

A NITROGÉN-MONOXID ÉS AZ ENDOTHELIN SZEREPE A SERDÜLŐKORI MAGASVÉRNYOMÁS-BETEGSÉGBEN – DEBRECEN HYPERTENSION STUDY

Páll Dénes dr.¹,
Katona Éva dr.,
Varga Zsuzsa dr.¹,
George Settakis dr.^{2,3},
Juhász Mária dr.¹,
Paragh György dr.¹,
Fülesdi Béla dr.²

Debreceni Egyetem OEC,
¹I. Belgyógyászati Klinika,
²Aneszteziológiai és Intenzív
Terápiás Tanszék,
³Neurológia Klinika,
Debrecen

A felnőttkorban manifesztálódó hipertónia kialakulásában az endothel-diszfunkció, a nitrogén-monoxid (NO_x) és az endothelin (ET-1) egyensúlyának megváltozása jelentős szerepet tölt be. Az irodalmat áttekintve nem találtunk adatot arra vonatkozóan, hogy a serdülőkori primer hipertónia kialakulásában és fenntartásában milyen szerepük van a fenti tényezőknek. Összesen 125 serdülőt vizsgáltunk, 67 hipertóniás és 58 egészséges személyt. A hipertóniás fiatalok NO_x-szintje alacsonyabb volt, mint a kontrollcsoport hasonló értéke ($27,7 \pm 13,7$ $\mu\text{mol/ml}$ vs. $35,8 \pm 7,0$ $\mu\text{mol/ml}$; $p < 0,05$), ugyanakkor a szérum endothelinszint magasabb volt, mint a normotóniásoké ($3,1 \pm 3,9$ fmol/ml vs. $1,1 \pm 1,1$ fmol/ml; $p < 0,01$). A plazma NO_x és ET-1-koncentrációi között szignifikáns negatív korrelációt észleltünk ($r = -0,29$; $p = 0,003$). A plazma NO_x-koncentrációja és a vérnyomásértékek között szignifikáns negatív korreláció áll fenn ($RR_{\text{sziszt.}}$: $r = -0,25$; $p = 0,004$), míg a plazma ET-1-koncentrációja és a vérnyomás között pozitív összefüggést ($RR_{\text{sziszt.}}$: $r = 0,32$; $p = 0,0007$) sikerült igazolni. Serdülőkori primer hipertóniában is alacsonyabb NO_x és magasabb ET-1-szint észlelhető, amelyek korrelációját a vérnyomásértékekkel bizonyítottuk. A serdülőkori hipertónia időben történő felismerése és annak, valamint a jelenlevő endothel-diszfunkció mielőbbi befolyásolása kiemelt jelentőségű.

Hazánkban a kardio- és cerebrovaszkuláris morbiditást és mortalitást jellemző adatok – szemben az Európai Unió országaiban megfigyelhető pozitív változásokkal – rendkívül kedvezőtlen képet mutatnak (1). Az utóbbi években ugyan megfigyelhető minimális javulás, de a halálesetek több mint 50%-a jelenleg is szív- és érrendszer eredetű, illetve a cerebrovaszkuláris betegségek incidenciáját tekintve világviszonylatban a második helyen állunk. A helyzetet súlyosbítja, hogy a megbetegedések manifesztációjára jellemző átlagéletkor mindkét nemből egyre fiatalabb

korcsoport felé tolódott el és a megbetegedések által okozott korai halálozás az utóbbi években egyértelműen nőtt (1).

A kórképek egy csoportjában – elsősorban a cerebrovaszkuláris betegségek vonatkozásában – az akut szakban nem rendelkezünk hatékony, oki kezelési móddal (2). E tényezők aláhúzzák a szív- és érrendszeri rizikófaktorok és megbetegedések megelőzésének jelentőségét. A hipertónia a kardio- és cerebrovaszkuláris betegségek egyik legfontosabb, független rizikófaktora (3). A vérnyomás és a mortalitás összefüggése kvantitatív: a maga-

sabb tenzió rosszabb prognózist jelent (4). Az egyén számára mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás emelkedése növeli a szív- és érrendszeri mortalitás veszélyét (5). A hipertónia megfelelő kezelésével a stroke kockázata 38-42%-kal, a miokardiális infarktusok száma 14-16%-kal csökkenthető (5). A magasvérnyomás-betegség gyakran már a serdülőkorban kialakul (6), és számos esetben már ebben az életkorban is igazolni lehet a célszervkárosodások jelenlétét (7, 8). A serdülőkori hipertónia prevalenciája nem túl magas – irodalmi adatok szerint kb. 1-2% (9, 10) – a korai felismerés és a megfelelő kezelés mégis nagy jelentőségű. Egyértelmű adatok bizonyítják, hogy a serdülőkori vérnyomásértékek prediktívek a felnőttkori magas vérnyomás vonatkozásában (11, 12). Évtizedek óta bizonyított, hogy a felnőttkorban manifesztálódó primer hipertónia kialakulásában az endothel-diszfunkció, a nitrogén-monoxid és az endothelin egyensúlyának megváltozása jelentős szerepet tölt be. Az irodalmat áttekintve nem találtunk adatot arra vonatkozóan, hogy a serdülőkori primer hipertónia kialakulásában és fenntartásában milyen szerepük van a fenti tényezőknek. Munkánk során az alábbi kérdésekre kerestünk választ:

- Hogyan változik a nitrogén-monoxid (NO_x) és az endothelin (ET-1) szint serdülőkori hipertóniában? Kimutatható-e korreláció a plazma NO_x és ET-1-szintjei között?
- Korrelál-e serdülőkorban a plazma NO_x és ET-1-koncentrációja a vérnyomás-értékekkel?
- Milyen tényezők játszanak szerepet a célszervkárosodások (arteria carotis intima-media vastagság, bal kamrai izomtömeg-index) kialakulásában és szerepet játszik-e a folyamatban a NO_x és az ET₁?

A VIZSGÁLT SZEMÉLYEK

Munkacsoportunk korábban Debrecen város valamennyi középiskolás fiataljára (26 középiskola, 10.359 tanulója) kiterjedő szűrővizsgálatot végzett a magasvérnyomás-betegség szempontjából. A Debrecen Hypertension Study célja, epidemiológiai adatok nyerésén túl, a hazai normális és kóros serdülőkori vérnyomásértékek megalkotása, és a serdülőkori hipertónia pont-prevalenciájának a meghatározása volt (13, 14).

HIPERTÓNIÁS CSOPORT

A 3×3 eseti vérnyomásmérés alapján hipertónia igazolódott, amennyiben az életkorra, nemre és testmagasságra bontott alcsoport 95 percentilis értékét meghaladta az átlagos szisztolés és/vagy diasztolés vérnyomás. A 216 magasvérnyomás-beteg fiatal közül kizártuk a szekunder hipertóniásokat. A további vizsgálatokon megjelenő 120 primer hipertóniás serdülőnél 24 órás ambuláns vérnyomás-monitorozással (ABPM) kívántuk megerősíteni a magasvérnyomás-betegség diagnózisát. Hetvenhárom esetben az ABPM is egyértelmű hipertóniát bizonyított, akik közül 67 esetben volt lehetőségünk a nitrogén-monoxid/endothelin-1 plazmakoncentrációjának a vizsgálatára.

KONTROLLCSOPORT

Az egy alkalommal elvégzett 3 vérnyomásmérés alapján biztosan normotóniásnak tartható fiatalok közül életkor és nem szerint illesztett, random módon kiválasztott 58 fiatal került a kontrollcsoportba.

MÓDSZEREK

VÉRNYOMÁSMÉRÉS

A méréseket a nemzetközileg elfogadott irányelvek szerint végeztük. Tíz perc nyugalmat követően, a jobb felkaron, ötperces időközökkel elvégzett 3 mérés szisztolés és diasztolés értékeinek átlagát vettük figyelembe. Vizsgálatunkhoz validált OMRON M4 digitális oszcillometriás manométert (OMRON Healthcare, Hamburg) használtunk. A mérés technikai körülményeit munkacsoportunk korábban publikálta (13, 15).

LABORATÓRIUMI VIZSGÁLATOK

A vérvételeket a reggeli órákban, éhgyomorra végeztük vacutainer technikával (Beckton & Dickinson). A rutin laboratóriumi paraméterek meghatározása (glükóz, koleszterin, triglicerid, HDL- és LDL-koleszterin) a klinikai kémiai gyakorlatban alkalmazott, validált automatakkal történt. A plazma endothelin-1 (ET-1) koncentráció meghatározására a Biomedica (Biomedica Group, Bécs, Austria) által előállított kit-et alkalmaztuk. A plazma nitrogén-monoxid ($\text{NO}_x = \text{NO}_2 + \text{NO}_3$) szintet a Green és munkatársai által javasolt mód-

szerrel (16), a munkacsoportunk laboratóriuma által korábban már ismertetett módosításokkal végeztük (17).

ULTRAHANGOS DIAGNOSZTIKAI MÓDSZEREK

Az intima-media vastagság (IMT) mérését az arteria carotis communisban, 7 MHz-es lineáris ultrahangszondával végeztük (Hewlett-Packard Sonos 2000, USA). Az intima-media vastagságot úgy definiáltuk, mint a lumen-intima határvonal és a media-adventitia határvonal közötti távolságot. Transthoracalis M-mód és bidimenzionális echokardiográfia történt (2,0-2,2 MHz-es transzducer), a bal kamra-tömeget a *Devereux* által javasolt módon (18) számítottuk. A bal kamrai tömeg indexet úgy származtattuk, hogy a bal kamra tömegét a testfelszínre korrigáltuk.

EEREDMÉNYEK

A VIZSGÁLT FIATALOK KLINIKAI ÉS LABORATÓRIUMI JELLEMZŐI

Összesen 125 serdülőt vizsgáltunk, 67 hipertóniás és 58 egészséges személyt. A fiatalok legfontosabb klinikai és laboratóriumi jellemzőit a 1. táblázatban foglaltuk össze. A hipertóniás és a normotóniás fiatalok átlagos életkora, illetve a két csoportban a nemek megoszlása között nem volt szignifikáns különbség. A magasvérnyomás-betegségben a testtömeg-index több mint 3 kg/m²-rel meghaladta a kontrollcsoportét, míg a vérnyomás 29/16 Hgmm-rel különbözött.

A rizikófaktorok elemzése során megállapítottuk, hogy a hipertóniások vércukorszintje magasabb ($p < 0,001$), bár mindkét csoport átlagos értéke a normális tartományon belül esett. Hasonló különbséget találtunk a lipid-paraméterek vizsgálata során is: az összkoleszterin és az LDL-koleszterin magasabb volt a serdülőkori magasvérnyomás-betegség jelenlétében (mindkét esetben $p < 0,01$). A HDL-koleszterin és a triglicerid vonatkozásában különbséget nem észleltünk.

A célszervkárosodások vizsgálata során korábbi munkánkban bizonyítottuk, hogy a serdülő hipertóniások bal kamrai izomtömeg-indexe (LVMI) meghaladta a normális vérnyomású fiataloknál észlelt értéket ($p < 0,001$). Hasonló eredményt észleltünk az arteria carotis communis felett mért intima-media vastagság vonatkozásában is: a hipertóniás fiatalok IMT-je szignifikánsan nagyobb volt, mint a kontrollcsoport hasonló értéke ($p < 0,001$).

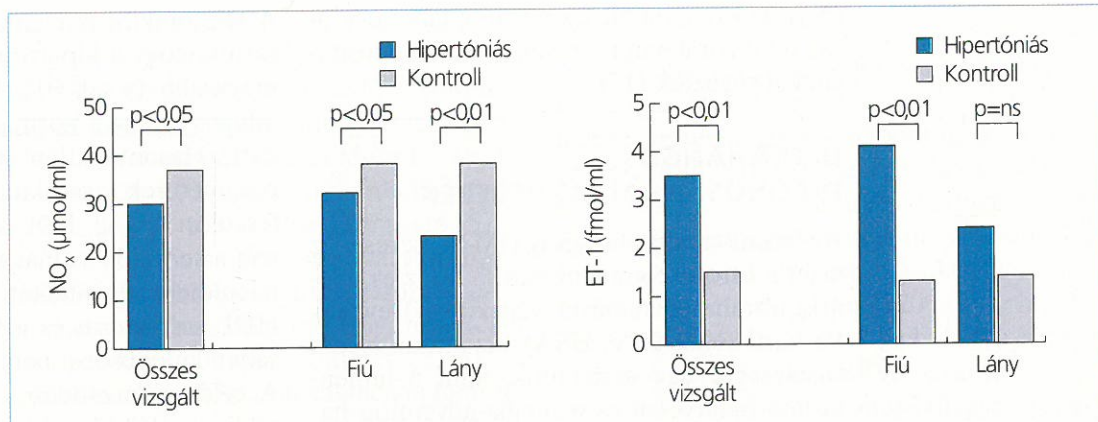
A HIPERTÓNIÁS FIATALOK NO_x ÉS ET-1-SZINTJE ÉS AZOK KORRELÁCIÓJA

A hipertóniás fiatalok NO_x-szintje alacsonyabb volt, mint a kontrollcsoport értéke ($27,7 \pm 13,7 \mu\text{mol/ml}$ vs. $35,8 \pm 7,0 \mu\text{mol/ml}$; $p < 0,05$). A különbség nemek szerint is észlelhető (fiúk: $p < 0,05$; lányok: $p < 0,01$) (1. ábra). A magasvérnyomás-betegségben szenvedő serdülők szérum endothelinszintje magasabb volt, mint a normotóniásoké ($3,1 \pm 3,9 \text{ fmol/ml}$ vs. $1,1 \pm 1,1 \text{ fmol/ml}$; $p < 0,01$). A fiúk alcsoportját külön elemelve hasonló különbséget észleltünk ($p < 0,01$), míg a lányok vo-

1. táblázat:
A vizsgált személyek legfontosabb klinikai és laboratóriumi jellemzői (Átlagértékek és standard deviációk)

	HIPERTÓNIÁS (N=67)	KONTROLL (N=58)	P-ÉRTÉK
Nem (lány/fiú)	28/39	29/29	ns
Életkor (év)	16,5±1,1	16,8±0,7	0,12
Testmagasság (cm)	174,5±8,9	170,7±7,6	0,01
Testtömeg (kg)	74,8±16,9	62,0±12,2	<0,001
Testtömeg-index (kg/m ²)	23,4±4,4	20,2±2,6	<0,001
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	143,8±10,7	115,1±10,1	<0,001
Diasztolés vérnyomás (Hgmm)	82,8±6,2	66,6±8,9	<0,001
Artériás középnyomás (Hgmm)	103,0±6,2	82,8±8,2	<0,001
Glükóz (mmol/l)	5,6±1,5	4,7±0,6	<0,001
Koleszterin (mmol/l)	4,3±0,9	3,9±0,6	0,01
Triglicerid (mmol/l)	1,1±0,7	0,9±0,7	0,22
HDL-koleszterin (mmol/l)	1,4±0,3	1,4±0,4	0,39
LDL-koleszterin (mmol/l)	2,4±0,7	2,1±0,5	0,01
Bal kamrai izomtömeg-index (g/m ²)	107,0±32,4	91,1±25,2	<0,001
Intima-media vastagság (cm)	0,054±0,01	0,048±0,01	<0,001

1. ábra:
A hipertóniás és normotóniás fiatalok nitrogén-monoxid és endothelin-1-szintje



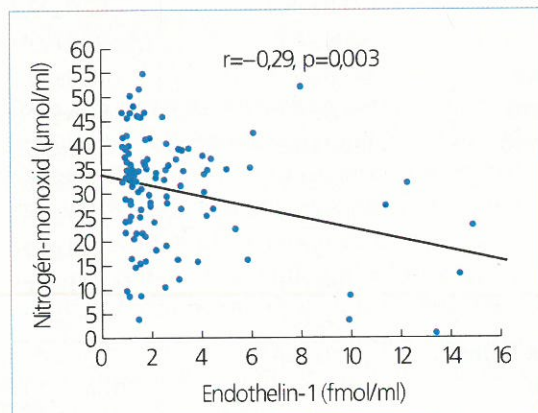
natkozásában nem észleltünk statisztikailag kimutatható eltérést.

A vizsgált populáció egészében (hipertóniás + normotóniás serdülők) a plazma NO_x és ET-1-koncentrációi között szignifikáns negatív korrelációt észleltünk. Amennyiben magasabb volt az adott fiatal plazma ET-1-koncentrációja, akkor alacsonyabb NO_x-szint társult hozzá ($r=-0,29$; $p=0,003$) (2. ábra).

A NO_x ÉS AZ ET-1, ILLETVE A VÉRNYOMÁS KORRELÁCIÓJA SERDÜLŐKORBAN

A szisztolés vérnyomásérték és a NO_x, valamint az ET-1 közötti korrelációkat a 3. ábra szemlélteti. A plazma NO_x-koncentrációja és a vérnyomásértékek között szignifikáns negatív korreláció áll fenn: vagyis minél alacsonyabb az NO_x-értéke, annál magasabb a vérnyomásérték. Ezzel szemben a plazma ET-1-koncentrációja és a vérnyomás között pozitív összefüggést sikerült igazolni, azaz az ET-1-koncentrációjának emelkedésekor a vérnyomásértékek növekedése volt megfigyelhető. A szisztolés vérnyomásérték mind a NO_x, mind az ET-1 esetén szorosabb korrelációt mutatott, mint a diasztolés tenzió.

2. ábra:
A plazma endothelin-1 és NO_x-koncentrációja közötti összefüggés



A CÉLSZERVKÁROSODÁSOK KIALAKULÁSÁBAN SZEREPET JÁTSZÓ TÉNYEZŐK VIZSGÁLATA

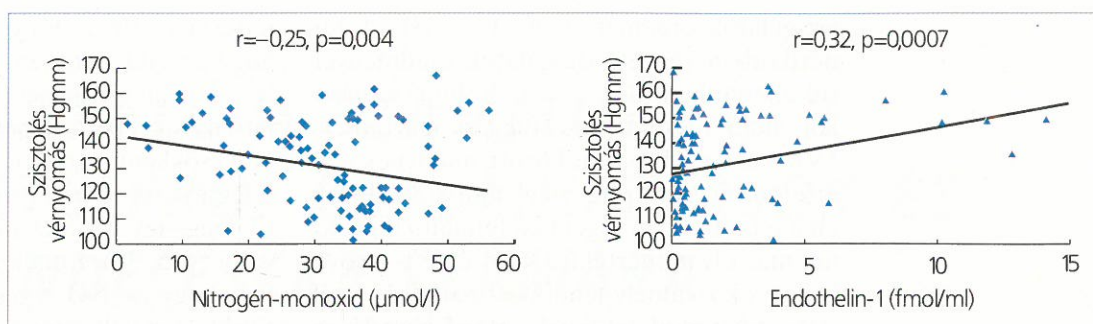
A hipertónia célszervkárosodásai közül kiemelkedő jelentőségű az arteria carotis intima-media vastagsága (IMT) és a bal kamrai izomtömeg-index (LVMI). Regressziós analízis segítségével elemeztük, hogy a serdülő fiatalok antropometriai jellemzői, vérnyomásértékei, anyagcsere-paraméterei milyen hatással vannak a célszervkárosodásokra (2. táblázat).

A 15–18 éves fiatalok aktuális életkora nem befolyásolta az IMT-t és a LVMI-t, ugyanakkor mind a testmagasság, mind a testtömeg szignifikáns szerepet játszott az IMT és a LVMI meghatározásában. A testtömeg az IMT ($r=0,24$, $p=0,006$), míg a testmagasság a LVMI ($r=0,30$, $p=0,005$) szempontjából bizonyult jelentősebb tényezőnek. Mindkét általunk vizsgált célszervkárosodásra jellemző paraméter a szisztolés vérnyomásértékkel mutatta a szorosabb korrelációt (IMT: $r=0,26$, $p=0,002$; LVMI: $r=0,39$, $p<0,001$). A szérum endothelinszint és az intima-media vastagsága között szignifikáns pozitív korreláció észlelhető. Ilyen kapcsolatot a LVMI esetén kimutatni nem sikerült. Ugyancsak nem észleltünk statisztikailag számottevő kapcsolatot az NO_x és a fent említett célszervkárosodásokra jellemző paraméterek között.

MEGBESZÉLÉS

A Yanagisawa és munkatársai által felfedezett endothelin (19), illetve a Furchgott és Zawadzki által felismert nitrogén-monoxid (NO) (20) kulcsszerepet játszik a primer hipertónia patogenezisében. Ismert, hogy az

3. ábra:
A serdülők nitrogén-monoxid és endothelin-1-szintje és a szisztolés vérnyomás közötti összefüggés



endothelin ET-1-izoformja felelős az emberi érrendszer szabályozásáért, amely hatást a vaszkuláris simaizomzatban a proteinszintézis fokozásán keresztül valósítja meg, és vég eredményben az érfal hipertrófiájához, illetve vazokonstrikcióhoz vezet (21). Az érfali tónus egyensúlyának biztosításában a másik legfontosabb tényező az NO, amelynek bazális szintje határozza meg mind a konduktancia, mind a rezisztencia erek alaptónusát (22). Az NO-szint az érfal feszülésével párhuzamosan emelkedik (23), illetve primer hipertóniában az endothelium-függő vazodilatáció is károsodik (24, 25). Hipertóniás betegek esetén számtalan irodalmi adat áll rendelkezésre a plazma NO_x és az ET-1 keringő vérszintjére vonatkozóan: a legtöbb vizsgálat az NO-szint csökkenését igazolta (26, 27). Újabb eredmények bizonyították, hogy a hipertónia kezdeti fázisában az NO-szintáz aktivitás emelkedik, majd egy későbbi szakaszban csökken az NO termelődése (28). A keringő ET-1-szint emelkedését nem minden vizsgálatban tudták igazolni és több esetben csak enyhe növekedést tapasztaltak (29). Saját vizsgálatunkban serdülőkori hipertónia esetén a plazma NO_x-szintjének csökkenése

mellett a keringő ET-1 mennyiségének emelkedését is megfigyeltük. A két faktornak az értónus szabályozásában kifejtett balanszírozó hatására utal az, hogy fordított összefüggést figyeltünk meg az NO_x és az ET-1-koncentrációi között, amely a felnőttkori hipertóniás betegeken végzett mérések eredményeivel teljes mértékben összecseng (25, 28, 29). Az NO/endothelin egyensúly felborulásának a hipertónia létrejöttében betöltött kulcsszerepét igazolja az az észlelésünk is, hogy az NO_x-plazmaszintje negatív, míg az ET-1-plazmaszintje pozitív korrelációt mutatott a vérnyomással, különösen a szisztolés értékkel.

A felnőttkorban észlelttől eltérően serdülőkori hipertónia esetén a lipidparaméterek nem játszanak igazán meghatározó szerepet a célszervkárosodások kialakulásában (30, 31). Vizsgálataink során azt tapasztaltuk, hogy serdülőkori a testtömeg és a szisztolés vérnyomás az általunk vizsgált célszervkárosodások két legfontosabb rizikófaktor. A két vazoaktív anyag közül az ET-1-ről igazolódott, hogy emelkedő plazmaszintje és az intima-media vastagság között szoros összefüggés van, amely megfelel a korábbi klinikai

2. táblázat:
Az intima-media vastagság (IMT), a bal kamrai izomtömeg-index (LVMI) és a klinikai jellemzők, valamint laboratóriumi paraméterek közötti összefüggés vizsgálata (A táblázatban a regressziós analízis r- és p-értékei láthatók)

PARAMÉTER	IMT	LVMI
Életkor (év)	r=0,06, p=0,46	r=0,11, p=0,1
Testmagasság (cm)	r=0,18, p=0,03	r=0,30, p=0,005
Testtömeg (kg)	r=0,24, p=0,006	r=0,17, p=0,04
BMI (kg/m ²)	r=0,18, p=0,04	r=0,15, p=0,19
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	r=0,26, p=0,002	r=0,39, p<0,001
Diasztolés vérnyomás (Hgmm)	r=0,12, p=0,16	r=0,15, p=0,09
Artériás középnyomás (Hgmm)	r=0,24, p=0,005	r=0,24, p=0,006
Glükóz (mmol/l)	r=0,04, p=0,65	r=0,03, p=0,73
Koleszterin (mmol/l)	r=0,04, p=0,62	r=0,1, p=0,23
Triglicerid (mmol/l)	r=0,11, p=0,18	r=0,09, p=0,27
HDL-koleszterin (mmol/l)	r=0,14, p=0,11	r=0,20, p=0,02
LDL-koleszterin (mmol/l)	r=0,03, p=0,70	r=0,06, p=0,48
Nitrogén-monoxid (µmol/ml)	r=0,11, p=0,20	r=0,05, p=0,55
Endothelin-1 (fmol/ml)	r=0,26, p=0,006	r=0,08, p=0,37

vizsgálatok eredményeinek (32, 33). A felnőttkorban végzett vizsgálatok eredményeivel ellentétben (34), a serdülő hipertóniásokon nem tudunk összefüggést igazolni az LVMI és az ET-1-szint között, amelynek egyértelmű magyarázatát nem tudjuk. Vélhetően a felnőttekben régebben fennálló hipertónia már olyan mértékű LVMI és ET-1-növekedést okoz, amely lehetővé teszi a két érték statisztikai módszerekkel történő korrelációját. A serdülő populációban az NO_x nem volt meghatározó tényezője sem az intima-media vastagságnak, sem a bal kamrai izomtömeg-

indexnek. Ez a tény azzal magyarázható, hogy az NO döntően az egészséges személyek bazális értónusának meghatározásában játszik szerepet. Hipertóniás betegeken az NO csökkent termelődése mellett az egyidejűleg fokozódó endothelin-aktivitás figyelhető meg, így az NO másodlagos szereplővé válhat (35, 36). Ennek megfelelően azt találtuk, hogy az NO_x egészséges személyekben fordítottan volt arányos az intima-media vastagsággal ($r = -0,42$; $p < 0,001$), míg ilyen összefüggés a hipertóniás serdülőkben nem volt megfigyelhető.

IRODALOM

- Vargáné Hajdú P, Adány R. Trends of early cardiovascular death in Hungary and in the European Union, 1970–1997. *Orv Hetil* 2000; 141: 601–7.
- Csiba L, Fülesdi B. Sürgősségi ellátás a neurológiában. B+V Kiadó, Budapest; 2000.
- Levy D, et al. Hypertension Detection, Treatment and Control. *JACC* 1999; 34: 1360–1362.
- Pickering G. Hypertension. Definitions, natural histories and consequences. *Am J Med* 1972; 52: 570–583.
- MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part I. *Lancet* 1990; 335: 765–774.
- Berenson GS, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 1998; 338: 1650–1656.
- Berenson GS, et al. Epidemiology of early primary hypertension and implication for prevention. *J Hum Hypertens* 1994; 8: 303–11.
- Kádár A, et al. World Health Organization and the World Heart Federation pathobiological determinants of atherosclerosis in youth study 1986–1996. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1999; 9: 220–7.
- Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children. *Pediatrics* 1987; 79: 1–25.
- The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572.
- Beckett LA, et al. Serial changes in blood pressure from adolescence into adulthood. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 1166–77.
- Brouhard BH. Hypertension in children and adolescents. *Cleve Clin J Med* 1995; 62: 21–28.
- Páll D, et al. Debrecen középiskolás fiataljainak vérnyomásértékei. *Hipertónia és Nephrologia* 2001; 5: 237–43.
- Páll D, et al. Blood pressure distribution in a Hungarian adolescent population: comparison with normal values in the USA. *J Hypertens* 2003; 21: 41–47.
- Páll D, et al. A 15–18 éves serdülők epidemiológiai adatai és a hipertónia prevalenciája Debrecenben. *Debrecen Hypertension Study*. *Orv Hetil* 2005; 16: 127–132.
- Green LC, et al. Analysis of nitrate, nitrite, and 15 N nitrate in biological fluids. *Anal Biochem* 1982; 126: 131–8.
- Galli F, et al. Lipid profile, and peroxidation in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 59 (S 78): 148–54.
- Devereux RB, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1996; 57: 450–8.
- Yanagisawa M, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411–5.
- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373–6.
- Alberts GF, et al. Constitutive endothelin-1 overexpression promotes smooth muscle cell proliferation via an external autocrine loop. *J Biol Chem* 1994; 269: 112–118.
- Rees DD, et al. Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 3375–8.
- Paniagua OA, et al. Role of endothelial nitric oxide in shear stress-induced vasodilation of human microvasculature. *Circulation* 2001; 103: 1752–8.
- Cardillo C, et al. Selective defect in nitric oxide synthesis may explain the impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension. *Circulation* 1998; 97: 851–6.
- Panza JA. Endothelial dysfunction in essential hypertension. *Clin Cardiol* 1997; 20 (11 S 2): II–26–33.
- Panza JA, et al. Effect of increased availability of endothelium-derived nitric oxide precursor on endothelium-dependent vascular relaxation in normal subjects and in patients with essential hypertension. *Circulation* 1993; 87: 1475–81.
- Zinchuk VV, et al. Blood oxygen transport and endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension. *Clin Physiol Funct Imaging* 2004; 24: 205–11.
- Kelm M. The L-arginine-nitric oxide pathway in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5: 80–6.
- Saito Y, et al. Increased plasma endothelin level in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 322: 205–10.
- van der Meer IM, et al. Risk factors for progression of atherosclerosis measured at multiple sites in the arterial tree. *Stroke* 2003; 34: 2374–2379.
- Magyar MT, et al. Serum cholesterol levels have a more important role than triglycerides in determining intima-media thickness of the common carotid artery in subjects younger than 55 years of age. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 1161–1169.
- Migdalís IN, et al. Progression of carotid atherosclerosis and the role of endothelin in diabetic patients. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 2000; 108: 27–37.
- Peppas-Patrikiou M, et al. Carotid atherosclerosis in adolescents and young adults with IDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 1004–7.
- Kozakova M, et al. Myocardial ultrasonic backscatter in hypertension. *Hypertension* 2003; 41: 230–6.
- Goddard J, Webb DJ. Plasma endothelin concentrations in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: S25–31.
- Hare JM. Nitroso-Redox Balance in the Cardiovascular System. *N Engl J Med* 2004; 351: 2112–4.