

**EGYETEMI DOKTORI (PH.D.) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI**

**A LIPID- ÉS HOMOCISZTEIN ANYAGCSERE, VALAMINT  
AZ OXIDATÍV STRESSZ VIZSGÁLATA HEMODIALIZÁLT  
BETEGEKBEN**

*Dr. Kárpáti István*

**DEBRECENI EGYETEM  
ORVOS- ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI CENTRUM,  
ORVOSTUDOMÁNYI KAR**

**I. SZ. BELGYÓGYÁSZATI KLINIKA**

**DEBRECEN, 2003.**

# **EGYETEMI DOKTORI (PH.D.) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI**

## **A LIPID- ÉS HOMOCISZTEIN ANYAGCSERE, VALAMINT AZ OXIDATÍV STRESSZ VIZSGÁLATA HEMODIALIZÁLT BETEGEKBEN**

**Dr. Kárpáti István**

Témavezetők:

Prof. Dr. Paragh György

Dr. Varga Zsuzsa

**DEBRECENI EGYETEM  
ORVOS- ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI CENTRUM,  
ORVOSTUDOMÁNYI KAR**

**I. SZ. BELGYÓGYÁSZATI KLINIKA**

**DEBRECEN, 2003.**

## 1. BEVEZETÉS

A végstádiumú veseelégtelenségben (VVE) szenvedő betegekben a cardiovascularis megbetegedések a leggyakoribb haláloki tényezők. Ebben a betegcsoportban az atherosclerosis felgyorsul és az ezzel összefüggő cardiovascularis megbetegedések lényegesen gyakrabban fordulnak elő, mint az átlagpopulációban, annak ellenére, hogy a dialízistechnikák nagy fejlődésen mentek keresztül.

A hemodializált betegek érlemeszesedésének kialakulása egy komplex folyamat eredménye, amelynek megismerése ma is a tudományos kutatások előterében áll. Ezek közül a következők vizsgálatával foglalkoztunk:

### *1.1 A specifikus és a scavenger LDL receptor*

A specifikus LDL receptorok, amelyek a natív LDL-t kötik, számos sejt felszínén (pl. fibroblasztok, hepatociták, limfociták, monociták) jelen vannak, azonban az ún. scavenger receptorok, amelyek a módosult LDL-t veszik fel a keringésből, a makrofágok és a makrofágszerű sejtek felszínén expresszálódnak.

A natív LDL specifikus receptorához való kötődése után három fontos választ ad a sejt:

1. Gátlódik az LDL receptorok de novo szintézise.
2. Fokozódik az acetil-koleszteril-aciltranszferáz enzim aktivitása, amely a felesleges koleszterinhez zsírsavakat kapcsol, és a sejtben tárolható koleszterinésztereket képez.
3. Gátlódik a koleszterin endogén szintéziséért felelős 3-hidroxi-3-metilglutaril-koenzim-A (HMG-CoA) reduktáz aktivitása. Mindezen folyamatok együttesen a sejtek koleszterin-felvételét/tartalmát csökkentik.

A módosult LDL scavenger receptorhoz való kötődését követően az apoE-termelés fokozódása figyelhető meg, amely a sejtekből transzportfolyamatok révén a feleslegben lévő koleszterin leadását indítja be. Amennyiben változás következik be akár a specifikus,

akár a scavenger LDL receptor működésében, akkor a sejtekben koleszterin halmozódik fel, amely zsírban dús, ún. „habos sejtek” képződéséhez vezet. Ezek a „habos sejtek” minden atherosclerosis plakkban kimutathatók.

Keveset tudunk arról, hogy a VVE betegekben hogyan alakul a specifikus és a scavenger LDL receptor expressziója, következik-e be változás a receptorok funkcióiban, holott ezek a változások is hozzájárulhatnak a felgyorsult atherosclerosis kialakulásához.

### *1.2. Szérum lipidek, lipoproteinek zsírsavösszetétele*

A hyperlipoproteinaemia az érlemezés egyik rizikófaktora. VVE-ben az egyik legfontosabb eltérés a lipid profilban a triglicerid (TG)- és az LDL-részecskék felszaporodása, amely többnyire együtt jár a HDL mennyiségének csökkenésével. Irodalmi adatok igazolják, hogy hyperlipoproteinaemiákban a szérum lipidértékek mennyiségének változása mellett, a lipidek és lipoproteinek zsírsavösszetételében is változás következik be. Közös változás ezekben az esetekben a többszörösen telítetlen zsírsavak (PUFA) arányának csökkenése, az egyszeresen telítetlen zsírsavak, ezen belül a palmitoleinsav (C16:1) arányának a hyperlipidaemia fokozódásával való növekedése.

Nincs adatunk arra, hogy miképpen alakul a zsírsavösszetétel a krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegekben, annak ellenére, hogy humán- és állatkísérletek eredményei szerint a többszörösen telítetlen zsírsavak (halolaj) adásával a vesefunkciók károsodásának üteme lassítható.

### *1.3. Oxidatív stressz, lipidek és neutrofilek*

A szabad gyökök indukálta reakciók, mint pl. a lipidperoxidáció, az atherogenesis kialakulásában fontos szerepet játszanak. A szabad gyökök igen nagy kémiai reaktivitással

rendelkeznek, reakcióba lépnek lipidekkel, fehérjékkel, mely folyamatok az érfal károsodását okozzák.

Hemodializált betegekben a fokozott lipidperoxidáció több tényezőre vezethető vissza. Kiváltásában szerepe van a dializáló membrán biokompatibilitásának. A dialízis során ugyanis a dializáló membrán fiziko-kémiai tulajdonságától függően aktiválódnak a neutrofilek, amelyek nagy mennyiségű szuperoxid-aniont ( $O_2^-$ ) termelnek.

Irodalmi adatok szerint, a neutrofilekben oxidációs robbanást kiválthatnak a zsírsavak, a szérumlipidek, elsősorban a TG és a módosult LDL is. Pozitív korrelációt mutattak ki hyperlipidaemiás betegekben a neutrofilek oxidációs robbanása és a szérum TG-szintje között. A neutrofilek  $O_2^-$ termelését in vitro és in vivo egyaránt befolyásolják a zsírsavak, elsősorban a PUFA-k. A hosszú szénláncú PUFA-k (pl. DHA, EPA) gátolják a neutrofilek  $O_2^-$ termelését.

VVE-ben csökken a szabadzsírsav-frakció PUFA-tartalma, a TG- és LDL-C-szint megemelkedik, és a neutrofilek alapoxidációja fokozódik. Felvethető ezen paraméterek közötti kapcsolat lehetősége.

#### *1.4. Oxidatív stressz és az antioxidánsok*

##### *1.4.1. Az E-vitamin ( $\alpha$ -tocopherol) szerepe*

A fokozott oxidatív stressz elleni védekező mechanizmus az antioxidáns rendszer működése útján valósul meg, amely enzimatis és nem-enzimatis részből áll. Az enzimatis antioxidáns védekezésben fontos szerepe van, pl. a szuperoxid dizmutáznak (SOD), a kataláznak és a glutation peroxidáznak.

VVE-ben szenvedő betegekben csökkent eritrocita SOD, kataláz és glutation peroxidáz aktivitásokat, valamint csökkent extracelluláris glutation peroxidáz aktivitást írtak le. A hemodialízis-kezelés következtében a nem-enzimatis antioxidánsok közül a vízóldékony

C-vitamin és szabad –SH-csoportot tartalmazó vegyületek egy része távozik a szervezetből. A helytelen táplálkozási megszorítások vagy a veseelégtelenséggel járó étvágytalanság miatt, pedig elégtelenné válhat a zsírolékony vitaminok (E-vitamin) és az ubiquinol szervezetbe juttatása. Ezen okok miatt a dializált betegekben a fokozott oxidatív stressz elleni antioxidáns védekezés károsodhat.

#### *1.4.2. A paraoxonáz szerepe az antioxidáns védekezésben*

A HDL antioxidáns kapacitása, részben a HDL-hez kötött egyik enzim, a paraoxonáz (PON-1) működésével kapcsolatos. Ez az enzim egy májban termelődő, 43 kDa molekulatömegű glükoprotein, amely a HDL-hez, annak apoA<sub>1</sub>-et tartalmazó részéhez, az N-terminális végével kapcsolódik. Génje a 7-es kromoszómán helyezkedik el. A szérumban három különböző aktivitású fenotípusa létezik (AA, AB, BB), az aminosav szekvenciájában a 192. helyen történő glutamin-arginin csere alapján. Kimutatták, hogy a PON-1 HDL-hez kötődve metabolizálja a lipid peroxidokat és megvédi az LDL-t a lipid peroxidok akkumulációjától. VVE betegekben csökkent PON-1 aktivitásról már beszámoltak, azonban a fenotípus megoszlást korábban nem vizsgálták.

#### *1.5. A neutrofilek intracelluláris szabadkalcium ( $[Ca^{2+}]_i$ )-szintje*

Az  $[Ca^{2+}]_i$ -szint változása ismert másodlagos hírvivő az ún. kalciumfüggő jelátviteli mechanizmusokban. Ahhoz, hogy az ilyen jelátviteli mechanizmusok jól működjenek alapvető, hogy a nyugvó sejtek citoszoljában alacsony (50-100 nM) legyen a kalcium-koncentráció. Amennyiben a sejteket olyan külső hatások érik, amelyek a  $[Ca^{2+}]_i$ -koncentrációt a „nyugvó” sejtekben megemelik, a sejtfunkciók károsodása következik be. A neutrofilek a  $[Ca^{2+}]_i$ -koncentrációjának emelkedéséről számoltak be hyperlipidaemiás és atherosclerosisban szenvedő betegekben továbbá az öregedéssel kapcsolatban.

A legtöbb kalciumfüggő jelátviteli mechanizmussal működő receptor stimulációját követő kalciumszint emelkedés forrása, a citoszolikus kompartmenteken kívül, az extracelluláris tér is. Ahhoz, hogy az extracelluláris térből a különböző kalciumcsatornákon át kellő mennyiségű kalcium juthasson a sejtek citoszoljába, normális kalcium-foszfát homeosztázisnak kell fennállni. A VVE-ben szenvedő betegekben pedig a kalcium-foszfát anyagcsere károsodása és a szekunder hyperparathyreosis kialakulása, valamint azok klinikai következményei jól ismertek.

VVE-ben felgyorsult atherosclerosissal és korai öregedéssel kell számolni, azonban a neutrofilek  $[Ca^{2+}]_i$ -szintjeit, valamint a  $[Ca^{2+}]_i$  értékét befolyásoló tényezőket korábban nem vizsgálták.

#### *1.6. A hyperhomocysteinaemia veseelégtelenségben*

A klinikai gyakorlatban nem ritkán találkozunk olyan coronariabetegségben, myocardium infarctuson átesett, perifériás- vagy cerebrovascularis betegségben szenvedő betegekkel, akikben az atherosclerosis klasszikus kockázati tényezői részben vagy teljesen hiányoznak. Ezen betegségek egy részében ma már egy új rizikótényezővel a hyperhomocysteinaemiával (HHC) számolhatunk. Az utóbbi évtizedben számos nagy epidemiológiai tanulmány igazolta, hogy a HHC az atherosclerosis és az artériás thrombosis kialakulásának az eddig ismertektől független rizikótényezője.

Ismert, hogy a veseműködés károsodásával párhuzamosan, már az idült veseelégtelenség kezdeti stádiumától a homocisztein (Hcy) plazmaszintek progresszíven növekednek. A krónikus veseelégtelenségben gyakori HHC okai nem teljesen tisztázottak. Ugyanis, normális vesefunkciók esetén a plazma Hcy kb. 20–30%-a filtrálódik, de ennek csak egy töredéke (<1%) ürül a vizelettel. A folátkörben a folsav és a B<sub>12</sub>-vitamin olyan kofaktorok, amelyek adásával a HHC mértéke csökkenthető. Nem egységes azonban az irodalom

abban, hogy a VVE betegekben a HHC csökkentésére milyen dózisú folsavkezelést alkalmazzunk.

*A hyperhomocysteinaemia és a nyomelemek (kobalt és nikkel) közti kapcsolat veseelégtelenségben:*

VVE-ben számos nyomelem koncentrációja eltér az optimálistól. Ezek az eltérések befolyással lehetnek azokra a folyamatokra, amelyekben az esszenciális nyomelemeknek szerepük van. A metionin-homocisztein ciklusban esszenciálisnak bizonyult a kobalt (Co) és a nikkel (Ni). Állatkísérletekben Co és Ni adásával a B<sub>12</sub>-vitamin-ellátottság javulását és a hyperhomocysteinaemia mérséklődését mutatták ki. Erre vonatkozó humán vizsgálatok azonban nem állnak rendelkezésre.

## 2. CÉLKITŰZÉSEK

1. A hemodializált betegek monocitáiban a specifikus és a scavenger LDL receptorok expressziójának és működésének vizsgálata.
2. A HD programban kezelt betegek plazmájában a szabadzsírsav- frakció és a totál lipid extraktum zsírsavösszetételének meghatározása, a zsírsavösszetétel, a nyugvó neutrofilek oxidációs robbanása, a lipidértékek (Chol, TG, LDL-Chol, HDL-Chol), és a lipidperoxidáció mértéke közötti kapcsolat vizsgálata.
3. Az antioxidánsok közül az E-vitamin-ellátottság és a paraoxonáz enzim (PON-1) aktivitásának és fenotípus megoszlásának meghatározása.
4. A neutrofilek intracelluláris szabadkalciumszintjének meghatározása és néhány tényező hatásának tanulmányozása, amely befolyásolhatja azt (pl. HD programban eltöltött idő, életkor, erythropoietin kezelés, anaemia mértéke, kalcium-foszfát anyagcsere, dializáló membránok biokompatibilitása).
5. A homocisztein-koncentráció és a metilén-tetrahidrofolát reduktáz (MTHFR) enzim polimorfizmusának meghatározása és a folsav- és B<sub>12</sub>-vitamin-ellátottság, valamint a szérum kobalt- és nikkellkoncentrációk közti kapcsolat vizsgálata.

### 3. MÓDSZEREK

#### *Sejt szeparálások:*

Heparinnal alvadásgátolt vérből gradiens centrifugálással Boyum módszere szerint, a monociták elválasztása Kumagai módszere szerint történt.

#### *LDL izolálás:*

Az LDL-t egészséges, 20–30 év közötti férfi donoroktól nyertük kálium-bromid sűrűség gradiensen való ultracentrifugálással. Az LDL-koncentrációkat fehérjetartalmuk alapján fejeztük ki ( $\mu\text{g/ml}$  egységben).

#### *[ $^{125}\text{J}$ ]LDL előállítása:*

Az LDL-t Sheperd módszere szerint jelöltük  $^{125}\text{J}$  izotóppal, a szabad  $^{125}\text{J}$  izotópot géloszlopon választottuk el az LDL-től.

#### *[ $^{125}\text{J}$ ]LDL kötődése és intracelluláris lebontása:*

A [ $^{125}\text{J}$ ]LDL és az [ $^{125}\text{J}$ ]-acLDL kötődését  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, az intracelluláris lebontást  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on mértük. A specifikus kötődést  $\text{ng}/10^6$  sejt mértékegységben fejeztük ki.

#### *Endogén koleszterinszintézis:*

A meghatározást McNamara módszere szerint végeztük. A monocita szuszpenzióhoz natív LDL-t és  $2\text{-}[^{14}\text{C}]\text{Na}$  acetátot (Izinta, Budapest) adtunk, majd extrahálás és elszappanosítás után, mértük a minták radioaktivitását. Az endogén koleszterinszintézis mértéke  $\text{pmol}[^{14}\text{C}]\text{Na}$  acetát/óra/ $10^6$  monocita értékben adtuk meg.

#### *ApoE szekréció:*

A monocitákat  $50\text{ }\mu\text{g/ml}$  acLDL-vel inkubáltuk, majd a felülúszóból bekoncentrálás után (Amicon A25 filter), az apoE mennyiségét Hyland lézer nefelométerben határoztuk meg.

#### *Zsírban dús „habos-sejt” (foam-sejt)-képződés:*

A fixált monocitákat Oil Red O (BDH Chemicals) lipidfestékekkel festettük. A koleszterinzárványokat fénymikroszkópban számoltuk. Az adatokat a koleszterinzárvány/monocita arányban adtuk meg.

#### *Lipidek extrakciója és a zsírsavak meghatározása:*

Éhgyomri vérvételt követően a plazmából Blight módszere szerint extraháltuk a lipideket. A szabad zsírsavakat és a foszfolipideket vékonyréteg kromatográfiás módszerrel választottuk el. A zsírsav metilésztereket gázkromatográfiás módszerrel tömegszelektív detektor alkalmazása mellett (GC-MSD - Hewlett Packard, 5970) határoztuk meg.

#### *Paraoxonáz aktivitás mérése:*

Paraoxon (O,O-dietil-O-p-nitrofenilfoszfát; Sigma Chemical Co.) szubsztráttal történt, mely keletkezésének kinetikáját spektrofotometriásan követtük 412 nm-en. Az enzimaktivitás számítása a moláris extinkciós koefficiens alapján történt. Az enzimaktivitást U/ml egységben adtuk meg (1 U az enzimaktivitás, amikor 1 perc alatt 1 nmol 4-nitrofenol keletkezik).

*A paraoxonáz fenotípus megoszlás meghatározása:*

Kettős szubsztrát módszerrel történt, a paraoxonáz, az arilészteráz, valamint a NaCl stimulált enzim-aktivitásokból számítottuk a fenotípus megoszlást.

*Lipidhidroperoxidok meghatározása:*

Plazmából extrahált lipidek hidroperoxid tartalmát kálium-jodidos módszerrel határoztuk meg.

*Konjugált dién mennyiségének meghatározása:*

Az extrahált lipideket spektrál-tiszta ciklohexánban (Merck) visszaoldottuk. A minták optikai denzitását fotometriás 234 nm-en mértük.

*Lipidperoxidáció meghatározása:*

A tiobarbitursavval reakcióba lépő anyagok (TBARS) mennyiségét spektrofotometriás módszerrel határoztuk meg.

*Szuperoxid-anion termelés vizsgálata:*

A Cytochrome C SOD szenzitív redukciójának mérésével, spektrofotometriás módszerrel határoztuk meg, Babior módszere alapján az általunk kidolgozott mikromódszer szerint.

*Intracelluláris szabadkalciumszint meghatározása:*

Tsien és munkatársai módszerével Quin 2/AM fluoreszcens festék segítségével spektrofluorimetriás módszerrel történt.

*E-vitamin meghatározása:*

HPLC-vel,  $\gamma$ -tokoferol belső standard alkalmazásával, fluoreszcenciás detektálással történt.

*Homocisztein meghatározása:* Bio-Rad gyári kit segítségével történt.

*B<sub>12</sub>-vitamin és folsav meghatározása:* Folsavat és B<sub>12</sub>-vitamint AxSYM készülékkel az Abbott cég reagens készletével határoztuk meg.

*MTHFR C677T polimorfizmusa:* PCR technika alkalmazásával történt.

*Nyomelemek (kobalt és nikkal) meghatározása:*

ICP-OES (Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry, induktív csatolású plazmaemissziós spektrometria) módszerrel történt.

*Statisztikai analízis:*

A SAS Windows 6.11 programmal végeztük. Az adatokat leíró analízissel jellemeztük (esetszám, középérték, standard deviáció). A két csoport adatainak összehasonlítása kétmintás t-próbával, ANOVA-teszttel történt. A paraméterek közti összefüggések vizsgálatára regressziós és korrelációs analízist végeztünk. Szignifikánsnak a  $p < 0,05$  értékeket tekintettük.

## 4. EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELEÉSÜK

### 4.1. *A monociták specifikus és scavenger LDL receptor funkciója*

Kimutattuk, hogy a HD betegekből a specifikus LDL receptor expresszió kisebb, míg a scavenger receptor nagyobb, mint a kontrollokból. Lecsökken a natív LDL kötődési sebessége ( $V_{\max}$ :  $107,8 \pm 13,6$  vs.  $209,7 \pm 53,5$  ng/ $10^6$  sejt), a lebontás sebessége, azonban a kötési állandó ( $K_d$ ) változatlan marad. Ugyanakkor a módosított LDL scavenger receptorhoz való kötődési sebessége extrém mértékben megnő ( $V_{\max}$ :  $1312 \pm 598$  vs.  $42 \pm 5,5$  ng/ $10^6$  sejt), megnő a kötési állandó és a lebontás sebessége is. A nyugvó sejtek koleszterinszintézisében nem találtunk lényeges különbséget a betegek és kontrollok között, ugyanakkor az apoE-kiáramlás, amelyet a módosított LDL scavenger receptorhoz való kötődése indukál, szignifikánsan alacsonyabb a HD betegekből ( $2,8 \pm 0,4$  vs.  $9,4 \pm 1,2$   $\mu$ g/12h/ $10^6$  sejt,  $p < 0,001$ ), mint a kontrollokból. Ezzel párhuzamosan megnő a betegek monocitáiban a koleszterin-zárványok száma ( $11,2 \pm 2,3$  vs.  $2,8 \pm 0,3$  zárvány/sejt,  $p < 0,001$ ).

Összefoglalva, a scavenger receptor expresszió fokozódása, az apoE-kiáramlás csökkenése, és a „habos-sejt”-képződés fokozódása figyelhető meg a HD betegek monocitáiban. A csökkent apoE-termelés és -kiáramlás jelzi, hogy a scavenger receptor működése károsodott, és ez hozzájárul a fokozott „habos-sejt”-képződéshez. Mindezek a folyamatoknak és a lipid abnormalitásoknak szerepük lehet a dializált betegek atherogenezisében.

### 4.2. *Szérum lipidek, lipoproteinek zsírsavösszetétele és az oxidatív stressz HD betegekből*

Megállapítottuk, hogy a veseelégtelenség előrehaladó folyamata hatással van a plazma szabad és totál lipidextraktumának zsírsavösszetételére. Míg a predialízis stádiumában lévő betegeinkben nem találtunk szignifikáns eltérést a kontrollokéhoz képest, addig a

hemodialízis programban kezelt betegekben általános tendencia a többszörösen telítetlen zsírsavak relatív mennyiségének csökkenése (9,1 vs. 15,8 %  $p<0,01$  a szabad, 26,6 vs. 35,6 %  $p<0,01$  a teljes lipidektraktumban). A telített és az egyszeresen telítetlen zsírsavak arányának alakulását befolyásolja a hyperlipidaemia mértéke és a cardiovascularis megbetegedés megléte. A többszörösen telítetlen zsírsavak közül az esszenciális linoleinsav és linolénsav hiánya, azonban minden vesebetegben fennállt (HD-norm:  $17,1\pm2,8$ ; HD-CAD:  $20,1\pm2,8$ ; K:  $26,5\pm0,9\%$ ,  $p<0,01$ ).

Kapcsolatot találtunk a HD betegek véréből izolált neutrofilek  $O_2^-$  termelése és a szérumban lipidparaméterek ( $O_2^-$ /Chol:  $r=0,5$ ,  $p<0,025$ ;  $O_2^-$ /TG:  $r=0,5$   $p<0,02$ ), valamint a lipidekben található többszörösen telítetlen zsírsavak mennyisége között ( $O_2^-$ /PUFA:  $r=-0,66$   $p<0,001$ ).

Ez az összefüggés egyrészt utal arra, hogy a betegekben fennálló PUFA-hiány lehet az oxidatív károsodás következménye, másrészt alátámasztja, hogy a szérumban lipidértékek (TG, Chol) emelkedése és a neutrofilek fokozott oxidatív robbanása közti kapcsolat általános, nemcsak a hyperlipidaemiás betegekben jellemző.

A hyperlipidaemia fokozódásával a plazma zsírsavösszetételében a PUFA-csökkenés mellett bekövetkező másik jellegzetes változás, az egyszeresen telítetlen zsírsavak, ezen belül a palmitoleinsav mennyiségének megnövekedése ( $4,38\pm2,5$  vs.  $1,7\pm0,7\%$ ,  $p<0,01$ ). Ugyanezt a változást megfigyelhettük a HD betegekben is ( $4,33\pm2,5$ ). A HD betegekben azonban, ellentétben a mérsékelt hyperlipidaemiás kontrollcsoporttal, a palmitoleinsav mennyisége nem korrelál sem a Chol- ( $r=0,37$  vs.  $r=0,88$ ), sem a TG-szinttel ( $r=0,01$  vs.  $r=0,51$ ), sem a neutrofilek  $O_2^-$  termelésével ( $r=0,063$  vs.  $r=0,68$ ). E különbség alapján feltételezhetjük, hogy a HD betegekben más tényezőknek is szerepe lehet a palmitoleinsav mennyiségének változásában, mint amivel önmagában a szérumban lipidértékeinek növekedése mellett számolni lehet.

Másik lényeges eltérés, hogy a HD betegekben a neutrofilek  $O_2^-$ termelése és a plazma TBARS-szintje nagyobb, mint a mérsékelt hyperlipidaemiás kontrollcsoporté, amely eltérések azt jelzik, hogy ezekben a betegekben a neutrofilek aktiválásához a lipidszintek emelkedésén kívül más, a plazmában jelenlevő anyagok (pl. urémiás toxinok) is hozzájárulhatnak.

#### *4.3 Az antioxidáns E-vitamin-ellátottság és PON-1-aktivitás HD betegekben*

Megállapítottuk, hogy a HD betegekben az antioxidáns rendszer általunk vizsgált két paraméterében (E-vitamin és PON-1-aktivitás) jelentős csökkenés figyelhető meg az egészséges kontrollokhoz képest. A szérumban TG-re és/vagy Chol-re normalizált E-vitamin mennyisége a HD betegekben igen alacsony (E-vit/Chol:  $4,74 \pm 0,86$  vs.  $5,72 \pm 0,94$ ,  $p < 0,001$ ; E-vit/TG:  $14,0 \pm 5,98$  vs.  $35,3 \pm 8,0$ ,  $p < 0,0001$ ), azaz a nem-enzimatisz antioxidáns E-vitamin-ellátottság a HD betegekben nem megfelelő.

Alacsonynak bizonyult a HDL-kötött PON-1-aktivitás is ( $101,36 \pm 30,2$  vs.  $188,05 \pm 58,96$  U/L,  $p < 0,001$ ), amely sem a csökkent HDL-mennyiséggel, sem fenotípus megoszlásbeli különbségekkel nem magyarázható (AA:  $66,67$  vs.  $66,67\%$ ; AB:  $31,62$  vs.  $26,67\%$ ; BB:  $1,71$  vs.  $6,67\%$ ).

Feltételezhető, hogy a csökkent PON-1-aktivitásban a VVE betegekben felszaporodó urémiás toxinoknak vagy a HDL szubszieies megoszlás egészségesektől való eltérésének szerepe lehet.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a HD betegek lipidjeiben lecsökken a PUFA-tartalom, alacsony az antioxidáns E-vitamin-konzentráció és fokozott lipidperoxidáció, mely paraméterek között korreláció mutatható ki, továbbá csökkent a PON-1-aktivitás. Eredményeink egyrészt magyarázhatják a PUFA (elsősorban halolaj) étrendi kiegészítőként

adott kedvező hatásait, másrészt jelzik, hogy az antioxidáns rendszer „megerősítése” szükséges lehet betegeinkben.

#### 4.4. A neutrofilek intracelluláris szabadkalcium ( $[Ca^{2+}]_i$ )-szintje

Kimutattuk, hogy az erythropoietin (rHuEpo)-kezelés nélkül a HD betegek neutrofiljeiben az intracelluláris szabadkalcium  $[Ca^{2+}]_i$ -szint közel kétszerese a normál értéknek ( $224 \pm 32$  vs.  $105 \pm 15$  nM,  $p < 0,01$ ). rHuEpo-kezeléssel a neutrofilek  $[Ca^{2+}]_i$  értéke 8–12 hét alatt normalizálható. A hosszú idejű rHuEpo-kezelésben ( $> 1$  év) részesülő betegek többségében a neutrofilek  $[Ca^{2+}]_i$ -szintjei a normál tartományba ( $< 100$  nM) estek. Figyelembe véve az anaemia mértékét, a veseelégtelenséggel összefüggő károsodott kalcium-foszfát anyagcsere folyamatokat, a következő megállapításokat tehetjük. A kevésbé anaemiás betegeknél ( $hgb > 100$  g/l,  $htk > 0,30$ ) a neutrofilek  $[Ca^{2+}]_i$ -tartalma szignifikánsan kisebb volt ( $98 \pm 15$  nM), mint a kifejezettebben anaemiásokban ( $138 \pm 42$  nM). Továbbá, amikor a betegeket a plazma kalcium- és foszfát-szintjük szerint csoportosítottuk azt találtuk, hogy nagyobb volt a sejtek  $[Ca^{2+}]_i$ -tartalma azokban az esetekben, amikor a plazma kalcium alacsony ( $Ca < 2,1$  mmol/l,  $[Ca^{2+}]_i$ :  $132 \pm 48$  vs.  $92 \pm 16$  nM), illetve a plazma foszfát magas volt ( $P > 1,45$  mmol/l,  $[Ca^{2+}]_i$ :  $122 \pm 42$  vs.  $92 \pm 15$  nM). Kapcsolat mutatható ki a neutrofilek  $[Ca^{2+}]_i$ -szintje és a VVE-hez társult hyperparathyreosis között is. A szérumban a parathormon és a neutrofilek  $[Ca^{2+}]_i$  tartalma között pozitív korrelációt találtunk ( $r = 0,743$ ,  $p < 0,001$ ). Ez utóbbi ilyen irányú lehetséges szerepét alátámasztja az az eredményünk is, amely szerint a parathyreoidektomia után a betegnek nemcsak a parathormonszintje normalizálódott, hanem a neutrofiljei  $[Ca^{2+}]_i$ -értéke is. A különböző membránokkal (polysulphone: PS, cuprophan: Cup) dializált betegeknél a HD előtt vett vérből szeparált neutrofilek  $[Ca^{2+}]_i$ -koncentrációja közel normális volt és nem függött a dializáló membrán típusától (PS:  $112 \pm 35$  nM vs. Cup:  $108 \pm 42$  nM). A dialízis végére mindkét membrán esetén növekedett a

$[Ca^{2+}]_i$  koncentráció a neutrofilekben. A kevésbé biokompatibilis Cup membrán alkalmazásakor ez a növekedés szignifikáns volt a HD előtti értékekhez képest. A HD betegekben nem találtunk korrelációt a betegek életkora és a  $[Ca^{2+}]_i$  között ( $r=0,12$ ), ezzel szemben a HD-programban eltöltött idő az utóbbival pozitívan korrelált ( $r=0,671$   $p<0,001$ ). Összefoglalva, megállapíthatjuk, hogy a HD betegekben a nyugvó neutrofilek magas  $[Ca^{2+}]_i$ -tartalma, ezen sejtek mint egy előstimulált állapotára utal. Ennek létrejötte több tényezővel is összefügghet, mint pl. a HD-kezelés, a károsodott kalcium-foszfát anyagcsere, a szekunder hyperparathyreosis. A rHuEpo-kezelés pedig kedvezően hat a neutrofilek  $[Ca^{2+}]_i$ -tartalmára is.

#### *4.5. A hyperhomocysteinaemia veseelégtelenségben*

Vizsgálataink során igazoltuk, hogy a hosszú távú kisdózisú (3 mg/nap) folsavkezelés hatásosan csökkenti a homociszteinszinteket a HD betegek többségében, de nem normalizálja azt minden esetben. Kimutattuk, hogy a szérumban Hcy szintek ( $15 < Hcy > 30$   $\mu\text{mol/L}$ ) növekedésével csökken a szérumban folsav- ( $12 \pm 6,2$  vs.  $28,6 \pm 20,2$   $\mu\text{g/L}$ ) és B<sub>12</sub>-vitamin ( $405 \pm 352$  vs.  $1160 \pm 582$   $\text{ng/L}$ ) -koncentráció, a metilén-tetrahidrofolát reduktáz (MTHFR) enzim polimorfizmusától függetlenül, bár az emelkedett Hcy-szinttel rendelkező betegek között a homozigóták nagyobb gyakorisággal fordultak elő, mint a normál Hcy-szintű betegek között (22 vs. 9,2%).

Kapcsolatot találtunk a szérumban Hcy-, folsav- és B<sub>12</sub>-vitamin- és a szérumban nikkel-koncentrációja között. Megállapítottuk, hogy a magasabb szérumban nikkel koncentrációk ( $>5$   $\mu\text{g/L}$ ) alacsonyabb Hcy- ( $17 \pm 7,5$  vs.  $22,2 \pm 14,8$   $\mu\text{mol/L}$ ) és magasabb B<sub>12</sub>-vitamin-szintekkel ( $623 \pm 242$  vs.  $480 \pm 302$   $\text{ng/ml}$ ) járnak együtt, függetlenül attól, hogy a betegek a MTHFR melyik polimorfját hordozzák. Ez felveti, hogy a HHC kezelésében egy új lehetőséget jelenthet a nyomelemek (elsősorban a Ni) pótlása.

## 5. ÚJ EREDMÉNYEK:

- Először mutattuk ki egyazon kísérletben a specifikus és scavenger LDL receptor kötődésében, lebontásában és működésében bekövetkező változásokat végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegek monocitáiban.
- Először írtuk le, hogy a plazma lipidek zsírsavösszetétele VVE-ben megváltozik, és a bekövetkező változások függenek a hyperlipidaemia súlyosságától és a cardiovasculáris megbetegedés meglététől, valamint a zsírsavösszetétel megváltozásának, a lipid abnormalitásoknak szerepét a hemodialízis programban kezelt betegekben tapasztalt fokozott oxidatív stresszben.
- Elsőként állapítottuk meg, hogy a HD betegek neutrofiljeiben a  $[Ca^{2+}]_i$  megemelkedik, amely rHuEPO adását követően csökken. Megállapítottuk, hogy a neutrofilek  $[Ca^{2+}]_i$  tartalma összefüggést mutat a kalcium-foszfát anyagcserével és a HD kezelésben eltöltött idővel.
- Ismert, hogy a hyperhomocysteinaemia VVE-ben nagy gyakorisággal fordul elő, azonban a Hcy-, a folsav- és B<sub>12</sub>-vitamin-szintek, valamint a folsav körben szerepet játszó nyomelemek (Co és Ni) közti lehetséges kapcsolatot elsőként vizsgáltuk.

## 6. AZ EREDMÉNYEK ÉRTÉKELÉSE

A lipidek zsírsavösszetételében, az antioxidáns E-vitamin mennyiségében tapasztalt eltérések, a neutrofilek  $[Ca^{2+}]_i$ -szintjeit befolyásoló tényezők, valamint a homociszteinkoncentrációt befolyásoló tényezők, ezen belül a nyomelemek, vizsgálata során tapasztalt összefüggések, a HD betegek kezelésében, a fenti paraméterek normalizálásával, új lehetőségeket jelenthet.

## Az értekezés témakörében megjelent saját közlemények jegyzéke

1. Hársfalvi J, Boda Z, Mikita J, **Kárpáti I**, Kakuk Gy, Rák K: Effect of recombinant human erythropoietin on plasma von Willebrand factor in chronic hemodialysis patients. Am J Hematol 1994; 47:144-145.

**IF: 1,436**

2. Kakuk Gy, **Kárpáti I**, Mátyus J: Haemodializált betegek anaemiájának kezelése rekombináns human erythropoietinnel. Orv Hetilap 1990; 43:2365-2370.

3. **Kárpáti I**, Paragh G, Kovács É, Balogh Z, Szabolcs M, Szabó J, Kakuk G, Fóris G: Disturbed LDL and scavenger receptor functions in monocytes from chronic haemodialysed patients. Nephrol Dial Transplant 1999; 14:2664-2668.

**IF: 1,752**

4. **Kárpáti I**: Hyperhomocysteinaemia, mint az atherosclerosis rizikótényezője és jelentősége krónikus veseelégtelenségben. In Nephrologia 2000. Szerk: Kakuk Gy, Kárpáti I. Debrecen Airp. Tr. Kft. Debrecen. 2000:69-81.

5. **Kárpáti I**, Seres I, Mátyus J, Ben T, Paragh G, Varga Zs, Kakuk G: Which parameters affect cytosolic free calcium in polymorphonuclear leukocytes of haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2001; 16:1409-1415.

**IF: 2,432**

6. **Kárpáti I**, Balla J, Szőke G, Bereczky Zs, Páll D, Ben T, Toma K, Katona E, Mohácsi A, Paragh Gy, Varga Zs, Kakuk Gy, Muszbek L: A hyperhomocysteinaemia gyakorisága, folsavpótlásban részesülő hemodializált betegekben. Orv Hetilap 2002; 143:1635-1640.

7. Paragh Gy, Asztalos L, Seres I, Balogh Z, Lócsey L, **Kárpáti I**, Mátyus J, Katona E, Harangi M, Kakuk Gy: Serum paraoxonase activity changes in uremic and kidney-transplanted patients. Nephron 1999; 83:126-131.

**IF: 1,696**

8. Paragh Gy, Balogh Z, Mátyus J, **Kárpáti I**, Ujhelyi L, Kakuk Gy, Leövey A: Lipid abnormalities in uremic patients on chronic haemodialysis. Acta Med Hung 1992/93; 49:207-217.

9. Paragh Gy, Seres I, Balogh Z, Katona E, Fülöp P, **Kárpáti I**, Mátyus J, Kakuk Gy: Serum paraoxonáz-aktivitás vizsgálata haemodialyzált, chronicus uraemiában szenvedő betegekben. Hypertonia és Nephrologia. 1999; 3(2):106-109.

10. Paragh Gy, Seres I, Balogh Z, Varga Zs, **Kárpáti I**, Mátyus J, Ujhelyi L, Kakuk Gy: The serum paraoxonase activity in patients with chronic renal failure and hyperlipidemia. Nephron 1998; 80:166-170.

**IF: 1,561**

11. Varga Zs, **Kárpáti I**, Mátyus J, Balla J, Paragh Gy, Seres I, Kakuk Gy: A plazmalipidek, zsírsavak potenciális szerepe a neutrofilek fokozott oxidációs robbanásában krónikus vesebetegek esetében. Magy Belorv Arch 1999; 52:249-253.

12. Varga Zs, **Kárpáti I**, Paragh Gy, Buris L, Kakuk Gy: Relative abundance of some free fatty acids in plasma of uremic patients: relationship between fatty acids, lipid parameters, and diseases. Nephron 1997; 77:417-421.

**IF: 1,405**

## Az értekezés témakörével kapcsolatos idézhető absztraktok

1. **Kárpáti I**, Balla J, Ujhelyi L, Ben T, Mátyus J, Varga Zs, Muszbek L, Kakuk Gy: Hyperhomocysteinaemia (HHC) in folic acid (FA) supplemented haemodialysis (HD) patients and polymorphism of methylen-tetrahydrofolatereductase (MTHFR) enzyme. XXXVIII. Congress of the European Dialysis and Transplant Association, European Renal Association, Vienna, Austria, 2001. june 24-27. (Nephrol Dial Transplant.2001; 16: A 111). **IF: 2,432**
  
2. **Kárpáti I**, Seres I, Mátyus J, Paragh Gy, Varga Zs, Kakuk Gy: Which parameters affect intracellular free calcium in PMNL-s of hemodialysis patients? XXXV. Congress of the European Dialysis and Transplant Association European Renal Association, Rimini, Italy, 1998. june 6-9. (Nephrol Dial Transplant.Vol 1998; 13: A 154). **IF: 1,754**
  
3. **Kárpáti I**, Varga Zs, Paragh Gy, Buris L, Kakuk Gy: Relative abundance of some fatty acids in plasma of hemodialysed patients, connection between fatty acids and lipid parameters. XXXIII. Congress of the European Dialysis and Transplant Association. European Renal Association, Amsterdam, 1996. june.18-21. (Nephrol. Dial. Transplant 1996; 11:A159). **IF:1,693**
  
4. Paragh Gy, Asztalos L, Seres I, Balogh Z, Lőcsey L, **Kárpáti I**, Mátyus J, Katona E, Harangi M, Kakuk Gy: Serum paraoxonase activity changes in uraemic and kidney-transplanted patients. 71. Congress of the European Atherosclerosis Society, Athén, 1999. május 26-29. (Atherosclerosis 1999; 144 (S1):117). **IF: 2,877**
  
5. Paragh Gy, Seres I, Balogh Z, Varga Zs, **Kárpáti I**, Mátyus J, Ujhelyi L, Kakuk Gy: The serum paraoxonase activity changes in patients with chronic renal failure and in patients with hyperlipidaemia. 11. International Symposium on Atherosclerosis, Paris, France 1997 october 8. (Atherosclerosis, 1997; 134 (1,2):216). **IF: 2,889**
  
6. Seres I, Paragh Gy, **Kárpáti I**, Varga Zs, Kakuk Gy: Relationship between granulocyte functions and lipid peroxidation in chronic renal failure. 11. International Symposium on Atherosclerosis, Paris, France 1997. october 8. (Atherosclerosis, 1997; 134 (1,2):217). **IF: 2,889**
  
7. Varga Zs, Dombovári J, Mátyus J, **Kárpáti I**, Seres I, Papp L, Kakuk Gy: Trace elements and markers of oxidative stress in hemodialysed patients (HD). XXXVIII. Congress of the European Dialysis and Transplant Association, European Renal Association, Vienna, Austria, 2001. june 24-27. (Nephrol Dial Transplant.2001; 16.: A 111). **IF: 2,432**
  
8. Varga Zs, **Kárpáti I**, Paragh Gy, Seres I, Ujhelyi L, Kakuk Gy: Relationship between relative abundance of fatty acids, lipidperoxidation and oxidative burst of neutrophils in patients with chronic renal failure. XXXIV. Congress of the European dialysis and Transplant Association European Renal Association, Geneva, Switzerland, 1997. sept 21-24. (Nephrol Dial. Transplant. 1997; 12: A 103.). **IF: 1,682**
  
9. Varga Zs, Mátyus J, **Kárpáti I**, Paragh Gy, Seres I, Kakuk Gy: Lipidperoxidation and antioxidant status in patients with chronic renal failure and high risk of atherosclerosis. 11. International Symposium on Atherosclerosis, Paris, France 1997. oct 8. (Atherosclerosis, 1997;134 (1,2):219). **IF: 2,889**

## Egyéb közlemények jegyzéke

1. Kakuk Gy, **Kárpáti I**, Mátyus J, Boján M, Leővey A.: A cefoperazone (Cefobid) alkalmazása veseelégtelenségben szenvedő betegek bakteriális infekcióinak a kezelésében. Magy Belorv Arch. 1987; 40:5-12.
2. Kakuk Gy, Kurta Gy, **Kárpáti I**, Mátyus J: Tensiomin (Captopril) alkalmazása hemodialízis programban kezelt hypertoniás betegekben. Gyógyszereink. 1988; 38: 268-272.
3. Kakuk Gy, Kurta Gy, **Kárpáti I**, Mátyus J: Estulic (guanfacine) alkalmazása idült veseelégtelenségben szenvedő konzervatív és hemodialízissel kezelt hypertoniás betegekben. Sand. Rev. 1989; 89:15-21.
4. Kakuk Gy, Kurta Gy, Mátyus J, **Kárpáti I**: Nitrendipin (Baypress 20) alkalmazása idült veseelégtelenségben szenvedő konzervatív és hemodialízissel kezelt hypertoniás betegekben. Gyógyszereink 1990; 40:106-112.
5. Kakuk Gy, Kurta Gy, Mátyus J, **Kárpáti I**: Baypress 20 (nitrendipin) alkalmazása idült veseelégtelenségben szenvedő konzervatív és hemodialízissel kezelt hypertoniás betegekben. Med. Univ. ter. mell. 1990;XXIII/4: 5-8.
6. Kakuk Gy, Kurta Gy, **Kárpáti I**, Mátyus J: Use of tensiomin (captopril) in the antihypertensive treatment of haemodialysis patients. Ther Hung. 1990; 38(2):71-76.
7. Kakuk Gy, **Kárpáti I**, Mátyus J, Ujhelyi L: Behandlung der renalen Anaemia mit humanem rekombinantem Erythropoietin. Symposium on Nephrology Debrecen 1989. Ed. Cilag Ag. 1990:7-12.
8. Kakuk Gy, Balla J, **Kárpáti I**, Mátyus J, Ujhelyi L, Varga Zs, Ben T, Seres I: A karbamilált hemoglobin vizsgálata a krónikus veseelégtelenség predialízis és dialízis stádiumában. Hypertonia és Nephrologia 1999; 3:41-44.
9. **Kárpáti I**, Kakuk Gy, Mátyus J, Kurta Gy, Gomba Sz.: A rhabdomyolysis és az akut veseelégtelenség. Az Orvostud. Akt. Probl. 1989; 62:127-146.
10. **Kárpáti I**, Kurta Gy, Mátyus J, Ujhelyi L, Kakuk Gy: A heveny veseelégtelenség megelőzése alkohol - és gyógyszerintoxicatio indukálta rhabdomyolysisben. Orv Hetil. 1990; 131:1147-1150.
11. **Kárpáti I**, Kakuk Gy, Mátyus J, Fóris G, Seres I, Kurta Gy: Beneficial effects of erythropoietin on the impaired neutrophil functions of hemodialysed patients. Symposium on Nephrology Debrecen 1989. Ed. Cilag Ag. 1990:13-18.
12. **Kárpáti I**, Lenkey Á, Mátyus J, Ujhelyi L, Balla J, Varga Zs, Paragh Gy, Kakuk Gy: A béta-2-microglobulin hemodialízissel történő eliminációja és a dializáló membrán biokompatibilitása. Magy Belorv Arch. 1999; 52:231-235.
13. Kovács T, Páll D, Abafalvi Zs, Karányi Zs, Wórum F, Mátyus J, **Kárpáti I**, Balla J, Ujhelyi L, Kakuk Gy: Akut toxikológiai eseteink klinikánk tízéves beteganyagában. Orv Hetil 2002; 143:71-76.
14. Kurta Gy, Kakuk Gy, **Kárpáti I**: Tensiomin (kaptopril) - kezeléssel szerzett tapasztalatok esszenciális hypertoniában. Gyógyszereink. 1989; 39:19-22.
15. Kurta Gy, Kakuk Gy, Juhász I, **Kárpáti I**: Baypress 20 ( nitrendipin ) - kezeléssel szerzett tapasztalatok esszenciális hypertoniában. Gyógyszereink. 1990; 40:2-10.
16. Kurta Gy, Kakuk Gy, Juhász A, **Kárpáti I**: Baypress-20 (nitrendipin) kezeléssel szerzett tapasztalatok esszenciális hypertoniában. Med.Univ. ter. mell. 1990; XXIII/4: 11-12
17. Mátyus J, **Kárpáti I**, Ujhelyi L, Kakuk Gy: Hemosiderosis - harmful complication of longterm dialysed patients receiving multiple transfusions. Symposium on Nephrology Debrecen 1989. Ed. Cilag Ag. 1990:19-21.

18. Mátyus J, **Kárpáti I**, Ádány R, Kakuk Gy: Cefalosporin antibiotikumok okozta vérzések uraemiás betegekben. Orv Hetil. 1987; 128:2141-2143.
19. Mátyus J, Darida S, Lőcsey L, **Kárpáti I**, Kakuk Gy, Leővey A: Többszörös vesecysták kialakulása és klinikai jelentősége végstádiumú veseelégtelenségben. Orv Hetil. 1988; 129:63-66.
20. Mátyus J, Kakuk Gy, **Kárpáti I**, Ujhelyi L: Renalis anaemia kezelése rekombináns human erythropoietinnel. Gyógyszereink.1993; 43:139-143.
21. Mátyus J, Ujhelyi L, **Kárpáti I**, Tóth Z, Kakuk Gy: Usefulness and risk of erythropoietin therapy in pregnancies of patients with chronic renal insufficiency. Nephrol Dial Transplant. 1996; 11:1670-1671.  
**IF: 1,693**
22. Mátyus J, Kovács J, Ujhelyi L, **Kárpáti I**, Dalmi L, Kakuk Gy: Interferon kezelés hepatitis C vírus fertőzéshez társult cryoglobulinaemiás membranoproliferatív glomerulonephritisben. Orv Hetil. 1996; 137:2527-2530.
23. Mátyus J, Ujhelyi L, **Kárpáti I**, Kakuk Gy: Increase in the incidence of analgesic nephropathy in Hungary. Nephrol Dial Transplant. 1997; 12: 1774-1775.  
**IF: 1,682**
24. Mátyus J, Kakuk Gy, Tóth Z, Ujhelyi L, **Kárpáti I**, Aranyosi J, Bacskó Gy, Szentkúti A: Erythropoietin alkalmazása terhességben: irodalmi áttekintés két eset kapcsán. Orv. Hetil. 1997; 138:1787-1790.
25. Mátyus J, **Kárpáti I**, Ujhelyi L, Balla J, Ben T, Karányi Zs, Kakuk Gy: A hemodialízis-program fejlődése és eredményei Debrecenben 1971-1996 között. Magy Belorv Arch. 1999; 52:237-242.
26. Mátyus J, Király T, **Kárpáti I**, Ujhelyi L, Balla J, Paragh Gy, Kakuk Gy: Fibrát okozta súlyos rhabdomyolysis idült veseelégtelen betegekben. Magy Belorv Arch. 2001; 54:31-34.
27. Paragh Gy, Balogh Z, Boda J, Kovács P, **Kárpáti I**, Szabó J, Leővey A: Treatment possibility of hypercholesterolaemia associated with hypertriglyceridaemia. Acta Biol Hung. 1997; 48:359-367.  
**IF: 0,239**
28. Paragh Gy, Seres I, Balogh Z, Lőcsey L, Asztalos L, Harangi M, **Kárpáti I**, Mátyus J, Kakuk Gy: A szérum paraoxonáz aktivitás változása vesetranszplantáció után. Hypertonia és Nephrologia 2000; 4(1):31-36.
29. Paragh Gy, Szabó J, Kovács É, Keresztes T, **Kárpáti I**, Balogh Z, Páll D, Fóris G: Altered signal pathway in angiotensin II-stimulated neutrophils of patients with hypercholesterolaemia. Cell Sign 2002; 14:787-792.  
**IF: 3,398**
30. Szabó Z, Kakuk Gy, Fülöp T, Mátyus J, Balla J, **Kárpáti I**, Juhász A, Kun Cs, Karányi Zs, Lőrincz I: Effects of haemodialysis on maximum P wave duration and P wave dispersion. Nephrol Dial Transplant. 2002; 17:1634-1638.  
**IF: 2,432**
31. Varga Zs, Paragh Gy, **Kárpáti I**, Seres I, Buris L, Kakuk Gy: Granulocyta funkciók és a lipidperoxidáció alakulása kezelésben nem részesült hyperlipoproteinaemias betegekben. Orv Hetil. 1997; 138. (Suppl.) II:2301-2304.

## Könyvrészletek

1. **Kárpáti I:** A rhabdomyolysis klinikuma és kezelése. Nephrologiai ismeretek 1998, Szerk.: Kakuk Gy, Kárpáti I. Ed. Nyomdaipari Szolgáltató KKT, Debrecen 1998:197-207.
2. **Kárpáti I:** Biocompatibilitás és dialysis. Nephrologiai ismeretek 1998, Szerk.: Kakuk Gy, Kárpáti I. Ed. Nyomdaipari Szolgáltató KKT, Debrecen 1998:267-276.
3. **Kárpáti I:** Metilalkohol-mérgezés. Nephrologia 1999. Szerk.: Kakuk Gy, Kárpáti I. Ed. Debrecen Airport Travel Kft. 1999:215-221.
4. **Kárpáti I:** Autosomalis domináns polycystás vesebetegség. Nephrologia 1999, Szerk.: Kakuk Gy, Kárpáti I. Ed. Debrecen Airport Travel Kft. 1999:263-272.
5. **Kárpáti I:** A cholesterinkristály-embolizáció klinikai spektruma. Nephrologia 2000. Szerk.: Kakuk Gy, Kárpáti I. Ed. Debrecen Airport Travel Kft. 2000:329-342.
6. **Kárpáti I:** Cholesterinkristály-embolizáció percután transluminális angioplastica után. Nephrologia 2000. Szerk.: Kakuk Gy, Kárpáti I. Ed. Debrecen Airport Travel Kft. 2000:349-355.
7. Kakuk Gy, **Kárpáti I:** Belgyógyászati vesebajok. In: Klinikai alapismeretek fogorvos- és gyógyszerészhallgatóknak Szerk: Boda Z, Bakó Gy. Medicina Könyvkiadó Rt. Budapest, 2001; 245-269
8. **Kárpáti I:** A veseerek occlusiv betegségei. In: Klinikai nephrologia. Szerk: Kakuk Gy. Medicina Könyvkiadó Rt. (VII. fejezet 1-19 o., megjelenése folyamatban).
9. **Kárpáti I:** Akut veseelégtelenség. In: Klinikai nephrologia. Szerk: Kakuk Gy. Medicina Könyvkiadó Rt. (XII. fejezet 1-47 o., megjelenése folyamatban).

## Módszertani ajánlások

1. Glomerulonephritisek vizsgálata és kezelése. Módszertani ajánlás. Szerk: Mátyus János Hypertonia és Nephrologia 2000; 4(4):171-186.
2. A dialíziskezelés útmutatója (MNT-ADU'98). Magyar Nephrologiai Társaság – Szakmai irányelvek. Hypertonia és Nephrologia 1998; S2 (4): 113-220.

## Könyvszerkesztés

1. Nephrologiai ismeretek 1998, Szerk.: Kakuk Gy., Kárpáti I. Ed. Nyomdaipari Szolgáltató KKT, Debrecen 1998: 267-276.
2. Nephrologia 1999. Szerk.: Kakuk Gy., Kárpáti I. Ed. Debrecen Airport Travel Kft. 1999: 215-221.
3. 2000. Szerk.: Kakuk Gy., Kárpáti I. Ed. Debrecen Airport Travel Kft. 2000: 69-81. (ISSN: 1586-152X)

## Impakt faktor

A tézisekhez felhasznált in extenso közlemények: 10,282

A tézisekhez felhasznált absztraktok: 21,537

**Összesített in extenso közlemények: 19,726**

**Az idézhető absztraktok összesített impakt faktora: 45,997**