.0***
DBP (mmHg)	72.0±8.3	78.2±15.5	81.4±12.0	82.9±8.8

11. táblázat A vizsgálati csoportok klinikai adatai (x±SD) * p<0.05, ** p<0.01, ***p<0.0001

Étikai engedély

A vizsgálatok a SZTE Tudományetikai Bizottságának jóváhagyásával történtek. A vizsgálatokhoz a résztvevők vagy szüleik hozzájárultak.

Módszerek

Endoteliális nitrogén-oxid szintáz (eNOS)

Nitrogén-oxid végtermékek a plazmában (nitrit + nitrát, NO_x)

Az NO csökkentés az endoteliális diszfunkció kialakulásának egyik vezető tényezője. Az NO a vérben és a szövetekben oxidálódik, nitrit és nitrát keletkezik. Ezek a végtermékek az endogén NO-termelés általánosan elfogadott biológiai markerei. A nitrit és a nitrát (NO_x) összegének

plazmaszintjét használják az NO biohasznosulás „*in vivo*” értékelésére, ami tükrözi az endoteliális diszfunkció mértékét. A nitritet és a nitrátot egyidejűleg határoztuk meg HPLC módszerrel.⁽¹¹⁷⁾ A Pharmacia LKB HPLC rendszert változtatható hullámhosszú ultraibolya detektorral (210 nm-en) használtuk.

***eNOS* gén polimorfizmus**

A *eNOS4b/a* polimorfizmus (27-bp tandem repeat - a allél: 4x, b allél: 5x repeat) meghatározása PCR módszerrel történt. (forward primer: 5'-GGA ACC TCA GCC CAG TAG TG-3' reverse primer 5'-GGC AAG TGT CAG ATA GGA TT-3'.)⁽¹⁴³⁾

Plazma lipidperoxidok, malondialdehid (MDA)

A lipid peroxidáció a lipidek szabad oxigén gyökök (ROS) által okozott oxidatív degenerációja. A LPO-t generáló szabadgyökök mennyiségi meghatározására a lipid peroxidáció során keletkező malondialdehid (MDA) koncentráció mérését alkalmazzák világszerte.^(144,145) A plazma lipid peroxidokat MDA-tiobarbitursavként számszerűsítettük HPLC módszerrel 3,9 x 300 mm Bondapak C18 (10 μ m) (Waters-Millipore Corp., Milford, Massachusetts, USA) fordított fázisú HPLC oszloppal és változó hullámhosszú ultraibolya detektorral (532 nm-en).⁽¹⁴⁶⁾

Plazma szabad tiol csoportok

A tiolok (glutation, cisztein, homocisztein) szerves kénvegyületek, amelyek szénnel kötött tiol (szulfhidril -SH) csoportot tartalmaznak. A szervezetben rendelkezésre álló összes antioxidáns közül az intracelluláris és extracelluláris tiolok alkotják a teljes test antioxidánsainak meghatározó részét, és jelentős szerepet játszanak a ROS elleni védekezésben. A plazmában mind a szabad, mind a fehérjéhez kötött tiolok jelen vannak. A szabad tiol csoportok plazmaszintje az oxidatív stressz hasznos markere, mivel szintjük ROS hatására csökken. A szabad tiol csoportok plazmaszintjét spektrofotometriás módszerrel határoztuk meg (5,5ditiobisz (2-nitrobenzooesav) 412 nm-; 13 600 moláris extinkciós koefficiens).⁽¹⁴⁷⁾

Glutation redox rendszer (GSH/GSSG)

GSSG és GSH mérése enzimatis „recycling” és spektrofotometriás (412 nm) méréssel történt.⁽¹⁴⁸⁾ A redukált glutation (GSH) millimoláris intracelluláris koncentrációban van jelen és a szervezet minden sejtjének antioxidáns védelmet nyújt. Oxidatív stressz hatására a GSH oxidált glutationná (glutation-diszulfid, GSSG) alakul, amely folyamatosan GSH-vá redukálódik vissza

a glutation reduktáz enzim hatására NADPH felhasználásával. A keringő vörösvértestek, melyek az endoteliális felszínnel szoros kapcsolatban vannak, szintén millimoláris koncentrációban tartalmaznak GSH-t. Membránjuk permeábilis ROS/ROI ágensekre, így antioxidáns védelmet nyújtanak a környezetüknek. A vörösvértest enzim rendszerei hatékonyan alakítják vissza a GSSG-t GSH-vá, amihez megfelelő mennyiségű NADPH-t biztosítanak. A vörösvérsejtek redukált glutation, valamint az oxidált/redukált glutation (GSSG/GSH) redox hányadosa megbízható paramétere az oxidatív egyensúly felborulásának endoteliális működészavarban (a GSH koncentráció csökken, a GSSG/GSH arány nő). A GSSG és GSH + GSSG koncentrációk meghatározása szeparáltan, Boda és munkatársai által leírt ⁽²²⁾ módszerrel történt teljes vér hemolizátumból, az értékek hemoglobin tartalomra vonatkoztatva kerültek megadásra.

Új paraméterként az ún. „GSH stabilitás” vizsgálatot is elvégeztük, in vitro oxidatív stressz alkalmazásával. A vérminta acetilfenil-hidrazinnal (AFH) történő inkubációja után megismételtük a GSH meghatározást és a visszamaradt GSH arányát számoltuk. A hányados a vörösvértestek oxidatív hatás elleni védekezőképességét jelzi, arra utalva, hogy milyen mértékben sikerül fenntartani a GSH szintet az AFH terhelés során. A károsodott vörösvértestek GSH szintje jelentősen esik, a reziduális GSH arány csökken.

A szuperoxid-dizmutáz (SOD) aktivitás

A szuperoxid-dizmutáz az endogén enzimatiskus antioxidáns rendszer részét képezi. Az enzimaktivitás mérése Matkovics és munkatársai által módosított Misra és Fridovich módszer alapján történt.^(149,150) Az enzimaktivitás meghatározása az adrenalin adrenokróom spontán oxidáció gátlásán alapul. A spektrofotometriás méréseket 480 nm-es hullámhosszon végeztük.

A kataláz (CAT) aktivitás

A H₂O₂-t a CAT bontja le a szervezetben vízre és oxigénre, így meggátolja a H₂O₂ toxikus metabolitokká történő alakulását. A CAT aktivitást Beers és Sizer módszerével spektrofotometriával (240 nm-es hullámhosszon) vizsgáltuk az enzim H₂O₂ bontó képességével.⁽¹⁵¹⁾

Xantin-oxidáz (XO)

A XO aktivitását a xantinból képződő húgysav mennyiségével mértük. (HPLC - Spherisorb ODS 2 (5 µm packing) 40 x 250 mm (Pharmacia LKB, Uppsala, Sweden), mobile phase: 50mM sodium acetate puffer, pH 4.75 with 0.1 mM EDTA, flow rate: 1 ml/min, elektrokémiai meghatározás

Pharmacia LKB, oxidation potential +0.76V).^(152,153) Az aktivitási egységét úgy határoztuk meg, mint azt az enzimmennyiséget, amely ahhoz szükséges, hogy a meghatározott körülmények között percenként 1 μ mol húgysav keletkezzen.

Plazma alfa-tokoferol

Plazma alfa-tokoferol szint meghatározása HPLC-vel történt (4.0x250 mm Spherisorb ODS2 5 μ m reverse-phase HPLC column - Waters Corp., Milford, Massachusetts, USA változó hullámhosszú ultraibolya detektorral 297 nm-en).⁽¹⁵⁴⁾ A plazma alfa- tokoferol szintet a teljes koleszterin és triglicerid arányában adtuk meg.

Paraoxonáz-1 (PON-1)

PON-1 aktivitás

A PON-1 aktivitás egysége: 1 μ mol 4-nitrofenol képződése percenként, az aktivitást szérumban egység/literben (U/l).^(155,156) A PON-1 aktivitás meghatározásához a paraoxon 4nitrofenolra történő hidrolízisét alkalmaztuk: 150 μ l 1/4 előre beállított szérumot adtunk 600 μ l glicin pufferhez (50 mM , pH 10,05, 25 °C), amely 1,0 M NaCl-t, 1,0 mM CaCl₂-t és 1,25 mM paraoxont tartalmazott. A 4-nitrofenol termelési sebességét 412 nm-en határoztuk meg. A PON-aktivitást ezután arilészteráz vizsgálatban mértük. 150 μ l 1/100 előre beállított szérumot adtunk 600 μ l Tris-HCl pufferhez (9 mM , pH 8,00, 25 °C), amely 0,9 mM CaCl₂-t és 1,25 mM fenil-acetátot tartalmaz. A fenol keletkezésének sebességét 270 nm-en határoztuk meg. A fenotípust a következő arányban számítottuk ki: $R = U (\text{paraoxon}) \times 1,000/U (\text{fenil-acetát})$.

PON1 gén polimorfizmus

A genetikai vizsgálatokhoz a genomiális DNS izolálása hagyományos fenol/kloroform extrakcióval történt perifériás fehérvérsejtekből. A Q192R polimorfizmus vizsgálata: (151 bp, qPCR) primerek és a próbák szekvenciája (TIB MOLBIOL Berlin, Germany): forward primer 5'-TAT TGT TGC TGT GGG ACC TGA G-3', reverse primer 5'-CCT TCT GCC ACC ACT CGA AC3 , sensor probe: 5'-CCC CTA CTT ACA ATC CTG GGA GAT- FL -3 , anchor probe 5'-LCRed705 -ATT TGG GTT TAG CGT GGT CGT ATG TTG-3).⁽¹⁵⁷⁾

Endothelin-1 (ET-1)**Plazma Endothelin-1 (ET-1) szint**

A ET-1 szintjét ELISA módszerrel (Biomedica, Ausztria) mértük. Az ET-1 körülbelül 80%-a nem az erek lumene irányába szabadul fel.⁽¹⁵⁸⁾ A módszer ezért az ET-1 termelésének csak közvetett meghatározására alkalmas, ennek ellenére a szakirodalomban széles körben használják.⁽¹⁵⁹⁾

Endotelin 1 gén (end1) polimorfizmus

Az *end1* gén az 5. exonjában G-T transzverzióként (G5665T) leírt változás, amely lizin-aszparagin változásra utal a 198-as aminosavnál (Lys198Asn) az ET-1-ben. A *end1* génben a G5665T SNP vizsgálata történt 2 allél specifikus PCR módszerrel, melyet munkacsoportunk fejlesztett ki. (forward primer: 5'-CCA AGC TGA AAG GCA AG-3' és 5'-CCA AGC TGA AAG GCA AT-3', reverse primer 5'-CTC CGT GGA GGC TAT G-3'). G: normál, T: mutáns.

Plazma leptin és leptin receptor

A plazma leptin szint meghatározása ELISA módszerrel történt. (Quantikine DLP00, R&D Systems Inc.) A leptin receptor kvantitatív mérésére a plazmában kettős monoklonális szendvics ELISA módszert használtunk. (Human Leptin Receptor ELISA - ab7730, Abcam plc, Anglia)

Renin-Angiotenzin Rendszer (RAS)**Angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) aktivitás**

A módszer egy kinetikus spektrofotometriás módszer, amely az ACE és a FAPGG (Furylacryloyl-phenylalanyl-glycyl-glycine) közötti kémiai reakción alapul. Az ACE aktivitás méréséhez 70 µl plazmát 630 µl előregyártott pufferelt szubsztrátumhoz (FAPGG) adtunk, és spektrofotométerben 10 percig 345 nm-en mértük az abszorbancia változást. Az ACE-aktivitás (U/l) kiszámítása a következőképpen történik:

$$\text{ACE (U/l)} = \text{abszorbancia változás/10 perc} \times 700 \mu\text{l} / 70 \mu\text{l} \times 1000 / \Delta A$$

ΔA : a FAPGG mmol abszorpciós képessége

ACE gén polimorfizmus

A genetikai vizsgálatokhoz a genomialis DNS izolálása hagyományos fenol/kloroform extrakcióval történt perifériás fehérvérsejtekből. Az ACE gén I/D polimorfizmus meghatározását egy korábban közölt módszer alapján polimeráz láncreakcióval (PCR) végeztük. A reakcióban egy inzerció specifikus primer is alkalmazásra kerül a heterozigóták biztos azonosítására, a „forward”

és „reverse” primerek mellett. „Forward” primer: (5'-CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT-3'), a reverse primer: (5'-TCGAGACCATCCCCG GCTAAAAC-3'), és inzerció specifikus primer (5'-GAT GTGGCCATCACA TTCGTCAGAT-3').

AGT gén polimorfizmus

Az AGT gén M235T polimorfizmus meghatározása LightCycler technológiával történt. A módszernél real-time PCR amplifikációt követően a különböző genotípusok detektálása olvadáspont analízissel történik.

AT1R gén polimorfizmus

Az AT1R gén A1166C polimorfizmus meghatározásához szintén LightCycler technológiát alkalmaztunk, az előbbi módszert optimalizáltuk erre a polimorfizmusra.

Eredmények

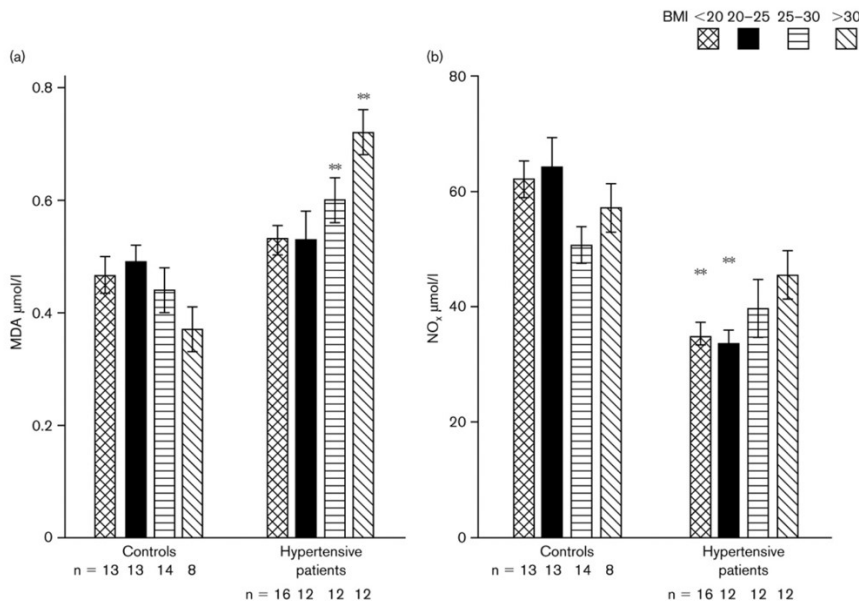
2.3.1. Oxidatív stressz és a hipertónia kapcsolata serdülőkorban

1. vizsgálat

Hipertóniás betegeknél a BMI szignifikáns pozitív korrelációt mutatott mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomással ($r = 0,581$ és $r = 0,542$, $n = 52$, $p < 0,001$).

Kifejezett csökkenés a plazma NO_x koncentrációban csak a normál testsúlyú ($\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$) hipertóniásokban figyelhető meg a normál testsúlyú kontroll egyénekhez képest ($p < 0,01$). A plazma NO_x a túlsúlyos csoportokban is alacsonyabb volt, függetlenül a hipertóniától, de a csökkenés mértéke nem érte el a szignifikáns szintet. A plazma NO_x koncentráció nem mutatott szignifikáns korrelációt sem a BMI-vel, sem a vizsgált oxidatív stressz paraméterekkel. **(26/A. ábra)** A plazma MDA koncentráció csak a túlsúlyos hipertóniásokban ($\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$) emelkedett szignifikánsan a túlsúlyos kontroll egyénekhez képest ($p < 0,01$). A normál BMI-vel rendelkező hipertóniásokban ($\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$) plazma MDA emelkedést nem észleltünk. A szabad tiolok plazma koncentrációja a normál vérnyomású túlsúlyos csoportban kifejezett csökkenést mutatott a nem túlsúlyos kontroll csoporthoz képest (181 ± 24 vs. $215 \pm 35 \mu\text{mol/l}$, $p < 0,001$; átlag \pm SD). A hipertóniás túlsúlyosokban a csökkenés mértéke enyhébb volt a sovány hipertóniásokhoz képest (199 ± 30 vs. $209 \pm 38 \mu\text{mol/l}$, nem szignifikáns). **(26/B. ábra)** A szabad tiolok plazma koncentrációjának csökkenése érzékeny jele a túlsúlyhoz társuló enyhe pro-oxidáns

állapotnak, főképp a nem hipertóniás elhízottaknál. A GSH szint az összes hipertóniás csoportban szignifikánsan csökkent a kontroll csoportokhoz képest, függetlenül a BMI-től ($p < 0,05$ a BMI < 20 és > 30 kg/m² csoportokban, $p < 0,01$ a BMI 20–25 kg/m² csoportban és $p < 0,001$ a BMI 25–30 kg/m² csoportban). Az in vitro oxidatív behatást követően a reziduális GSH-ban fokozatos csökkenés figyelhető meg a BMI függvényében, amely bizonyos metabolikus tényezők lehetséges hatását jelzi a GSH stabilitására. (12. táblázat)



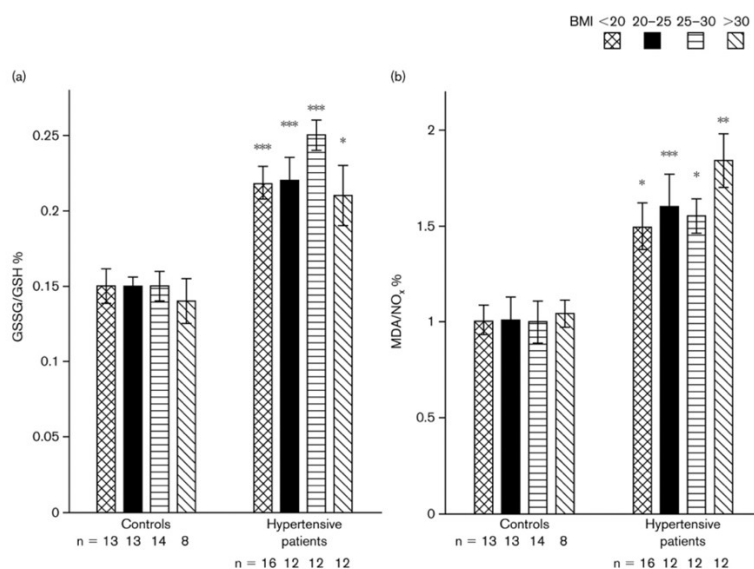
26. ábra A lipid-peroxidok - a malondialdehyd (MDA) (a) és nitrogén-oxid metabolitok (b) (NO_x) végtermékeinek plazmakoncentrációi kontrollokban és hipertóniás betegekben, a testtömeg-indexükhöz (BMI) viszonyítva (\pm SE). ** $p < 0,01$ vs. kontroll.

A nem obese (BMI < 30 kg/m²) hipertóniás betegekben további szignifikáns csökkenés mutatkozott az azonos BMI-vel bíró kontrollokhoz képest [$p < 0,05$ a BMI 25–30 kg/m² csoportban, $p < 0,01$ a BMI < 20 kg/m² csoportban és $p < 0,001$ a BMI 20–25 kg/m² csoportban]. A szignifikáns GSH csökkenés a BMI-vel arányos GSSG növekedéssel együtt erősen emelkedett GSSG/GSH redox arányt eredményez a hipertóniás betegekben a kontroll csoportokhoz képest ($p < 0,05$ a BMI > 30 kg/m² csoportban és $p < 0,001$ a BMI < 30 kg/m² csoportokban). (27/A. ábra) A GSSG/GSH arány és a vérnyomás között azonban szignifikáns kapcsolat nem volt kimutatható. A MDA/NO_x hányados (mint a fokozott lipid peroxidáció egyik jelzője) szignifikánsan emelkedett minden hipertóniás csoportban a BMI-től függetlenül ($p < 0,05$ a BMI < 20 és 25–30 kg/m² csoportokban, $p < 0,01$ a BMI > 30 kg/m² csoportban és $p < 0,001$ a BMI 20–25 kg/m² csoportban). Ezen felül, a MDA/NO_x hányados a szisztolés és a diasztolés vérnyomással is

szignifikáns korrelációt mutatott a teljes vizsgált populációban ($r = 0,525$ és $r = 0,492$, $n = 100$, $p < 0,001$). (27/B. ábra) Az oxidatív stressz paraméterek egyike sem korrelált szignifikánsan a BMI-vel.

	Controls ($n = 48$)		Hypertensive patients ($n = 52$)	
	BMI < 25 kg/m ² ($n = 26$)	BMI > 25 kg/m ² ($n = 22$)	BMI < 25 kg/m ² ($n = 28$)	BMI > 25 kg/m ² ($n = 24$)
Whole blood values				
Total hemoglobin (mmol/l)	9.2 ± 0.9	9.3 ± 0.7	9.9 ± 0.8*	9.8 ± 0.7*
Carboxyhemoglobin (μmol/l)	144 ± 43	165 ± 57	158 ± 63	179 ± 78
Methemoglobin (μmol/l)	82 ± 16	82 ± 13	86 ± 25	90 ± 23
Oxidized glutathione (nmol/g Hb)	9.5 ± 2	11.4 ± 3 [†]	12.5 ± 3 ^{†††}	14.1 ± 3 [†]
Plasma value				
Free thiols (μmol/l)	215 ± 35	181 ± 24 ^{†††}	209 ± 38	199 ± 30

12. táblázat Egyes biokémiai paraméterek koncentrációja kontrolloknál és hipertóniás betegeknél a testtömeg-indexükhöz (BMI) viszonyítva : $x \pm SD$, * $p < 0.05$ vs. BMI illetett kontroll; [†] $p < 0.05$, ^{†††} $p < 0.01$ vs. BMI <25.



27. ábra Az oxidált/redukált glutation (GSSG/GSH) (a) és a lipid-peroxidok/nitrogén-oxid metabolitok (MDA/NO_x) (b), mint az oxidatív stressz paraméterei kontrolloknál és hipertóniás betegeknél a testtömeg-indexükhöz (BMI) viszonyítva ($\pm SE$). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ vs. kontroll.

2. vizsgálat

A HDL koleszterin plazmaszintje szignifikánsan nagyobb volt az LH csoportban ($p < 0,01$) és szignifikánsan alacsonyabb az OBH betegekben ($p < 0,01$). A plazma triglicerid szintek az OWH ($p < 0,05$) és az OBH betegekben ($p < 0,01$) emelkedettek voltak a kontrollokhoz képest.

Variables	Controls (n=19)	Lean HT (n=10)	Overweight HT (n=13)	Obese HT (n=10)
GSSG/GSH (%)	0.144 (0.071–0.201)	0.322 (0.163–0.379)***	0.314 (0.203–0.401)***	0.367 (0.311–0.441)*****
Plasma alpha-tocopherol/total cholesterol $\cdot 10^{-3}$	3.6 (3.2–4.6)	3.4 (2.7–4.4)	3.4 (3.1–4.4)	3.8 (3.2–4.7)
Plasma alpha-tocopherol/triglycerides $\cdot 10^{-3}$	18.2 (14.6–36.3)	22.4 (12.3–34.3)	18.3 (7.1–22.9)	14.1 (7.3–17.3)*****
E-MDA (nmol/g Hb)	5.1 (3.2–8.6)	6.2 (5.4–8.0)	4.9 (3.6–6.1)	5.5 (3.0–8.0)
E-SOD (U/mg prot)	3.7 (3.0–4.0)	3.7 (1.0–4.1)	3.4 (2.4–4.2)	3.2 (2.2–5.3)
E-CAT (BU/mg prot $\cdot 10^{-3}$)	1.1 (1.0–1.6)	1.4 (1.0–1.9)	1.6 (1.1–2.1)*	1.4 (0.8–1.8)

13. táblázat Az oxidatív stressz markerei a vizsgált csoportokban. *medián* (minimum-maximum) Kruskal-Wallis próba és Dunn teszt: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs. kontroll, **** $p < 0.05$, ***** $p < 0.01$, ***** $p < 0.001$ vs. obez HT

Az OBH csoportban mért plazma HDL koleszterin ($p < 0,01$) és triglicerid szintek ($p < 0,05$) szignifikánsan magasabbak voltak a sovány hipertóniás (LH) csoporthoz képest. Az LDL koleszterin értékekben nem volt különbség a csoportok között. A teljes vér oxidált/redukált glutation hányadosok (GSSG/GSH) szignifikánsan ($p < 0,001$ vs. kontrollok) emelkedettek voltak mindhárom betegcsoportban. Az OBH alanyok esetén mért GSSG/GSH hányadosok magasabbak ($p < 0,05$) voltak az LH értékeknél. A CAT aktivitás emelkedett volt az OWH betegekben ($p < 0,05$). A vérsírokhoz (triglicerid + teljes koleszterin) normalizált plazma alfa-tokoferol és az MDA koncentrációja, valamint az SOD aktivitása nem különbözött szignifikánsan a vizsgálati csoportokban. (**13. táblázat**)

Az endotél dependens mikrovaszkuláris reaktivitás nem mutat szignifikáns csökkenést normál testsúlyú, túlsúlyos és obez hipertóniás serdülőkből. Ez arra utal, hogy a fiatalkori esszenciális hipertónia patogenezisében az endotél dependens mikrovaszkuláris reaktivitás romlása a vérnyomás emelkedését követően, és nem azt megelőzően alakulhat ki. Az endotél független vazodilatáció szignifikánsan kisebb az LH és az OBH csoportokban a kontrollokhoz képest, ellentétben az OWH betegekénél tapasztaltakkal. A mikrovaszkuláris reaktivitás nem korrelál az oxidatív markerek szintjével, bár az oxidatív stressz fokozódása mindhárom hipertóniás csoportban igazolható.

3. vizsgálat

Az anyagcsere paraméterek koncentrációja hasonló volt a kontrolloknál és az esszenciális hipertóniában szenvedő betegeknél, míg a plazma koleszterin szintje az elhízott és elhízott hipertóniás csoportokban egyaránt emelkedést mutatott ($p < 0,05$). (**8. táblázat**) Az elhízott hipertóniás betegeknél a plazma triglicerid és a vércukorszint szignifikánsan ($p < 0,05$) magasabb volt. (**9. táblázat**) Az urémiás hipertóniában szenvedő betegeknél a plazma koleszterin ($p < 0,01$) és a triglicerid ($p < 0,01$) koncentrációja, valamint a szérum kreatinin szint ($p < 0,001$) szignifikánsan magasabb volt a kontrollhoz képest. A plazma NO_x koncentrációja szignifikánsan alacsonyabb volt ($p < 0,001$) mind a négy betegcsoportban a kontroll csoporthoz viszonyítva. A MDA koncentráció szignifikánsan magasabb volt az urémiás hipertóniás ($p < 0,001$) és az elhízott hipertóniás ($p < 0,05$) betegeknél a kontrollokhoz képest. A MDA/ NO_x arány, amelyet az oxidatív stressz és az endoteliális funkciózavar közötti kapcsolat markereként tartunk számon, szignifikánsan magasabb volt az elhízásban ($p < 0,05$), az urémiás hipertóniában ($p < 0,001$), a magas vérnyomásban ($p < 0,01$) és az elhízás okozta magas vérnyomásban ($p < 0,01$) (**14. táblázat**) szenvedő betegeknél.

	Control (n = 57)	Uraemic (n = 20)	Obese (n = 60)	Hypertensive (n = 49)	Obese hypertensive (n = 79)
Plasma NO_x , μM	63.0 \pm 36.4	37.2 \pm 18.6***	40.7 \pm 21.8***	39.8 \pm 17.0***	40.6 \pm 19.8***
Plasma MDA, μM	0.42 \pm 0.15	0.98 \pm 0.23***	0.42 \pm 0.16	0.51 \pm 0.15	0.56 \pm 0.20*
MDA/ NO_x , %	0.86 \pm 0.45	1.96 \pm 0.54***	1.32 \pm 0.94*	1.54 \pm 0.79**	1.50 \pm 0.89**
GSH, $\mu\text{mol/g Hb}$	6.989 \pm 1.03	7.087 \pm 0.93	6.521 \pm 0.96	6.150 \pm 0.81***	6.490 \pm 1.13*
GSSG, nmol/g Hb	10.21 \pm 2.80	14.81 \pm 6.04**	9.60 \pm 5.37	9.28 \pm 4.83	10.47 \pm 5.42
GSSG/GSH, %	0.144 \pm 0.04	0.204 \pm 0.08*	0.147 \pm 0.08	0.154 \pm 0.09	0.165 \pm 0.09
Cysteine, μM	274.7 \pm 42.6	294.5 \pm 61.1	294.1 \pm 44.2	337.5 \pm 44.3***	316.3 \pm 47.3***
Homocysteine, μM	9.8 \pm 3.1	31.3 \pm 6.9***	10.0 \pm 3.3	11.4 \pm 3.7	9.1 \pm 3.2

14. táblázat Az oxidatív stressz markerei a vizsgálati csoportok szerint: $x \pm \text{SD}$ * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

A GSH szintje szignifikánsan alacsonyabb volt a magas vérnyomásban szenvedő betegeknél ($p < 0,001$) és az elhízáshoz társult magasvérnyomásban ($p < 0,05$), mint a kontrollcsoportban, míg a GSSG-szint szignifikánsan magasabb volt ($p < 0,01$) az urémiás hipertóniás csoportban. A GSSG/GSH arány is jelentősen megnőtt ($p < 0,05$) ugyanebben a betegcsoportban a kontrollokhoz viszonyítva. A plazma cisztein koncentrációja szignifikánsan magasabb volt a magas vérnyomásban szenvedő betegeknél ($p < 0,001$) és az elhízás okozta magas vérnyomásban

($p < 0,001$), mint a kontrollcsoportban. A plazma homocisztein szintje kontrollokhoz viszonyítva csak az urémiás csoportban volt lényegesen magasabb ($p < 0,001$). (**14. táblázat**).

A kontroll és a vizsgált betegcsoportok PON1 gén Q192R polimorfizmusának genotípusait és allélfrekvenciáit a **15. táblázat** sorolja fel. A Q192R polimorfizmus genotípus-gyakorisága 63% QQ, 35% QR és 2% RR (Q = 80,5, R = 19,5) volt a kontrollokban, 65% QQ, 30% QR és 5% RR (Q = 80, R = 20) az urémiás hipertóniás betegeknel, 50% QQ, 45% QR és 5% RR (Q = 72,5, R = 27,5) az elhízott betegeknel, 51% QQ, 45% QR és 4% RR (Q = 73,5, R = 26,5) a hipertóniás betegeknel, és 52% QQ, 40% QR és 8% RR (Q = 72, R = 28) az elhízott hipertóniás betegeknel. Nem volt szignifikáns különbség a Q192R polimorfizmus allélfrekvenciájában az elhízásban, urémiás hipertóniában, esszenciális hipertóniában vagy elhízás okozta hipertóniában szenvedő betegekben a kontroll csoporthoz képest. Hasonlóképpen nem volt szignifikáns különbség e csoportok között a Q192R polimorfizmus genotípus-eloszlásában sem.

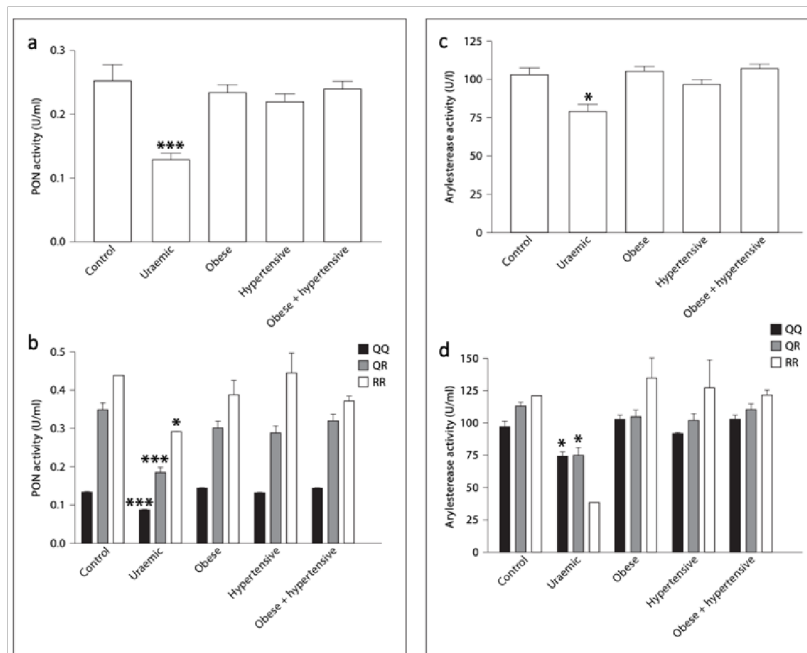
Gene polymorphism	Alleles and genotypes	Control (n = 57)	Uraemic (n = 20)	Obese (n = 60)	Hypertensive (n = 49)	Obese+hypertensive (n = 79)
Q192R	Q	80.5%	80%	72.5%	73.5%	72%
	R	19.5%	20%	27.5%	26.5%	28%
Q192R	QQ	36 (63%)	13 (65%)	30 (50%)	26 (51%)	42 (52%)
	QR	20 (35%)	6 (30%)	27 (45%)	21 (45%)	31 (40%)
	RR	1 (2%)	1 (5%)	3 (5%)	2 (4%)	6 (8%)

15. táblázat PON1 gén Q192R polimorfizmus allél frekvencia és genotípus eloszlás a vizsgált beteg és kontroll csoportokban.

Hasonlóan a korábbi irodalmi adatokhoz, kimutattuk a kapcsolatot a Q192R polimorfizmus és Paraoxonáz1 aktivitása között. A QQ genotípusok alacsonyabb enzim aktivitással rendelkeztek, de magasabb lipid peroxidációs védelmet nyújtottak, mint az RR genotípusok.⁽¹⁶⁰⁾ Mackness és munkatársai által egészséges kaukázusi egyénekben jelentett PON1 Q192R genotípus és allélfrekvenciák (55,3% Q / Q, 35,1% Q / R és 9,6% R / R) nem különböztek az általunk végzett vizsgálat eredményétől.⁽¹⁶¹⁾ Jelentős csökkenés enzim aktivitásban ($p < 0,001$) csak az urémiás betegeknel volt megfigyelhető. Az enzim aktivitás a PON1 gén Q192R polimorfizmusától függetlenül csökkent krónikus veseelégtelen hemodializált betegekben, ezért valószínűleg az enzimaktivitás fontosabb meghatározója a szív- és érrendszeri betegségekre való hajlamnak, mint maga a Q192R polimorfizmus.

A szervezetben a homocisztein oxidációja révén toxikus szabadgyökök (pl. homociszteintiolakton) keletkeznek, ezek endotél diszfunkcióhoz vezetnek, melynek következtében a nitrogén-

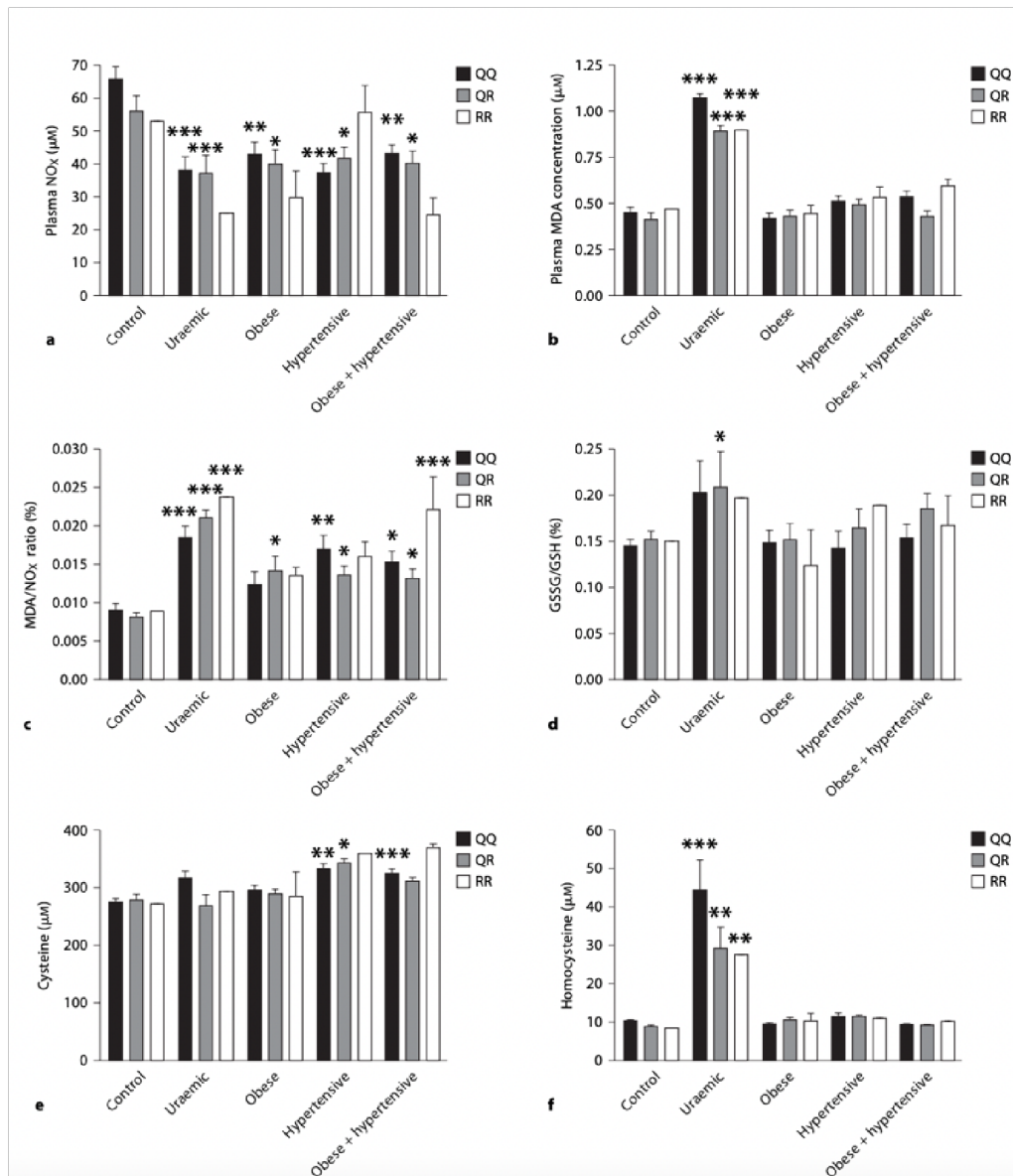
monoxid (NO) metabolizmus is károsodik. A Paraoxonáz 1 enzim homocisztein tiolakonáz aktivitással is rendelkezik, melyeknek károsodása fontos szerepet játszik krónikus veseelégtelenségben a lipid anyagcsere kedvezőtlen változásában.



28. ábra Paraoxonáz (a) aktivitás vizsgálati csoportokban és a Q192R polimorfizmushoz viszonyítva (b). Arilészteráz aktivitás (c) a vizsgálati csoportokban, és a Q192R polimorfizmushoz viszonyítva (d). $\bar{x} \pm SD$ * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$

Irodalmi adatok alapján ismert, hogy a plazma MDA koncentrációja jelentősen megnövekedett hemodialízisben részesülő urémiás és felnőtt hipertóniás betegeknél.⁽¹⁶²⁾ Csak hemodialízisben részesülő betegeinknél figyeltünk meg jelentősen megemelkedett MDA-szintet, míg a többi csoportban az MDA-koncentráció nem emelkedett szignifikánsan.

A lipidperoxidok a paraoxonáz enzim szubsztrátjai és egyben inhibitorai is, ezért a megemelkedett MDA-koncentráció összefügghet az urémiás-hipertóniás betegek csökkent PON1 aktivitásával. A lipid peroxidok által gátolt enzim kevesebb védelmet nyújt az LDL oxidációja ellen. A Paraoxonáz enzim állapota és a vizsgált biokémiai paraméterek (NO_x , MDA, GSH, GSSG, cisztein és homocisztein) szintjei egymástól függetlenül kapcsolódnak az emelkedett vérnyomáshoz a vizsgált hipertóniás csoportokban. A lipid peroxidok és a homocisztein megemelkedett szintje, valamint a csökkent enzim aktivitás együttesen hozzájárulhat a kardiovaszkuláris szövődmények fokozott kockázatához krónikus veseelégtelenségben. (28., 29. ábra)



29. ábra Plazma NO_x (a), MDA (b), cisztein (e) és homocisztein (f) szintek és az MDA/NO_x (c) és GSSG/GSH (d) arányok a PON1 genotípus (Q192R) függvényében. $\bar{x} \pm SD$, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs. kontroll.

Az urémiás, az elhízás okozta és az esszenciális hipertóniás betegeknél is megnövekedett az oxidatív stressz szintje. Az elhízott betegeknél mérsékelt módon ugyan, de észlelhető pro- és antioxidáns egyensúly felborulása, amely endoteliális diszfunkcióval és csökkent antioxidáns védelemmel jár együtt.

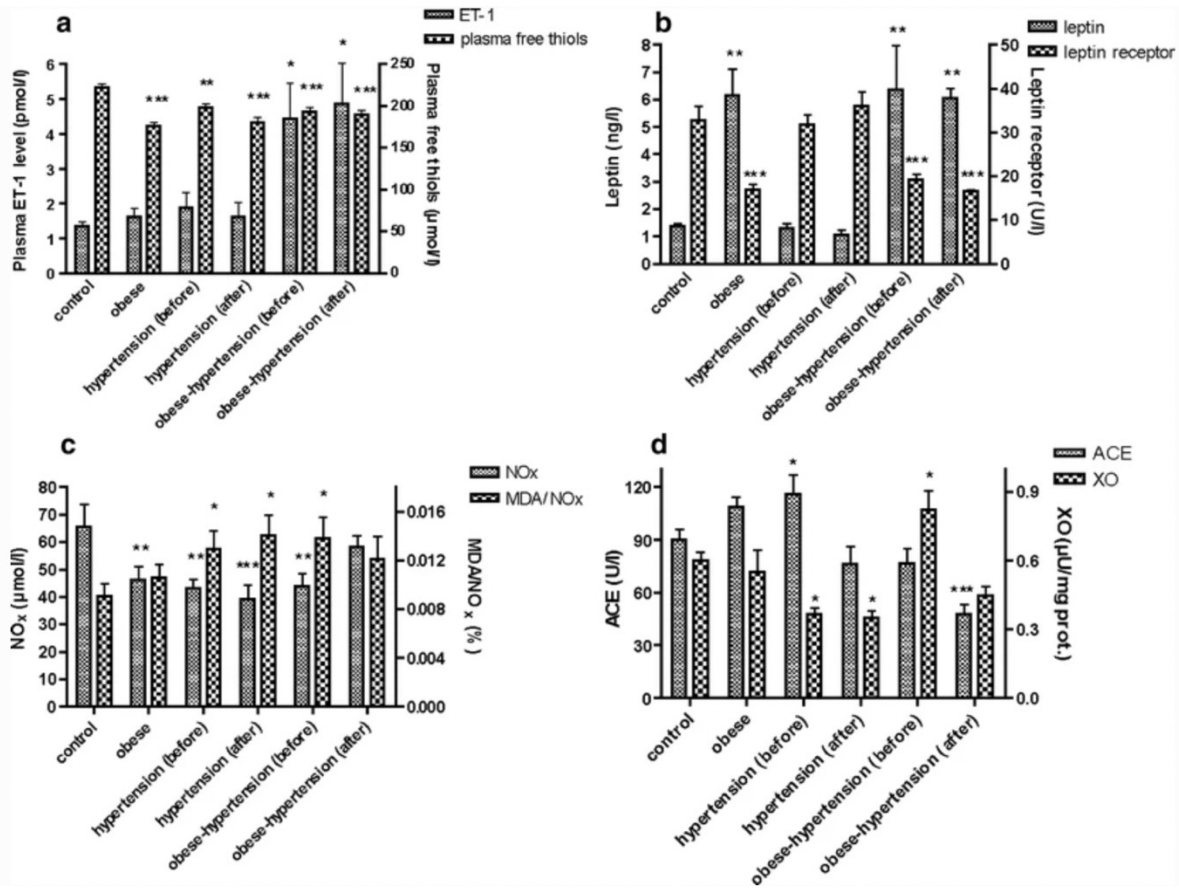
2.3.2. Eltérő patomechanizmus a serdülőkori esszenciális és obezitás indukálta hipertóniában

A plazma szabad tiolok (**30/A. ábra**) koncentrációja kezdetben szignifikánsan csökkent az elhízott ($p < 0,001$), a hipertóniás ($p < 0,01$) és az elhízott-hipertóniás ($p < 0,001$) csoportokban. Az ACEI terápiát követően a magas vérnyomásban szenvedő betegeknél tovább csökkent a plazmamentes tiol szint ($p < 0,001$). A plazma leptin és a leptin receptor szintje az elhízás markerei. A plazma leptin szintje szignifikánsan magasabb ($p < 0,01$), míg a plazma leptin receptorok szintje szignifikánsan alacsonyabb volt ($p < 0,001$) elhízott betegeknél, akár magas vérnyomásban, akár anélkül, a ramipril-kezelés előtt és után. (**30/B. ábra**) Mindhárom betegcsoportban a NO_x plazma koncentrációja szignifikánsan alacsonyabb volt ($p < 0,01$) mint a kontrollcsoportban. (**30/C. ábra**) A ramipril-terápiát követően a plazma NO_x koncentrációja hipertóniás betegeknél tovább csökkent ($p < 0,001$), míg az elhízott-hipertóniás csoportban visszatért a normál szintre. A plazma MDA-koncentráció magasabb volt a hipertóniás ($0,5 \pm 0,12$ $\mu\text{mol/l}$) és az elhízott-hipertóniás ($0,53 \pm 0,31$ $\mu\text{mol/l}$) betegeknél, míg az elhízott ($0,4 \pm 0,15$ $\mu\text{mol/l}$) betegeknél ez a kontrollokhoz képest csökkent ($0,46 \pm 0,16$ $\mu\text{mol/l}$).

A ramipril kezelést követően az MDA-koncentráció nem változott a hipertóniás csoportban ($0,5 \pm 0,22$ $\mu\text{mol/l}$), míg az elhízott hipertóniás betegeknél kissé megemelkedett ($0,56 \pm 0,20$ $\mu\text{mol/l}$). Az oxidatív stressz és az endoteliális reakció közötti kapcsolat markere, a MDA/NO_x aránya szignifikánsan magasabb volt a magas vérnyomás ($p < 0,05$) és az obez-hipertónia ($p < 0,05$) esetében, mint a kontrollokban. A gyógyszert követően a MDA/NO_x emelkedett a hipertóniás csoportban, de csökkent az elhízott-hipertóniás csoportban. Az ACE aktivitása szignifikánsan megemelkedett ($p < 0,05$) magas vérnyomásban szenvedő betegeknél. A ramipril-terápiát követően ebben a csoportban normalizálódott az enzimaktivitás, míg az jelentősen csökkent ($p < 0,001$) az elhízással összefüggő hipertóniás csoportban (**30/D. ábra**). A XO aktivitása szignifikánsan alacsonyabb volt ($p < 0,05$) mind a ramipril kezelés előtt, mind után a hipertóniás csoportban. A kezelés előtt az enzimaktivitás szignifikánsan megemelkedett ($p < 0,05$) az elhízott-hipertóniás csoportban, de a kezelésre adott válaszként normalizálódott (**30/D. ábra**).

A nitrogén-oxid (NO) végtermékek (NO_x) plazmakoncentrációja szignifikánsan csökkent a hipertóniás nem túlsúlyos betegeknél. A túlsúlyos hipertóniás és a túlsúlyos kontroll csoportokban a plazma NO_x szintén alacsonyabb volt, de a csökkenés mértéke nem érte el a szignifikáns szintet. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a plazma NO_x csökkenéssel jellemzett endoteliális diszfunkció fontosabb tényező lehet az esszenciális hipertónia

kialakulásában sovány betegekben, de jelenléte obezitásban és obezitáshoz társuló hipertóniában is kimutatható.



30. ábra Biokémiai paraméterek az angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) inhibitor terápia előtt és után a különböző csoportokban. A plazma endothelin-1 (ET-1) és a plazmamentes tiolok szintje (a). Plazma leptin és leptin receptor szintek (b). A plazma nitrogén-oxid végtermék (NO_x) koncentrációja és a lipid-peroxidok végtermékeinek aránya, (plazma malondialdehid (MDA) / NO_x (c). ACE és xantin-oxidáz (XO aktivitás) (d). (x±SD; * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001)

A lipid peroxidok (MDA) emelkedett és a szabad tiol csoportok enyhén csökkent plazma koncentrációja volt megfigyelhető a túlsúlyos hipertóniás betegekben. A vörösvértestek csökkent redukált glutation (GSH) és emelkedett oxidált glutation (GSSG) koncentrációja következtében észlelhető emelkedett GSSG/GSH arány és a lipid peroxidok/NO_x végtermékek arányának (MDA/NO_x) emelkedése volt látható az összes hipertóniás csoportban. Ezek az eredmények erős bizonyítékkal szolgálnak az oxidatív stressz jelenlétére serdülőkori esszenciális hipertóniában. Továbbá, a MDA/NO_x hányadosként jellemzett oxidatív stressz szignifikáns korrelációt mutatott

mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomással. Az oxidatív stressz még fokozottabb a túlsúlyos hipertóniásokban, mint a normál testsúlyú hipertóniás betegekben. A plazma szabad tiolok csökkenése és a vörösvérsejtek GSSG koncentrációjának emelkedése az elhízásban az oxidatív stressz jelenlétére utal a vérnyomás emelkedésétől függetlenül. Adataink arra engednek következtetni, hogy az oxidatív stressz kóroki tényező lehet a fiatalokban kezdődő magasvérnyomás betegségben, beleértve az elhízáshoz társuló formát is.

2.3.3. Genetikai meghatározottság serdülőkori esszenciális és obezitás indukálta hipertóniában

1. vizsgálat

A genotípus eloszlásban (**16. táblázat**) és allélgyakoriságban (**17. táblázat**) nem volt különbség a gyermek és felnőtt kontroll csoportok között, így egységes kontroll csoportot alakítottunk ki. A genotípus megoszlás a kontroll csoportban a Hardy-Weinberg egyensúlynak megfelelő volt. Az AGT gén MT genotípusa szignifikánsan gyakrabban fordult elő serdülőkori (juvenilis) esszenciális hipertóniában, mint a kontroll csoportban [$n = 26/35$ (74%) vs. $n = 75/150$ (50%), $p < 0,02$, OR 2,9].

Az AGT gén egyéb genotípusainak, valamint az ACE és AT1R gének genotípusainak gyakoriságában nem találtunk szignifikáns különbséget a hipertóniás és a kontroll csoport között. Csak az ACE gén II genotípusának előfordulási gyakorisága mutatott egy gyenge, nem szignifikáns emelkedést.

Az allélgyakoriságban (**16.táblázat**) egyik polimorfizmus tekintetében sem volt különbség a hipertóniás és a kontroll csoport között. Az AGT gén MT genotípusa és az ACE gén DD genotípusa szignifikánsan gyakrabban fordult elő a gyermek ESRD betegcsoportban a kontroll csoporthoz viszonyítva [MT $n = 16/20$ (80%) vs. $n = 75/150$ (50%), $p < 0,02$, OR 4,0; DD $n = 9/20$ (45%) vs. $n = 33/150$ (22%), $p < 0,05$, OR 2,9]. A DD genotípus előfordulása a felnőtt ESRD csoportban is magasabb volt, de nem szignifikánsan.

Az AT1R génpolimorfizmus genotípus megoszlása az ESRD csoportokban megegyezett a kontroll csoport genotípus megoszlásával. A CC genotípus a felnőtt ESRD csoportban valamivel gyakoribb volt, de ennek mértéke nem volt szignifikáns. A gyermek ESRD csoportban az ACE gén D allélja szignifikánsan gyakrabban fordult elő a kontroll csoporthoz képest (0,65 vs. 0,50,

p< 0,05). Az M235T és A1166C polimorfizmusok allélgyakorisága nem különbözött az ESRD csoportokban a kontroll csoporthoz képest. (17. táblázat)

Gene polymorphism	Genotype	ESRD (%)				JEHT (%) n=35		Controls (%) n=150 n (%)
		Pediatric n=20		Adults n=50		n (%)	OR	
		n (%)	OR	n (%)	OR			
ANG M235T	MM	2 (10)	0.4	17 (34)	1.6	4 (12)	0.4	37 (25)
	MT	16 (80)**	4.0	21 (42)	0.7	26 (74)**	2.9	75 (50)
	TT	2 (10)	0.3	12 (24)	0.9	5 (14)	0.5	38 (25)
ACE I/D	II	3 (15)	0.6	11 (22)	1.0	12 (34)	1.8	34 (23)
	ID	8 (40)	0.5	25 (50)	0.8	16 (46)	0.7	83 (55)
	DD	9 (45)*	2.9	14 (28)	1.4	7 (20)	0.9	33 (22)
AT1R A1166C	AA	11 (55)	1.1	26 (52)	1.0	13 (37)	0.6	78 (51)
	AC	9 (45)	1.0	20 (40)	0.8	20 (57)	1.6	67 (45)
	CC	-	-	4 (8)	2.5	2 (6)	1.8	5 (4)

16. táblázat Az angiotenzinogén gén (ANG) M235T polimorfizmus, az angiotenzin konvertáló enzim (ACE) I/D polimorfizmus és az angiotenzin II 1 típusú receptor (AT1R) gén A1166C polimorfizmus genotípus eloszlása a vizsgált betegcsoportokban és a kontrollokban. (OR: Odds ratio, * p<0,05, ** p<0,02, ESRD: végstádiumú veseelégtelenség, JEHT: juvenilis esszenciális hipertónia)

Gene polymorphism	Alleles	ESRD		JEHT n=35	Control n=150
		Pediatric n=20	Adults n=50		
ANG M235T	M	0.50	0.55	0.49	0.50
	T	0.50	0.45	0.51	0.50
ACE I/D	I	0.35	0.47	0.56	0.50
	D	0.65*	0.53	0.44	0.50
AT1R A1166C	A	0.78	0.72	0.69	0.75
	C	0.22	0.28	0.31	0.25

17. táblázat Az angiotenzinogén gén (ANG) M235T polimorfizmus, az angiotenzin konvertáló enzim (ACE) I/D polimorfizmus és az angiotenzin II 1 típusú receptor (AT1R) gén A1166C polimorfizmus allél frekvencia a vizsgált betegcsoportokban és a kontrollokban (*p<0,05, ESRD: végstádiumú veseelégtelenség, JEHT: juvenilis esszenciális hipertónia).

Az angiotenzinogén gén (AGT) M235T polimorfizmus MT genotípusa gyakrabban fordult elő serdülő esszenciális hipertóniásokban a kontroll csoporttal összehasonlítva, amihez azonban a TT genotípus és T allél előfordulási gyakoriságának emelkedése nem társult. A T allél jelenléte nem tekinthető egyértelmű rizikótényezőnek esszenciális hipertónia kialakulásában. Ezen túlmenően nem tudunk kimutatni egyéb kapcsolatot a renin-angiotenzin rendszer génpolimorfizmusai és a juvenilis esszenciális hipertónia között. Ebből az a következtetés vonható le, hogy feltehetően a RAAS génvariációinak nincs szignifikáns hatása az esszenciális hipertónia kialakulására serdülőknél. Ezen génpolimorfizmusok juvenilis esszenciális hipertóniában betöltött pontos szerepének tisztázásához további vizsgálatok szükségesek nagyobb betegpopulációban.

2. vizsgálat

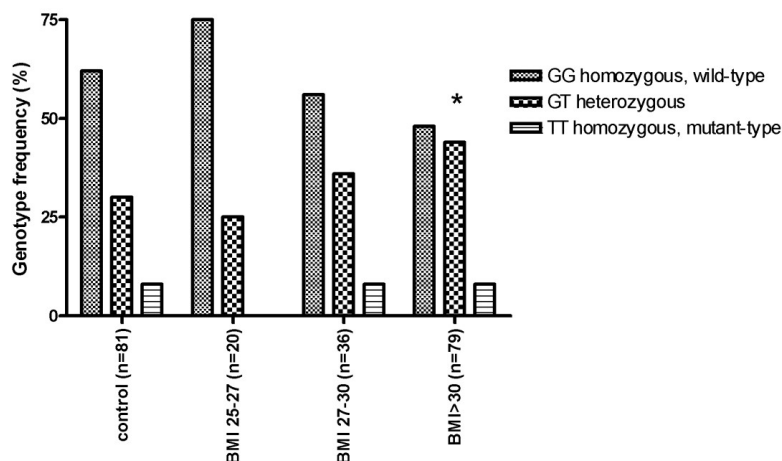
Endothelin-1

A **31. ábrán** látható az ET-1 gén G+5665T (Lys198Asn) genotípus eloszlása a beteg csoportokban és a kontrollokban. Szignifikáns ($p < 0.05$) különbség látható a G/T heterozigóta genotípusban a hipertóniás betegekben ($n=50$, G/G 50%, G/T 46% és T/T 4%, allél frekvencia: G 73%, T 27%) a kontrollokhoz viszonyítva ($n=81$, G/G 62%, G/T 30% és T/T 8%, allélfrekvencia: G 77%, T 23%).

Nem volt szignifikáns különbség ET-1 G+5665T (Lys198Asn) polimorfizmus genotípus eloszlásában a kontroll csoport, az obez ($n=55$, G/G 53%, G/T 40% és T/T 7%, allél frekvencia: G 73%, T 27%), valamint az obez hipertóniás ($n=80$, G/G 55%, G/T 39% és T/T 6%, allél frekvencia: G 74%, T 26%) csoportok között. Összefüggés volt kimutatható azonban (**32. ábra**) a BMI és az obezitás (obez és obez hipertóniás $n=135$) között. A BMI magasabb értéke esetén G/G genotípus aránya csökkent, míg a G/T emelkedett. Súlyos elhízásban ($BMI > 30$) G/T genotípus szignifikánsan gyakoribb volt ($p < 0.05$) együtt az obez és az obez hipertóniás csoportban ($n=79$, G/G 48%, G/T 44% és T/T 8%, allél frekvencia: G 70%, T 30%) mint a kontrollokban ($n=81$, G/G 62%, G/T 30% és T/T 8%, allél frekvencia: G 77%, T 23%).



31. ábra Genotípus eloszlás ET-1 gén G+5665T (Lys198Asn) polimorfizmusában beteg-csoportokban és a kontrollokban. (*p<0.05)



32. ábra A BMI és az ET-1 gén G+5665T (Lys198Asn) polimorfizmus kapcsolata obez és az obez hipertóniás csoportokban kontrollokhoz viszonyítva. (*p<0.05)

eNOS gén polimorfizmusok

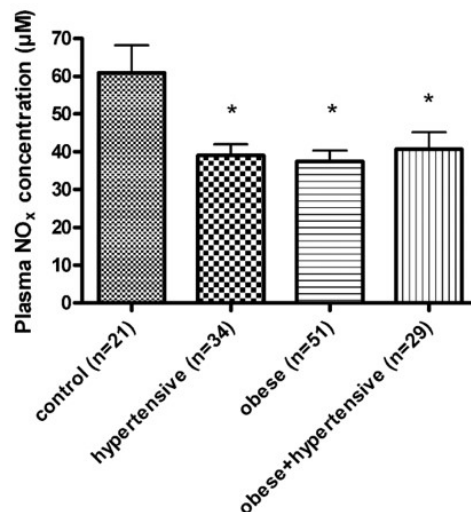
eNOS T-786C polimorfizmus

A genotípus eloszlásban eNOS T-786C polimorfizmust vizsgálva nem volt különbség a betegcsoportok és a kontrollok között. (**18. táblázat**) Nem találtunk szignifikáns összefüggést a plazma NO_x szintje és a T/T (38.3±2.8 μM), T/C (40.8±2.6 μM) vagy a C/C (41.3±4 μM) genotípus között. Ugyancsak nem volt kapcsolat a genotípus (T/T, T/C, T/C) és a vérnyomás

szisztolés (T/T 130±14.24 Hgmm, T/C 129.5±15 Hgmm, C/C 132±16 Hgmm) és a diasztolés (T/T 79±10 Hgmm, T/C 76±11 Hgmm, C/C 79±15 Hgmm) értékei között.

eNOS „intron 4 27-bp repeat” polimorfizmus

Gyenge, nem szignifikáns különbség volt a genotípus eloszlásban és az allél frekvenciában az eNOS intron 4 27-bp repeat polimorfizmus tekintetében a hipertóniás, az obez hipertóniás és a kontroll csoportok között. (19. táblázat) Nem volt szignifikáns kapcsolat a genotípus és a plazma NO_x - b/b (49.15±16.86 μM), b/a (46.2±20.95 μM) és a/a (43.17±21.05 μM) - koncentrációja között, annak ellenére, hogy a beteg csoportokban (obez, hipertóniás és obez hipertóniás) a plazma NO_x szignifikánsan alacsonyabb volt. (33. ábra)



33. ábra Plazma NO_x koncentrációk (x±SD) obez, hipertóniás, obez hipertóniás és a kontroll csoportokban. (*p<0.05)

	n	T/T n (%)	T/C n (%)	C/C n (%)	TT/TC+CC (%)	T/C (%)	p	Odds ratio
Controls	81	30 (37.0)	42 (51.9)	9 (11.1)	37.0/63.0	63.0/37.0	NS	–
Obese	55	25 (45.5)	21 (38.2)	9 (16.3)	45.5/54.5	64.6/35.4	NS	0.7069
Hypertensive	50	20 (40.0)	22 (44.0)	8 (16.0)	40.0/60.0	62.0/38.0	NS	0.8829
Obese+hypertensive	80	29 (36.3)	40 (50.0)	11 (13.7)	36.3/63.7	61.3/38.7	NS	1.0343

18. táblázat Az eNOS T-786C polimorfizmus genotípus eloszlása és az allél frekvenciái a beteg csoportokban és kontrollokban. NS: nem szignifikáns.

	n	b/b n (%)	b/a n (%)	a/a n (%)	bb/ab+aa (%)	b/a (%)	p	Odds ratio
Controls	81	61 (75.3)	18 (22.2)	2 (2.5)	75.3/24.7	86.4/13.6	NS	–
Obese	55	41 (74.5)	11 (20.0)	3 (5.5)	74.5/25.5	84.5/15.5	NS	1.041
Hypertensive	50	34 (68.0)	12 (24.0)	4 (8.0)	68.0/32.0	80.0/20.0	NS	1.4390
Obese+hypertensive	80	51 (63.8)	26 (32.5)	3 (3.7)	63.8/36.2	80.0/20.0	NS	1.7204

19. táblázat Az eNOS „intron 4 27-bp repeat” polimorfizmus genotípus eloszlása és az allél frekvenciái a beteg csoportokban és kontrollokban. NS: nem szignifikáns.

Vizsgálatunk alapján a renin-angiotenzin rendszer génpolimorfizmusainak nincs jelentős szerepe a serdülőkori esszenciális hipertónia kialakulásában. A renin-angiotenzin rendszer bizonyos génpolimorfizmusai (ACE I/D polimorfizmus és angiotenzinogén M235T polimorfizmus) befolyásolhatják a végstádiumú veseelégtelenség kialakulását gyermekkori krónikus vesebetegségekben. Az angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gén I/D polimorfizmusa és az AGT gén M235T polimorfizmusa szignifikáns kapcsolatot mutatott a gyermekkori végstádiumú veseelégtelenséggel, a D allél és DD genotípus gyakrabban fordult elő ebben a betegcsoportban. A DD genotípus jelenléte genetikai rizikótényező lehet a vese parenchyma károsodásra, a vesehegesedésre és a krónikus vesebetegség kialakulására gyermekkorban, az azt kiváltó októl függetlenül. Az AGT gén MT genotípusa, amely gyakoribb volt a gyermekkori végstádiumú veseelégtelen betegekben, hozzájárulhat a krónikus veseelégtelenség progressziójához. A krónikus vesebetegség progressziójára hajlamosító fenti genetikai mintázat a felnőtt betegekben nem volt kimutatható.

Vizsgálataink alapján az ET1 gén G+5665T (Lys198Asn) polimorfizmusa az egyik felelős genetikai faktor lehet mind az esszenciális, mind az elhízáshoz társuló magasvérnyomás patogenezisében. Nem találtunk szignifikáns kapcsolatot eNOS gén vizsgált polimorfizmusai és a plazma NO_x szintek között. Úgy tűnik, hogy az eNOS szerepet játszik a vérnyomás szabályozásában, de nem a fő tényezője, hanem inkább annak egy finom szabályozója serdülőkorban.

3. A KRÓNIKUS VESEBETEGSÉGHEZ VEZETŐ RITKA KÓRKÉPEK

A gyermeknefrológia a genetikai diagnosztikus vizsgálatok fejlődésének tükrében.

Endreffy E, Ondrik Z, Kemény E, Vas Z, Maróti Z, Lencse G, **Bereczki C**, Haszon I, Túri S, Iványi B.

IV-es típusú kollagén nephropathiák: a vékony bazális membrán nephropathiától az Alport-szindrómáig

Orvosi Hetilap: 146 52 pp 2647-2653 (2005) **Q3**

Nyilvános idéző összesen: 3 Független: 3 Függő: 0

Endreffy E, Ondrik Z, Iványi B, Maróti Z, **Bereczki C**, Haszon I, Györke Z, Worum E, Németh K, Rikker C, Ökrös Z, Túri S

Collagen type IV nephropathy: genetic heterogeneity examinations in affected Hungarian families

Mol Cell Probes. 25(1):28-34 (2011) **Q3**

Nyilvános idéző összesen: 5 Független: 4 Függő: 1

Kovács G, Kalmár T, Endreffy E, Ondrik Z, Iványi B, Rikker C, Haszon I, Túri S, Sinkó M, **Bereczki C**, Maróti Z.

Efficient Targeted Next Generation Sequencing-Based Workflow for Differential Diagnosis of Alport-Related Disorders

PLOS ONE 11 3 e0149241. 14 p. (2016) **Q1**

Nyilvános idéző összesen: 8 Független: 8 Függő: 0

Béla Iványi , Gábor Z Rácz , Péter Gál , Kitti Brinyiczki, István Bódi , Tibor Kalmár , Zoltán Maróti, Csaba Bereczki

Diffuse mesangial sclerosis in a PDSS2 mutation-induced coenzyme Q10 deficiency

Pediatric Nephrology ;33(3):439-446. (2018) **Q1**

Nyilvános idéző összesen: 10 Független: 10 Függő: 0

László Bitó, Tibor Kalmár, Zoltán Maróti, Sándor Turkevi-Nagy, **Csaba Bereczki**, Béla Iványi
PAX2 Mutation-Related Oligomeganephronia in a Young Adult Patient

Case Reports in Nephrology and Dialysis (2296-9705): 10 3 pp 163-173 (2020) **Q3**

Nyilvános idéző összesen: 1 Független: 1 Független: 0

Azukaitis K, Simkova E, Majid MA, Galiano M, Benz K, Amann K, Bockmeyer C, Gajjar R, Meyers KE, Cheong HI, Lange-Sperandio B, Jungraithmayr T, Fremeaux-Bacchi V, Bergmann C, **Bereczki C**, Miklaszewska M, Csuka D, Prohaszka Z, Gipson P, Sampson MG, Lemaire M, Schaefer F

The Phenotypic Spectrum of Nephropathies Associated with Mutations in Diacylglycerol Kinase ϵ

Journal Of The American Society Of Nephrology 28 : 10 pp. 3066-3075. , 10 p. (2017) **Q1**

Nyilvános idéző összesen: 29 Független: 23 Független: 6

Célkitűzések

Indirekt genetikai vizsgálat – kapcsoltsági marker vizsgálatok

- Vesebiopsziával igazolt vékony bazális membrán *nephropathiás*, ill. egy *Alport syndromás* betegek családjában a Col(IV)A3/A4 gének, valamint a Col(IV)A5 gén öröklődésmenetének vizsgálata mikroszatellita markerekkel annak kimutatására, hogy melyik gén mutációjához köthető a hematuria szegregálódása és a morfológiai eltérések megjelenése.

Direkt genetikai vizsgálatok – újgenerációs szekvenálás (NGS) módszerével

- Az indirekt genetikai módszerrel nem megoldott 14 COL IV *nephropathiás* családban és 3 betegben az újgenerációs szekvenálás módszerével a kóroki mutáció azonosítása (magyar AS/VBMN kohorsz). Az AS és a VBMN klinikai jellemzőinek és vitatott öröklődésmenetének (AR, AD) molekuláris genetikai szintű megértése és részletes leírása.

- A PDSS2 gén mutációja miatt kialakult CoQ10 hiány és SRNS vese szövettani bemutatása.
- PAX2 mutáció által okozott morfológiai eltérések leírása OMN-ben normál veseméret mellett.
- Nemzetközi kohorsz részeként a DGKE mutáció gyermekkori megjelenésének (fenotípus - genotípus) klinikai jellemzése.

Betegek és módszerek

Alport syndroma / VBMN - COL4A3, COL4A4, COL4A5 gének

Két familiáris VBMN-es és egy AS-es családot vizsgáltunk. A kórismét a klinikai tünetek, a családfa, valamint a legalább egy személynél végzett vesebiopsziás vizsgálat alapján állítottuk fel. A vesebiopsziás mintát standard módon fénymikroszkópos, elektronmikroszkópos és immunfluoreszcens vizsgálóeljárással elemeztük. A GBM kollagén (IV)A3 és A5 láncának kifejeződését fagyasztott metszeteken, monoklonális antitestekkel vizsgáltuk (Alport kit Wieslab, Svédország). VBMN-ban 14 hematuriás és 10 nem hematuriás családtag vizsgálatát végeztük el kapcsoltsági analízissel.

Diffúz mesangialis sclerosis - PDSS2 gén

A mutáció vizsgálat egy többszervi elégtelenségben meghalt SRNS fiú csecsemő és szülei DNS-én történt.

Oligomeganephronia - PAX2 gén

Oligomeganephronia diagnózisa egy fiatal felnőttél (krónikus vesebetegség CKD3b stádium - CKD3b) került meghatározásra.

Atípusos haemolyticus uraemias syndroma – DGKE gén

DGKE mutáció azonosítása egy 2 éves kisdted esetében történt.

A genetikai vizsgálatok minden esetben az érvényes magyar genetikai törvény (2008. évi XXI. törvény a humán genetikai adatok védelméről, a humán genetikai vizsgálatok és kutatások,

valamint a biobankok működésének szabályairól) és a vizsgálatok kutatásetikai engedélyeinek birtokában történtek.

Szekvenálás

Indirekt genetikai vizsgálat

3.1. Alport syndroma / VBMN - COL4A3, COL4A4, COL4A5 gének

A kapcsoltsági vizsgálat egy-egy betegség kóroki génhez (annak mutációjához) való kapcsolódásának a kimutatásán alapul. Az erre alkalmas markerek általában az illető génen belül, vagy a gént szegélyező régióban található. DNS-marker meghatározására alkalmas lehet a restriktions fragmentum hossz polimorfizmus módszere (RFLP), vagy intronokban, vagy a gént szegélyező régiókban megtalálható, különböző számban egymást követően ismétlődő két vagy három nukleotid bázist tartalmazó (short tandem repeat - STR) markerek. A 2000-es évek elején az indirekt kapcsoltsági vizsgálatoknál gyorsabb és hatékonyabb rutin molekuláris genetikai szűrőmódszer nem állt rendelkezésre. Az indirekt genetikai kapcsoltsági analízis maradt azoknak a családoknak az egyetlen vizsgálati módszere, ahol a családi mutáció nem ismert, de több beteg és egészséges családtag vizsgálata lehetővé teszi a beteg fenotípus és a vizsgált markerek egy részének együtt öröklődésének vizsgálatát.

A hematuria szegregálódásának nyomon követésére kapcsoltsági analízist végeztünk egy-egy gén polimorfikus STR markerével, az alábbi STR mikroszatellita próbákkal: Col(IV)A3: CA11, ill. D2S401 (a marker és a betegség gén között nem tapasztaltak rekombinációt) és Col(IV)A4: intragenikus Hae III RFLP.

Direkt genetikai vizsgálatok

3.1. Alport syndroma/VBMN - COL4A3, COL4A4, COL4A5 gének

A genetikai vizsgálatokhoz egy általunk tervezett (Ion AmpliSeq™ Designer version 4.2.1) Alport/VBMN panelt használtunk, amely tartalmazza a COL4A3-4-5 gének exonjaira specifikus primereket. A minták szekvenálása IonTorrent 316 chip-en történt. Kórokinak ítélt eltérések validálására, és az igazolt variánsok célzott vizsgálatára az érintett családokban Sanger típusú szekvenálást végeztünk. Összesen 17 (14 család + 3 egyedi eset) beteg került panelünkre, majd a detektált variánsokat a betegek további 55 családtagjában Sanger szekvenálással ellenőriztük.

3.2. Diffúz mesangialis sclerosis - PDSS2 gén

Illumina TruSight One klinikai exom szekvenálás történt, amely magában foglalta CoQ10 szintézisben érintett géneket (COQ2, COQ4, COQ6, COQ7, COQ8A, COQ8B [ADCK4], COQ9, PDSS1, PDSS2, ADCK1, ADCK2, ADCK5, COQ3, COQ10A, COQ10B, FDXR, FDX2, ATPX, BRAF, ETFDH), valamint azokat, amelyek a korai (infantil) *nephrosis syndroma*-ért felelősek (ACTN4, ARHGAP24, CD2AP, CFH, CUBN, DGKE, INF2, ITGA3, ITGB4, KANK1, LAMB2, LMX1B, MYH9, MYO1E, NPHS1, NPHS2, PLCE1, PTPRO, SCARB2, SMARCAL1, TRPC6, WT1).

Adatbázisunk 200 Trusight One futás lefedettségi adatait tartalmazza, amely minták azonos laboratóriumi protokollal készültek, ugyanazon a gépen szekvenáltuk és ugyanazon a bioinformatikai algoritmus-rendszerrel értékeltük ki. Mivel a TruSight One klinikai exom kit hibridizációs protokollja szinte lineáris célszekvencia dúsítást tesz lehetővé, így az egyes minták között a lefedettségben tapasztalt különbség, az vagy valós biológiai hiba, vagy a szekvenciák eltérő GC tartalma, vagy pedig manuális laboratóriumi zavar miatt következhet be.

Az általunk kidolgozott és alkalmazott analízis a következő elveken alapul:

- Felmértük az egyes minták szekvenálási minőségi (QC) értékeit és az általános variabilitást, majd az egyes minták lefedettségi profilját meghatároztuk annak eldöntéséhez, hogy a minta alkalmas-e kópiaszám (CNV) elemzésre.
- A minőségi ellenőrzésen sikeresen átmert mintáknál (az egyes genomi célszakaszok koordinátáira) a log3 normalizált átlagos lefedettséget és a lefedettség varianciáját a Samtools (1.3.1-50-gd02c177 verzió) szoftver „bedcov” algoritmus segítségével számítottuk ki.
- Az átlagos lefedettségtől (és a varianciáktól) függően, az egyes genomi régiókat normál, eltérő vagy nulla lefedettségű régióként osztályoztuk.

3.3. Oligomeganephronia - PAX2 gén

Illumina TruSight One klinikai exom szekvenálás történt, amely magában foglalta 19 FSGS okozó gént: ACTN4, APOL1, ARHGAP24, CDA2P, CDKN1C, COL4A3, CYP11B2, INF2, MED12, MYO1C, MYO1E, NPHS1, NPHS2, PAX2, PLCE1, PTPRO, SYNPO, TRPC6 és WT1.

3.4. Atípusos haemolyticus uraemias syndroma – DGKE gén

A komplement rendszer biokémiai és genetikai vizsgálatai a Semmelweis Egyetem Füst György Komplement Diagnosztikai Laboratóriumában korábbi szoros tudományos együttműködésünk részeként Prohászka Zoltán segítségével történtek.

MLPA: A beteg DNS mintájában MLPA (multiplex ligációfüggő próbaamplifikálás) technikával (P236-A3 próbamix, MRC-Holland) vizsgálták a komplement H-faktor (CFH) és négy, a H-faktorral rokon fehérje (CFHR1-3,5) génjét.

A beteg genomiális DNS-éből polimeráz láncreakciót követően DNS szekvenálással vizsgáltuk: a komplement H-faktor fehérje génjének teljes kódoló régióját (*CFH*; 1-9, 11-23 exonok), a komplement I-faktor fehérje génjének teljes kódoló régióját (*CFI*; 1-13 exonok), a membrán kofaktor protein génjének teljes kódoló régióját (*CD46*; 1-14 exonok), a komplement B-faktor fehérje génjének teljes kódoló régióját (*CFB*; 1-18 exonok), a komplement C3 fehérje génjének teljes kódoló régióját (*C3*; 1-41 exonok), a trombomodulin fehérje génjének teljes kódoló régióját (*THBD*; 1 exon), a diacilglicerol-kináz epsilon fehérje génjének teljes kódoló régióját (*DGKE*; 2-12 exonok) és az exonokat határoló intronikus szekvenciákat.

Bioinformatikai elemzés

A kapott variánsok bioinformatikai kiértékelését első lépésben a CLC Bio, Torrent Suite 4.2 és Illumina VariantStudio programokkal végeztük. Összeállítottuk a bioinformatikai analízishez szükséges szoftveres környezetet, és a különböző exom/klinikai exom kitek (TruSight One, TruSight Expanded, Twist core exome, Nextera DNA exome, Agilent SureSelectV7 all exome) sajátosságait figyelembe véve határoztuk meg a bioinformatikai kiértékelési folyamatot. A munkacsoportunk által szekvenált 150 klinikai exom, és a konzorciális partnerek által szekvenált mintákat anonimizáltan, egy egységes (a genom koordinátákon alapuló) bioinformatikai pipeline-nal analizáltuk újra. Az alkalmazott módszertan lehetővé teszi, hogy az összes minta egységes, a GATK (Genom Analysis Tool Kit) „best practice guideline”-nak megfelelő modell alapú adat elemzését végezhessünk el. A kohorsz alapú analízis a minták sokaságában tapasztalható technikai és biológiai eltéréseket, ismert publikus adatbázisok adataihoz viszonyítva nagy pontosságú variáns azonosítást tesz lehetővé. A feldolgozott szekvencia adatokból egy genetikai variáns adatbázist készítettünk, amelyből lekérdezhetők a konzorcium által vizsgált mintákban előforduló magyar populáció specifikus és egyéb, már ismert variánsok. A létrehozott adatbázis lehetővé teszi a ritka variánsok azonosítását, a diagnosztikai célú genetikai vizsgálatok (NGS

alapú exom, klinikai exom szekvenálás) pontosabb kiértékelését. Az adatbázis beteg adatokat nem tartalmaz.

Szövettan

A klinikai rutin eljárásnak megfelelően, radiológus által UH-vezérelt biopsziás pisztollyal (16G tű) perkután mintavétel történt a vese alsó pólusából. A vesebiopszia során nyert szövet feldolgozása egyrészt fagyasztást, másrészt formalin fixálást követően történt.

A fagyasztott minta immunofluoreszcens (IF) vizsgálata:

- glomeruláris betegségek esetén direkt IF: IgG, IgA, IgM, AHF, C3, C1q fibrinogén
- *Alport nephropathia* gyanújakor indirekt IF technika: IV-es típusú kollagén molekula alfa-láncai ellenes savók alkalmazásával történt.

A formalinban fixált minta parafinos beágyazást követően került metszésre, és ez után hematoxilín-eozin (HES) festés történt. Speciális esetben alkalmazott festések: PAS, trikróm ezüst, Jones-féle ezüst). Minden szövettani minta elektronmikroszkópos (EM) vizsgálatra is került. A glomeruláris epiteliális sejtek immun-fenotipizálása (WT1, PAX2, Ki67) parafinos metszetből történt. Az immunhisztokémiai, a fénymikroszkópos és az elektronmikroszkópos vizsgálatok együttes alkalmazásával 95 %-os diagnosztikai pontosság érhető el.

Eredmények és megbeszélés

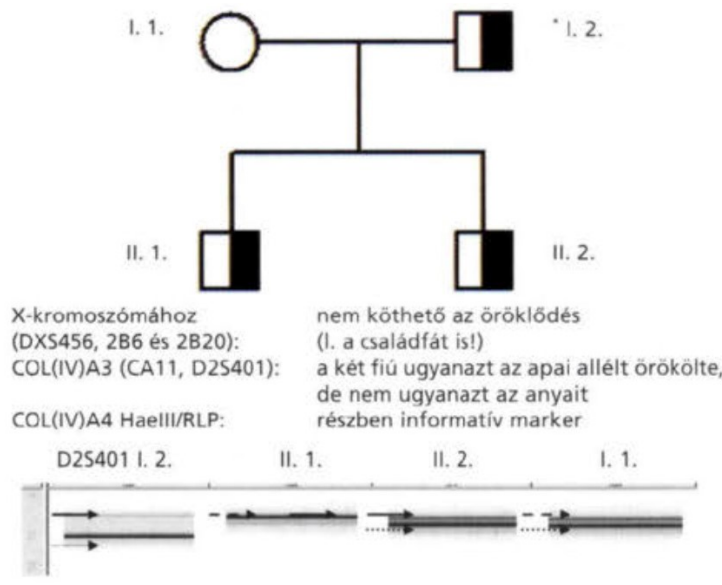
3.1. Alport syndroma / VBMN - COL4A3, COL4A4, COL4A5 gének

Indirekt genetikai vizsgálat

Korai vizsgálataink célja az volt, hogy a VBMN-s és az AS-s betegek és családtagjaik STR marker vizsgálatával a diagnózishoz tartozó genetikai hátteret megismerhessük. Három család vizsgálatát végeztük el.

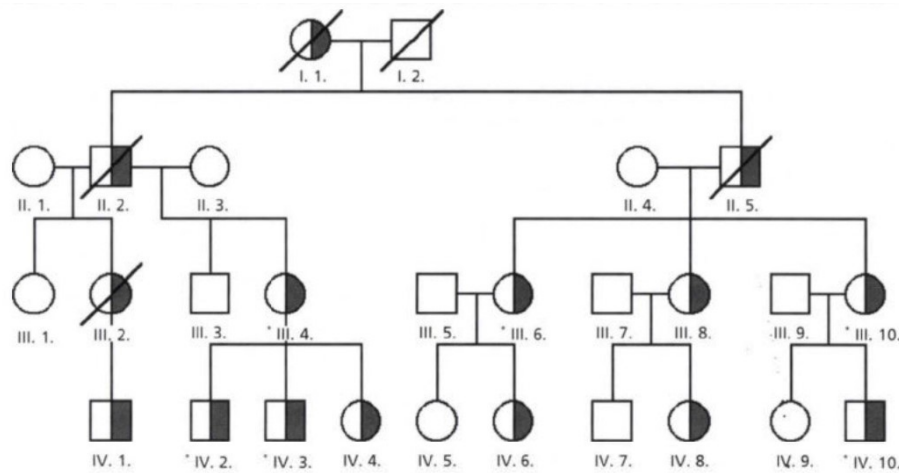
A két VBMN-s család közül az egyikben klasszikus autoszomális domináns öröklődésmentet igazoltunk a kettős kromoszóma Col(IV)A3 markereivel. (**34. ábra**) Megfigyeléseink megerősítették az irodalmi adatokat, melyek szerint a hematuria a VBMN-es családokban általában a Col(IV)A3/Col(IV)A4 génekkel szegregálódik (öröklődik). A **35. ábrán** bemutatott nagy VBMN-s családban a hematuria „nem szegregálódásnak” több oka lehet: pl. a hematuria inkomplett penetranciája, véletlenszerű hematuria több családtagnál vagy új gén lókus

érintettsége. Amennyiben a Col(IV)A3/A4 génmutációs vizsgálataink nem igazolnak családi génmutációt, vizsgálni kell az egyéb lehetséges okokat is. A GBM másik fő komponense a laminin hasonló ontogenetikai cserén megy keresztül. A laminin A,B1,B2 kicserélődik A,S,B2-re a Col(IV)A1,A1,A2@Col(IV)A3,A4,A5 váltással párhuzamosan. Ezt a folyamatot is alapvetően befolyásolhatják a laminin gén mutációk.



34. ábra Vékony bazális membrán *nephropathia-s* apa és hematuriás fiai családvizsgálata *vesebiopszia történt. Családfa magyarázat: üres kör: egészséges nő családtag; félig kitöltött négyzet: hematuriás férfi családtag. Az ábra alján a D2S401 marker PCR-termékeinek gélelektroforézis képe mutatja a méret különbség alapján elkülönülő markerek öröklődését.

Az AS-es családban két tény is felhívta a figyelmet arra, hogy az AS-es lány betegsége valószínűleg autoszomális recesszív öröklődésű. (**36. ábra**) Az egyik tény az, hogy mindkét szülő hematuriája ismert volt már. A másik pedig a markervizsgálatok eredménye, mely szerint mindkét leány ugyanazt az anyai X-kromoszómát örökölte az apai X mellé, és az egyik „csak” hematuriás, a másik viszont AS. Az X-kromoszómán lévő Col(IV)A5 gén mutációja esetén a mindössze hematuriás apa és fia betegsége súlyosabb kellene, hogy legyen. Természetesen mindezt a Col(IV)A3/A4/A5 génmutációs analízisnek kell alátámasztania.

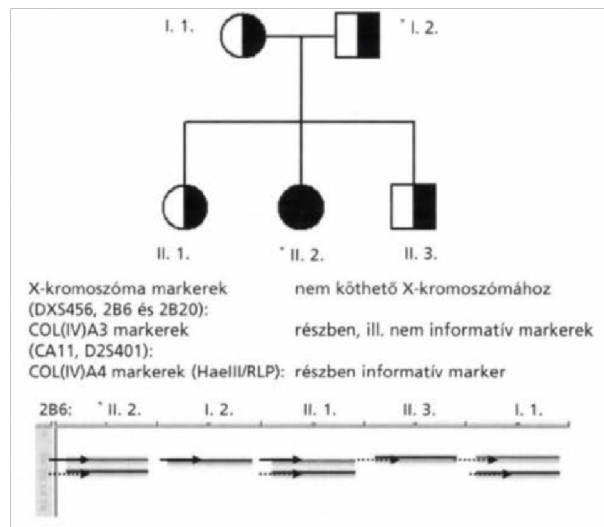


35. ábra : Egy vékony bazális membrán *nephropathia-s* nagy család vizsgálata. *vesebiopszia történt. Családfa magyarázat: üres kör: egészséges nő; félig kitöltött a kör: hematuriás nő; üres négyzet: egészséges férfi; üres négyzet áthúzva: már meghalt a férfi; félig kitöltött négyzet: hematuriás férfi.

Az X kromoszómához kötött *Alport syndroma-s* betegek új („*de novo*”) mutációjának aránya kb. 15%. Az AR *Alport szindróma* 1:50000 gyakorisága és a Hardy-Weinberg-egyenlet alapján a Col(IV)A3/A4 génmutáció populációs gyakorisága kb. 1:120, tehát a lakosság kb. 1%-a heterozigóta hordozó (VBMN) AR *Alport syndroma-ra*. Mindez alátámasztja a familiáris hematuria korrekt családvizsgálatának és diagnosztikájának fontosságát. A jövőben a genetikai analízisnek döntő és megkerülhetetlen diagnosztikus szerepe lesz az AS és a VBMN elkülönítésében. A direkt mutációs analízis azonban a genetikai heterogenitás miatt nagy kihívás volt a molekuláris genetikusok számára a 2000-es évek legelején. Több gén, valamint ugyanazon gén sok, különböző típusú mutációjának meghatározásáról volt szó. Ezek a gének nagyméretűek és 52, 48, 51 exon-t tartalmaznak. A közlemény idejéig leírt mutációk közül csak néhány fordult elő több mint egyszer a vizsgált családokban, így egyre több új mutációt ismerhettünk meg. A VBMN-s családban a hematuria „nem szegregálódásnak” több oka lehet, például a hematuria tulajdonság inkomplett penetranciája, véletlenszerű hematuria több családtagnál, vagy új génlókus esetleges érintettsége.

Míg a genetikai mutációs szűrés módszerei technikai kivitelezésüket és eredményességüket illetően újabb fejlődésen nem mentek át, addig az indirekt megközelítés, a genetikai kapcsoltsági analízis maradt a molekuláris genetikai diagnosztika eszköze. Ezzel nyilván sokkal kevesebb diagnosztikus információhoz juthattunk, de lehetővé tette az érintett családokban a genetikai tanácsadást, az

esetleges magzati diagnosztikát (pl. korai *Alport syndroma* esetén), ill. annak véleményezését, hogy ki lehet közülük vesedonor.



36. ábra: Autoszomális recesszív *Alport syndroma*-s lány családvizsgálata.

*vesebiopszia történt. Családfa magyarázat: félig kitöltött kör: hematuriás nő; teljesen kitöltött kör: *Alport syndromas* nő; félig kitöltött négyzet: hematuriás férfi. Az ábra alján a 2B6 marker PCR-termékeinek gélelektroforézis képe mutatja a méret különbség alapján elkülönülő betegség asszociált markerek öröklődését.

Tehát időre volt szükség, hogy a IV-es típusú kollagén *nephropathiák* diagnosztikájában a morfológiai vizsgálatok kiegészítésére, a klinikai lefolyás nyomon követése mellett, a molekuláris genetikai diagnosztika is teret nyerjen. Különösen gyermekkorban jelentett problémát az AS és a VBMN elkülönítése. Bár elősegíthette az XD és AR *Alport syndroma* diagnózist a vesebiopsziás minták Col(IV) alfa-láncokra történő immunhisztokémiai vizsgálata, hagyományos szövettani módszerekkel ennek is megvoltak a korlátai. Voltak olyan betegek, akik a Col(IV) láncokra a kontrolloktól megkülönböztethetetlen expressziót mutattak annak ellenére, hogy patogén mutációkat találtak náluk a Col(IV)A3/A4 vagy A5 génekben.

Direkt genetikai vizsgálatok

Az elmúlt évtized közepén a paralel szekvenálási technikák elterjedésével a szegedi Genetikai Diagnosztikai Laboratóriumban is már rendelkezésre álló NGS módszerrel újra analizáltuk a magyar AS/VBMN kohorszot. Ezt megelőzően a 66 mintát tartalmazó magyar kontroll csoportban (nem AS/VBMN) azonosítottunk a COL4A3, COL4A4 és a COL4A5 génekben 21,

olyan populáció specifikus, nem szinonim SNP variációt, melyeket korábban már publikáltak. Erre azért volt szükség, hogy a patogén mutációkat és a nem patogén variációkat a magyar betegek mintáiban könnyebben el tudjuk különíteni.

Általában a meglevő orvosi dokumentáció (családfa) hiányossága és az elvégzett klinikai és szövettani vizsgálatok alapján a VBMN és az AS különböző öröklődésű típusai (autoszomális, X kromoszómához kötött) között - elsősorban a kisebb létszámú családokban - nehéz teljes biztonsággal különbséget tenni.

A magyar AS/VBMN kohorsz az NGS AmpliSeq panel segítségével megismételt vizsgálattal azonosított 37 genetikai variációt összehasonlítottuk a publikus adatbázisokkal (LOVD, dbSNP, HGMD, University of Utah Alport adatbázis). A 37-ből 14 akkor még nem publikált és 3 már publikált mutációt találtunk, ami minden esetben kórokinak bizonyult. A 17 esetből 10 volt X kromoszómához kötött öröklődésű (8 különböző *COL4A5* mutáció). Az 5 VBMN betegen 3 esetben 3 különböző *COL4A3* és 2 -ben pedig 2 különböző *COL4A4* mutáció volt kóroki. (20., 21. táblázat)

Gene	Variant	MAF	Consequence
COL4A3	c.127G>C	0.153	p.Gly43Arg
	c.1721C>T	0.121	p.Pro574Leu
	c.3325C>T	0.024	p.Pro1109Ser
	c.547-9A>C	0.024	IV
	c.3807C>A	0.040	p.Asp1269Glu
	c.976G>T	0.226	p.Asp326Tyr
	c.2384-5T>C	0.113	IV
	c.485A>G	0.798	p.Glu162Gly
	c.144+12C>A	0.339	IV
	c.422T>C	0.798	p.Leu141Pro
	c.1352A>G	0.105	p.His451Arg
	c.2717-5A>T	0.040	IV
	c.2501A>G	0.008	p.Lys834Arg
	c.4207T>C	0.355	p.Ser1403Pro
COL4A4	c.3817+9G>C	0.363	IV
	c.3979G>A	0.363	p.Val1327Met
	c.1444C>T	0.435	p.Pro482Ser
	c.3011C>T	0.444	p.Pro1004Leu
	c.2996G>A*	0.008	p.Gly999Glu
	c.4394G>A**		p.Gly1465Asp
COL4A5	c.2768-11A>G	0.065	IV

20. táblázat A kontroll csoportban a COL4A3, COL4A4 és a COL4A5 génekben azonosított 21, nem szinonim SNP helye, előfordulási gyakorisága (a mutáns allél gyakorisága - MAF) és fehérjeszerkezeti következménye.

Gene	Variant	Consequence
COL4A3	c.687G>A	splice region
	c.3490G>T	p.Gly1164Cys
	c.765+2T>C	splice donor
	c.3410G>A	p.Gly1137Asp
	c.765G>T	splice region
COL4A4	c.2320G>C	p.Gly774Arg
	c.2986G>A	p.Gly996Arg
	c.1100-2A>C	splice acceptor
	c.1320_1369+2del	deletion, splice donor
COL4A5	c.1780-1G>T	splice acceptor
	c.1871G>A	p.Gly624Asp
	c.1033-6A>G	presumed splice variant
	c.2395+1G>A	splice donor
	c.1094G>A	p.Gly365Glu
	c.2741G>A	p.Gly914Asp
	c.82G>T	p.Ala28Ser/ splice acceptor
	c.1010G>T	p.Gly337Val

21. táblázat A magyar AS/VBMN kohorsz vizsgálatával azonosított mutációk COL4A3, COL4A4 és a COL4A5 génekben.

Összefoglalva, Magyarországon először sikeresen beállítottunk egy költséghatékony NGS módszert (Custom AmpliSeq panel + bioinformatikai kiértékelés) a COL4A3-A4-A5 gének szimultán vizsgálatára, amely alkalmas az SNP-k és kisebb „inzerció és deléció” (INDELek) vizsgálatára. A 17 kiválasztott AS eset mindegyikében megtaláltuk a tünetekért felelős mutációt/mutációkat.

Eredményeink alapján úgy véljük, hogy:

- Az *Alport syndroma* egy olyan spektrum betegség, melynek a fenotípus megjelenése a COL4A3/A4/A5 fehérjék által létrejött helyesen működő tripla hélix mennyiségétől függ.
- A spektrum egyik végpontja az FBH/VBMN, másik végpontja az *Alport syndroma*.
- A komplex, több génhez köthető betegségeknél a klinikai exom szekvenálás eredményesebbnek bizonyult a célzott gén szekvenálásokhoz képest.

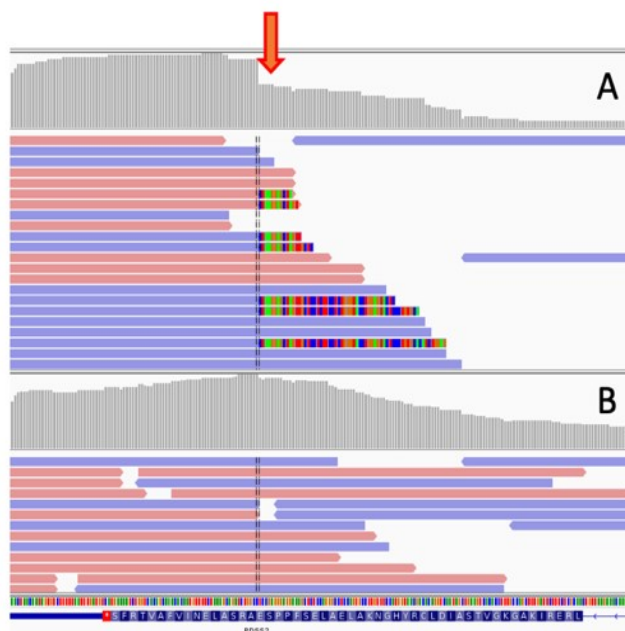
3.2. Diffúz mesangialis sclerosis - PDSS2 gén

A gyermeknefrológia irodalomban közleményünk megjelenéséig három, PDSS2 gén mutációja miatt kialakult SRNS beteg klinikai leírása történt meg. Egy esetben sem közölték a vese szövettani vizsgálatának eredményét. Fenotípus-genotípus elemzésünk alapja a részletes klinikai

megfigyelés, az újgenerációs szekvenálás és annak bioinformatikai elemzése, valamint a vese részletes hisztológiai leírása volt.

A többszervi elégtelenségben meghalt SRNS fiú csecsemő esetében felmerült a veleszületett anyagcserebetegségek közül az energiatermelés (CoQ10) zavarának lehetősége. Az SRNS mellett a jellemző fenotípus jelek voltak: *sensori-neuralis* halláscsökkenés, késlekedő motoros fejlődés, *hypertrophias cardiomyopathia*, *retinitis pigmentosa*, *hypothyreosis*, izomhipotónia és laktát acidózis. A genetikai (NGS) vizsgálat 2 új, eddig nem leírt PDSS2 mutációt igazolt. (37. ábra) Az egyik heterozigóta misszensz mutációt c.485A>G/p.His162Arg a PDSS2 gén 3-as exonjában azonosítottuk, mely gén kóroki mutációi ismertén a mitokondriális ATP termelés hibáját (Coenzim Q10 deficiencia) okozzák.

Az általunk kidolgozott és alkalmazott algoritmusokkal egy másik heterozigóta 2923 bp hosszúságú deléciót észleltünk a PDSS2 gén utolsó (8.) exonjában, amely annak egy jelentős részét érintette. (37. ábra)

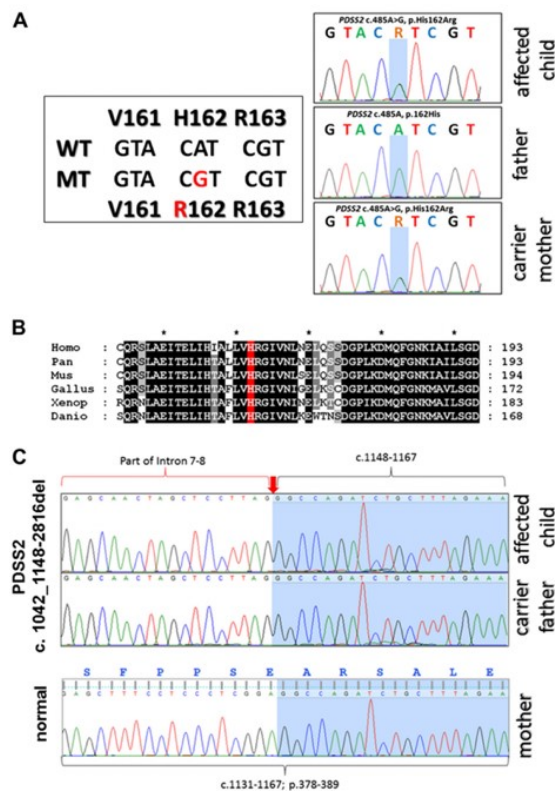


37. ábra Az index beteg és tünetmentes édesanyjának térképezett NGS read-jei a PDSS2 gén 8-as exonjánál. Az index betegnél heterozigóta módon a szekvenciák közel felében, a deléció kezdeténél, a referencia szekvenciához képest a deléció 3' vége utáni szekvencia látható (színkódolt readok), (A) miközben a deléció területén a readok száma lecsökken az (piros nyíl) anyai mintához képest (B).

A szülők hordozói (Sanger) elemzése megerősítette, hogy az anyai mutáció az NM_020381.3:c.485A>G (p.His162Arg) variáns a 3. exonban (38. ábra), és az apai allél az

NM_020381.3:c.1042_1148-2816del, amely 107 bázis hosszú deléciót okoz a 8. exonban (**38/C. ábra**)

A több mint 120 000 kromoszómát tartalmazó ExAC adatbázis⁽¹⁶³⁾ egyik mutációt sem tartalmazta, és nem voltak megtalálhatók a rendelkezésünkre álló populációk (magyar) 400 kontroll minta között sem. Mindkét mutáció a nagymértékben evolúciósan konzervált és esszenciális poliprenil-szintáz doménban található, amely az 58–397. aminosavak által definiált fehérje domén.



38. ábra PDSS2 mutáció a 3. (A) és a 8. (C) a exonban. A: egy nukleotid csere c.485A > G került azonosításra a betegben és a hordozó édesanyjában (R mutatja a heterozigóta A/G állapotot), az apa normális homozigóta c.485A allélekre. B: A felsorolás a PDSS2 protein érintett szakaszát mutatja 6 gerinces fajban. A 162-es pozíciójú hisztidin aminosav a gerincesekben erősen konzervált (H pirossal kiemelve). Sanger szekvencia ábrázolása (C) heterozigóta 2923-bp deléció a betegben és hordozó édesapjában (piros nyíl), ami az édesanyjában nem látható.

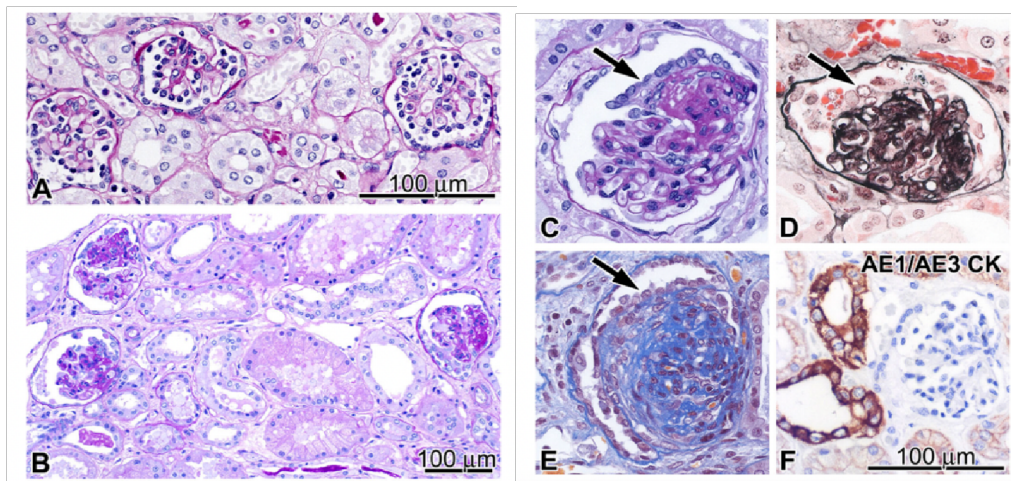
A posztmortem elvégzett vese szövettani vizsgálat a *diffúz mesangialis sclerosis* (DMS) képét mutatta. (**39. ábra**)

A vesetok alatt a kéregben a glomerulusok éretlen (fötális) képet mutattak (**39/A. ábra**). A mélyebb rétegekben a glomerulusok érettebbek voltak, és az elváltozások három jellegzetes típusát mutatták:

- Mezangiális mátrix felszaporodása, helyenként enyhe mezangiális sejt dússággal.
- Glomeruláris bazális membrán (GBM) megvastagodás, mely helyenként kettős kontúrúvá is vált, melyet a mezangium jelentős kiszélesedése kísért (trikróm: kék, ezüst: pozitív). Ez a folyamat a kapilláris gomolyag elzáródásához vezetett. A kóros területeket megnagyobbodott podociták borították (**39/B-D. ábra**).
- Néhány glomerulus összezsugorodott, szerkezetét elvesztette. Ezeket epiteliális sejtekből álló korona vette körül.

A tubulusok kitágultak, de cisztás elváltozást nem mutattak. A glomeruláris elváltozásokat enyhe gócos intersticiális fibrózis és tubuláris atrófia kísérte. (**39/A-B. ábra**)

A glomerularis epiteliális sejtek, a podociták és a parietális epiteliális sejtek nem reagáltak a AE1/AE3 citokeratin koktéllal. (**39/C-F. ábra**)

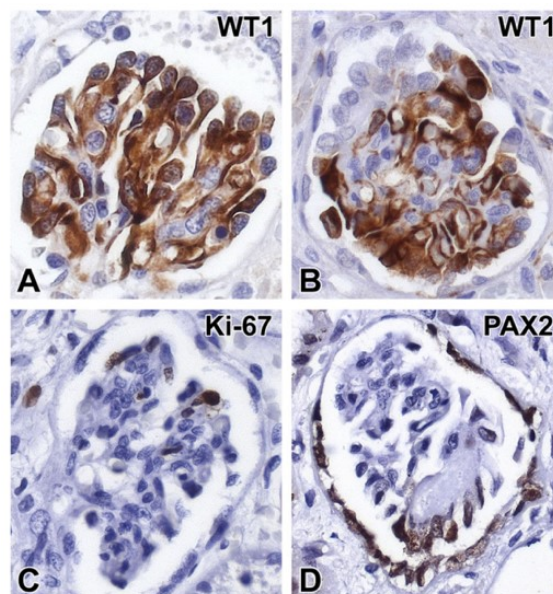


39. ábra Jellegzetes glomeruláris szövettani elváltozások PDSS2-DMS-ben. (magyarázatot lásd a szövegben)

Immun fenotipizálással (WT1, PAX2, Ki67) a fötális típusú glomerulusokban podociták citoplazmája egyenletes WT1 festődést mutat (**40/A. ábra**), ezzel szemben a kollabált kapillárisokat borító epiteliális sejtek WT1 negatívak (**40/B. ábra**). Ki-67 proliferációs marker generalizált nukleáris pozitivitást mutat a vizeleti térrel érintkező sejtekben. (**40/D. ábra**)

Nukleáris PAX2 pozitivitás látható a heges glomerulusokat borító epiteliális és a Bowman-tok sejtjeiben.

Az eset komplett fenotípus-genotípus analízise, amely magában foglalta az irodalomban eddig nem leírt szövettani elváltozásokat is, jelentősen kiegészítette a tudásunkat a PDSS2 gén mutációja által okozott *podocyta mitochondriopathia*-ról. Leírásra került két új, eddig nem ismert patogén mutáció, mely mindkét esetben a poliprenil-szintáz domént érintette. Ezek a mutációk egy súlyos, letális, csecsemőkorban manifesztálódó szisztémás veleszületett anyagcsere betegséghez (energia termelés zavara, CoQ10 hiány) vezettek.



40. ábra. A szövettani minta immun-fenotipizálása PDSS2-DMS-ben (magyarázatot lásd a szövegben)

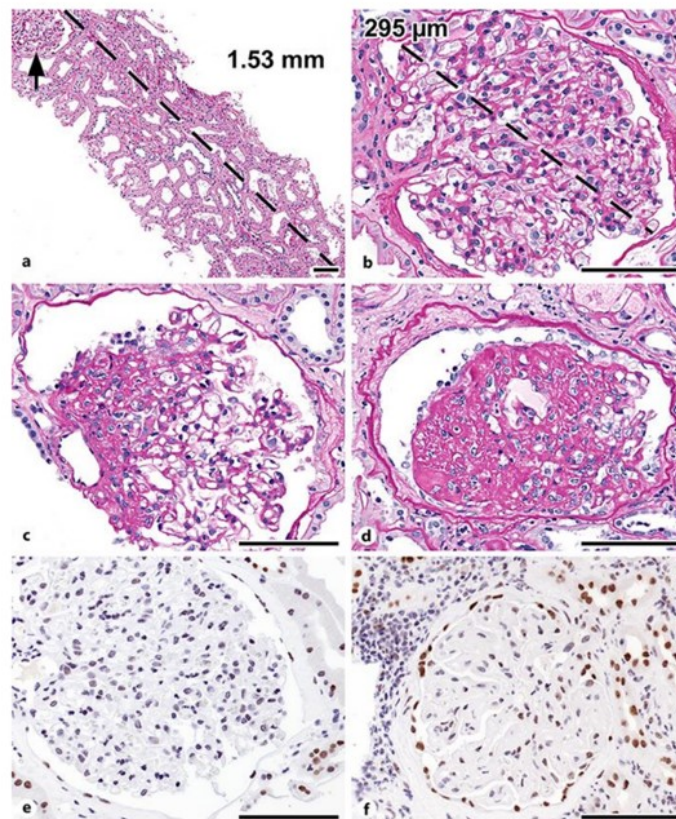
Esetünkben a nagy dózisú CoQ10 kezelés eredménytelen volt, amely vagy a gyógyszer gyenge biológiai hasznosulásának, vagy a betegség progresszív befolyásolhatatlan természetének volt betudható. A genetikai vizsgálatok eredményének ismeretében az anya következő várandóságakor prenatális genetikai vizsgálat történt korion-boholy mintából, amely a magzat egészséges voltát igazolta.

3.3. Oligomeganephronia - PAX2 gén

Fiatal felnőttél (krónikus vesebetegség CKD3b stádium - CKD3b) először szövettani, majd az eredmény ismeretében genetikai vizsgálat történt évek óta tartó nem nefrotikus mértékű

proteinúria és a GFR lassú, de fokozatosan csökkenése miatt. A vesebiopszia idején ultrahangos vizsgálattal a vesék normális méretűek voltak és fokozott ultrahang mintázatot mutattak.

A vesebiopszia fénymikroszkópos szövettani elemzése alapján 10-ből 3 glomerulus teljesen elhegesedett, 2 *FSGS* elváltozást mutatott és 7 glomerulus nyitott volt. Mind az *FSGS* mind a nyitott glomerulusok az átlagosnál nagyobbak tűntek.

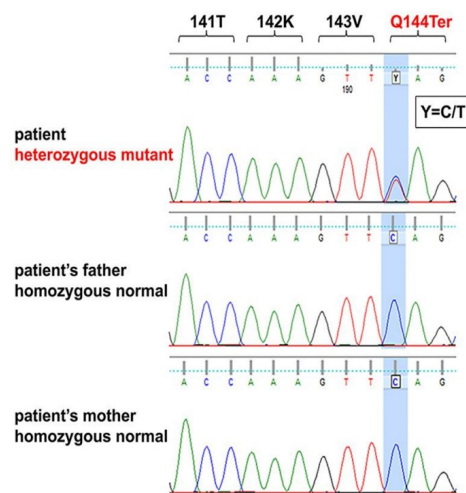


41. ábra *Oligomeganephronia* fénymikroszkópos képei (a-d) és immun-fenotipizálása (e-f) (magyarázatot lásd a szövegben).

A biopsziás mintában az átlagos glomerulus sűrűség ($1.14/\text{mm}^2$) és glomerulus átmérő ($280 \mu\text{m}$) meghatározása történt. A kontroll normál értékek: glomerulus sűrűség átlag: $3.5/\text{mm}^2$ ($1.2\text{--}8.1/\text{mm}^2$) glomerularis átmérő $201 \pm 28 \mu\text{m}$ (átlag + SD). Ezek alapján a OMN hipopláziás vesék nélküli diagnózisa került felállításra. A minta ultrastukturális vizsgálata nem mutatott teljes podocita lábnyúlvány fúziót, ezért az *FSGS* elváltozások másodlagosan alakultak ki, a szignifikánsan csökkent nefron szám miatt adaptív hiperfiltrációs folyamat részeként. **(41/a-d. ábra)**

Ezt követően a minta vizsgálata PAX2 protein expresszióra megtörtént. Egyértelmű pozitivitás volt kimutatható a proximális tubulusban. A disztális tubulus sejtei azonban alig, vagy egyáltalán nem mutattak festődést. A podociták és a mezangiális sejtek magjai negatívak, míg a parietális sejtek csak enyhén pozitívak, részben negatívak, hol alig pozitívak, hol negatívak voltak. A kontrollokban a PAX2 festődés hasonló mintázatot mutatott, kivéve a proximális tubuláris és a parietális sejtek egyértelmű pozitivitását. (41/e-f. ábra)

Genetikai analízisünk egy új PAX2 mutációt mutatott, mely felelős a nefrogenezis zavaráért, mely esetünkben a szövettanilag igazolt lényegesen csökkent nefron számban nyilvánult meg.



42. ábra Heterozigóta PAX2 mutáció (exon4; NM_003990.3:c.430C>T, NP_003981.2:p.

Gln144Ter) volt igazolható a betegben (nukleotid csere c.430C>T), míg a szülőknél normális homozigóta allélek voltak (c.430C). A Sanger szekvencia a nukleotid csere helyét mutatja (kék sáv).

A 4. exonban azonosított nukleotid eltérés nonszensz mutációhoz - időelőtti STOP kódon létrejöttéhez – vezetett. Az eltérés egy evolúciósan konzerválódott páros domént érint (exon 2– 4, aminosavak 16–142, DNS kötődésért felelős és az oktapeptid domént - exon 5, aminosavak 185–192, melynek szerepe a célgénnek transzaktivációjának gátlása). A mutációnak a gén működésben játszott szerepe nem teljesen ismert. A The Human Gene Mutation Database ⁽¹⁶³⁾ alapján a páros és az oktapeptid domain közötti nonszensz mutációk az FSGS genotípussal kapcsolhatóak össze, hasonlóan a mi betegünkben talált mutációhoz (p.Gln144Ter). (42.ábra)

3.4. Atípusos *haemolyticus uraemias syndrome* – DGKE gén

Az atípusos *haemolyticus uraemias syndrome* (aHUS) komplex betegség, aminek kialakulásában számos különböző ok állhat és vezethet a *thromboticus microangiopathia* (TMA) kialakulásához. A diacilglicerol kináz epsilon (DGKE) fontos szerepet játszik az arachidonsav (AA) jelátviteli rendszerben az AA foszforilációján keresztül, gátolja a protein kináz C aktivációját (PKC).

A DGKE leírását (2013) követően az első nemzetközi DGKE kohorszban vettünk részt, melynek célja, ennek az új *aHUS* altípusnak a fenotípus-genotípus analízise volt. A vizsgálatban 10 recesszív DGKE mutáció azonosítása történt 8 családban. (22. táblázat) Betegünk 6.1 azonosítóval szerepel az adatbázisban. A 2 éves kisdéd felvételekor a vezető tünetek a *nephroso-nephritis*-re jellemzőek voltak, amelyet sápadtság, enyhe *icterus* kísért. Laboratóriumi vizsgálataiból kiemelendő: *anaemia*, *thrombocytopenia*, emelkedett LDH szint, normális eGFR. Vizeletvizsgálata nefrotikus mértékű proteinuriát, mikroszkópos hematuriát mutatott. A klinikai és laboratóriumi adatok alapján vesebiopszia elvégzésére került sor, ami a TMA típusos képét mutatta. A TMA komplement diagnosztikája megtörtént, ami nem igazolta sem a klasszikus, sem az alternatív út regulációjának zavarát. C3 komplement szintje a normál tartományban volt, az ADAMTS 13 aktivitás mérsékelten csökkent. Az elkezdett nagy dózisú szteroid terápia és sorozat plazmaferezis eredménytelen volt. A gyermekkori aHUS protokollnak megfelelően ezt követően C5 gátló eculizumab-ot kezdtünk adni, ami lényeges terápiás eredményt (klinikai, laboratóriumi) nem hozott. Az adatok ismételt áttekintése alapján a gyermekkori *aHUS* ultraritka, genetikai okai kerültek célkeresztbe.

A genetikai vizsgálat alapján a beteg heterozigóta formában hordoz egyrészt egy korábban nem leírt deléciót a DGKE gén 3-as exonjában (c.559_559delA), ami leolvasási keret eltolódást és a diacilglicerol-kináz ϵ fehérje 193-as aminosav pozíciójában korai stop-kódot eredményez (p.I187Ffs*6). Másrészt heterozigóta formában hordoz egy szubsztitúciót a DGKE gén 6-os exonjában (c.966G>A), amely a fehérje 322-es pontján korai stop-kódon létrejöttét eredményezi (p.W322X). Ezt a mutációt korábban kimutatták *aHUS*-ban szenvedő betegekben homozigóta illetve compound heterozigóta formában, valamint egészséges egyéneknél 0,02 %-os előfordulási gyakorisággal heterozigóta formában. (22. táblázat)

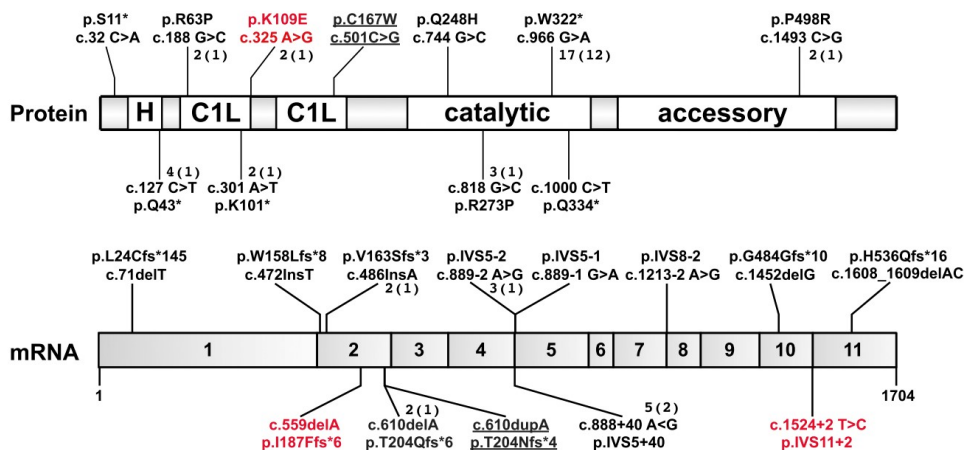
Mind ezek alapján mindkét azonosított DGKE mutációnak valószínűsíthetően kóroki szerepe van az aHUS patomechanizmusában. Irodalmi adatok alapján a DGKE mutációkhoz kapcsolt *aHUS* recesszív módon öröklődik, ezzel összhangban a szülők vizsgálata alapján azt találtuk, hogy a két mutáció két külön kromoszómán, azaz kettős transz heterozigóta formában van jelen a betegben.

ID	Kindred	Age at Diagnosis, yr	Sex	Origin	Parental Consanguinity	DGKE Mutations	C Activation	Histologic Diagnosis
1.1	1	0.7	M	United Arab Emirates	Yes	p.K109E/p.K109E	No	Not done
1.2	1	2.0	M	United Arab Emirates	Yes	p.K109E/p.K109E	No	Not done
2.1	2	0.3	M	Europe	No	p.W322*/p.W322*	No	TMA/MPGN
2.2	2	0.2	F	Europe	No	p.W322*/p.W322*	No	TMA
3.1	3	4.9	M	Europe	No	p.IVS5+40/p.W322*	No	TMA
4.1	4	0.5	M	Asia	No	p.T204Nfs*4/p.C167W	No	Not done
5.1	5	0.6	F	Asia	No	p.IVS11+2/p.IVS11+2	Yes	Not done
6.1	6	2.0	F	Europe	No	p.I187Ffs*6/p.W322*	Yes	TMA
7.1	7	0.4	F	Europe	No	p.W322*/p.W322*	No	Not done
8.1	8	2.5	M	Europe	No	p.W322*/p.W322*	Yes	TMA/MPGN

M, male; F, female; C, complement.

22. táblázat Az újonnan diagnosztizált DGKE mutációk, klinikai és demográfiai jellemzőik 6.1 beteg (piros kiemelés) a saját betegünk.

A közlemény megjelenéséig az irodalomban 44 beteg (27 családból) leírása történt meg. 10 családban volt rokonházasság (a mi esetünkben nem). Homozigóta mutáció 17 családban, kettős heterozigóta (mi estünkben is) pedig 10 családban volt kimutatható, ami összesen 23 különböző mutációt jelent. (**43. ábra**)



43. ábra DGKE fehérje és mRNS patogén mutációk relatív elhelyezkedése (a családok száma az adott mutációban). C1L, C1 domain (feltehetően diacilglicerol kötőhely); H, hidrofób domain.

A *DGKE nephropathia* felismerése lehetővé tette azoknak az *aHUS/MPGN* esetek egy részének a megértést, amelyeket korábban nem tudtunk besorolni.

A fenotípust tekintve a DGKE, mind klinikai megjelenésében, mind szövettanában heterogén glomeruláris betegség. Az alacsony esetszám miatt a fenotípus-genotípus korreláció gyenge. A megfelelő terápia hiányában (a konvencionális formák eredménytelenek) a betegek lassan krónikus (CKD) majd végstádiumú veseelégtelenség stádiumába jutnak. A szélesedő fenotípus spektrum alapján komplex betegséggel állunk szemben, és sok kérdés vár még megválaszolásra. A jelen kohorsz segíti a DGKE betegség felismerését, megértését és a kimenetel jobb meghatározását.

Összefoglalva, az elmúlt években a tudásunk a genetikailag meghatározott vesebetegségekről igen sokat gyarapodott. Meghatározásra kerültek egyes ritka/ultraritka állapotok háttérében álló gének és mutációik, ami lehetővé tette ezen betegségek jobb kóréletteni megértését és ahol lehet, oki terápiák bevezetését. A legnagyobb áttörést az elmúlt 10 évben az NGS klinikai diagnosztikában való elterjedése jelentette. A hagyományos Sanger az SNP-k, illetve a primer párok közé eső kisebb deléció/inzerció analízisére alkalmas, míg az NGS ezen felül lehetővé teszi a nagyobb deléció és strukturális variánsok indikációját is, amelyet a töréspont meghatározása után Sanger szekvenálással célzottan bizonyíthatunk.

AZ ÉRTEKEZÉS FŐBB MEGÁLLAPÍTÁSAI

- I. Egy nagyszámú gyermek- és serdülőkorú mintában meghatároztuk a túlsúly prevalenciáját, nemek és életkor szerinti eloszlását, valamint kapcsolatát a magasvérnyomás betegséggel.
- II. Egy alacsony költségvetésű, teljes populációs szűrővizsgálat (Fit-Teszt) segítségével elsőként hoztunk létre életkor és nemek szerinti nagy adatbázist, a normál testtömegű tanulók iskolai futásteszt során bekövetkező hemodinamikai változásairól.
- III. A Fit-Teszt megoldást biztosít a fizikai és a kardiovaszkuláris fitness együttes értékelésére. Lehetővé teszi a gyermek és serdülő populáció egészségi állapotának felmérését és a rizikócsoportok folytatólagos ellenőrzését. Alkalmos a maszkolt-, a pre- és a tartós hipertóniás betegek szűrésére és az vérnyomáscsökkentő kezelés hatásának monitorozására, ezért széleskörű alkalmazását javasoljuk.
- IV. Nagy esetszámú kohorszban vizsgáltuk a túlsúly és az elhízás hatását az artériás funkció paramétereire. Megállapítottuk, hogy a túlsúly és az elhízás gyermek- és serdülőkorban nem járt fokozott aortamerevséggel.
- V. Vizsgálataink szerint az endotél-dependens mikrovaszkuláris reaktivitás nem mutat szignifikáns csökkenést normál testsúlyú, túlsúlyos és obez hipertóniás serdülőkből. Az endotél-független vazodilatáció szignifikánsan kisebb a sovány és az elhízott csoportokban a kontrollokhöz képest, ellentétben a túlsúlyos betegeknél tapasztaltakkal. A mikrovaszkuláris reaktivitás nem korrelál az oxidatív stressz markereinek szintjével.
- VI. Az endoteliális diszfunkció szerepet játszhat a serdülőkori esszenciális hipertónia kialakulásában, elsősorban normál testsúlyú betegeknél, de jelenléte kimutatható obezitásban és obezitáshoz társuló esszenciális hipertóniában is.
- VII. Juvenilis esszenciális hipertóniában fokozott oxidatív stressz jelenléte igazolható a testsúlytól függetlenül. Az obezitás önmagában (hipertónia nélkül) fokozott oxidatív stressz állapottal jár.
- VIII. Az endoteliális diszfunkció a hipertóniás betegek minden típusában jelen van, de a vazoaktív mediátorok és az enzimaktivitások szintje eltérő.
- IX. Az ACEI (ramipril) terápia különböző módon befolyásolta a mediátorok és az enzimaktivitás szintjét, összhangban a serdülők esszenciális és elhízással összefüggő magas vérnyomásának különböző patomechanizmusával.

- X. Az esszenciális hipertóniában szenvedő betegeknél a nitrogén-monoxid biológiai elérhetősége és az ACE aktivitás, míg elhízással összefüggő hipertóniában a magas leptin, az NO szint, az ET-1 koncentráció, valamint az XO aktivitás lehet fontos kóroki tényező.
- XI. Vizsgálatunk alapján a renin-angiotenzin rendszer és eNOS génpolimorfizmusainak nincs jelentős szerepe a serdülőkori esszenciális hipertónia kialakulásában. A RAAS bizonyos génpolimorfizmusai befolyásolhatják a végstádiumú veseelégtelenség kialakulását gyermekkori krónikus vesebetegségekben.
- XII. Genetikai vizsgálatokkal megállapítottuk, hogy az Endothelin-1 gén G+5665T (Lys198Asn) polimorfizmusa szerepet játszik a serdülőkori magasvérnyomás kialakulásában, Alport szindrómások mindegyikében megtaláltuk a tünetekért felelős mutációkat, két új PDSS2 mutációt írtunk le podocita mitochondriopathiában.
- XIII. Elsőként írtuk le a PAX2 gén páros és oktapeptid doménjében levő nonszensz mutáció klinikopatológiai következményeit normál méretű vesében.
- XIV. Az első nemzetközi kohorsz tagjaként leírtuk a DGKE gén és az aHUS kapcsolatának fenotípus-genotípus vonatkozásait.

Az értekezésben felhasznált „*in extenso*” közlemények összesített listája a megjelenés időrendjében (MTMT alapján):

Közlemények és a hivatkozások teljes közhiteles listájának internetes elérhetősége:

https://vm.mtmt.hu/search/slist.php?AuthorID=10029804&cite_type=4&la_on=1&url_on=1&ty_on=1&orderby=3D1a

Összes felhasznált közlemény száma: 20

Összes idézettség: 217

Összes független idézettség: 203

Legmagasabb független idézettségű közlemény: 58

Q1/D1 minősített közlemény: 6

Első/utolsó szerző: 7

1. S Túri, A Friedman, Cs **Bereczki**, F Papp, J Kovács, E Karg, I Németh.
Oxidative stress in juvenile essential hypertension
Journal of Hypertension; 21:145-152. (2003)
Q2
Nyilvános idéző összesen: 62 Független: 58 Függhő: 4
2. F Papp, A L Friedman, Cs **Bereczki**, I Haszon, E Kiss, E Endreffy, S Túri
Renin-angiotensin gene polymorphism in children with uremia and essential hypertension
Pediatric Nephrology;18(2):150-4. (2003)
Q2
Nyilvános idéző összesen: 20 Független: 20 Függhő: 0
3. Endreffy E, Ondrik Z, Kemény E, Vas Z, Maróti Z, Lencse G, **Bereczki C**, Haszon I, Túri S, Iványi B.
IV-es típusú kollagén nephropathiák: a vékony bazális membrán nephropathiától z Alport-szindrómáig
Orvosi Hetilap: 146 52 pp 2647-2653 (2005)
Q3
Nyilvános idéző összesen: 3 Független: 3 Függhő: 0
4. A Baráth, S Túri, I Németh, Cs **Bereczki**, B Gellén, I Haszon, P Monostori
Different pathomechanisms of essential and obesity-associated hypertension in adolescents
Pediatric Nephrology; 21(10):1419-25. (2006)
Q2
Nyilvános idéző összesen: 17 Független: 14 Függhő: 3

5. Baráth A, Németh I, Karg E, Endreffy E, **Bereczki C**, Gellén B, Haszon I, Túri S.
Roles of paraoxonase and oxidative stress in adolescents with uraemic, essential or obesity-induced hypertension
 Kidney Blood Press Res.;29(3):144-51. (2006)
 Q2
 Nyilvános idéző összesen: 23 Független: 23 Függhő:-

6. A Baráth, E Endreffy, Cs **Bereczki**, B Gellén, B Szücs, I Németh, S Túri
Endothelin-1 gene and endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in adolescents with juvenile and obesity-associated hypertension
 Acta Physiologica Hungarica ;94(1-2):49-66. (2007)
 Q4
 Nyilvános idéző összesen: 17 Független: 17 Függhő:

7. Monostori P, Baráth A, Fazekas I, Hódi E, Máté A, Farkas I, Hracskó Z, Varga IS, Sümegi V, Gellén B, **Bereczki C**, Túri S.
Microvascular reactivity in lean, overweight, and obese hypertensive adolescents.
 European Journal of Pediatrics 169(11):1369-74 (2010)
 Q2
 Nyilvános idéző összesen: 14 Független: 14 Függhő:0

8. Endreffy E, Ondrik Z, Iványi B, Maróti Z, **Bereczki C**, Haszon I, Györke Z, Worum E, Németh K, Rikker C, Ökrös Z, Túri S
Collagen type IV nephropathy: genetic heterogeneity examinations in affected Hungarian families
 Mol Cell Probes. 25(1):28-34 (2011)
 Q3
 Nyilvános idéző összesen: 5 Független: 4 Függhő: 1

9. Hidvégi, Erzsébet ; Jakab, Andrea ; Illyés, Miklós ; Cziráki, Attila ; **Bereczki, Csaba**
Az artériás funkció non-invazív vizsgálata túlsúlyos és elhízott gyermekek és serdülők körében
 CARDIOLOGIA HUNGARICA 46 : F pp. 53-54. , 2 p. (2016)

10. Kovács G, Kalmár T, Endreffy E, Ondrik Z, Iványi B, Rikker C, Haszon I, Túri S, Sinkó M, **Bereczki C**, Maróti Z.
Efficient Targeted Next Generation Sequencing-Based Workflow for Differential Diagnosis of Alport-Related Disorders
 PLOS ONE 11 3 e0149241. 14 p. (2016)
 Q1
 Nyilvános idéző összesen: 8 Független: 8 Függhő: 0

11. Azukaitis K, Simkova E, Majid MA, Galiano M, Benz K, Amann K, Bockmeyer C, Gajjar R, Meyers KE, Cheong HI, Lange-Sperandio B, Jungraithmayr T, Fremeaux Bacchi V, Bergmann C, **Bereczki C**, Miklaszewska M, Csuka D, Prohaszka Z, Gipson P, Sampson MG, Lemaire M, Schaefer F
The Phenotypic Spectrum of Nephropathies Associated with Mutations in Diacylglycerol Kinase ϵ
 Journal of the American Society of Nephrology 28 : 10 pp. 3066-3075. , 10 p. (2017)
 Q1
 Nyilvános idéző összesen: 29 Független: 23 Független: 6
12. Jakab Andrea Emese dr. , Illyés Miklós dr. , Attila Cziráki dr. , **Csaba Bereczki dr.**, Hidvégi Erzsébet Valéria dr.
A túlsúly és elhízás előfordulási gyakorisága Szolnokon 3-18 éves populációban
 Gyermekgyógyászat; 69., 107-112 (2018)
13. Jakab AE, Hidvégi EV, Illyés M, Cziráki A, **Bereczki C**.
Prevalence of Overweight and Obesity in Hungarian Children and Adolescents.
 Ann Nutr Metab.;72(4):259-264. (2018)
 Q1
 Nyilvános idéző összesen: 2 Független: 2 Független: 0
14. Havasi K, Katona M, **Bereczki Cs**.
A sokarcú hypertonia. Új szemléletű iskolai szűrővizsgálat, mint cardiovascularis prevenciós modell
 Gyermekgyógyászat 69., 26-32. (2018)
15. Iványi B, Rácz GZ, Gál P, Brinyiczki K, Bódi I, Kalmár T, Maróti Z, **Bereczki C** Diffuse mesangial sclerosis in a PDSS2 mutation-induced coenzyme Q10 deficiency
 Pediatric Nephrology;33(3):439-446. (2018)
 Q1
 Nyilvános idéző összesen: 10 Független: 10 Független: 0
16. Jakab AE, Hidvégi EV, Illyés M, Cziráki A, Kalmár T, Maróti Z, **Bereczki C**.
A magasvérnyomás-betegség prevalenciája túlsúlyos és elhízott magyar gyermek- és serdülőkorú populációban
 Orvosi Hetilap;161(4):151-160 (2020)
 Q4
 Nyilvános idéző összesen: 2 Független: 2 Független: 0
17. Jakab AE, Hidvégi EV, Illyés M, Cziráki A, Kalmár T, Maróti Z, **Bereczki C**.
Childhood Obesity: Does it Have Any Effect on Young Arteries?
 Frontiers In Pediatrics: 8 389. 10 p. (2020)
 Q1
 Nyilvános idéző összesen: 2 Független: 2 Független: 0
18. K. Havasi; Z. Maróti; A. Jakab; I. Raskó; T. Kalmár and **Cs. Bereczki**
Reference values for resting and post exercise hemodynamic parameters in a 6–18 year old population
 Sci. Data 7, 26 (2020).
 D1

19. László Bitó, Tibor Kalmár, Zoltán Maróti, Sándor Turkevi-Nagy, **Csaba Bereczki**, Béla Iványi

PAX2 Mutation-Related Oligomeganephronia in a Young Adult Patient

Case Reports in Nephrology and Dialysis (2296-9705): 10 3 pp 163-173 (2020)

Q3

Nyilvános idéző összesen: 1 Független: 1 Függő: 0

20. Hidvégi EV, Jakab AE, Lenkey Z, **Bereczki C**, Cziráki A, Illyés M.

Updated and revised normal values of aortic pulse wave velocity in children and adolescents aged 3-18 years

Journal of Human Hypertension 35(7):604-612. (2021)

Q2

Nyilvános idéző összesen: 2 Független: 2 Függő: 0

Köszönetnyilvánítás

Az értekezés nem jöhetett volna létre korábbi - néhai Megyeri Pál, néhai Kovács József, Pintér Sándor Professor Úr, Haszon Ibolya - és jelenlegi - Jakab Dániel, Sinkó Mária - munkatársaim, a szegedi gyermekgyógyász - nefrológus csapat tagjai és nővérei, néhai Csípő Ildikó, Iványi Judit, Balogh Judit - nélkül. Mindenek előtt azonban, a betegeknek és szüleiknek szeretném kifejezni hálámat.

A gyermekgyógyászat iránti elkötelezettségemhez az első impulzust néhai Boda Domokos és néhai Túri Sándor Professorok jelentették. Boda Professor Úr erős, karizmatikus személyisége mai napig példaként szolgál számomra.

Túri Professor Úr ismertetett meg a gyermeknefrológia és kutatás alapjaival, sok éven keresztül megtiszteltetés volt vele együtt dolgozni.

A gyermeknefrológia mai napig egyik „parnasszusa” a londoni Great Ormond Street Children’s Hospital, ahol néhai Martin Barratt és Mike Dillon Professoroktól tanulhattam, ami a mai napig meghatározó nemcsak a betegek ellátásában, de a tudományhoz való viszonyomban is.

Klinikusként a kutatólaborban dolgozó munkatársak nélkül a tudományos munka igen nehéz, szinte lehetetlen, ezért soha nem csökkenő hálával tartozom Endreffy Emőke, Németh Ilona és Karg Eszter Tanárnőknek, valamint Prohászka Zoltán Professor Úrnak, Kalmár Tibornak és Maróti Zoltánnak, Baráth Ákosnak valamint Monostori Péternek és Rác Gábornak a kutató- és genetikai laborban végzett kiemelkedő és pótolhatatlan munkájukért.

Végzett és jelenlegi PhD hallgatóim közül Havasi Katalinnak, Papp Ferencnek és főképpen Jakab Andreának tartozom külön köszönettel az értekezéshez nyújtott elvülhetetlen segítségükért.

Ez a disszertáció nem jött volna létre Raskó István és Iványi Béla Professor Urak kitartó és kritikus segítsége nélkül.

Nem utolsó sorban köszönöm feleségemnek és gyermekimmel, hogy mindig biztosították a nyugodt, biztos hátteret munkámhoz.

Appendix

2.2.1. Artériás funkció paramétereit – Arteriográf

A vizsgált kohorszok adatai életkor és testsúly kategóriák alapján

1. fiúk adatai

Age (years)	n/n _{sum}	Weight (kg)	Height (cm)	BMI (%)	SBP _{brach} (mmHg)	DBP _{brach} (mmHg)	MAP (mmHg)	PP (mmHg)	HR (1/min)	PWV _{ao} (m/s)	Aix _{ao} (%)	SBP _{ao} (mmHg)
(A) NORMAL WEIGHT n = 2880												
3	53/62	15.8 ± 2.3	104.1 ± 6.4	14.6 ± 1.7	103.7 ± 6.7	61.7 ± 7.8	76.5 ± 7.8	45.5 ± 10.3	97.8 ± 16.1	5.4 ± 0.5	19.2 ± 8.5	97.4 ± 8.0
4	74/88	17.7 ± 2.6	109.2 ± 7.3	14.8 ± 1.6	104.7 ± 8.4	61.0 ± 7.2	76.4 ± 8.1	45.7 ± 8.4	92.5 ± 12.8	5.5 ± 0.6	16.1 ± 6.4	96.3 ± 9.0
5	132/153	20.0 ± 2.7	116.0 ± 6.3	14.8 ± 1.5	107.1 ± 7.9	62.8 ± 6.1	78.5 ± 7.6	46.7 ± 9.7	91.5 ± 12.6	5.4 ± 0.6	15.2 ± 5.8	98.6 ± 9.2
6	193/222	22.2 ± 2.9	122.6 ± 5.8	14.7 ± 1.4	107.1 ± 9.6	62.7 ± 6.8	77.8 ± 7.6	45.7 ± 9.0	87.0 ± 12.4	5.4 ± 0.6	13.9 ± 5.9	97.9 ± 10.2
7	147/177	24.6 ± 3.3	127.4 ± 6.2	15.1 ± 1.4	108.6 ± 8.8	63.0 ± 6.7	78.4 ± 7.0	46.6 ± 8.5	82.7 ± 13.0	5.3 ± 0.6	13.3 ± 6.2	98.7 ± 8.9
8	139/190	27.8 ± 4.2	133.5 ± 7.0	15.6 ± 1.5	108.6 ± 8.7	63.0 ± 6.0	78.2 ± 6.2	45.5 ± 6.7	79.6 ± 13.1	5.4 ± 0.6	13.0 ± 6.5	98.2 ± 8.7
9	159/199	31.2 ± 5.3	138.4 ± 7.4	16.2 ± 1.7	110.8 ± 8.6	65.4 ± 6.7	80.3 ± 6.7	45.9 ± 6.2	79.8 ± 13.9	5.4 ± 0.6	11.3 ± 6.0	100.0 ± 8.7
10	122/181	35.2 ± 5.6	144.1 ± 6.7	16.9 ± 1.8	110.6 ± 8.3	64.5 ± 5.4	80.1 ± 5.9	46.5 ± 7.9	76.5 ± 11.8	5.4 ± 0.6	10.4 ± 5.7	99.6 ± 8.0
11	134/195	37.5 ± 6.6	148.1 ± 8.3	17.0 ± 1.9	111.1 ± 8.2	64.8 ± 6.0	80.3 ± 6.4	46.6 ± 5.9	73.9 ± 11.9	5.4 ± 0.6	11.3 ± 6.4	99.9 ± 7.9
12	170/232	43.6 ± 8.6	156.0 ± 9.4	17.8 ± 2.1	115.6 ± 10.3	65.7 ± 6.8	82.5 ± 7.4	49.9 ± 7.8	77.3 ± 14.5	5.6 ± 0.7	8.1 ± 6.3	102.2 ± 8.9
13	245/331	50.0 ± 8.7	163.5 ± 9.5	18.6 ± 1.9	120.2 ± 10.7	66.4 ± 6.7	84.5 ± 7.3	53.9 ± 9.1	76.9 ± 13.8	5.7 ± 0.7	5.8 ± 5.3	104.7 ± 9.0
14	301/410	55.8 ± 9.1	170.4 ± 9.3	19.1 ± 1.9	123.5 ± 11.3	67.6 ± 6.3	86.3 ± 7.2	55.8 ± 8.8	75.4 ± 13.9	6.0 ± 0.7	5.0 ± 5.7	107.2 ± 10.1
15	304/374	59.6 ± 8.5	174.3 ± 7.7	19.6 ± 2.0	125.0 ± 11.8	68.9 ± 7.1	87.7 ± 8.0	56.1 ± 9.2	72.2 ± 13.1	6.0 ± 0.6	4.9 ± 5.4	108.6 ± 10.4
16	288/351	63.0 ± 8.9	176.6 ± 7.3	20.2 ± 2.2	129.0 ± 13.0	70.5 ± 7.3	90.0 ± 8.5	58.5 ± 9.5	73.3 ± 15.0	6.2 ± 0.6	5.2 ± 6.0	111.9 ± 11.0
17	295/356	65.6 ± 8.8	178.3 ± 7.0	20.6 ± 2.2	130.1 ± 12.9	70.3 ± 7.2	90.2 ± 8.1	59.6 ± 10.4	71.4 ± 13.2	6.3 ± 0.7	5.2 ± 5.8	112.5 ± 10.9
18	124/147	68.2 ± 8.2	179.5 ± 6.7	21.1 ± 2.0	131.7 ± 11.5	68.2 ± 7.6	89.4 ± 7.5	63.1 ± 10.5	71.4 ± 13.8	6.4 ± 0.5	5.3 ± 5.1	113.0 ± 9.9
	2880/3668											
(B) OVERWEIGHT n = 516												
3	8/62	18.4 ± 2.1	101.3 ± 6.5	17.9 ± 0.3	105.0 ± 7.4	61.0 ± 5.3	75.9 ± 6.1	44.9 ± 5.8	98.3 ± 10.7	5.4 ± 0.8	14.2 ± 7.0	95.9 ± 7.5
4	12/88	23.1 ± 4.9	111.7 ± 11.5	18.3 ± 0.5	111.0 ± 9.0	64.5 ± 7.1	81.6 ± 10.1	51.3 ± 11.9	89.8 ± 10.9	5.1 ± 0.6	14.5 ± 6.5	104.1 ± 14.5
5	13/153	25.3 ± 3.4	117.4 ± 6.7	18.3 ± 0.7	113.6 ± 8.5	65.8 ± 6.3	82.2 ± 6.7	49.3 ± 8.9	87.9 ± 12.5	5.3 ± 0.6	15.6 ± 7.2	102.7 ± 7.3
6	12/222	29.7 ± 4.0	127.0 ± 8.1	18.3 ± 0.5	112.5 ± 13.6	62.9 ± 6.7	79.4 ± 8.3	49.6 ± 9.8	85.3 ± 10.5	5.2 ± 0.5	11.2 ± 5.1	99.5 ± 10.6
7	26/187	33.0 ± 3.3	131.7 ± 6.4	19.0 ± 0.7	116.5 ± 9.3	68.2 ± 5.1	84.6 ± 6.2	49.1 ± 7.2	87.6 ± 15.5	5.3 ± 0.7	12.1 ± 6.9	105.0 ± 8.7
8	24/180	36.9 ± 4.6	136.3 ± 7.6	19.8 ± 0.9	112.9 ± 7.5	65.9 ± 4.6	81.5 ± 5.2	47.0 ± 5.0	80.2 ± 10.6	5.2 ± 0.6	9.5 ± 5.2	100.6 ± 6.8
9	20/199	41.5 ± 4.3	141.2 ± 6.6	20.8 ± 1.0	117.7 ± 7.8	65.9 ± 4.7	83.2 ± 5.1	51.8 ± 6.6	76.6 ± 9.4	5.4 ± 0.5	11.5 ± 4.7	105.0 ± 7.0
10	29/181	49.4 ± 5.1	148.7 ± 6.5	22.3 ± 1.1	119.0 ± 9.0	68.5 ± 7.4	85.2 ± 6.4	51.3 ± 9.4	82.7 ± 14.0	5.6 ± 0.8	8.3 ± 6.7	105.9 ± 10.1
11	39/195	53.1 ± 7.3	152.7 ± 8.9	22.7 ± 1.4	121.5 ± 10.2	68.5 ± 6.9	86.1 ± 7.4	53.0 ± 7.2	75.6 ± 13.3	5.6 ± 0.8	8.7 ± 6.4	107.4 ± 8.5
12	39/232	60.4 ± 8.0	159.8 ± 8.8	23.6 ± 1.5	122.6 ± 7.9	67.8 ± 6.5	86.4 ± 6.2	55.6 ± 9.3	78.1 ± 13.2	5.7 ± 0.7	5.3 ± 4.3	107.1 ± 7.8
13	48/331	67.6 ± 7.9	166.6 ± 8.1	24.3 ± 1.5	126.5 ± 10.8	66.9 ± 8.8	87.0 ± 9.3	60.3 ± 9.4	75.1 ± 10.3	6.0 ± 0.7	6.6 ± 7.5	116.8 ± 13.1
14	81/410	74.2 ± 8.9	171.3 ± 8.9	25.2 ± 1.3	131.3 ± 12.9	68.9 ± 7.7	89.7 ± 8.2	62.4 ± 11.1	76.0 ± 14.2	6.3 ± 0.7	4.4 ± 6.0	112.6 ± 10.5
15	52/374	77.5 ± 7.7	174.9 ± 7.1	25.3 ± 1.4	134.9 ± 13.5	70.7 ± 6.4	92.1 ± 7.6	64.2 ± 11.7	73.0 ± 11.3	6.1 ± 0.7	5.5 ± 7.7	116.6 ± 12.1
16	46/351	82.5 ± 7.6	178.0 ± 6.9	26.0 ± 1.1	135.0 ± 13.2	71.8 ± 7.9	92.9 ± 9.1	63.5 ± 9.5	70.9 ± 11.6	6.2 ± 0.6	3.9 ± 6.4	116.4 ± 12.7
17	46/356	83.8 ± 8.6	178.3 ± 8.3	26.3 ± 1.1	137.1 ± 13.2	72.2 ± 7.6	94.0 ± 9.5	65.5 ± 10.4	72.5 ± 12.5	6.5 ± 0.6	4.7 ± 6.2	118.3 ± 12.3
18	21/147	85.1 ± 10.6	178.3 ± 8.5	26.7 ± 1.4	143.2 ± 13.3	74.6 ± 8.4	97.6 ± 9.2	68.6 ± 9.6	77.0 ± 16.5	6.8 ± 0.6	5.0 ± 4.1	122.9 ± 11.9
	516/3668											
(C) OBESE n = 272												
3	1/62	21.0 ± NA	104.0 ± NA	19.4 ± NA	111.0 ± NA	65.0 ± NA	80.0 ± NA	46.0 ± NA	110.0 ± NA	5.1 ± NA	9.7 ± NA	99.0 ± NA
4	2/88	27.5 ± 2.1	117.5 ± 3.5	19.9 ± 0.3	119 ± 21.2	56.5 ± 5.0	77.5 ± 3.5	62.5 ± 26.2	84.5 ± 16.3	4.8 ± 0.1	9.6 ± 1.8	102.4 ± 13.4
5	8/153	34.5 ± 4.3	123.6 ± 4.1	22.6 ± 2.4	128.5 ± 16.0	64.1 ± 8.1	86.6 ± 9.8	68.1 ± 18.2	95.0 ± 16.9	6.0 ± 0.7	10.4 ± 4.5	114.9 ± 15.3
6	17/222	34.8 ± 4.5	124.9 ± 4.5	22.2 ± 1.6	116.9 ± 10.4	62.4 ± 7.1	81.0 ± 7.2	55.7 ± 13.1	85.5 ± 13.0	5.4 ± 0.5	9.6 ± 5.0	103.4 ± 9.4
7	14/187	43.8 ± 5.5	135.8 ± 6.3	23.7 ± 1.9	123.6 ± 12.2	67.0 ± 6.5	85.9 ± 7.2	56.6 ± 11.3	83.6 ± 13.6	5.3 ± 0.6	10.0 ± 6.7	109.4 ± 10.5
8	17/180	49.5 ± 8.4	139.6 ± 8.4	25.3 ± 2.5	120.6 ± 7.8	70.0 ± 4.3	87.0 ± 4.5	50.7 ± 7.7	81.2 ± 11.3	5.5 ± 0.7	9.6 ± 5.3	107.3 ± 5.5
9	20/199	55.2 ± 6.6	145.6 ± 6.4	26.0 ± 1.8	124.5 ± 10.4	69.4 ± 4.3	87.9 ± 5.1	55.1 ± 10.0	86.4 ± 11.7	5.8 ± 0.6	6.7 ± 6.9	109.2 ± 8.3
10	30/181	63.2 ± 9.6	149.7 ± 7.2	28.2 ± 3.6	124.3 ± 10.5	68.3 ± 7.5	87.1 ± 8.2	56.3 ± 7.5	81.7 ± 14.1	5.7 ± 0.7	5.0 ± 4.4	108.8 ± 9.3
11	22/195	70.8 ± 8.6	157.1 ± 7.5	28.6 ± 2.5	130.0 ± 10.8	72.3 ± 7.3	91.6 ± 7.1	57.7 ± 10.6	77.3 ± 12.3	5.9 ± 0.6	5.2 ± 4.5	112.9 ± 8.5
12	23/232	80.3 ± 8.9	162.7 ± 5.6	30.3 ± 3.0	130.0 ± 9.5	67.7 ± 6.6	88.5 ± 6.5	62.2 ± 8.9	81.2 ± 14.6	6.0 ± 0.5	3.3 ± 3.3	110.7 ± 7.7
13	38/331	85.3 ± 11.0	167.0 ± 7.2	30.5 ± 2.6	134.1 ± 14.5	68.3 ± 8.8	90.3 ± 9.4	66.0 ± 12.7	82.8 ± 10.6	6.3 ± 0.8	3.4 ± 8.6	114.5 ± 12.2
14	28/410	91.9 ± 16.0	170.6 ± 9.5	31.4 ± 3.0	132.0 ± 14.5	69.9 ± 9.0	90.6 ± 10.1	62.1 ± 10.0	75.7 ± 8.9	6.4 ± 0.6	4.1 ± 7.8	113.8 ± 12.2
15	18/374	97.7 ± 10.6	173.7 ± 5.9	32.3 ± 3.1	146.3 ± 15.1	76.9 ± 9.4	99.9 ± 10.5	69.4 ± 9.8	72.4 ± 13.7	6.6 ± 0.8	4.0 ± 4.4	125.3 ± 13.1
16	17/351	101.9 ± 10.9	176.3 ± 6.4	32.8 ± 3.2	145.8 ± 15.8	78.1 ± 10.5	101.3 ± 13.1	69.5 ± 10.7	76.3 ± 13.9	6.5 ± 0.9	7.2 ± 5.8	128.2 ± 17.1
17	15/356	104.8 ± 10.5	179.3 ± 6.2	32.6 ± 2.5	148.8 ± 16.1	77.8 ± 7.8	100.9 ± 9.3	69.0 ± 13.6	75.3 ± 16.6	6.7 ± 0.8	4.4 ± 5.9	125.7 ± 12.3
18	2/147	89.0 ± 7.1	171.0 ± 5.7	30.4 ± 0.4	153.0 ± 19.8	84.0 ± 4.2	107.0 ± 9.9	69.0 ± 15.6	72.0 ± 4.2	5.8 ± 0.0	8.1 ± 1.9	134.2 ± 16.6
	272/3668											

Data are reported as mean ± SD. Aix_{ao}, aortic augmentation index; BMI, body mass index; DBP_{brach}, brachial diastolic blood pressure; HR, heart rate; MAP, mean arterial blood pressure; PP, pulse pressure; PWV_{ao}, aortic pulse wave velocity; SBP_{ao}, aortic systolic blood pressure; SBP_{brach}, brachial systolic blood pressure.

2. lánnyok adatai

Age (years)	n/n _{sum}	Weight (kg)	Height (cm)	BMI (%)	SBP _{brach} (mmHg)	DBP _{brach} (mmHg)	MAP (mmHg)	PP (mmHg)	HR (1/min)	PWV _{ao} (m/s)	Aix _{ao} (%)	SBP _{ao} (mmHg)
(A) NORMAL WEIGHT n = 2580												
3	41/49	15.5 ± 2.5	102.0 ± 6.4	14.8 ± 1.2	103.4 ± 8.8	59.8 ± 9.7	74.8 ± 8.0	47.2 ± 13.2	101.8 ± 13.9	5.6 ± 0.7	21.8 ± 8.2	97.7 ± 10.0
4	66/87	17.1 ± 2.5	108.7 ± 6.5	14.5 ± 1.7	106.1 ± 7.7	61.2 ± 6.2	76.9 ± 6.6	46.5 ± 7.9	93.5 ± 11.7	5.4 ± 0.6	18.7 ± 6.2	99.5 ± 9.5
5	82/99	18.5 ± 3.0	114.3 ± 7.3	14.2 ± 1.6	107.7 ± 11.4	62.6 ± 8.0	78.2 ± 9.2	47.0 ± 9.6	94.4 ± 11.1	5.5 ± 0.7	16.3 ± 6.8	99.6 ± 12.5
6	123/148	21.7 ± 3.4	122.4 ± 6.9	14.5 ± 1.5	109.3 ± 11.1	63.5 ± 7.3	79.2 ± 8.7	46.8 ± 8.3	90.1 ± 14.2	5.4 ± 0.7	15.3 ± 6.6	100.1 ± 11.5
7	116/142	23.9 ± 4.9	127.6 ± 7.9	14.6 ± 1.9	110.1 ± 10.8	64.5 ± 7.4	80.2 ± 8.9	46.8 ± 9.0	87.0 ± 13.0	5.5 ± 0.6	14.5 ± 7.3	101.1 ± 12.1
8	94/122	27.4 ± 4.8	133.2 ± 7.4	15.3 ± 1.7	111.1 ± 10.1	64.9 ± 6.2	80.2 ± 7.0	46.1 ± 7.0	85.0 ± 13.5	5.4 ± 0.6	13.1 ± 5.9	100.5 ± 9.2
9	123/157	29.7 ± 5.1	137.6 ± 7.4	15.6 ± 1.7	111.9 ± 10.1	65.2 ± 6.4	80.6 ± 7.1	47.1 ± 8.2	85.2 ± 13.0	5.5 ± 0.7	11.1 ± 5.1	100.5 ± 9.2
10	111/151	34.2 ± 5.8	143.9 ± 7.0	16.4 ± 1.9	113.2 ± 9.9	65.4 ± 5.9	81.4 ± 6.7	47.7 ± 7.0	83.2 ± 12.7	5.6 ± 0.7	10.7 ± 6.3	101.5 ± 8.6
11	104/137	38.2 ± 7.3	149.1 ± 9.4	17.0 ± 2.0	113.7 ± 9.0	66.4 ± 5.9	82.1 ± 6.4	47.4 ± 6.7	81.6 ± 13.7	5.5 ± 0.7	9.7 ± 5.7	101.5 ± 8.1
12	162/218	43.3 ± 7.6	155.7 ± 7.8	17.7 ± 2.0	117.7 ± 12.2	66.9 ± 6.9	83.9 ± 8.1	50.9 ± 8.7	82.4 ± 15.5	5.8 ± 0.6	8.9 ± 6.5	104.1 ± 10.2
13	257/317	49.1 ± 6.7	161.4 ± 6.9	18.8 ± 2.0	119.4 ± 11.7	67.0 ± 6.5	84.5 ± 7.3	52.5 ± 9.5	80.5 ± 14.8	5.9 ± 0.7	7.5 ± 5.6	104.9 ± 10.1
14	301/356	52.0 ± 7.4	164.0 ± 6.6	19.3 ± 2.2	119.9 ± 11.2	68.2 ± 6.5	85.5 ± 7.4	51.7 ± 8.3	78.1 ± 14.4	5.9 ± 0.6	7.4 ± 5.3	105.6 ± 9.7
15	316/374	54.1 ± 7.5	164.8 ± 6.7	19.9 ± 2.2	119.0 ± 10.6	68.8 ± 6.3	85.5 ± 7.3	50.2 ± 7.5	77.4 ± 13.8	5.9 ± 0.6	7.8 ± 5.4	105.3 ± 9.1
16	281/335	54.7 ± 7.2	164.9 ± 6.5	20.1 ± 2.3	120.1 ± 10.5	70.2 ± 6.1	86.9 ± 7.1	50.0 ± 7.7	77.1 ± 13.7	6.1 ± 0.6	8.3 ± 5.6	106.7 ± 9.5
17	271/311	55.4 ± 7.4	166.1 ± 6.4	20.1 ± 2.2	121.2 ± 11.7	69.4 ± 6.7	86.7 ± 7.6	51.8 ± 8.8	76.9 ± 12.1	6.2 ± 0.6	8.6 ± 5.8	107.2 ± 10.2
18	132/145	56.7 ± 6.5	166.0 ± 6.7	20.6 ± 2.0	125.5 ± 13.8	70.9 ± 7.6	89.1 ± 9.1	54.6 ± 9.5	79.6 ± 13.1	6.4 ± 0.5	8.1 ± 5.4	110.6 ± 11.9
	2580/3148											
(B) OVERWEIGHT n = 395												
3	6/49	18.7 ± 3.2	100.5 ± 7.9	18.4 ± 0.6	112.3 ± 6.7	62.3 ± 3.7	79.5 ± 4.3	51.7 ± 11.1	104.7 ± 8.8	5.2 ± 0.6	18.9 ± 7.3	105.0 ± 10.2
4	11/87	20.9 ± 3.6	107.8 ± 8.8	17.9 ± 0.4	109.6 ± 8.2	62.3 ± 6.5	78.2 ± 6.2	47.7 ± 7.6	96.6 ± 17.4	5.2 ± 0.6	14.8 ± 7.2	99.5 ± 5.8
5	11/99	27.4 ± 3.6	122.4 ± 8.5	18.2 ± 0.7	118.2 ± 9.8	69.0 ± 11.9	86.6 ± 12.7	52.6 ± 8.0	94.7 ± 18.5	5.3 ± 0.7	10.9 ± 7.6	107.9 ± 15.4
6	18/148	29.8 ± 4.2	126.4 ± 8.2	18.6 ± 0.8	112.9 ± 12.1	65.1 ± 8.5	81.2 ± 9.3	48.4 ± 7.2	85.2 ± 13.2	5.3 ± 0.5	14.1 ± 6.3	102.3 ± 11.0
7	17/142	32.2 ± 2.6	131.1 ± 4.6	18.7 ± 0.5	114.9 ± 8.7	64.0 ± 5.6	81.1 ± 5.2	50.9 ± 9.2	85.6 ± 8.9	5.2 ± 0.7	10.8 ± 7.8	102.5 ± 9.4
8	15/122	35.9 ± 5.0	134.3 ± 6.7	19.8 ± 1.1	114.9 ± 10.1	66.6 ± 4.8	82.6 ± 5.9	48.3 ± 8.0	79.2 ± 11.9	5.2 ± 0.6	12.4 ± 6.6	103.7 ± 7.6
9	22/157	40.5 ± 5.2	139.3 ± 8.1	20.8 ± 0.8	117.8 ± 10.9	66.0 ± 5.9	83.2 ± 6.9	51.8 ± 8.1	83.5 ± 13.9	5.2 ± 0.8	9.7 ± 7.0	104.4 ± 7.7
10	21/151	47.8 ± 4.5	147.7 ± 6.1	21.9 ± 1.0	121.1 ± 13.6	67.5 ± 8.0	85.7 ± 10.0	54.6 ± 8.5	89.0 ± 16.1	5.5 ± 0.9	5.5 ± 3.7	106.1 ± 12.0
11	22/137	56.1 ± 8.1	155.0 ± 8.9	23.2 ± 1.4	125.2 ± 11.4	66.5 ± 9.6	86.4 ± 10.0	59.7 ± 9.8	86.4 ± 15.4	6.0 ± 0.8	5.2 ± 5.9	108.5 ± 11.8
12	40/218	63.5 ± 7.0	161.0 ± 6.6	24.5 ± 1.7	127.3 ± 11.4	70.5 ± 7.0	89.6 ± 8.1	57.2 ± 8.5	84.4 ± 13.9	5.9 ± 0.7	6.0 ± 4.0	111.4 ± 10.5
13	51/317	64.2 ± 7.6	160.4 ± 9.8	24.9 ± 1.4	127.5 ± 13.4	70.3 ± 7.5	89.4 ± 8.8	57.2 ± 9.6	82.3 ± 13.5	5.9 ± 0.7	7.1 ± 6.2	112.0 ± 11.6
14	43/356	69.0 ± 7.6	163.9 ± 7.2	25.6 ± 1.4	129.0 ± 13.4	71.3 ± 7.6	90.5 ± 8.7	57.7 ± 10.3	79.1 ± 13.4	6.0 ± 0.7	7.4 ± 10.3	113.1 ± 11.8
15	41/374	70.4 ± 6.7	165.0 ± 6.7	25.8 ± 1.3	125.5 ± 11.2	71.6 ± 6.3	89.5 ± 7.2	54.0 ± 9.2	75.3 ± 10.6	6.0 ± 0.7	7.6 ± 4.7	110.7 ± 10.0
16	34/335	73.0 ± 6.7	165.8 ± 6.6	26.5 ± 1.2	131.1 ± 12.6	74.1 ± 7.6	93.0 ± 8.3	57.0 ± 9.8	79.5 ± 13.1	6.1 ± 0.7	6.7 ± 6.4	115.2 ± 11.4
17	33/311	75.5 ± 7.8	166.6 ± 6.9	27.1 ± 1.6	130.9 ± 14.1	72.2 ± 7.6	91.8 ± 9.1	58.8 ± 10.0	74.1 ± 9.6	6.1 ± 0.5	8.2 ± 5.3	115.1 ± 12.3
18	10/145	76.6 ± 7.0	166.3 ± 7.6	27.7 ± 1.6	125.9 ± 10.8	71.5 ± 3.7	89.6 ± 5.7	54.4 ± 8.6	86.5 ± 8.5	6.4 ± 0.6	6.6 ± 2.8	110.4 ± 8.7
	395/3148											
(C) OBESE n = 173												
3	2/49	21.5 ± 0.7	100.5 ± 0.7	21.3 ± 1.0	127 ± 4.2	73.0 ± 2.8	91.0 ± 2.8	54.0 ± 1.4	97.5 ± 12.0	5.9 ± 0.5	13.1 ± 8.9	114.6 ± 0.3
4	10/87	30.4 ± 4.0	113.6 ± 7.1	23.5 ± 2.4	120.7 ± 7.0	63.5 ± 5.4	82.5 ± 5.2	57.2 ± 6.3	99.0 ± 10.3	5.9 ± 0.7	10.2 ± 10.4	106.3 ± 7.0
5	6/99	29.3 ± 5.3	117.0 ± 8.3	21.3 ± 1.9	113.2 ± 10.1	63.2 ± 4.8	79.7 ± 5.7	50.0 ± 8.6	90.0 ± 11.1	5.4 ± 0.6	16.9 ± 11.5	104.5 ± 14.6
6	7/148	30.6 ± 3.2	118.7 ± 4.2	21.6 ± 1.1	112.1 ± 9.4	63.6 ± 5.6	79.6 ± 6.0	48.6 ± 8.5	89.0 ± 7.4	5.4 ± 0.4	12.0 ± 6.2	100.4 ± 7.5
7	9/142	50.2 ± 11.2	128.9 ± 5.5	30.7 ± 8.7	119.0 ± 10.2	66.3 ± 7.2	83.8 ± 6.5	52.7 ± 10.9	88.0 ± 5.9	5.6 ± 0.6	6.5 ± 5.6	104.2 ± 8.8
8	13/122	49.9 ± 4.3	141.7 ± 3.5	24.9 ± 1.8	122.8 ± 8.9	69.2 ± 5.6	87.2 ± 6.1	53.6 ± 6.7	87.5 ± 6.7	5.5 ± 0.5	7.7 ± 4.8	107.7 ± 7.1
9	12/157	54.1 ± 8.4	144.0 ± 8.7	26.0 ± 2.0	126.5 ± 12.4	70.1 ± 7.6	89.0 ± 8.4	56.4 ± 10.0	84.3 ± 10.8	5.7 ± 0.8	9.7 ± 5.4	112.0 ± 10.6
10	19/151	69.5 ± 10.7	154.7 ± 8.5	29.0 ± 3.3	140.2 ± 14.5	73.4 ± 6.1	95.7 ± 8.1	66.8 ± 11.8	94.2 ± 14.5	6.1 ± 0.8	4.2 ± 9.5	121.2 ± 12.6
11	11/137	69.2 ± 8.7	156.8 ± 8.4	28.1 ± 1.8	125.9 ± 10.4	72.3 ± 9.1	90.3 ± 9.3	53.6 ± 6.0	79.3 ± 15.6	5.8 ± 0.8	9.0 ± 7.5	111.8 ± 12.7
12	16/218	80.6 ± 12.2	160.6 ± 7.1	31.4 ± 5.5	132.1 ± 14.2	70.6 ± 7.7	91.1 ± 8.2	61.4 ± 13.2	81.1 ± 15.4	5.9 ± 0.9	9.2 ± 13.0	116.2 ± 12.1
13	9/317	78.6 ± 11.0	162.2 ± 10.4	29.7 ± 1.3	135.7 ± 6.2	71.3 ± 8.2	92.8 ± 6.8	64.3 ± 7.9	86.1 ± 6.7	6.5 ± 0.5	8.4 ± 10.8	118.9 ± 9.1
14	12/356	84.6 ± 11.4	164.1 ± 6.7	31.3 ± 3.0	140.9 ± 19.3	76.3 ± 11.3	97.8 ± 13.3	64.6 ± 11.4	87.4 ± 9.2	6.6 ± 0.7	4.4 ± 5.4	121.8 ± 16.7
15	17/374	90.6 ± 11.6	166.5 ± 7.1	32.6 ± 2.6	137.4 ± 11.9	74.9 ± 5.7	95.7 ± 7.3	62.4 ± 8.5	79.1 ± 11.5	6.4 ± 0.7	6.5 ± 6.6	119.7 ± 8.9
16	20/335	92.5 ± 11.8	165.9 ± 6.0	33.6 ± 3.7	138.9 ± 10.5	78.3 ± 3.8	98.6 ± 5.5	60.7 ± 8.2	81.6 ± 12.1	6.4 ± 0.5	8.6 ± 6.4	122.5 ± 8.9
17	7/311	94.7 ± 10.5	161.7 ± 9.9	36.2 ± 2.1	147.6 ± 14.7	73.3 ± 8.7	98.0 ± 7.7	74.3 ± 17.0	80.1 ± 14.7	6.2 ± 0.8	5.3 ± 3.6	125.7 ± 10.4
18	3/145	102.0 ± 0.0	169.0 ± 0.0	35.7 ± 0.0	133.7 ± 15.0	62.0 ± 9.5	86 ± 11.1	71.7 ± 5.8	57.7 ± 1.2	5.6 ± 0.4	1.3 ± 4.0	110.8 ± 13.5
	173/3148											

Data are reported as mean ± SD. Aix_{ao}, aortic augmentation index; BMI, body mass index; DBP_{brach}, brachial diastolic blood pressure; HR, heart rate; MAP, mean arterial blood pressure; PP, pulse pressure; PWV_{ao}, aortic pulse wave velocity; SBP_{ao}, aortic systolic blood pressure; SBP_{brach}, brachial systolic blood pressure.

Irodalomjegyzék

1. Lv JC, Zhang LX. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol*; 1165:3-15 (2019)
2. Cynthia S Bell 1, Joyce P Samuel 1, Joshua A Samuels Prevalence of Hypertension in Children *Hypertension* ;73(1):148-152 (2019)
3. Bates CM, Charlton JR, Ferris ME, Hildebrandt F, Hoshizaki DK, Warady BA, MoxeyMims MM; Kidney Research National Dialogue. Pediatric kidney disease: tracking onset and improving clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 6;9(6):1141-3 (2014)
4. D J Barker, C Osmond. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales *Lancet* 10;1 (8489):1077. (1986)
5. D J Barker 1, C N Martyn The maternal and fetal origins of cardiovascular disease *J. Epidemiol Community Health* ;46(1):8-11 (1992)
6. F. Jebasingh, N.Thomas Barker Hypothesis and Hypertension *Frontiers in Public Health* 21;9:767545. (2022)
7. Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *Am J Hypertens*. 1(4):335-47. (1988)
8. S Blumenthal, R P Epps, R Heavenrich, R M Lauer, E Lieberman, B Mirkin, S C Mitchell, V Boyar Naito, D O'Hare, W McFate Smith, R C Tarazi, D Upson Task Force on Blood Pressure Control in Children *Pediatrics*; 59 (5 2 suppl): 797-820. (1977)
9. Joseph T Flynn, David C Kaelber et al., Subcommittee On Screening And Management Of High Blood Pressure In Children *Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents Pediatrics*. 2017;140(3):e20171904 (2017)
10. Tim J Cole, Mary C Bellizzi, Katherine M Flegal, William H Dietz Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey *BMJ*. 6; 320(7244): 1240. (2000)
11. Obesity and Overweight.
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

12. Drozd D, Alvarez-Pitti J, Wójcik M, Borghi C, Gabbianelli R, Mazur A, Herceg-Čavrak V, Lopez-Valcarcel BG, Brzeziński M, Lurbe E, Wühl E. Obesity and Cardiometabolic Risk Factors: From Childhood to Adulthood. *Nutrients*. Nov 22;13(11):4176. (2021)
13. Joan C Lo, Malini Chandra, Alan Sinaiko, Stephen R Daniels, Ronald J Prineas, Benjamin Maring, Emily D Parker, Nancy E Sherwood, Matthew F Daley, Elyse O Kharbanda, Kenneth F Adams, David J Magid, Patrick J O'Connor, Louise C Greenspan Severe obesity in children: prevalence, persistence and relation to hypertension *Int J Pediatr Endocrinol* 3; (1):3. (2014)
14. García-Carro C, Vergara A, Bermejo S, Azancot MA, Sellarés J, Soler MJ. A Nephrologist Perspective on Obesity: From Kidney Injury to Clinical Management. *Front Med (Lausanne)*. 13;8:655871(2021)
15. Zizek B, Poredos P. Insulin resistance adds to endothelial dysfunction in hypertensive patients and in normotensive offspring of subjects with essential hypertension. *J Intern Med*. 249(2):189-97 (2001)
16. Juonala M, Viikari JS, Rönnemaa T, Helenius H, Taittonen L, Raitakari OT. Elevated blood pressure in adolescent boys predicts endothelial dysfunction: the cardiovascular risk in young Finns study. *Hypertension*. 48(3):424-30 (2006)
17. Katona E, Settakis G, Varga Z, Paragh G, Bereczki D, Fülesdi B, Páll D. Target-organ damage in adolescent hypertension. Analysis of potential influencing factors, especially nitric oxide and endothelin-1. *J Neurol Sci*. 25;247(2):138-43. (2006)
18. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol*. 26;53(21):1925-32 (2009)
19. Silventoinen K, Magnusson PK, Neovius M et al. Does obesity modify the effect of blood pressure on the risk of cardiovascular disease? A population-based cohort study of more than one million Swedish men. *Circulation* 118:1637–1642 (2008)
20. Boda D. Results of and further prevention of hypoxic fetal brain damage by inhibition of xanthine oxidase enzyme with allopurinol. *J Perinat Med*. 39(4):441-4. (2011)
21. Németh I, Orvos H, Boda D. Blood glutathione redox status in gestational hypertension. *Free Radic Biol Med*. 1;30(7):715-21. (2001)
22. Németh I, Boda D. Blood glutathione redox ratio as a parameter of oxidative stress in premature infants with IRDS. *Free Radic Biol Med*. 16(3):347-53. (1994)

23. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 39(1):44-84. (2007)
24. Adly AAM. Oxidative stress and disease: An updated review. *Res J Immunol* 2010; 3: 129-145. (2010)
25. Aviram M. Review of human studies on oxidative damage and antioxidant protection related to cardiovascular diseases. *Free Radic Res* 33: 85-97. (2000)
26. Mackness B, Mackness MI, Arrol S, Turkie W, Julier K, Abuasha B, Miller JE, Boulton AJ, Durrington PN. Serum paraoxonase (PON1) 55 and 192 polymorphism and paraoxonase activity and concentration in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis.* 139(2):341-9 (1998)
27. Keaney JF, Larson MG, Vasani RS, Wilson PWF, Lipinska I, Corey D, Massaro JM, Sutherland P, Vita JA, Benjamin EJ. Obesity and systemic oxidant stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscl Thromb Vasc Biol.* 23:434-439. (2003)
28. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 114:1752-1761 (2004)
29. Morrow JD. Is oxidant stress a connection between obesity and atherosclerosis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:368-370 (2003).
30. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics* 2001; 107:1-6. (2001)
31. Harrison DG. The mosaic theory revisited: common molecular mechanisms coordinating diverse organ and cellular events in hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 7(1):68-74. (2013)
32. Grossman E. Does increased oxidative stress cause hypertension? *Diabetes Care* 31:S185-S189. (2008)
33. Ceriello A. Possible role of oxidative stress in the pathogenesis of hypertension. *Diabetes Care* 31(Suppl 2):S 181-S184. (2008)
34. Fuentes-Venado CE, Terán-Pérez G, Espinosa-Hernández VM, Martínez-Herrera E, Segura-Uribe JJ, Mercadillo RE, Pinto-Almazán R, Guerra-Araiza C. Nutritional Status Influences Oxidative Stress and Insulin Resistance in Preschool Children. *Metab Syndr Relat Disord.* 19(9):513-523 (2021)

35. Lassèque B, Griendling KK. Reactive oxygen species in hypertension. An update. *Am J Hypertens* 2004; 17:852-860. Grossman E. Does increased oxidative stress cause hypertension? *Diabetes Care* 31:S185-S189. (2008)
36. Hirata Y, Satonaka H. Hypertension and oxidative stress. *JMAJ* 2001; 44:540-545. (2001)
37. Touyz RM, Briones AM. Reactive oxygen species and vascular biology: implications in human hypertension. *Hypertens Res.*;34(1):5-14. (2011)
38. Rodrigo R, Prat H, Passalacqua W, Araya J, Guichard C, Bächler JP. Relationship between oxidative stress and essential hypertension. *Hypertens Res* 30:1159-1167. (2007)
39. Vaziri ND. Causal link between oxidative stress, inflammation, and hypertension. *Iranian J Kidney Dis* 2:1-10. (2008)
40. Böhm F, Pernow J. The importance of endothelin-1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 76:8-18. (2007)
41. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 15:1983-1992 (2004)
42. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 105:546-549. (2002)
43. Schiffrin EL. Oxidative stress, nitric oxide synthase, and superoxide dismutase. A matter of imbalance underlies endothelial dysfunction in the human coronary circulation. *Hypertension* 51:31-32. (2008)
44. Hermann M, Flammer A, Lüscher TF. Nitric oxide in hypertension. *J Clin Hypertens* 8(Suppl 12):17-29 (2006)
45. doktori.bibl.u-szeged.hu/papp_ferenc_thesis
46. Kleinbongard P, Dejam A, Lauer T, Jax T, Kerber S, Gharini P, Balzer J, Zotz RB, Scharf RE, Willers R, Schechter AN, Feelisch M, Kelm M. Plasma nitrite concentrations reflect the degree of endothelial dysfunction in humans. *Free Radic Biol Med* 40:295-302. (2006)
47. Lauer T, Preik M, Rassaf T, Strauer BE, Deussen A, Feelisch M, Kelm M. Plasma nitrite rather than nitrate reflects regional endothelial nitric oxide synthase activity but lacks intrinsic vasodilator action. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:12814-12819 (2001)

48. Pollock DM. Endothelin, angiotensin, and oxidative stress in hypertension. *Hypertension* 45:477-480. (2005)
49. Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000 Sep;20(9):2032-7. (2000)
50. Vida G, Sulyok E, Lakatos O, Ertl T, Martens-Lobenhoffer J, Bode-Böger SM. Plasma levels of asymmetric dimethylarginine in premature neonates: its possible involvement in developmental programming of chronic diseases. *Acta Paediatr*;98(3):437-41. (2009)
51. Kleinbongard P, Dejam A, Lauer T, Jax T, Kerber S, Gharini P, Balzer J, Zotz RB, Scharf RE, Willers R, Schechter AN, Feelisch M, Kelm M. Plasma nitrite concentrations reflect the degree of endothelial dysfunction in humans. *Free Radic Biol Med* 40:295-302.(2006)
52. Lauer T, Preik M, Rassaf T, Strauer BE, Deussen A, Feelisch M, Kelm M. Plasmanitrite rather than nitrate reflects regional endothelial nitric oxide synthase activity but lacks intrinsic vasodilator action. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:12814-12819. (2001)
53. Marzinzig M, Nussler AK, Stadler J, Marzinzig E, Barthlen W, Nussler NC, et al. Improved methods to measure end-products of nitric oxide in biological fluids: nitrite, nitrate, and S-nitrosothiols. *Nitric Oxide* 1:177-189 (1997)
54. International HapMap Consortium. The International HapMap Project. *Nature.* 18;426(6968):789-96, (2003)
55. McVean G, Spencer CC, Chaix R. Perspectives on human genetic variation from the HapMap Project. *PLoS Genet.* 1(4):e54 (2005)
56. Raskó István: Genetika és egészség. Pont Könyvek Akadémiai Kiadó (2014)
57. Page IH. The mosaic theory of arterial hypertension--its interpretation. *Perspect Biol Med.* 10(3):325-33 (1967)
58. Padmanabhan S, Caulfield M, Dominiczak AF. Genetic and molecular aspects of hypertension. *Circ Res.* 13;116(6):937-59. (2015)
59. Padmanabhan S, Dominiczak AF. Genomics of hypertension: the road to precision medicine. *Nat Rev Cardiol.* 18(4):235-250. (2021)
60. Sanger F, Coulson AR. A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. *J Mol Biol.* 25;94(3):441-8. (1975)
61. Trachtman, H. The year 1995-1996 in review: genetically re-engineering clinical nephrology. *Pediatr Nephrol* 11, 377–381 (1997)

62. Berezki Cs. Glomeruláris megbetegedések Tulassay Tivadar (szerk.) Klinikai gyermekgyógyászat Medicina Könyvkiadó, pp 554-557 (2016)
63. Nozu K, Nakanishi K, Abe Y, Udagawa T, Okada S, Okamoto T, Kaito H, Kanemoto K, Kobayashi A, Tanaka E, Tanaka K, Hama T, Fujimaru R, Miwa S, Yamamura T, Yamamura N, Horinouchi T, Minamikawa S, Nagata M, Iijima K. A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome. *Clin Exp Nephrol.*;23(2):158-168 (2019)
64. Kashtan CE. Alport Syndrome: Achieving Early Diagnosis and Treatment. *Am J Kidney Dis.*;77(2):272-279. (2021)
65. Savige J, Ariani F, Mari F, Bruttini M, Renieri A, Gross O, Deltas C, Flinter F, Ding J, Gale DP, Nagel M, Yau M, Shagam L, Torra R, Ars E, Hoefele J, Garosi G, Storey H. Expert consensus guidelines for the genetic diagnosis of Alport syndrome. *Pediatr Nephrol.*;34(7):1175-1189 (2019)
66. Emma F, Montini G, Parikh SM, Salviati L. Mitochondrial dysfunction in inherited renal disease and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.*;12(5):267-80 (2016)
67. Schijvens AM, van de Kar NC, Bootsma-Robroeks CM, Cornelissen EA, van den Heuvel LP, Schreuder MF. Mitochondrial Disease and the Kidney With a Special Focus on CoQ₁₀ Deficiency. *Kidney Int Rep.* 10;5(12):2146-2159 (2020)
68. Schimmenti LA. Renal coloboma syndrome. *Eur J Hum Genet.*;19(12):1207-12. (2011)
69. Salomon R, Tellier AL, Attie-Bitach T, Amiel J, Vekemans M, Lyonnet S, Dureau P, Niaudet P, Gubler MC, Broyer M. PAX2 mutations in oligomeganephronia. *Kidney Int.*;59(2):457-62 (2001)
70. Yang X, Li Y, Fang Y, Shi H, Xiang T, Liu J, Liu J, Tang X, Fang X, Chen J, Zhai Y, Shen Q, Bi Y, Qian Y, Wu B, Wang H, Zhou W, Ma D, Bai H, Mao J, Chen L, Wang X, Gao X, Zhang R, Zhuang J, Zhang A, Jiang X, Xu H, Rao J. Phenotypic spectrum and genetics of PAX2-related disorder in the Chinese cohort. *BMC Med Genomics.* 25;14(1):250 (2021)
71. Lemaire M, Frémeaux-Bacchi V, Schaefer F, Choi M, Tang WH, Le Quintrec M, Fakhouri F, Taque S, Nobili F, Martinez F, Ji W, Overton JD, Mane SM, Nürnberg G, Altmüller J, Thiele H, Morin D, Deschenes G, Baudouin V, Llanas B, Collard L, Majid MA, Simkova E, Nürnberg P, Rioux-Leclerc N, Moeckel GW, Gubler MC, Hwa J, Loirat C, Lifton RP. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet.* 45(5):531-6 (2013)

72. Palma LMP, Vaisbich-Guimarães MH, Sridharan M, Tran CL, Sethi S. Thrombotic microangiopathy in children. *Pediatr Nephrol.* 37(9):1967-1980 (2022)
73. Epand RM, So V, Jennings W, Khadka B, Gupta RS, Lemaire M. Diacylglycerol Kinase: Properties and Biological Roles. *Front Cell Dev Biol.* 18;4:112. (2016)
74. Gyermekgyógyászati kézikönyv I-II. Oláh, Éva szerk. Medicina Könyvkiadó, Budapest, Magyarország, 1840 p. (2009)
75. Horvath IG, Nemeth A, Lenkey Z, et al. Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for measuring augmentation index, central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *J Hypertens.* 28(10):2068-2075 (2010)
76. Reusz Gy., Szabó L., Páll D.: A hypertonia csecsemő- és gyermekkori ellátásának diagnosztikus és terápiás irányelve. www.hypertension.hu/upload/hypertension/document
77. Wuhl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F, German Working Group on Pediatric Hypertension Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens.* 20(10):1995–2007. (2002)
78. Cohen JB, Cohen DL. Integrating Out-of-Office Blood Pressure in the Diagnosis and Management of Hypertension. *Curr. Cardiol. Rep.* 18:1–8. (2016)
79. Kokkinos P. Cardiorespiratory Fitness, Exercise, and Blood Pressure. *Hypertension;* 64:1160–1164. (2014)
80. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: A meta-analysis. *JAMA -J. Am. Med. Assoc.;* 301:2024–2035. (2009)
81. Kokkinos P, Myers J. Exercise and physical activity: Clinical outcomes and applications. *Circulation.;* 122:1637–1648 (2010)
82. Hacke C , Weisser B. Reference Values for Exercise Systolic Blood Pressure in 12- to 17-Year-Old Adolescents. *Am. J. Hypertens.* 29, 747–753 (2016).
83. Sasaki T, Kawasaki Y, Takajo D, Sriram C, Ross RD, Kobayashi D. Blood Pressure Response to Treadmill Cardiopulmonary Exercise Test in Children with Normal Cardiac Anatomy and Function. *J Pediatr.* 233:169-174 (2021)

84. Clarke MM, Zannino D, Stewart NP, Glenning JP, Pineda-Guevara S, Kik J, Mynard JP, Cheung MMH. Normative blood pressure response to exercise stress testing in children and adolescents. *Open Heart*. 8(2):e001807 (2021)
85. STADAT–51. Halálózások a gyakoribb halálokok szerint (1990 –)
www.ksh.hu/docs/hun/xstadat/xstadat_eves/i_wnh001.html (accessed 24 Jun2020)
86. Wilson JMG, Jungner G. Principles And Practice Of Screening For Disease, Public Health Papers, 34. GENEWA: (1968)
87. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Déry V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Health Organ.*;86(4):317-9. (2008)
88. Williams, B. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J*. 39, 3021–3104 (2018)
89. Magyar Hypertonia Társaság, A hypertoniabetegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei. Magyar Hypertonia Társaság (2011)
90. Onis M de. The WHO child growth standards. In: *Pediatric Nutrition in Practice*. World Health Organization; pp. 254–269.(2008)
91. Moreno LA, De Henauw S, González-Gross M, Kersting M, Molnár D, Gottrand F, et al: Design and implementation of the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence Cross-Sectional Study. *Int J Obes (Lond)*; 32 (suppl 5):S4–S11. (2008)
92. Ahrens W, Pigeot I, Pohlabeln H, De Henauw S, Lissner L, Molnár D, et al: Prevalence of overweight and obesity in European children below the age of 10. *Int J Obes (Lond)*; 38(suppl 2):S99–S107. (2014)
93. Stralen MM, te Velde SJ, Singh AS, De Bourdeaudhuij I, Martens MK, van der Sluis M, et al: European Energy balance Research to prevent excessive weight Gain among Youth (ENERGY) project: Design and methodology of the ENERGY cross-sectional survey. *BMC Public Health*; 11: 65 (2011)
94. Antal M, Péter S, Biró L, Nagy K, Regöly-Mérei A, Arató G, et al: Prevalence of underweight, overweight and obesity on the basis of body mass index and body fat percentage in Hungarian schoolchildren: representative survey in metropolitan elementary schools. *Ann Nutr Metab*; 54: 171–176. (2009)
95. WHO: NCD-RisC 2016; <http://www.ncdrisc.org/index.html>

96. Cutler JA, Sorlie PD, Wolz M, et al. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in United States adults between 1988–1994 and 1999–2004. *Hypertension* 52: 818–827 (2008)
97. Roberts J, Maurer K: Blood pressure levels of persons 6-74 years. United States, 1971-1974. *Vital Health Stat* 11; 1–103. (1977)
98. Michael Rowland, Jean Roberts: Blood Pressure Levels and Hypertension in Persons Ages 6-74 Years, United States, 1976-8084. kiadás/Advance data from vital and health statistics of the National Center for Health Statistics DHHS publication
99. Everett B, Zajacova A. Gender differences in hypertension and hypertension awareness among young adults. *Biodemography Soc Biol.* 2015; 61: 1–17 (2015)
100. Csábi Gy, Török K, Jeges S, et al. Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children. *Eur J Pediatr.*; 159:91–94. (2000)
101. Lu X, Shi P, Luo C, et al. Prevalence of hypertension in overweight and obese children from a large school-based population in Shanghai, China. *BMC Public Health*; 13: 24. (2013)
102. Lo JC, Chandra M, Sinaiko A, Daniels SR, Prineas RJ, Maring B, Parker ED, Sherwood NE, Daley MF, Kharbanda EO, Adams KF, Magid DJ, O'Connor PJ, Greenspan LC. Severe obesity in children: prevalence, persistence and relation to hypertension. *Int J Pediatr Endocrinol.* 3;2014(1):3. (2014)
103. Allison, T. G. et al. Prognostic significance of exercise-induced systemic hypertension in healthy subjects. *Am. J. Cardiol.* 83, 371–375 (1999)
104. Hacke, C. & Weisser, B. Reference Values for Exercise Systolic Blood Pressure in 12- to 17-Year-Old Adolescents. *Am. J. Hypertens.* 29, 747–753 (2016)
105. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Reliability of anthropometric measurements in the WHO Multicentre Growth Reference Study. *Acta Paediatr. Suppl.* 450, 38–46 (2006)
106. Mayorga-Vega D, Bocanegra-Parrilla R, Ornelas M, Viciano J. Criterion-Related Validity of the Distance- and Time-Based Walk/Run Field Tests for Estimating Cardiorespiratory Fitness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*; 11:1–24. (2016)
107. Bellenger CR, Fuller JT, Nelson MJ, Hartland M, Buckley JD, DeBenedictis TA. Predicting maximal aerobic speed through set distance time-trials. *Eur J Appl Physiol*; 115:2593–2598 (2015)

108. Bianchetti MG, Bucher BS, Simonetti GD. Controversy about hypertension screening in children: A clinical perspective. *J. Hypertens.*; 33:1356–1358 (2015)
109. Jankowski M, Niedzielska A, Brzezinski M, Drabik J. Cardiorespiratory fitness in children: a simple screening test for population studies. *Pediatr Cardiol*; 36:27– 32. (2015)
110. Croce R. Pediatric Sports Medicine for the Practitioner: From Physiological Principles to Clinical Applications. *Adapt Phys Act Q*; 3:351–352. (2016)
111. Ellestad MH. *Stress Testing, Principles and Practice*. Fifth Edit. Oxford: Oxford University Press; (2003)
112. Sharma K, Kohli P, Gulati M. An Update on Exercise Stress Testing. *Curr Probl Cardiol*; 37:177–202 (2012)
113. Lacolley P, Regnault V, Segers P, Laurent S. Vascular Smooth Muscle Cells and Arterial Stiffening: Relevance in Development, Aging, and *Physiol Rev*. 1;97(4):1555-1617. (2017)
114. Donato AJ, Machin DR, Lesniewski LA. Mechanisms of Dysfunction in the Aging Vasculature and Role in Age-Related Disease. *Circ Res*. 2018 14;123(7):825-848. (2018)
115. Lu Y, Pechlaner R, Cai J, Yuan H, Huang Z, Yang G, Wang J, Chen Z, Kiechl S, Xu Q. J Am Trajectories of Age-Related Arterial Stiffness in Chinese Men and Women. *Coll Cardiol*. 2020 3;75(8):870-880. (2020)
116. Alvaro N Gurovich & Randy W Braith Pulse wave analysis and pulse wave velocity techniques: are they ready for the clinic? *Hypertension Research* volume 34, pages166–169 (2011)
117. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, Deutsch R, D'Armiento FP, Palinski W Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet*. 19;354(9186):1234-4 (1999)
118. Kis E, Cseprekál O, Horváth Z, Katona G, Fekete BC, Hrapka E, Szabó A, Szabó AJ, Fekete A, Reusz GS. Pulse wave velocity in end-stage renal disease: influence of age and body dimensions. *Pediatr Res*. 63(1):95-8. (2008)

119. Blaszkowska M, Shalimova A, Wolnik B, Orłowska-Kunikowska E, Graff B, Hoffmann M, Nilsson P, Wolf J, Narkiewicz K. Subclinical macroangiopathic target organ damage in type 1 diabetes mellitus patients. *Blood Press.* 2020;29(6):344-356. (2020)
120. Tagetti A, Piona CA, Marcon D, Giontella A, Branz L, Bortolotti S, Morandi A, Maffei C, Fava C. Central Systolic Blood Pressure Is Associated With Early Vascular Damage in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. *Front Cardiovasc Med.* 2021 7;8:606103. (2021)
121. Nilsson PM, Laurent S, Cunha PG, Olsen MH, Rietzschel E, Franco OH, Ryliškytė L, Strazhesko I, Vlachopoulos C, Chen CH, Boutouyrie P, Cucca F, Lakatta EG, Scuteri A; Metabolic syndrome, Arteries REsearch (MARE) Consortium. Characteristics of healthy vascular ageing in pooled population-based cohort studies: the global Metabolic syndrome and Artery REsearch Consortium. *J Hypertens.* 2018 Dec;36(12):2340-2349.
122. Giuseppe Mansia I, Guy De Backer, Anna Dominiczak, Renata Cifkova, Robert Fagard, Giuseppe Germano, Guido Grassi, Anthony M Heagerty, Sverre E Kjeldsen, Stephane Laurent, Krzysztof Narkiewicz, Luis Ruilope, Andrzej Rynkiewicz, Roland E Schmieder, Harry A Struijker Boudier, Alberto Zanchetti, European Society of Hypertension; European Society of Cardiology 2007 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) Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension.* 50:197–203. (2007)
123. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 55:1318–27. (2010)
124. Alejandro Diaz, Matías Tringler, Sandra Wray, Agustín J Ramirez , Edmundo I Cabrera Fischer The effects of age on pulse wave velocity in untreated hypertension *J Clin Hypertens (Greenwich);*20(2):258-265 (2018)
125. Kruger R, Litwin M, Climie RE. Editorial: Determinants and Impact of Early Vascular Aging in Children and Adolescents. *Front Pediatr.* 30;10:871524. (2022)

126. Jordan J, Nilsson PM, Kotsis V, Olsen MH, Grassi G, Yumuk V, Hauner H, ZahorskaMarkiewicz B, Toplak H, Engeli S, Finer N. Joint scientific statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: Obesity and early vascular ageing. *J Hypertens.* 2015;33(3):425-34 (2015)
127. Hidvégi EV, Illyés M, Benczúr B, Böcskei RM, Rátgéber L, Lenkey Z, Molnár FT, Cziráki A.J Reference values of aortic pulse wave velocity in a large healthy population aged between 3 and 18 years. *Hypertens.*;30(12):2314-21. (2012)
128. Cole TJ, Lobstein T Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatr Obes.*;7(4):284-94. (2012)
129. Dr. Hídvégi Erzsébet Az artériás pulzushullám non-invazív oszcillometriás vizsgálata gyermekekben és serdülőkben PhD dolgozat aok.pte.hu/docs/phd/file/dolgozatok/2014/
130. Caliendo, M; Kopeinig, S: Some Practical Guidance for the Implementation of Propensity Score Matching www.econstor.eu/bitstream/10419/18336/1/dp485.pdf
131. Harris KC, Al Saloos HA, De Souza AM, Sanatani S, Hinchliffe M, Potts JE, et al. Biophysical properties of the aorta and left ventricle and exercise capacity in obese children. *Am J Cardiol.* 110:897–901, (2012)
132. Hacıhamdioglu B, Öçal G, Berberoglu M, Siklar Z, Fitöz S, Tutar E, et al. Preperitoneal fat tissue may be associated with arterial stiffness in obese adolescents. *Ultrasound Med Biol.* (2014) 40:871–6. (2014)
133. Urbina EM, Williams RV, 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. *Hypertension.* 54(5):919-50. (2009)
134. Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol.* 15;525 Pt. 1:263-70. (2000)
135. Leahy MJ, de Mul FF, Nilsson GE, Maniewski R Principles and practice of the laser-Doppler perfusion technique. *Technol Health Care* 7:143–162 (1999)

136. A mikrovaszkuláris reaktivitás és az oxidatív stressz vizsgálata hipertóniás serdülőkben és hemodializáltakban doktori.bibl.u-szeged.hu/id/eprint/704/3/PhD_thesis_02_HUN_Monostori_2.pdf
137. Khalil A, Sareen R, Mallika V, Chowdhury V. Non-invasive evaluation of endothelial function, arterial mechanics and nitric oxide levels in children of hypertensive parents. *Indian Heart J.* 60(1):34-8, (2008)
138. Kellogg DL Jr. In vivo mechanisms of cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans during thermoregulatory challenges. *J Appl Physiol* (1985). 100(5):1709-18. (2008)
139. Juonala M, Viikari JS, Alftan G, Marniemi J, Kähönen M, Taittonen L, Laitinen T, Raitakari OT. Brachial artery flow-mediated dilation and asymmetrical dimethylarginine in the cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation.* 18;116(12):1367-73. (2007)
140. Cracowski JL, Minson CT, Salvat-Melis M, Halliwill JR. Methodological issues in the assessment of skin microvascular endothelial function in humans. *Trends Pharmacol Sci.* 27(9):503-8 (2006)
141. National High Blood Pressure Education Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. Update on the Task Force Report (1987) on High Blood Pressure in Children and Adolescents: a Working Group Report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics* 98:649-658. (1996)
142. Soergel M, Kirschstein M, Busch C, Danne T, Gellermann J, Holl R, et al. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects. *J Pediatr* 130:178 -184. (1997)
143. Wang XL, Mahaney MC, Sim AS, Wang J, Wang J, Blangero J, et al. Genetic contribution of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene to plasma nitric oxide levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17:3147–3153 (1997)
144. Montuschi P, Barnes PJ, Roberts LJ. Isoprostanes: markers and mediators of oxidative stress. *FASEB J* 18:1791-1800. (2004)
145. Lassèque B, Griendling KK. Reactive oxygen species in hypertension. An update. *Am J Hypertens* 17:852-860. (2004)
146. Wong SHY, Knight JA, Hopfer SM, Zacharia O, Leach CN, Sunderman FW. Lipoperoxides in plasma as measured by liquid-chromatographic separation of malondialdehyde-thiobarbituric acid adduct. *Clin Chem* 33:214-220. (1987)

147. Koster JP, Biemond P, Swaak AJ. Intracellular and extracellular sulphhydryl levels in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 45:44-46 (1986)
148. Lim PS, Wei YH, Yu YL, Kho B. Enhanced oxidative stress in haemodialysis patients receiving intravenous iron therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 14: 2680-2687 (1999)
149. Matkovics B, László A, Szabó L. A comparative study of superoxide dismutase, catalase and lipid peroxidation in red blood cells from muscular dystrophy patients and normal controls. *Clin Chim Acta*. 118: 289-292 (1982)
150. Misra HP, Fridovich I. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J Biol Chem*. 247: 3170-3175. (1972)
151. Beers RF Jr, Sizer IW. A spectrophotometric method for measuring the breakdown of hydrogen peroxide by catalase. *J Biol Chem*. 195: 133-140. (1952)
152. Ramboer CR A sensitive and nonradioactive assay for serum and tissue xanthine oxidase. *J Lab Clin Med* 74:828–835, (1999)
153. Karg E, Orvos H, Papp A, Beck N, Turi S, Nemeth I Ferroxidases and xanthine oxidase in plasma of healthy newborn infants. *Free Radical Res* 35:555–561 (2001)
154. Hess D, Keller HE, Oberlin B, Bonfanti R, Schüep W. Simultaneous determination of retinol, tocopherols, carotenes and lycopene in plasma by means of high-performance liquid chromatography on reversed phase. *Int J Vitam Nutr Res*. 61: 232-238. (1991)
155. Eckerson HW, Romson J, Wyte C, La Du BN: The human serum paraoxonase polymorphism: identification of phenotypes by their response to salts. *Am J Hum Genet* 35: 214–227. (1983)
156. Dantoine TF, Debord J, Charmes JP, Merle L, Marquet P, Lachatre G, Leroux-Robert C: Decrease of serum paraoxonase activity in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 9: 2082–2088 (1998)
157. Pocsai Zs, Tóth Zs, Paragh Gy, Szeles G, Adany R: Rapid genotyping of paraoxonase 55 and 192 mutations by melting point analysis using real time PCR technology. *Clinica Chimica Acta* 332: 31–36. (2003)
158. Benigni A, Remuzzi G. Endothelin antagonists. *Lancet* 9;353(9147):133-8 (1999)
159. Hocher B, George I, Rebstock J, Bauch A, Schwarz A, Neumayer HH, Bauer C. Endothelin system-dependent cardiac remodeling in renovascular hypertension. *Hypertension*. 33(3):816-22 (1999)

160. Humbert R, Adler DA, Disteche CM, Hassett C, Omiecinski CJ, Furlong CE: The molecular basis of the human serum paraoxonase activity polymorphism. *Nat Genet* 3: 73–76 (1993)
161. Mackness B, Davies GK, Turkie W, Lee E, Roberts DH, Hill E, Roberts C, Durrington PN, Mackness MI: Paraoxonase status in coronary heart disease: are activity and concentration more important than genotype? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21: 1451–1457 (2001)
162. Jung HH, Choi DH, Lee SH: Serum malondialdehyde and coronary artery disease in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 24: 537–542. (2004)
163. The Human Gene Mutation Database: www.hgmd.cf.ac.uk