

**EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS**

**A SERDÜLŐKORI FEHÉRKÖPENY HYPERTONIA ÉS A  
CEREBRALIS CÉLSZERVKÁROSODÁSOK KAPCSOLATA**

**Dr. Lengyel Szabolcs**

**Témavezető: Dr. Páll Dénes, PhD**



**DEBRECENI EGYETEM  
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA**

**Debrecen, 2012**

# TARTALOMJEGYZÉK

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	4
2. BEVEZETÉS.....	5
3. IRODALMI ÁTTEKINTÉS .....	8
3.1 Serdülőkori hypertonia .....	8
3.2 Fehérköpeny hypertonia .....	9
3.3 Fehérköpeny hypertonia serdülőkorban.....	11
3.4 A nitrogén-monoxid klinikai jelentősége.....	13
3.5 A szérum homocisztein klinikai jelentősége .....	13
3.6 Carotis intima-media vastagság .....	16
3.7 Transzkraniális Doppler vizsgálat.....	17
4. CÉLKITŰZÉS.....	19
5. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK.....	20
5.1 A Debrecen Hypertension Study .....	20
5.2 A vizsgált populáció .....	21
5.3 A 24-órás vérnyomás-monitorozás .....	22
5.4 Laboratóriumi vizsgálatok.....	23
5.5 Az artéria carotis communis intima-media vastagság meghatározása.....	24
5.6 Transzkraniális ultrahang vizsgálat.....	24
5.7 A cerebrovaszkuláris reaktivitás számítása.....	25
5.8 Az eredmények statisztikai értékelése .....	25
6. EREDMÉNYEK .....	26
6.1. A hypertóniás fiatalok csoportosítása.....	26
6.2 A vizsgált személyek antropometriai jellemzői.....	28
6.3 Az eseti vérnyomás-, vércukor- és vérzsír-értékek .....	29
6.4 A nitrogén-monoxid szintek .....	30
6.5 A szérum homocisztein szintek .....	31
6.6 A carotis intima-media vastagság .....	32
6.7 Az intima-media vastagság és a homocisztein szint.....	33
6.8 A nyugalmi és a légzés-visszatartásos teszt eredményei.....	34
6.9 A cerebrovaszkuláris reaktivitás vizsgálata .....	35
7. MEGBESZÉLÉS.....	37
7.1 Az antropometriai adatok és rutin laborvizsgálatok.....	37

7.2 A 24 órás vérnyomás-monitorozás .....	38
7.3 A nitrogén-monoxid jelentősége .....	41
7.4 A szérum homocisztein jelentősége .....	42
7.5 Az artéria carotis intima-media vastagság jelentősége .....	43
7.6 A szérum homocisztein és a carotis intima-media vastagság összefüggése ...	44
7.7 Vérátáramlás az arteria cerebri mediában.....	45
7.8 A cerebrovaszkuláris reaktivitás .....	46
7.9 A serdülőkori fehérvérnyomás hipertónia jelentősége .....	48
7.10 Teendők serdülőkori fehérvérnyomás hipertóniában .....	49
8. ÖSSZEFOGLALÁS .....	52
9. IRODALOMJEGYZÉK.....	54
10. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE.....	77
11. TÁRGYSZAVAK.....	79
12. KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS .....	80
13. FÜGGELÉK .....	81

## 1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ABPM	24 órás vérnyomás-monitorozás
ACM	artéria cerebri media
ACMV	az artéria cerebri mediában észlelt vérátáramlási sebesség
BMI	testtömeg index
cGMP	ciklikus guanozin-monofoszfát
CVR	cerebrovaszkuláris reaktivitás
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
HDL	magas denzitású lipoprotein
IMT	intima-media vastagság
LDL	alacsony denzitású lipoprotein
mRNS	messenger ribonukleinsav
NO	nitrogén-monoxid
NOS	nitrogén-monoxid szintetáz
WHO	World Health Organization

## 2. BEVEZETÉS

Jól ismert, hogy a kardio- és cerebrovaszkuláris betegségek és az ezek háttérében álló arterio- és atherosclerosis világszerte vezető halálok. A WHO adatai szerint az össz-halálozás közel 30 %-át, évente több mint 17 millió ember halálát okozzák a szív és érrendszeri betegségek (1). Az előrejelzések szerint ez a szám fokozatosan emelkedik, 2030-ra meg fogja haladni a 23 milliót (2). Míg korábban a keringési rendszer betegségei elsősorban a fejlett országokban élőket érintették, 2010-re már a fejlődő országokban is vezető egészségügyi problémává váltak. Hazánkban is a halálesetek több mint 50 százaléka szív- és érrendszeri eredetű (3).

Tekintettel a kardio- és cerebrovaszkuláris betegségek és a háttérben álló atherosclerosis jelentőségére, a prevenció korunk egyik legfontosabb népegészségügyi feladata. A primer prevenció mellett döntő fontosságú a betegség minél korábbi diagnosztizálása, a megfelelő nem-gyógyszeres illetve gyógyszeres kezelés indítása. A magasvérnyomás-betegség az atherosclerosis egyik legfontosabb, független rizikófaktora (4).

A hypertonia - definíció szerint - az az emelkedett vérnyomás, mely hosszú ideig fennáll és növeli a következményes kardiovaszkuláris betegségek számát, ugyanakkor a kezeléséből származó előnyök meghaladják a kezelés elmaradásával járó veszélyeket és költségeket. Az átlagos vérnyomásérték a kor előrehaladtával növekszik, így a hypertonia az idősebb populációban gyakoribb. Míg felnőtteknél a normális és a kóros vérnyomásérték határa konstans, 18 év alattiak esetében ez az érték az életkorral változik. Serdülőkorban - a gyermekkorhoz hasonlóan - az érvényben lévő nemzetközi és hazai ajánlások epidemiológiai definíciót alkalmaznak a normális és a kórosan emelkedett vérnyomás meghatározásánál (5). Serdülőkori

hypertoniáról akkor beszélünk, ha a systolés és/vagy a diastolés vérnyomás meghaladja a korra, nemre és testmagasságra jellemző érték 95 percentilisét. A 90 és 95 percentilisek közötti vérnyomást, illetve a 120/80 Hgmm feletti értékeket – még abban az esetben is, ha ez nem haladja meg a 90 percentilis értéket – az európai ajánlás (ESH/ESC) magas-normális vérnyomásnak (5), az amerikai ajánlás prehypertoniának (6) tekinti. Mivel a vérnyomás egy folyamatosan változó paraméter, ezért három különböző időpontban, 10 perc nyugalmat követően, alkalmanként háromszor ismételt vérnyomásmérés átlaga alapján kerülhet sor a hypertonia diagnózisának a felállítására. Három évnél idősebb korban a nemzetközi ajánlások évenként a fizikális vizsgálat részeként szűrés jelleggel javasolják a vérnyomás ellenőrzését.

A hypertonia primer vagy korábbi nevén esszenciális, illetve szekunder formája ismert. Tízéves kor alatt a szekunder forma a gyakoribb, míg idősebb életkorban a primer formával találkozunk elsősorban (5, 7). Az utóbbi évtizedekben a primer hypertonia pathomechanizmusával kapcsolatos ismereteink jelentősen bővültek, így nem helyes az „ismeretlen eredetű” hypertonia megnevezés.

A prognózis és a teendők meghatározása céljából fontos feladat a valódi hypertonia mellett a fehérvörmény-hypertonia illetve a maszkírozott hypertonia diagnosztizálása is. Az előbbi esetben magas rendelői értékek mellett az otthoni vérnyomáseredmények és/vagy a 24 órás vérnyomás-monitorozás adatai normálisak, míg maszkírozott hypertonia esetén ellenkezőleg: normális rendelői eredményekhez konzekvensen emelkedett otthoni érték társul. Az utóbbi évtizedek tudományos eredményei és mértékadó ajánlásai egyértelműen hangsúlyozzák a fehérvörmény-hypertonia, mint önálló entitás jelentőségét.

A serdülőkorban észlelt emelkedett vérnyomás jelentőségét az ún. „tracking” mechanizmus szemlélteti. Azon fiatalok, akiknek ebben az életkorban kórosan emelkedett a vérnyomása, nagy valószínűséggel felnőttkorban is hypertóniások lesznek, így ezen egyének azonosítása, követése, gondozása kiemelt jelentőségű feladat.

### 3. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

#### 3.1 Serdülőkori hypertonia

Évtizedek óta ismert a magasvérnyomás-betegség és a különböző kardiovaszkuláris betegségek közötti összefüggés felnőttkorban (8), illetve egyre több adat bizonyítja a serdülőkori és a felnőttkori vérnyomás közötti szoros kapcsolatot: a serdülőkori hypertoniások nagy valószínűséggel felnőttkorban is magasvérnyomás-betegek lesznek (9). Ötven, 1970 és 2006 között készült tanulmány adatait összegző metaanalízis alapján serdülőkorban az 5 és 10 évvel később mért vérnyomáseredmények közötti korrelációs koefficiens systolés vérnyomásnál 0,42 illetve 0,38, diastolés tenzióánál 0,32 illetve 0,29 (10).

A különböző vizsgálatokban a serdülőkori hypertonia prevalenciája 0,4-17,3% közötti (11, 12). Ez a lényeges eltérés az ismert földrajzi- és etnikai különbségek mellett részben a nem egységes vizsgálati módszereknek, illetve diagnosztikai kritériumoknak köszönhető (13, 14). A jelenleg elfogadott nemzetközi ajánlásnak megfelelően végzett tanulmányok a prevalenciát 0,5-7 % közöttinek találták. Az amerikai ajánlás a serdülőkori hypertonia gyakoriságát világviszonylatban 1-3% közöttinek becsli (6). Hazánkban a több mint tízezer 15-18 éves bevonásával végzett Debrecen Hypertension Study alapján a hypertonia prevalenciája 2,53 % (15).

Az utóbbi két évtizedben végzett vizsgálatok a gyerekek és a serdülők átlagos vérnyomásértékének emelkedését regisztrálták. A korábbi tanulmányokban elsősorban a systolés érték bizonyult magasabbnak, a diastolés érték kisebb növekedésével, vagy akár csökkenésével együtt (16, 17). Az újabb vizsgálatok systolés és diastolés vérnyomás emelkedést is regisztráltak (18, 19). Din-Dzietham és munkatársai több nagy esetszámú amerikai vizsgálat eredményeit hasonlították



össze nem, kor és rassz szerinti standardizálást követően. Az 1988 és 1994 között mért vérnyomásértékekhez viszonyították az 1999 és 2002 közötti adatokat. A systolés vérnyomás átlagosan 1,3 Hgmm-rel, a diastolés érték 8,4 Hgmm-rel emelkedett, így a prehypertonia 2,3%-os, a hypertonia 1%-os növekedését észlelték a 8-17 éves korosztályban (18). Az emelkedő vérnyomásértékek hátterében elsősorban az egyre gyakoribb obezitás állt (20, 21, 22, 23).

A serdülőkori hypertonia jelentőségét növeli, hogy már ilyen fiatal korban is bizonyítható összefüggés a hypertonia és az atherosclerosis (24), a bal kamra hypertrophia (25, 26), illetve az artéria carotis intima-media vastagság (27) között. Egy másik vizsgálatban a 90 percentilis feletti systolés vérnyomásértékkel rendelkező 6-16 évesek között rosszabb kognitív funkciót észleltek a normális vérnyomásúakhoz képest (27). A követéses vizsgálatokban összefüggés mutatható ki a serdülőkori vérnyomásértékek és a kardiovaszkuláris mortalitás között (28). Bár kemény végpontú vizsgálat nem áll rendelkezésre, az intermedier végpontok vonatkozásában észlelt eltérések a probléma népegészségügyi jelentőségére hívják fel a figyelmet.

Fentiek alapján különösen fontos a fiatalkori szűrés és a serdülőkori hypertonia diagnózisának felállítása, valamint a megfelelő nem-gyógyszeres, illetve szükség esetén gyógyszeres kezelés bevezetése már ebben az életkorban is.

### **3.2 Fehérköpeny hypertonia**

Fehérköpeny hypertóniának nevezzük azt a jelenséget, amikor az egészségügyi dolgozók által rendelőben mért vérnyomás kórosan magas, míg otthoni környezetben - akár ismételt otthoni mérésekkel, akár 24 órás vérnyomás-monitorozással (ABPM) - normális értékek észlelhetők. A jelenség hátterében az

orvosi környezet által kiváltott - aktuális stresszhelyzet okozta - fokozott szimpatikus izgalom áll, melyet fehérvérsejt hatásnak hívnak (29, 30). Ez a hatás permanensen emelkedett vérnyomással rendelkezők esetén is észlelhető, melyet először még Riva-Rocci írt le, majd a későbbiekben más szerzők is megerősítettek (31).

A fehérvérsejt hipertónia gyakorisága a különböző vizsgálatok alapján - a vérnyomásmérés körülményeitől függően - lényegesen különböző: 20-45%-nak adódott. Az ajánlásnak megfelelően elvégzett vérnyomásmérések mellett a rendelői környezetben észlelt hipertóniások mintegy 20 %-a fehérvérsejt hipertóniás, mely arány felnőtteknél az életkorral növekszik (32).

Korábban a fehérvérsejt hipertóniát a magasvérnyomás-betegség diagnosztizálása során észlelt ál-pozitív jelenségnek tartották. Az utóbbi évtizedekben derült arra fény, hogy ez a jelenség a normotensióhoz képest emelkedett kockázattal járó állapot. Tízéves követés során a kezdetben fehérvérsejt hipertóniások 42,6%-a magasvérnyomás beteggé vált, míg normotensióások esetén ez mindössze 18,2% volt. A fehérvérsejt jelenség a hipertónia kialakulásának kockázatát - nemre és korra történt korrigálást követően - 2,5-szeresére növelte (33). Egy több mint 25.000 páciens adatait összegző metaanalízis - a normotóniásokhoz viszonyítva - a fehérvérsejt hipertóniások kardiovaszkuláris rizikóját illetően 1,17-szeres növekedést észlelt (34). A valódi hipertóniásokhoz hasonlóan fehérvérsejt hipertóniások körében is gyakoribb a túlsúly és az elhízás (35, 36). A különböző tanulmányok magasabb koleszterin-, triglicerid-, glükóz-, inzulin-, renin- és aldosteron szinteket, illetve nagyobb norepinephrine- és homocisztein szintet, valamint fokozott vizelet albuminürítést és alacsonyabb HDL szintet észleltek (35, 37, 4, 38, 39, 40, 41, 42, 43). Több vizsgálat összefüggést bizonyított a fehérvérsejt jelenség és a fokozott érfali merevség (artériás stiffness) között (44, 45, 46). A fehérvérsejt hipertónia

káros hatásának és az atherosclerosisral való összefüggésének vizsgálata során korreláció igazolódott a jelenség és az endothelium-dysfunkció, az abnormális angiogenesis és az oxidatív stressz között (47, 48).

A hypertonia által okozott célszerv-károsodások közül a vizsgálatok többségében pozitív összefüggést észleltek a fehérvörmény hypertonia és a bal kamrai izomtömeg, a bal kamra hyperthrophia (49, 50, 51, 52), valamint a carotis intima-media vastagság között (53, 54). Szintén pozitív korrelációt írtak le retinopathia esetén is (38, 55). Cukorbetegségben szenvedőknél a fehérvörmény jelenség jelentősen növelte a diabeteses nephropathia és retinopathia rizikóját (56). A fehérvörmény hypertoniásoknál coronarographia során súlyosabb eltéréseket észleltek, mint normotónia esetén (57).

Fehérvörmény hypertonia esetén - a normotóniás kontroll csoporthoz képest - eltérések észlelhetők, melyek általában kevésbé kifejezettek, mint az igazolt hypertonia esetén tapasztaltak. Fentiek alapján a jelenség átmenetet képez az egészséges és a hypertóniás populáció között.

### **3.3 Fehérvörmény hypertonia serdülőkorban**

A fehérvörmény hypertonia előfordulási gyakorisága serdülők körében a különböző vizsgálatok alapján - az eltérő kritériumok és módszerek miatt - igen eltérő: 1-41% közötti (5). A metodikából adódó torzításokat példázza az a tanulmány, amely az emelkedett rendelői vérnyomásértékű serdülők eredményeit a 24 órás vérnyomás-monitorozás adataival hasonlította össze. Két különböző ajánlás szerint vizsgálva a fehérvörmény hypertonia gyakoriságát szignifikáns különbséget észleltek: a prevalencia 31%-nak, illetve 59%-nak adódott (58). A gyakoriságbeli jelentős különbség oka az, hogy az egyik esetben az ambuláns vérnyomás-monitorozás

nappali értékeihez (31%), míg a másik esetben az eseti mérések referencia értékeihez (Task Force on High Blood Pressure in Children) történt a viszonyítás (59%) (58). A nemzetközi ajánlások egységesítése kiküszöböli a korábban észlelhető hibákat. A gyermek- és serdülőkori manifeszt hypertonia növekvő gyakorisága mellett növekszik - az össz-populáción belül - a magas-normális vérnyomásúak és a fehérköpeny hypertoniások gyakorisága is.

Számos vizsgálat már serdülőkorban is igazolta a kapcsolatot a fehérköpeny hypertonia - mely háttérében leginkább a kóros szimpatikus idegrendszeri reguláció áll - és az endothel dysfunkció illetve az érfali merevség (artériás stiffness) között (59, 60). Ez az állapot - már az élet első évtizedeiben is – bizonyítottan gyorsítja az atherosclerosis folyamatát. A fehérköpeny hypertoniás serdülők között több vizsgálatban pozitív korrelációt találtak a bal kamrai izomtömeggel (61, 62, 63), illetve a carotis intima-media vastagsággal (54, 64), melyek a magasvérnyomás-betegség következtében kialakuló szubklinikus célszerv-károsodások. Ugyanakkor a manifeszt hypertoniás serdülőkkel ellentétben fehérköpeny hypertoniásoknál nem igazolódott mikroalbuminuria (52, 65).

A serdülőkori fehérköpeny hypertoniások bal kamrai izomtömege - az egészségesekhez képest - megnövekedett, vagyis tendencia észlelhető a balkamra hypertrophia kialakulása irányába. Ugyanakkor a vizsgálatok többségében egyértelmű bal kamra hypertrophia még nem kimutatható (63, 64, 66).

A serdülőkori fehérköpeny hypertoniában észlelhető kóros vérnyomás-szabályozás pathomechanizmusa hasonlít a manifeszt hypertonia kapcsán észleltekhöz. Ezt a megállapítást támasztja alá az is, hogy a fehérköpeny hypertoniás gyerekeknek és serdülőknek nemcsak a rendelőben mért, hanem az

átlagos, 24 órás vérnyomás-monitorozás során észlelt vérnyomása is magasabb (67).

A serdülőkori fehérvérnyomás hipertóniások kardiovaszkuláris rizikója a manifeszt hipertóniásokénál alacsonyabb, de a normotóniásoknál egyértelműen magasabb, így a felnőttkorhoz hasonlóan szintén átmenetnek tekinthető az egészséges és a nyilvánvalóan kóros állapotok között.

### **3.4 A nitrogén-monoxid klinikai jelentősége**

Az endoteliumban folyamatosan termelődő nitrogén-monoxid (NO) az erek bazális tónusának fenntartásában játszik szerepet (68). A nitrogén-monoxidon kívül számos egyéb molekula befolyásolja a nyugalmi tónust, melyek közül kiemelkedő jelentőségű az erős vazokonstriktor potenciállal bíró endotelin (69). Egészséges személyeknél az endoteliális faktorok között egyensúly áll fenn. Az endotelium károsodása esetén, a vazodilatátor tényezők csökkennek, a vazokonstriktós faktorok kerülnek túlsúlyba (70). Az erek endotel-függő relaxációjának zavara a nagyerekben és a rezisztencia erek területén egyaránt kimutatható (71). A magasvérnyomás-betegségben szenvedőknél egyértelműen igazolták a rezisztencia erek tónusának fokozódását, ami a perifériás érellenállás növekedéséhez vezet (72).

### **3.5 A szérum homocisztein klinikai jelentősége**

A szérum homocisztein jelentőségére először 1962-ben derült fény, amikor Gerritsen és munkatársai mentálisan retardált gyerekek vizeletében mutatták ki. A betegséget, a homocisztinuriát 1964-ben Mudd és munkatársai írták le (73). Egy évvel később derült fény az extrém magas szérum homocisztein szinttel járó

betegség és a fokozott arteriosclerosis valamint a gyakoribb thromboemboliás események közötti kapcsolatra. 1969-ben McCully közölt pozitív összefüggést a magas - de nem extrém magas - homocisztein szint és az atherosclerosis között (74).

Az utóbbi évtizedekben számos vizsgálat foglalkozott a hyperhomociszteinaemia és az atherosclerosis kapcsolatával. Bizonyított a pozitív korreláció az emelkedett szérumban homocisztein szint és a szív- az agy- és a végtagi artériákban lévő erek károsodása között (75, 76). Smulders metaanalízise alapján a szérumban homocisztein szint 3  $\mu\text{mol/l}$ -es emelkedése 11%-kal emelte az ischaemiás szívbetegség és 19%-kal a stroke incidenciáját (77). Egy másik vizsgálatban a bizonyítottan coronariasclerosisban szenvedők esetén az alacsony (<9  $\mu\text{mol/l}$ ) szérumban homocisztein szintű csoporthoz képest a mortalitás kockázata 1,9-szeresére nő 9-14,9  $\mu\text{mol/l}$ -es érték között. A 15-19,9  $\mu\text{mol/l}$  szérumban homocisztein szint esetén ez a növekedés 2,8-szeres. Amennyiben az érték 20  $\mu\text{mol/l}$  feletti, akkor a halálozás valószínűsége 4,5-szer nagyobb (78). A MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) és az NHANES-3 (National Health and Nutrition Examination Survey 3) vizsgálatok elemzése során (n=6450 illetve n=6794) - a hagyományos rizikófaktorokkal történő korrekciót követően - a 15  $\mu\text{mol/l}$  alatti és a 15  $\mu\text{mol/l}$  feletti szérumban homocisztein szint esetén szignifikánsan eltérő kardiovaszkuláris rizikót észleltek. A magasabb homocisztein szint a kardiovaszkuláris betegségek jelenlétének 1,79-szeres illetve 2,72-szeres, a koronária események 2,22-szeres, a halálozás 2,61-szeres rizikónövekedését eredményezte (79). Ismert a hyperhomociszteinaemia, a hypertonia valamint az obezitás korrelációja is (80, 81). Patkányok és sertések homociszteinnel történő kezelése során a hypertonia kialakulásának gyakorisága megnőtt (82, 83). Fentiek alapján az emelkedett szérumban

homocisztein szint a kardiovaszkuláris betegségek független rizikófaktorának tekinthető (84).

Az egyértelmű korreláció mellett számos kérdés még tisztázatlan a pathomechanizmus vonatkozásában. A feltételezett folyamatok többtűek és összetettek: szerepet játszhat a simaizom sejtek növekedésének stimulációja, az endothel sejt növekedésének gátlása, az endothel relaxáció károsítása, a HDL szintézis csökkentése. Mindezek mellett irodalmi adatok bizonyítják, hogy a magas szérumszintű homocisztein mellett a thrombocyták aggregációja fokozódik, a glutathion peroxidáz funkció csökken, a lipoprotein-fibrin kötődés növekszik. Végül, de nem utolsósorban a szabad gyök képződés elősegítése, az LDL oxidáció fokozása, a mátrix metalloproteinázok aktiválása és a collagenolízis elősegítése is hozzájárul a folyamat kialakulásához (73, 74).

A magas szérumszintű homocisztein által okozott fokozott kardiovaszkuláris rizikót alapvetően két - egymással összefüggő, egymástól élesen el nem határolható - mechanizmussal magyarázzák. Egyrészt a szérumszintű homocisztein okozta vérnyomás-emelkedés, másrészt az érfalra kifejtett károsító hatás játszik szerepet, mely utóbbi két úton valósulhat meg. Az egyik mechanizmus az úgynevezett oxidatív stressz hipotézis, mely szerint az emelkedett szérumszintű homocisztein szint gátolja a nitrogén-monoxid (NO) szintézist, illetve csökkenti a NO elérhetőséget, így járulva hozzá a simaizomsejt proliferációhoz és az intima media hyperplasiához. A másik feltételezett útvonal az aszimmetrikus dimetilarginin - mely a NOS rendszer endogén inhibitora - szintjének növelése. Mindkét útvonalra jellemző, hogy a NO/endothelin egyensúly megbomlik, megváltozik a vasodilatáció/vasoconstriktió egyensúlya, fokozódik az erek remodellingje (85). Az atherosclerotikus szövetek homocisztein koncentrációja jelentősen meghaladja az egészséges erekben lévő mennyiséget

(86). In vitro 14 napos homocisztein expozíciót követően arteriosclerotikus léziók kialakulását észlelték (80).

A homocisztein metabolizmusa B6- és B12-vitamin valamint folsav-függő. Több vizsgálatban keresték - elsősorban - a folsav szív- és érrendszeri rizikóra kifejtett terápiás hatását. A szérumban homocisztein szint szignifikáns csökkentése ellenére nem sikerült mérsékelni a kardiovaszkuláris végpontok gyakoriságát (87, 88).

Összegezve: a magas szérumban homocisztein szint és az atherosclerosis közötti kapcsolat egyértelmű, a pontos pathomechanizmus még tisztázásra vár. Sajnos még nem áll rendelkezésünkre a kemény végpontokat is befolyásolni képes terápiás lehetőség (89).

### **3.6 Carotis intima-media vastagság**

Az atherosclerosis folyamatának előrehaladtával az érfalban számos, jelentős részben ismert, de továbbra is intenzíven kutatott folyamat zajlik. A subendothelium megvastagodik, melyet ultrahang vizsgálattal az intima-media vastagságának (IMT: intima media thickness) mérésével számszerűsíteni lehet. Az artéria carotis IMT növekedése a képalkotó technikával az egyik legkorábban kimutatható elváltozás, időben megelőzi az atherosclerotikus plakkok, illetve a stenosisok kialakulását, tehát – amennyiben izoláltan van jelen - szubklinikus célszerv-károsodásnak tekinthető (90, 91). A carotis IMT bizonyítottan korrelál a coronaria elváltozások meglétével, előrejelzi a halálos és nem-halálos cerebro- és kardiovaszkuláris események bekövetkeztét, mely összefüggés a hagyományos rizikófaktorokkal történő korrigálás után is szignifikáns (90, 91). Megnövekedett carotis IMT esetén - nemre és korra történt korrigálást követően - a szívinfarktus rizikója 1,4-3,2-szeres, a stroke rizikója 2,3-3,5-szeres, a teljes kardiovaszkuláris rizikónövekedés 2,3-szeres (92). Lorenz



metaanalízise több mint 37.000 beteg adatait elemezte: átlagosan 5,5 éves követés során a carotis intima-media 0,1 mm-es vastagság-növekedése a szívinfarktus kialakulásának gyakoriságát 10-15%-kal, a stroke valószínűségét 13-18%-kal növelte meg (93). Az atherosclerosisral összefüggő társbetegségek és célszerv-károsodások is bizonyítottan korrelálnak a carotis intima-media vastagsággal: ismert az összefüggés a vesefunkció-romlással (94), diabetes mellitus-szal (95), a koleszterin-, LDL- és triglicerid szintekkel is (96).

Összegezve megállapítható, hogy a carotis intima-media ultrahanggal történő vizsgálata egy validált, non-invazív, gyorsan kivitelezhető, jól reprodukálható, már a korai atherosclerosis is jelző, érzékeny vizsgálómódszer, mely alkalmas a kardiovaszkuláris rizikó emelkedésének kimutatására, így segítséget nyújthat a prognózis felméréséhez, a további terápia megtervezéséhez, és a betegek állapotának követéséhez.

### **3.7 Transzkraniális Doppler vizsgálat**

Az agyi ereket érintő betegségek kiemelkedő fontosságúak, ezért az agyi erek állapotára, valamint a vérátáramlás vizsgálatára használható eljárások különös jelentőséggel bírnak. A transzkraniális Doppler ultrahang vizsgálatot - a csontos koponya okozta technikai akadály miatt - először újszülötteknél (97), majd gyermekeknél (98) alkalmazták sikeresen. A felnőttek vizsgálatára alkalmas, halántéktájéki csontablakot kihasználó eljárást Aaslid és munkatársai írták le 1982-ben, mely lehetővé tette a basalis agyi artériák vizsgálatát (99). A módszer a vizsgálható érszakaszokon alkalmas az érszűkülettel, okklúzióval vagy vazospazmussal járó állapotok kimutatására, a kollaterális keringés és a revaszkularizáció megítélésére (100, 101).

A transzkraniális Doppler az erekben bekövetkező gyors változások kimutatására is alkalmas. Az egyik dinamikus vizsgálat az úgynevezett légzés-visszatartásos teszt, mikor is az emelkedő széndioxid szint miatt az ereken vazodilatáció megy végbe és megváltozik a vérátáramlás sebessége. Az agyi erek vazoreaktivitása részben mechano-, részben kemoreguláció következménye. Az előbbi a változó nyomásviszonyokhoz idomuló értágasság-változás, míg a másik endothel által irányított, NO dependens folyamat (102). A széndioxid által kiváltott agyi vazodilatáció kemoreguláció által jön létre. A hypercapnia vazodilatációval, míg a hypocapnia valamint a hyperoxia vazokonstriktióval jár. Bizonyított, hogy az agyi erek tágasságának - és így a vérátáramlás - szabályozásában döntő szerepe van a kemoregulációnak, azaz a széndioxid-nitrogénmonoxid tengelynek. Károsodott endothel esetén romlik a széndioxid által kiváltott, azaz a kemoreguláció során bekövetkező vazodilatáció (103, 104). A légzés-visszatartásos teszt alkalmas az endothel-dysfunkció és a korai, szubklinikus atherosclerotikus elváltozások kimutatására (105, 106).

## 4. CÉLKITÚZÉS

Mivel a fehérvköpeny hipertonia nemcsak felnőttkorban észlelhető, ezért munkánk során a serdülőkorban is észlelhető fehérvköpeny hipertonia részletesebb tanulmányozását tűztük ki célul. Fő célkitűzésünk a serdülőkori fehérvköpeny hipertonia jellemzőinek a vizsgálata és a fehérvköpeny hipertoniás serdülők adatainak összevetése a normotóniások és az ABPM-mel igazolt hipertóniások csoportjában kapott eredményekkel. A fenti három csoportban az alábbi paramétereket kívántuk vizsgálni, az eredményeket összehasonlítani:

- antropometriai jellemzők
- az eseti mérések és az ABPM során észlelt vérnyomásértékek
- laboratóriumi jellemzők (vércukor, vérzsírok, nitrogén monoxid, homocisztein)
- cerebrális célszerv-károsodások (carotis intima media vastagság, cerebrovaszkuláris reaktivitás)
- a homocisztein és az intima media vastagság összefüggése.

Munkánk során igyekeztünk választ keresni arra a kérdésre, hogy a serdülőkori fehérvköpeny hipertonia mennyire tekinthető ártalmatlan jelenségnek, vagy fennállása esetén mennyire észlelhetőek a manifeszt hipertoniára jellemző eltérések, elsősorban cerebrális szubklinikai célszerv-károsodások.

## 5. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

### 5.1 A Debrecen Hypertension Study

Munkacsoportunk korábban - Debrecen Hypertension Study elnevezés alatt - a 15-18 éves korosztályban populáció-alapú, reprezentatív vizsgálatot végzett, melynek során a serdülőkori normális és kóros vérnyomás percentilis értékek, a hypertonia prevalenciájának meghatározása és a hypertoniát befolyásoló tényezők vizsgálata mellett a hypertoniások kivizsgálása, az aetiológia tisztázása és a célszerv-károsodások felmérése történt.

Debrecen 26 középiskolájából összesen 10359 serdülő (5262 fiú és 5097 lány, átlagéletkor:  $16,6 \pm 1,0$  év) vett részt az epidemiológiai vizsgálatban. Ismételt vérnyomásmérés mellett testtömeg- és testmagasság meghatározás történt, valamint a fiatalok a vérnyomást befolyásoló tényezőkkel kapcsolatos adatlapot töltöttek ki.

A nemzetközi ajánlásnak megfelelően, standard körülmények között, validált automata, digitális vérnyomásmérővel történt a vérnyomásmérés (OMRON Healthcare GmbH, Hamburg, Germany) (107, 108). Tíz perc nyugalmat követően, ülő testhelyzetben, a jobb felkaron 5-5 perc különbséggel végeztünk méréseket. A három mérés számtani átlagát tekintettük az aktuális vérnyomásnak.

Az ajánlás javaslatával megegyezően a korra, nemre és testmagasságra bontott alcsoportokban meghatároztuk az egyes csoportokra jellemző systolés és diastolés vérnyomás normális és kóros percentilis értékeit. Amennyiben a fiatal systolés és/vagy diastolés vérnyomása meghaladta az adott alcsoport 90 percentilis értékét, akkor 2 további időpontban 3-3 újabb vérnyomásmérés történt.

A vizsgált populációból 1614 serdülőnél haladta meg a systolés és/vagy a diastolés vérnyomás a 90 percentilis értéket. Közülük 1461 fiatalnál volt

lehetőségünk a további 3-3 vérnyomásmérés elvégzésére. A 3x3 mérés alapján 216 fiatal átlagos vérnyomása haladta meg a korra, nemre és testmagasságra bontott alcsoport 95 percentilisét, vagyis náluk volt felállítható a serdülőkori hypertonia diagnózisa.

## **5.2 A vizsgált populáció**

Az ismételt eseti mérések alapján a serdülőkori hypertoniás 216 fő közül - a szülő, vagy a nagykorú fiatal írásbeli beleegyezését követően - 133 serdülő esetében volt lehetőség további vizsgálatok elvégzésére. Nyolc esetben secunder hypertoniára derült fény. Öt esetben az ABPM adatai technikailag nem voltak értékelhetőek.

Jelen vizsgálatunkban a 120 primer hypertoniás fiatal (63 fiú és 57 lány) további vizsgálatát végeztük, akiknél ABPM segítségével erősítettük meg a hypertonia diagnózisát. Amennyiben az ABPM normotóniát vagy határérték hypertoniát igazolt, akkor fehércöpeny hypertoniát véleményyeztünk.

Korábban a 10359 15-18 éves serdülőnél az egy alkalommal elvégzett 3 vérnyomásmérés alapján 8708 főnél sikerült biztonsággal kizárni a hipertónia lehetőségét, vagyis mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomásuk alacsonyabb volt mint az életkor, a nem és a testmagasság szerint bontott alcsoport 90 percentilis értéke. Közülük választottuk ki a normotóniás kontrollcsoportot életkor és nem szerinti illesztést követően random mintavétel segítségével. A 120 hipertóniással szemben (63 fiú, 57 lány) a kiválasztott mintából 59 normotóniás serdülő (29 lány és 30 fiú) valamint szülei járultak hozzá írásban a további vizsgálatok elvégzéséhez. Ez valódi önkéntességen alapult, hiszen klinikai szempontok nem támasztották alá a további vizsgálatok elvégzését. Etikai szempontokat is figyelembe véve a későbbiekben nem növeltük a normotóniás minta nagyságát.

### 5.3 A 24-órás vérnyomás-monitorozás

A 24-órás ambuláns vérnyomás-monitorozást a British Hypertension Society és az amerikai Association for the Advancement of Medical Instrumentation által is validált ABPM-04 (Meditech Ltd. Budapest, Hungary) eszközzel végeztük (109, 110). A készülékek felhelyezése reggel 8-9 óra között történt. A monitorozás megkezdése előtt az ABPM mérési eredményét validált manométerrel mért értékekkel hasonlítottuk össze. Az ajánlásoknak megfelelően 6-22 óra között 15 percenként, 22-6 óra között 30 percenként történt vérnyomásmérés. A nappali átlag kiszámításánál a 10 és 20 óra közötti, az éjszakainál az éjfél és 5 óra közötti mérések eredményeit vettük figyelembe. Meghatároztuk a nappali és az éjszakai systolés illetve diastolés vérnyomásátlagokat, melyeket a serdülőkori ambuláns vérnyomás-monitorozás nemzetközi referencia adatainak 95 percentiliséhez viszonyítottuk (111).

Fentiek segítségével tudtuk elkülöníteni a manifeszt és a fehérvöpi hypertoniás serdülőket. ABPM-mel akkor tekintettük igazoltnak az eseti mérések alapján véleményezett hypertoniát, ha a nappali és/vagy az éjszakai, illetve a systolés és/vagy a diastolés vérnyomás átlaga meghaladta az ajánlás adott személyre vonatkoztatott 95 percentilis +2 Hgmm értékét. Határérték hypertoniát akkor véleményeztünk, ha a fenti 4 átlagértékből (nappali és éjszakai, systolés és diastolés) legalább egy az adott alcsoport 95 percentilis értéke  $\pm 2$  Hgmm volt. Az ABPM alapján normotóniáról akkor beszéltünk, ha egyik vérnyomáátlag sem érte el a 95 percentilis érték -2Hgmm-t. Fehérvöpi hypertoniásnak (emelkedett eseti vérnyomás érték mellett normális ABPM eredmény) véleményeztük a serdülőt, ha az ABPM határérték hypertoniát, vagy normotóniát igazolt.

## 5.4 Laboratóriumi vizsgálatok

A vérvételek éhgyomri állapotban, a reggeli órákban történtek zárt vacutainer technikával. A rutin laboratóriumi paraméterek meghatározása (glükóz, össz-, LDL-, HDL-koleszterin és triglicerid) validált laboratóriumi automatákkal történt a Debreceni Egyetem OEC Klinikai Biokémiai és Molekuláris Pathológiai Intézetében standardizált és hitelesített módszerekkel. Mindezek mellett nitrogén-monoxid és szérum homocisztein szint meghatározást is végeztünk szintén standardizált és validált módszerekkel.

Az aktív nitrogén-monoxid (NO) mérését az irodalomban széles körben elfogadott plazma nitrogén-monoxid ( $\text{NO} = \text{NO}_2 + \text{NO}_3$ ) meghatározásával végeztük, melyet közvetlenül a vérvételt követően határoztunk meg Green módszerének módosításával (112), amit munkacsoportunk laboratóriuma korábban publikált (113). A fehérjét a plazmában előzetesen 100  $\mu\text{l}$  35 %-os szulfoszalicil-savval precipitáltuk, majd Eppendorf centrifugával centrifugálva (10 perc, 10000xg) 0,4 ml fehérjementes plazmát helyeztünk egy kadmium granulumokat tartalmazó kémcsőbe. Ebben a közegben az  $\text{NO}_3 - \text{NO}_2$  redukció megtörténik, majd ebből az oldatból 0,3 ml-t kevertünk össze 0,3 ml Griessa reagenssel (1 rész 0,1 %-os naftil-etilén-diamid és 1 rész 1 %-os szulfanilamid) és 20 percen át 60 C<sup>o</sup>-os vízfürdőben inkubáltuk. A minták abszorpcióját spektrofotométerrel (Hewlett Packard 8453, USA) 546 nm-en határoztuk meg. A plazma NO értékeket  $\mu\text{mol/l}$ -ben fejeztük ki.

A homocisztein szint meghatározása enzim-kolorimetriás assay-vel történt, ami az enzimatis reakció során felszabaduló hidrogénszulfid kromogén szubsztrátjának mérésén alapul.

## **5.5 Az artéria carotis communis intima-media vastagság meghatározása**

Az artéria carotis communis intima-media vastagságának mérése a Hewlett-Packard Sonos 2000 készülék 7,5 MHz-es transzducerével történt. A vizsgálat során a transzducert közvetlenül a sternocleidomastoideus izom mögé helyeztük. A bifurkáció megkeresése után az ettől 2 cm-re proximálisan lévő carotis communis szakasz vizsgálófejtől távolabbi falán mértük az intima-media vastagságot. A határvonalak kijelölését követően a készülék tized mm-es pontossággal határozta meg az IMT értékét. Mindkét carotis communisban 3-3 mérést végeztünk végdiastolében, mely alapján számoltuk ki a lumen-intima és a media-adventitia közötti távolságok átlagát. A vizsgálatot végző neurológus nem tudta, hogy a vizsgált alany melyik csoportba tartozik, vagyis igazolt hypertoniás, fehérvérny hypertoniás vagy normotóniás.

## **5.6 Transzkraniális ultrahang vizsgálat**

A transzkraniális Doppler vizsgálatot a Rimed Digilite Transcranial Doppler sonograph (Rimed Ltd, Israel) készülékkel, rögzített transzducerrel végeztük: a temporális csontablakon keresztül mindkét oldali arteria cerebri mediát (ACM) tanulmányoztuk. Az artériákon a systole és a diastole alatti, illetve az átlagos vérátáramlási sebességek mérése történt.

A légzés-visszatartásos teszt során a fent leírtak megfelelően nyugalomban, majd átlagos belégzés után 30 másodperces légzésvisszatartást követően ismételt mérést végeztünk, és az átlagos vérátáramlási sebességben bekövetkező változásokat vizsgáltuk.



## 5.7 A cerebrovaszkuláris reaktivitás számítása

A provokációs teszt, a légzés-visszatartásos vizsgálat során megváltozik az artéria cerebri media vérátáramlásának a sebessége. A változás mértékének a kifejezésére a cerebrovaszkuláris reaktivitás (CVR) fogalmát alkalmaztuk.

$$\text{CVR} = (\text{ACMV}_{\text{teszt}} - \text{ACMV}_{\text{nyugalmi}}) / \text{ACMV}_{\text{nyugalmi}} \times 100$$

Az  $\text{ACMV}_{\text{nyugalmi}}$ : az artéria cerebri mediában nyugalomban észlelt átlagos vérátáramlási sebesség.

Az  $\text{ACMV}_{\text{teszt}}$ : az artéria cerebri mediában légzés-visszatartásos teszt során észlelt átlagos vérátáramlási sebesség.

## 5.8 Az eredmények statisztikai értékelése

Az adatok elemzése során a Statistica for Windows (Statsoft, Tulsa, USA) programot használtuk. Minden paraméter esetében meghatároztuk a középértéket és a standard deviációt, majd normalitásvizsgálattal (Shapiro-Wilk teszt vizuális megtekintéssel kiegészítve) megállapítottuk, hogy a vizsgált paraméter normális eloszlást (Gauss) követ, vagy nem normális eloszlásról van szó. A normál eloszlást mutató paraméterek esetében t-próbát, míg a nem normál eloszlású paraméterek esetén Kruskal-Wallis-próbát alkalmaztunk. A nemek összehasonlítására  $\text{Chi}^2$  próbát alkalmaztunk. A homocisztein szint és a carotis intima-media vastagság közötti összefüggést Spearman-korrelációval vizsgáltuk. A transzkraniális Doppler vizsgálattal kapott eredmények esetében egytényezős ANOVA tesztet használtunk, Bonferroni korrekció mellett. A szignifikancia szintet minden esetben 5%-ban határoztuk meg.

## 6. EREDMÉNYEK

### 6.1. A hypertoniás fiatalok csoportosítása

A 120, eseti mérések alapján hypertoniás fiatalnál 24 órás vérnyomás-monitorozás segítségével különítettük el a manifeszt valamint a fehérköpeny hypertoniát. A fiatalok 61%-ánál (73 fő) az ambuláns vérnyomás-monitorozás megerősítette az eseti mérések eredményét, míg 39%-ban (47 fő) fehérköpeny hypertoniát igazoltunk.

A két csoport között az ABPM eredményei alapján szignifikáns különbséget észleltünk: a manifeszt hypertoniások systolés vérnyomása 5-6 Hgmm-rel meghaladta a fehérköpeny hypertoniásokét. A 24 órás vérnyomásátlag manifeszt hypertonia esetén  $130,8 \pm 9,5$  Hgmm, míg a fehérköpeny hypertoniás fiataloknál  $125,2 \pm 9,3$  Hgmm volt ( $p < 0,01$ ). Hasonló különbséget észleltünk a nappali ( $137,2 \pm 10,0$  Hgmm vs.  $131,3 \pm 9,1$  Hgmm;  $p < 0,001$ ) és az éjszakai vérnyomásátlagok ( $118,7 \pm 11,1$  Hgmm vs.  $112,3 \pm 9,8$  Hgmm;  $p < 0,01$ ) vonatkozásában is. Ugyanakkor a két csoport között a 24 órás diastolés vérnyomásátlag nem különbözött ( $70,2 \pm 6,4$  Hgmm vs.  $69,1 \pm 6,9$  Hgmm;  $p = 0,37$ ). Nem találtunk eltérést a manifeszt és fehérköpeny hypertoniások nappali illetve éjszakai diastolés vérnyomásátlagát külön elemezve sem ( $76,1 \pm 6,8$  Hgmm vs.  $74,4 \pm 7,4$  Hgmm;  $p = 0,22$ ; illetve  $58,8 \pm 7,1$  Hgmm vs.  $58,1 \pm 7,9$  Hgmm;  $p = 0,65$ ). Hasonló módon nem észleltünk eltérést a 24 órás ( $78,5 \pm 9,4$ /min vs.  $78,7 \pm 10,9$ /min;  $p = 0,94$ ), a nappali illetve az éjszakai pulzusszámok vonatkozásában (**1. táblázat**).

Az ABPM-mel igazolt serdülőkori hypertonia fiúknál volt gyakoribb (44 fiú, 29 lány), míg a fehérköpeny hypertonia lányoknál fordult elő több esetben (28 lány, 19 fiú).

	<b>Fehérvény hypertoniás (n=47)</b>	<b>Manifeszt hypertoniás (n=73)</b>	<b>p érték</b>
<b>24 óras átlag</b>			
Systolés vérnyomás (Hgmm)	125,2 ± 9,3	130,8 ± 9,5	< 0,01
Diastolés vérnyomás (Hgmm)	69,1 ± 6,9	70,2 ± 6,4	0,37
Szívfrekvencia (1/min)	78,7 ± 10,9	78,5 ± 9,4	0,94
<b>Nappali átlag</b>			
Systolés vérnyomás (Hgmm)	131,3 ± 9,1	137,2 ± 10,0	< 0,001
Diastolés vérnyomás (Hgmm)	74,4 ± 7,4	76,1 ± 6,8	0,22
Szívfrekvencia (1/min)	86,8 ± 13,2	86,6 ± 9,6	0,93
<b>Éjszakai átlag</b>			
Systolés vérnyomás (Hgmm)	112,3 ± 9,8	118,7 ± 11,1	< 0,001
Diastolés vérnyomás (Hgmm)	58,1 ± 7,9	58,8 ± 7,1	0,65
Szívfrekvencia (1/min)	62,7 ± 7,8	63,1 ± 10,4	0,83

**1. táblázat:** Az eseti mérések alapján hipertoniás fiataloknál a fehérvény és a manifeszt hipertonia elkülönítése ABPM segítségével.

## 6.2 A vizsgált személyek antropometriai jellemzői

A továbbiakban a 47 fehéreköpeny hypertóniás (19 fiú és 28 lány) és a 73 manifeszt hypertóniás serdülő (44 fiú, 29 lány) eredményeit egy 59 fős normotóniás kontroll csoporttal (30 fiú, 29 lány) hasonlítottuk össze. A három csoport átlagos életkora hasonló volt ( $15,8 \pm 0,6$  év vs.  $16,3 \pm 1,1$  év vs.  $16,5 \pm 1,0$  év;  $p=NS$ ).

A manifeszt hypertóniások magasabbak voltak és tömegesebbek voltak, mint a fehéreköpeny hypertóniások, illetve mint a normotóniások. A testtömeg index (BMI: body mass index) vonatkozásában is különbséget észleltünk a három csoport között. A BMI a legmagasabb igazolt hypertónia esetén volt ( $23,4 \pm 4,2$   $\text{kg/m}^2$ ), mely érték szignifikánsan meghaladta a fehéreköpeny hypertóniásokét ( $21,8 \pm 3,25$   $\text{kg/m}^2$ ,  $p=0,032$ ) és a kontrollcsoport BMI-jét ( $20,2 \pm 2,7$   $\text{kg/m}^2$ ;  $p<0,001$ ). Az utóbbi két csoport BMI-je közötti különbség is szignifikáns volt ( $p=0,009$ ). (2. táblázat)

				t-teszt		
	Normotónia	Fehéréköpeny hypertónia	Igazolt hypertónia	p1	p2	p3
	NT	WCH	HYP	NT vs WCH	NT vs HYP	WCH vs HYP
<b>n</b>	59	47	73			
<b>Fiú / lány arány</b>	30/29	19/28	44/29	<0,001	<0,001	<0,001
<b>Életkor (év)</b>	$15,8 \pm 0,6$	$16,3 \pm 1,1$	$16,5 \pm 1,0$	NS	NS	NS
<b>Magasság (cm)</b>	$169,0 \pm 9,2$	$170,5 \pm 9,9$	$174,2 \pm 8,3$	0,4219	0,0009	0,0291
<b>Testtömeg (kg)</b>	$58,3 \pm 11,5$	$64,1 \pm 13,8$	$71,6 \pm 15,5$	0,0201	<0,0001	0,0080
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	$20,2 \pm 2,7$	$21,8 \pm 3,5$	$23,4 \pm 4,2$	0,0091	<0,0001	0,0320

2. táblázat: A vizsgált fiatalok epidemiológiai jellemzői

### 6.3 Az eseti vérnyomás-, vércukor- és vérzsír-értékek

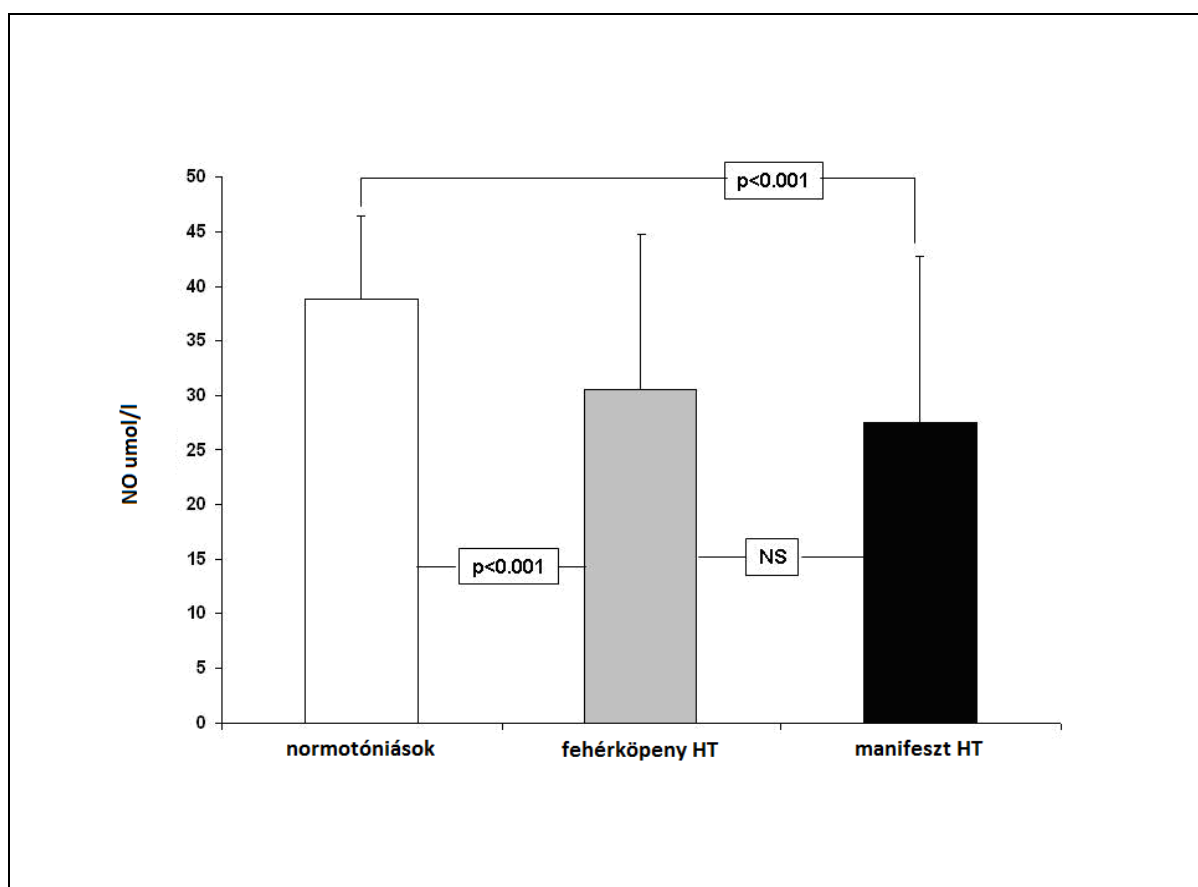
Az ismételt rendelői systolés és diastolés vérnyomások átlaga mindkét hypertoniás csoportban jelentősen meghaladta a kontrollcsoportét. A későbbiekben – az ABPM alapján - fehérvöpieny és igazolt hypertoniások vérnyomása között az ismételt eseti mérések során 6,5 Hgmm systolés vérnyomás különbséget észleltünk, mely különbség sziginifikáns volt (138,3±11,4 Hgmm vs. 144,8±11,1 Hgmm; p=0,002). A fehérvöpieny és az igazolt hypertoniások eseti diastolés vérnyomásátlaga megegyezett (82,5±11,0 Hgmm vs. 82,4±8,3 Hgmm; p=NS). A három vizsgált csoport éhomi vércukorszintje (5,3±0,7 mmol/l vs. 5,4±0,7 mmol/l vs. 5,6±1,5 mmol/l; p=NS) és lipid paraméterei között sem találtunk sziginifikáns különbséget. (3. táblázat)

	<b>Normotóniás</b>  <b>(n=59)</b>	<b>Fehérvöpieny</b> <b>hypertoniás</b>  <b>(n=47)</b>	<b>Igazolt</b> <b>hypertoniás</b>  <b>(n=73)</b>
<b>Eseti syst. RR átlag (Hgmm)</b>	114,9±10	138,3±11,4	144,8±11,1
<b>Eseti diast. RR átlag (Hgmm)</b>	66,8±8,9	82,5±11,0	82,4±8,3
<b>Éhomi vércukor (mmol/l)</b>	5,3±0,7	5,4±0,7	5,6±1,5
<b>Össz-koleszterin (mmol/l)</b>	4,2±0,7	4,3±0,7	4,2±0,8
<b>HDL-koleszterin (mmol/l)</b>	1,5±0,2	1,5±0,2	1,4±0,3
<b>LDL-koleszterin (mmol/l)</b>	2,3±0,5	2,4±0,6	2,4±0,7
<b>Triglicerid (mmol/l)</b>	0,86±0,44	0,93±0,45	1,08±0,65

**3. táblázat:** A fiatalok eseti vérnyomásértékeinek átlaga, vércukor- és vérzsír szintjei

## 6.4 A nitrogén-monoxid szintek

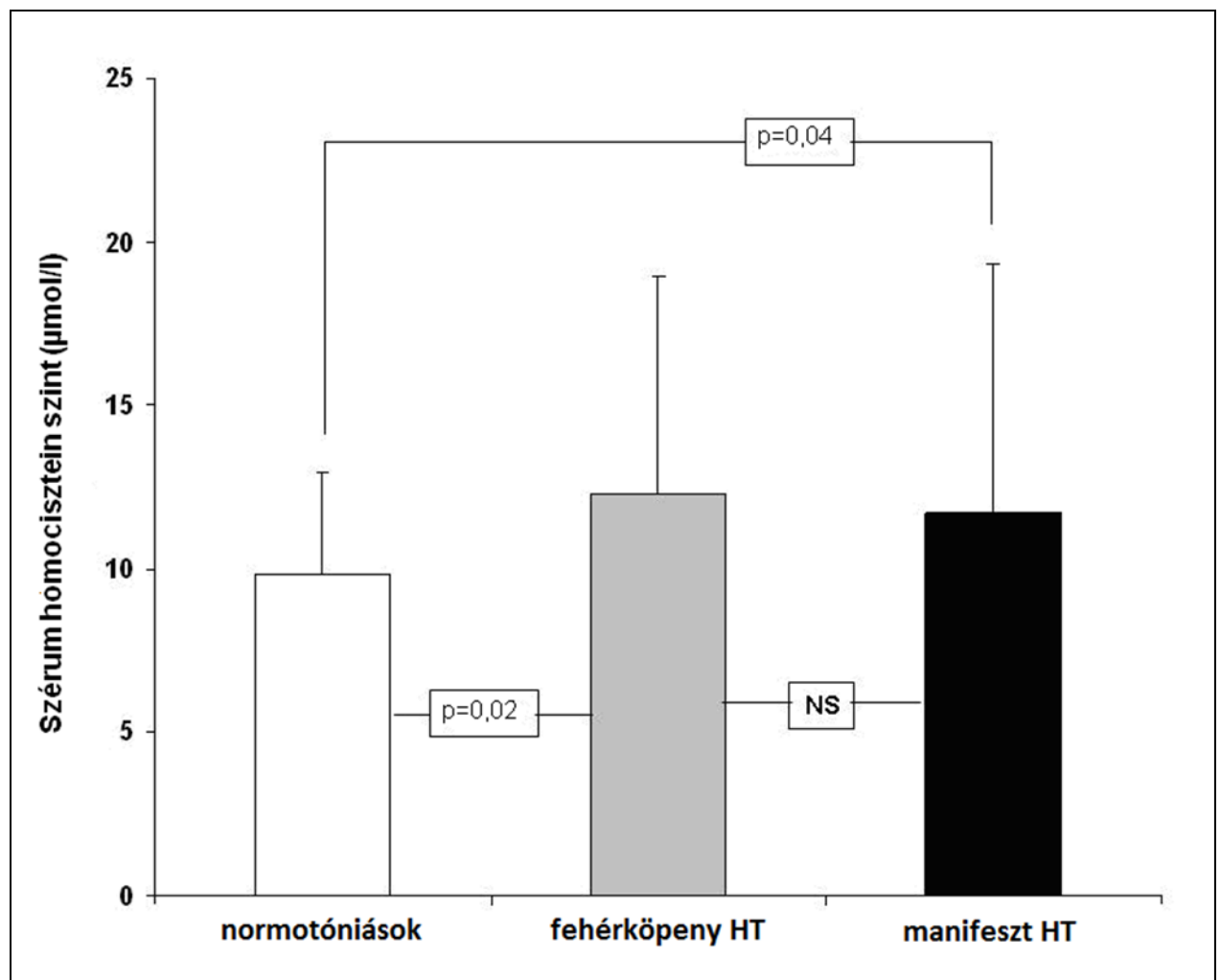
A normotóniás serdülők nitrogén-monoxid szintjéhez ( $38,8 \pm 7,6 \mu\text{mol/l}$ ) képest mind fehérköpeny hypertonia ( $30,6 \pm 11,0 \mu\text{mol/l}$ ), mind ABPM-mel igazolt hypertonia esetén ( $28,7 \pm 22,4 \mu\text{mol/l}$ ) szignifikánsan alacsonyabb értékeket észleltünk (mindkét esetben  $p < 0,001$ ). A manifeszt és fehérköpeny hypertóniások NO szintje között statisztikailag értékelhető különbség nem mutatkozott (**1. ábra**).



**1. ábra:** Normotóniás, fehérköpeny és manifeszt hypertóniás serdülők nitrogén-monoxid szintje

## 6.5 A szérum homocisztein szintek

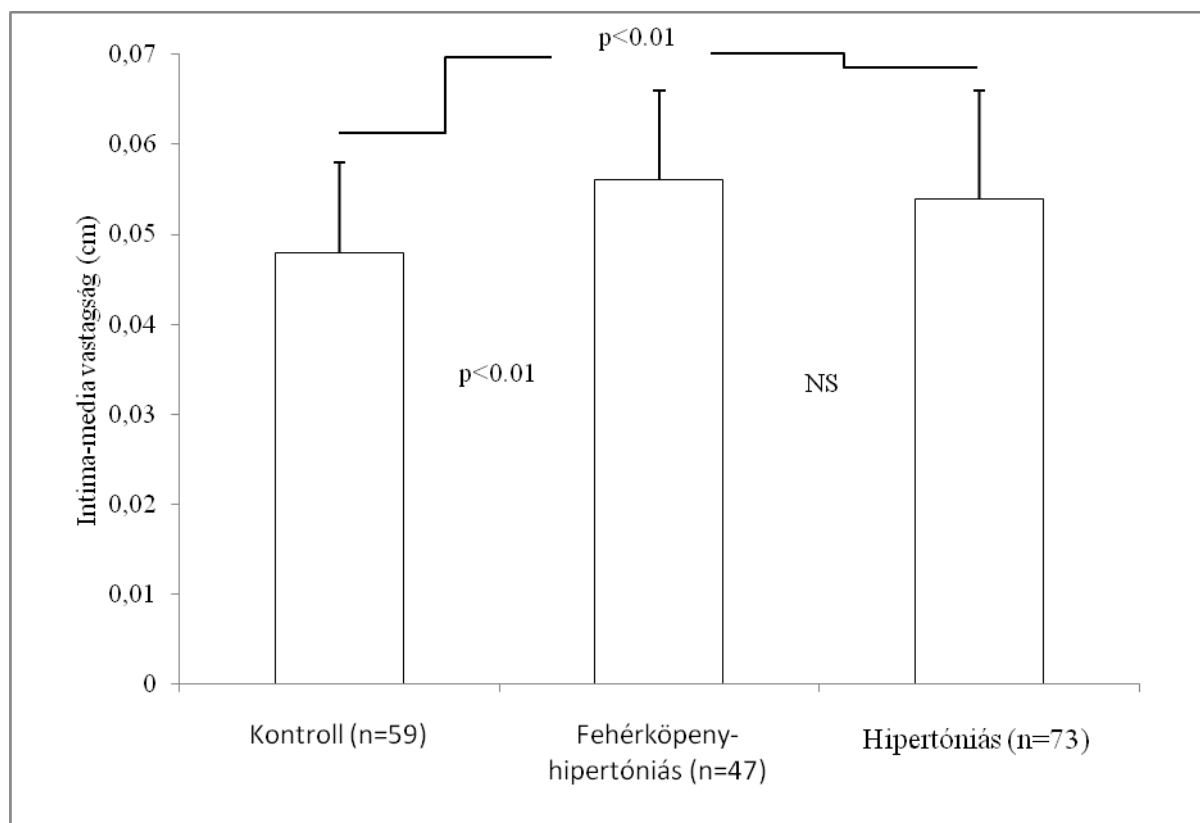
A normotóniás serdülő szérum homocisztein szintjéhez ( $9,8 \pm 3,1 \mu\text{mol/l}$ ) képest a mind fehérköpeny hypertonia ( $11,6 \pm 6,8 \mu\text{mol/l}$ ), mind manifeszt hypertonia ( $12,1 \pm 7,0 \mu\text{mol/l}$ ) esetén egyaránt magasabb értékeket észleltünk (normotóniás vs fehérköpeny hypertóniás:  $p=0,02$ ; normotóniás vs manifeszt hypertóniás:  $p=0,04$ ). Az utóbbi két csoport között nem találtunk számottevő eltérést a homocisztein szintek vonatkozásában (**2. ábra**).



**2. ábra:** Normotóniás, fehérköpeny és manifeszt hypertóniás serdülők homocisztein szintje

## 6.6 A carotis intima-media vastagság

Az artéria carotis intima-media vastagság mérése során a normális vérnyomású fiatalokhoz képest ( $0,048 \pm 0,008$  cm) nagyobb vastagságot észleltünk fehérköpeny hipertóniás fiatalok esetén ( $0,056 \pm 0,01$  cm), mely eltérés szignifikánsnak bizonyult ( $p < 0,01$ ). A manifeszt hipertóniások intima-media vastagsága is meghaladta a normotóniás kontroll csoportét ( $0,054 \pm 0,001$  cm vs.  $0,048 \pm 0,008$  cm;  $p < 0,01$ ). A fehérköpeny és a manifeszt hipertóniások között nem észleltünk szignifikáns különbséget ( $0,056 \pm 0,001$  cm vs.  $0,054 \pm 0,001$  cm). (3. ábra)

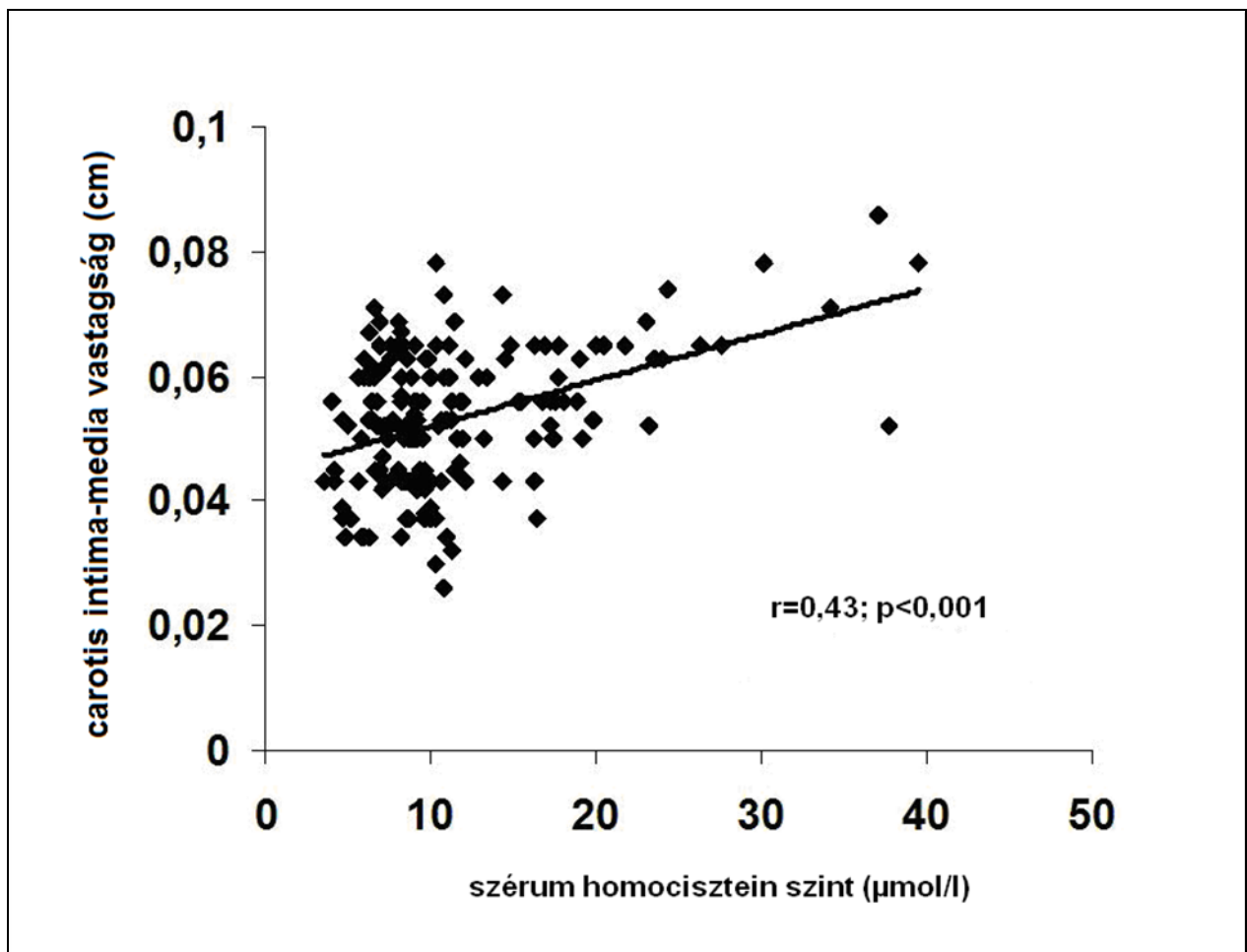


**3. ábra:** Normotóniás, fehérköpeny- és manifeszt hipertóniás serdülők intima-media vastagsága.



## 6.7 Az intima-media vastagság és a homocisztein szint

A normotóniás kontrollcsoporthoz képest, mind a fehéreköpeny hypertóniások, mind a manifeszt hypertóniások szérumban homocisztein szintje, illetve intima-media vastagsága szignifikánsan különbözött. A két hypertóniás csoportban a szérumban homocisztein szint és az artéria carotis intima-media vastagsága között szignifikáns pozitív korrelációt észleltünk ( $r=0,43$ ,  $p<0,01$ ), míg a normotóniásoknál csak laza, tendenciaszerű, nem szignifikáns összefüggést találtunk ( $r=0,2$ ;  $p=0,06$ ). A manifeszt és fehéreköpeny hypertóniások homocisztein szintje és carotis intima-media vastagsága közötti kapcsolatot mutatja a **4. ábra**.



**4. ábra.** A hypertóniás fiatalok szérumban homocisztein szintje és a carotis intima-media vastagsága közötti összefüggés.

A fehérvköpeny hipertóniások esetén a szérum homocisztein szint és az artéria carotis intima media vastagság közötti korrelációs koefficiens 0,56 ( $p=4,2 \times 10^{-5}$ ), míg manifeszt hipertónia esetén 0,36 ( $p=0,015$ ).

## 6.8 A nyugalmi és a légzés-visszatartásos teszt eredményei

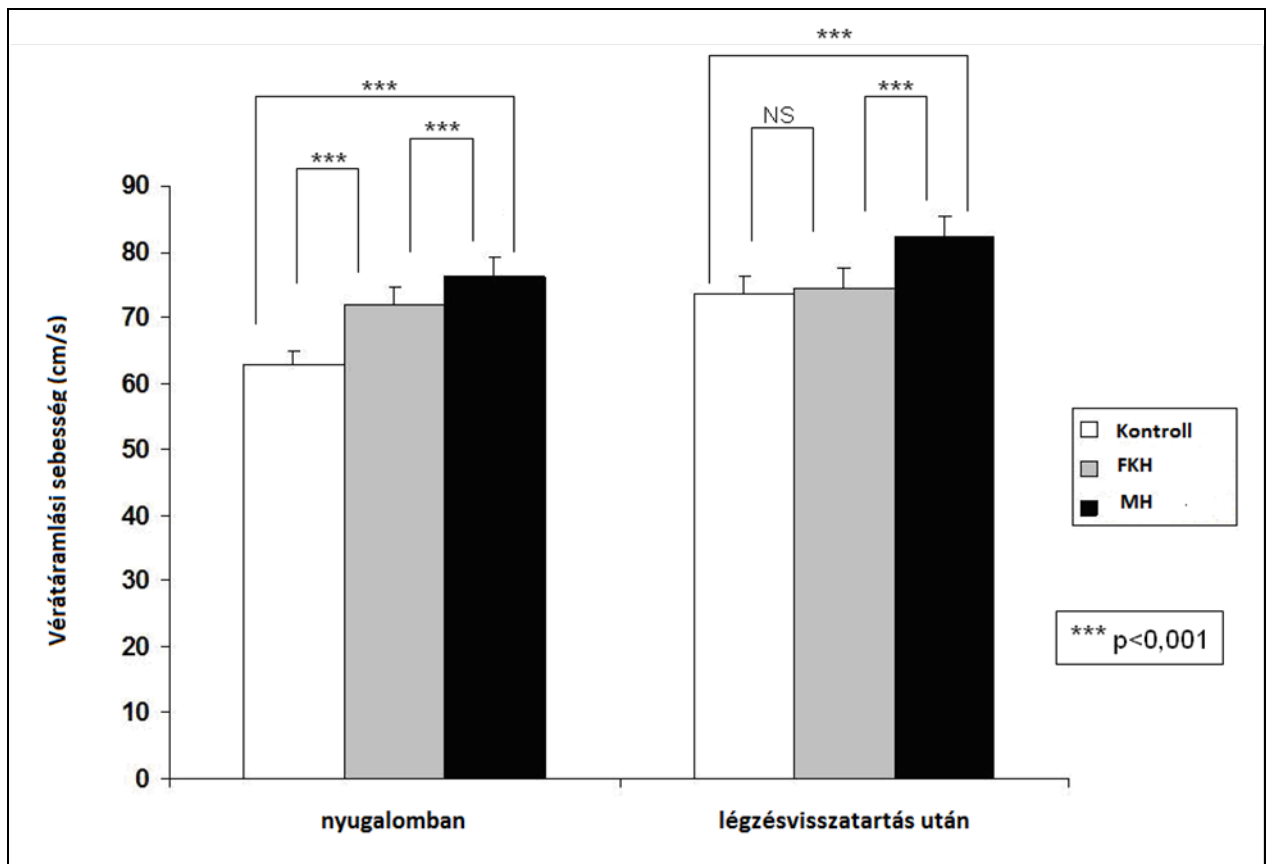
A transzkraniális Doppler vizsgálat segítségével meghatároztuk az artéria cerebri mediában észlelhető vérátáramlási sebességet. A normotóniás fiatalok nyugalmi vérátáramlási sebességéhez ( $64,4 \pm 4,8$  cm/s) képest a fehérvköpeny hypertoniások nyugalmi vérátáramlási sebessége szignifikánsan különbözött ( $70,2 \pm 5,3$  cm/s) ( $p < 0,001$ ). Manifeszt hypertonia esetén magasabb nyugalmi sebességet észleltünk ( $77,3 \pm 4,4$  cm/s; mindkét csoporthoz képest  $p < 0,001$ ) (4. táblázat, 5. ábra).

	Normotónia	Fehérvköpeny hipertónia	Igazolt hipertónia	p1	p2	p3
	NT	WCH	HYP	NT vs WCH	NT vs HYP	WCH vs HYP
n	59	47	73			
nyugalmi vérátáramlási sebesség (cm/s)	$64,4 \pm 4,8$	$70,2 \pm 5,3$	$77,3 \pm 4,4$	$<0,0001$	$<0,0001$	$<0,0001$
provokációs vérátáramlási sebesség (cm/s)	$72,3 \pm 6,6$	$73,9 \pm 6,9$	$84,6 \pm 5,4$	0,2270	$<0,0001$	$<0,0001$

**4. táblázat:** Az artéria cerebri media nyugalmi és a provokációs vérátáramlási sebességei

Harminc másodperc légzés-visszatartást követően valamennyi csoportban megnövekedett a vérátáramlás sebessége. Ezen provokációs tesztet követően is az ABPM-mel igazolt hypertoniások esetén detektáltuk a legnagyobb sebességet ( $84,6 \pm 5,4$  cm/s), mely szignifikánsan meghaladta mind a fehérvköpeny hypertoniás

(73,9±6,9 cm/s;  $p<0,001$ ), mind a kontroll csoportét (72,3±6,6 cm/s;  $p<0,001$ ). A fehéreköpeny hipertóniás és a normotóniás csoport provokációs tesztet követő artéria cerebri mediában mért vérátáramlási sebessége nem különbözött ( $p=0,22$ ) (5. ábra).

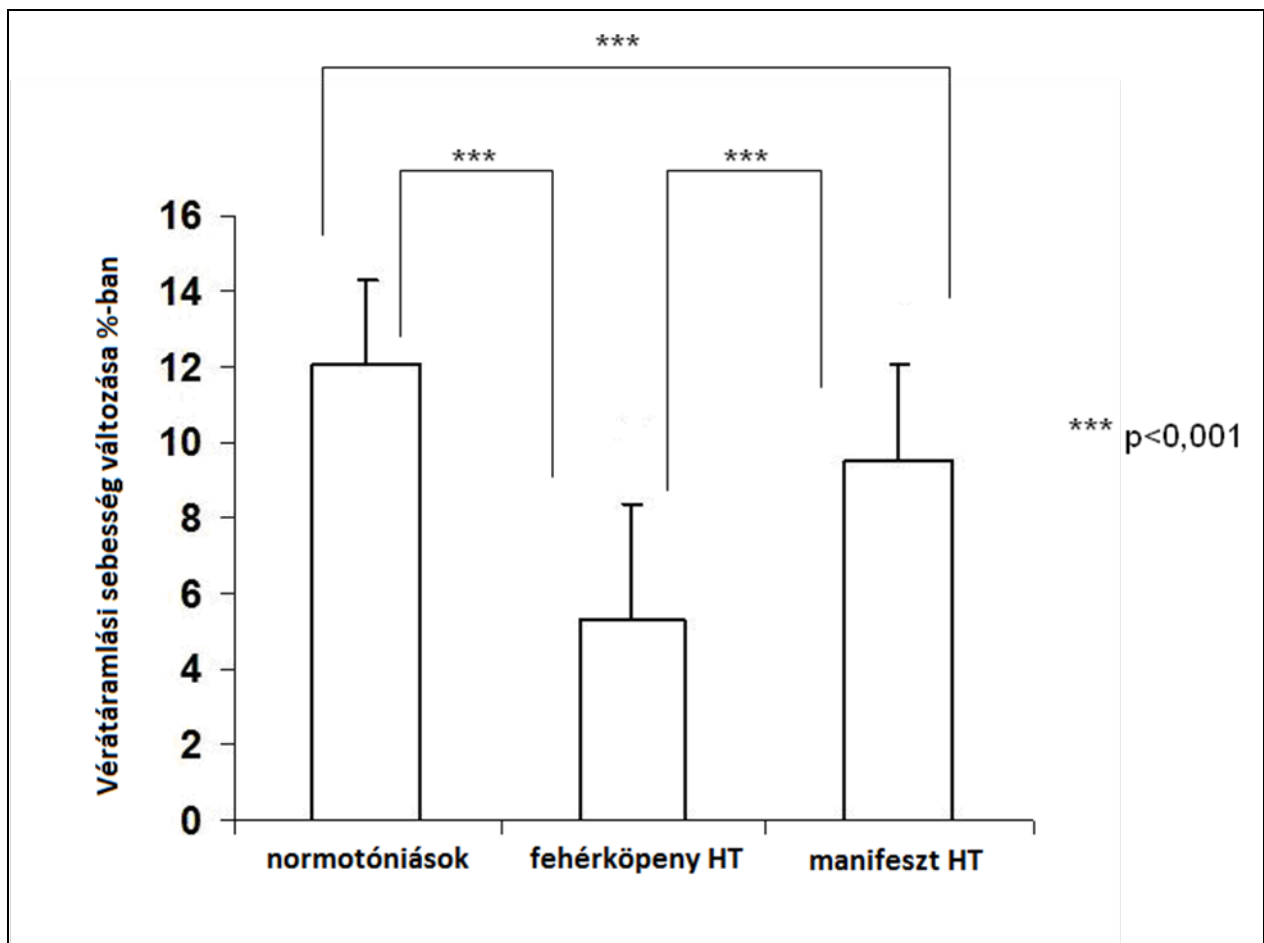


**5. ábra.** Az artéria cerebri mediában észlelt vérátáramlási sebességek normotónia, fehéreköpeny és manifeszt hypertonia esetén (\*\*\*)  $p<0,001$ ).

## 6.9 A cerebrovaszkuláris reaktivitás vizsgálata

Mint ahogy az 5. ábrán szemléltettük, légzés-visszatartást követően valamennyi vizsgálati csoportban megnőtt az artéria cerebri vérátáramlásának sebessége. A cerebrovaszkuláris reaktivitás a változás százalékos formában történő kifejezése, mely fontos paraméter az erek alkalmazkodó képessége szempontjából. Az

egészséges, normotóniás fiatalok CVR-a  $12,1 \pm 2,2\%$  volt. Mind fehérvköpeny, mind manifest hypertóniában beszűkült választ, csökkent cerebrovaszkuláris reaktivitást észleltünk ( $5,3 \pm 3,1\%$  illetve  $9,5 \pm 2,6\%$ ). Az egészséges kontrolhoz képest a különbség mindkét esetben szignifikáns ( $p < 0,001$ ). Meglepő módon a legkisebb cerebrovaszkuláris reaktivitást fehérvköpeny hypertonia esetén észleltünk, mely érték alacsonyabb volt, mint a manifest hypertóniásoké ( $p < 0,001$ ) (6. ábra).



**6. ábra.** A cerebrovaszkuláris reaktivitás normotóniásoknál, fehérvköpeny és manifest hypertóniásoknál. (\*\*\*)  $p < 0,001$ ).

## **7. MEGBESZÉLÉS**

Munkánk során normotóniás, fehérvöpieny és manifeszt hipertóniás serdülöket vizsgáltunk. A különböző vizsgálati csoportokban az antropometriai adatok, a vércukor és vérzsír értékek mellett tanulmányoztuk a szérum nitrogén-monoxid és homocisztein szintet, az artéria carotis intima-media vastagságát, illetve transzkraniális Doppler segítségével meghatároztuk az artéria cerebri media nyugalmi vérátáramlását, valamint légzésvisszatartás mellett vizsgáltuk a cerebrovaszkuláris reaktivitást. Vizsgálataink során elsősorban arra kerestünk választ, hogy a 15-18 éves korosztályban a normotóniásokhoz képest a fehérvöpieny és a manifeszt hipertóniás csoportokban sikerül-e laboratóriumi vizsgálatokkal vagy non-invazív módszerekkel eltérést kimutatni a rizikófaktorok, a társbetegségek és a célszerv-károsodások vonatkozásában. Vizsgálatainkat az indokolta, hogy a serdülökori fehérvöpieny hipertóniáról kiderült, hogy a kardiovaszkuláris rizikó tekintetében átmenetet képez a normotónia és a manifeszt hipertónia között.

### **7.1 Az antropometriai adatok és rutin laborvizsgálatok**

A normotóniás csoporthoz képest mind a fehérvöpieny, mind a manifeszt hipertóniások antropometriai adatai különbözőek voltak: nemcsak a testmagasságban és a testtömegben, hanem a testtömeg index-ben is egyértelmű szignifikáns különbség igazolódott: a fehérvöpieny hipertóniás csoport BMI-e meghaladta a kontroll csoportét. A legmagasabb értéket manifeszt hipertónia esetén észleltük. Eredményeink összhangban állnak a nemzetközi adatokkal, melyek az utóbbi évtizedben egyértelművé tették, hogy az egyre gyakoribb gyermek- és

serdülőkori hypertonia háttérében a növekvő gyakoriságú elhízás kóroki szerepe kiemelkedő jelentőségű. Bizonyított a fehéreköpeny hypertonia és az elhízás közötti kapcsolat is (114).

Munkacsoportunk korábban több mint 10.000 serdülő adatainak elemzése révén erősítette meg a vérnyomás és a BMI közötti korrelációt, mely különösen a systolés érték vonatkozásában bizonyult szorosnak. Többszörös regressziós modell segítségével igazoltuk, hogy a vérnyomást meghatározó tényezők közül a BMI relatív súlya systolés érték esetén - a férfi nem után - a második legjelentősebb, míg a diastolés vérnyomás szempontjából a legnagyobb (115).

Felnőtteknél jól ismert a kóros szénhidrát anyagcsere, illetve a dyslipidaemia és az emelkedett vérnyomás közötti kapcsolat. Serdülőkön végzett vizsgálatunkban a vérnyomásértékek alapján kialakított alcsoportokban az éhomi vércukor szint és a zsíryanycsere paraméterei nem különböztek egymástól.

## **7.2 A 24 órás vérnyomás-monitorozás**

Az ismételt eseti vérnyomásmérések alapján serdülőkori hypertoniásnak véleményezett fiataloknál 24-órás ambuláns vérnyomás-monitorozást végeztünk a diagnózis megerősítése, illetve annak pontosítása céljából. Annak ellenére, hogy - a nemzetközi ajánlásnak megfelelően (5) - három különböző alkalommal elvégzett 3-3 mérés átlaga alapján állítottuk fel a serdülőkori hypertonia diagnózisát, az ABPM meglepő eredményt szolgáltatott: a fiatalok mindössze 61%-ánál sikerült egyértelműen megerősíteni a hypertonia diagnózisát, míg 39%-uknál határérték vagy fehéreköpeny hypertoniát véleményeztünk. Eredményünk bár illeszkedik a különböző nemzetközi tanulmányok során észleltekkkel (1-41%) (5), magasnak tekintendő.

Fontos annak a hangsúlyozása, hogy egyértelmű fehérköpeny hypertoniát a lányok 34%-ánál, míg a fiúk 13%-ánál észleltünk. A fiatalok 17%-ában az ABPM átlagos értékei az ún. szürke zónába estek (átlag  $\pm 2$  Hgmm), ezért náluk ún. határérték hypertoniát véleményeztünk. Azon eseti emelkedett vérnyomású fiataloknál, akiknél az ABPM nem igazolta egyértelműen a manifeszt hypertoniát, vagyis normotoniát vagy határérték hypertoniát igazolt – tekintettel az azonos klinikai teendőkre – egységesen a fehérköpeny hypertonia elnevezést alkalmaztunk.

Eredményeink egybehangzanak egy lengyel és kanadai gyerekeket és serdülőket vizsgáló tanulmány tapasztalataival. A nemzetközi ajánlás szerint végzett vizsgálatban az eseti mérések alapján hypertóniásnak véleményezett 183 fiatal közül 54 esetben, azaz 29,5%-ban igazolódott fehérköpeny hypertonia. Ebben a tanulmányban is - hasonlóan az általunk észleltekhöz - mind a fehérköpeny, mind a manifeszt hypertóniások testtömeg indexe meghaladta a normotóniásokét (116).

Az ABPM során a manifeszt hypertóniások systolés vérnyomása meghaladta a fehérköpeny hypertóniásokét, míg a két csoport diastolés vérnyomása nem különbözött. A serdülőkori hypertonia jellemzően izolált systolés hypertonia. Szemben az időskorban gyakran észlelhető izolált systolés hypertóniával, ahol a háttérben a fokozott atherosclerosis, a megnövekedett perifériás ellenállás áll, fiataloknál gyakran a lökettérfogat és/vagy a szívfrekvencia emelkedése okozza a magasvérnyomás-betegséget. A manifeszt hypertóniás csoport 62%-ában (45 fő) észleltünk izolált systolés hypertoniát. Systolo-diaastolés hypertonia 34%-ban (25 fő), míg izolált diastolés hypertonia mindössze 3 főnél (4%) fordult elő. A manifeszt hypertóniás fiatalok közel kétharmadában tehát normális volt a diastolés vérnyomás, így nem meglepő, hogy nem különül el a fehérköpeny hypertóniás fiatalok – szintén normális – diastolés értékétől.

A nemzetközi irodalmi adatok alapján felnőtt nők esetén egyértelműen magasabb a fehérköpeny hypertonia prevalenciája (117, 118). Den Hond és mtsai is nők esetén észleltek nagyobb fehérköpeny hatást (a rendelői értékek és az ABPM különbsége). A különbség a systolés vérnyomás vonatkozásában nőknél 11,0 Hgmm, férfiaknál 7,1 Hgmm ( $p=0,004$ ), a diastolés érték esetén 8,1 Hgmm, illetve 5 Hgmm ( $p=0,005$ ). A fehérköpeny hypertoniát a nők 8,3, a férfiak 4,6%-ánál diagnosztizáltak. Többszörös regressziós analízis segítségével igazolták, hogy a női nem a fehérköpeny hypertonia önálló független rizikófaktora. A dohányzók esetén a fehérköpeny hypertonia gyakorisága 8% volt, míg nem dohányzóknál 1,6% (118). Myers és mtsai számottevő fehérköpeny hatást az általuk vizsgált nők 80,5%-ában, férfiak 55,4%-ban ( $p<0,001$ ), míg fehérköpeny hypertoniát (súlyos fehérköpeny hatás) a nők 47%-ban, a férfiak 12,3%-ban észleltek ( $p<0,001$ ) (119). Dolan és mtsai 5.716 páciens ABPM-a alapján a felnőttkori fehérköpeny hypertonia prevalenciáját nőknél 16,8%-nak, férfiaknál 13,7%-nak észlelték ( $p<0,001$ ). Ebben a vizsgálatban a dohányzók 11,3%-ában, a nem dohányzók 16,7%-ában igazoltak fehérköpeny hypertoniát (120).

Az irodalom áttekintése alapján a serdülőkori fehérköpeny hypertonia vonatkozásában a két nem közötti direkt összehasonlítást nem találtam. Saját vizsgálatunkban az ABPM alapján a lányok: 33%-ában, fiúk: 13%-ában igazolt normotónia, míg 16%-ban illetve 17%-ban határérték hypertonia igazolódott. Fentiek alapján a fehérköpeny hypertonia gyakoriságát – az eseti mérésekkel hypertóniásnak diagnosztizáltak között – lányok esetén 49%-nak, fiúknál 30%-nak észleltük. Összesen az esetek 39%-ában észleltünk fehérköpeny hypertoniát.



### 7.3 A nitrogén-monoxid jelentősége

A nitrogén-monoxid szint mérése során a normotóniás kontrollcsoporthoz képest mindkét hypertóniás csoportban alacsonyabb értékeket észleltünk. A fehérköpeny és a manifeszt hypertóniás csoport NO szintje között ugyanakkor nem volt szignifikáns különbség.

A nitrogén-monoxid az endothel által termelt legfőbb vazodilatátor anyag (48). Az emberi szervezetben az értónus kialakításának meghatározó eleme, hatása az erek simaizmain érvényesül, elsősorban a cGMP útvonalon. Az általunk észlelt alacsonyabb nitrogén-monoxid szint háttérében károsodott endothel funkció állhat, mely az atherosclerosis korai, fontos állomása (121). Munkacsoportunk korábban serdülőknél igazolta a nitrogén-monoxid szint és a carotis intima-media vastagság közötti negatív kapcsolatot (122). Mindezek mellett az endothelin-1 szint és a carotis intima-media vastagság illetve a balkamrai izomtömeg között pozitív korrelációt észleltünk (122). A nitrogén-monoxid többek között gátolja a - szintén endothel által termelt, egyik legerősebb - vazokonstriktor hatású endothelin-1 termelődését is (123). A NO és endothelin-1 ellentétes irányú hatását korábban munkacsoportunk is leírta (122). A NO / endothelin-1 egyensúly felborulása, a vazokonstriktió fokozódása gyorsítja az atherosclerosis folyamatát (123). Felnőtt hypertóniások esetén is jól ismert a csökkent nitrogén-monoxid- és megnövekedett endothelin-1 szint (124, 125). Felnőtt fehérköpeny hypertóniásoknál relatíve kevés adat áll rendelkezésre: néhány szerző a normotóniásoktól szignifikánsan eltérő nitrogén monoxid illetve endothelin-1 szintet észlelt, de a manifeszt hypertóniásoknál kisebb különbségekkel (48, 126). Ugyanakkor több tanulmány nem tapasztalt ilyen irányú eltéréseket (127, 128).

## 7.4 A szérum homocisztein jelentősége

Vizsgálatunk során a normotóniásokhoz képest emelkedett szérum homocisztein szintet mértünk mind a fehérköpeny, mind a manifeszt hypertoniás serdülőkben. A két hypertoniás csoport között a homocisztein szint vonatkozásában nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget.

Jól ismert a homocisztein és az atherosclerosis közötti pozitív korreláció: a magasabb homocisztein szint fokozza az érlemezés progresszióját. A folyamat pathomechanizmusa nem teljes mértékben tisztázott, de egyrészt a fokozott oxidatív stressz következtében a csökkent NO termelés és elérhetőség, másrészt a fokozódó aszimmetrikus dimetilarginin okozta romló NO funkció áll a háttérben. Mindkét esetben károsodik a NO / endothelin-1 egyensúly, melynek következtében felborul a vazodilatáció / vazokonstriktó egyensúlya, fokozódik az érrendszer kóros remodellingje, felgyorsítva az atherosclerosis folyamatát (85).

Korábbi vizsgálatok alapján ismert a felnőtt fehérköpeny hypertoniások magasabb szérum homocisztein szintje (39, 129). Mindössze néhány tanulmány foglalkozott a 18 éven aluliak homocisztein szintjével, melyekben a felnőtteknél alacsonyabb, de az életkorral emelkedő homocisztein szinteket mérték (130, 131). Néhány vizsgálat fiúknál magasabb szérum homocisztein értéket észlelt (132,133), míg más tanulmányok nem tapasztaltak nemek közötti különbséget (130, 134). Ismert a pozitív korreláció a szérum homocisztein szint és az obezitás (130, 132, 133), illetve a vérnyomás (elsősorban a systolés érték) között (130, 132, 133). Tonstad és munkatársai a fiatalok emelkedett szérum homocisztein szintje és a férfi rokonok korai kardiovaszkuláris halálása között találtak összefüggést (135).

Vizsgálatunk részben megerősíti a más tanulmányok során tapasztalt szérum homocisztein és hypertonia között felismert korrelációt. Másrészt serdülőkön sikerült

igazolnunk, hogy nem csak a manifeszt, hanem a fehérköpeny hypertoniásoknál is magasabb szérumszintű homocisztein szint észlelhető. Korábban csak felnőtt fehérköpeny hypertoniások esetén igazolták a magasabb szérumszintű homocisztein értékeket. Nem észleltünk különbséget a serdülő fehérköpeny és a manifeszt hypertoniások szérumszintje között, mely felveti, hogy az emelkedett szérumszintű homocisztein serdülőkorban akár önállóan is fokozhatja a kardiovaszkuláris rizikót.

Megállapítható, hogy nem csak felnőtt-, hanem serdülőkorban, és nem csak manifeszt, hanem fehérköpeny hypertonia esetén is igazolható az emelkedett homocisztein szint, mely az atherosclerosis folyamatát gyorsíthatja.

## **7.5 Az artéria carotis intima-media vastagság jelentősége**

Az artéria carotis intima-media vastagság a generalizált atherosclerosis jellemző paramétere, mely felnőtt hypertoniások és az újabb vizsgálatok alapján fehérköpeny hypertoniások esetén is fokozott (53, 54, 85, 136). A carotis IMT a szubklinikus atherosclerosis markere, mely jelzi a kardiovaszkuláris események valószínűségét (137). Puato és munkatársai fiatal (18-45 éves) enyhe manifeszt és fehérköpeny hypertoniások carotis IMT-át nagyobbak találták, mint a normotóniásokét. Vizsgálatukban az IMT-t befolyásoló tényezők közül a vérnyomás súlya volt a legnagyobb (54). Mindössze néhány vizsgálat tanulmányozta serdülők IMT-át, akik nagyobb vastagságot észleltek magasvérnyomás-betegség jelenlétében (11, 25, 26, 138).

Serdülőkorban végzett vizsgálatunkban a normotóniás kontrollcsoporthoz képest megnövekedett IMT-t észleltünk mindkét hypertoniás csoportban: meglepő módon nemcsak manifeszt hypertonia, hanem fehérköpeny hypertonia esetén is megfigyelhető volt a szubklinikus célszerv-károsodás jele, mely egyértelműen

bizonyítja a fehérvöröspény hypertonia kedvezőtlen hatását (64). A serdülökori fehérvöröspény hypertonia esetén észlelt IMT megegyezett a manifeszt hypertoniásoknál mért értékekkel, mely a fehérvöröspény hypertonia fokozott arteriosclerosist generáló hatását igazolja.

## **7.6 A széróm homocisztein és a carotis intima-media vastagság összefüggése**

Az elmúlt években több vizsgálat tanulmányozta a széróm homocisztein és a carotis IMT közötti összefüggést, mind felnött populáció, mind gyermekek és serdülök esetén.

Korábban felnötteknél végzett vizsgálatok a széróm homociszteint a carotis intima-media vastagság független rizikófaktorának találták (136, 139), míg más vizsgálatok ezt a megfigyelést nem tudták igazolni (140, 141). Egy 1.111 fős, 27-77 éves ausztrál populációt tanulmányozó vizsgálat szintén pozitív kapcsolatot igazolt a széróm homocisztein szint és a carotis intima-media vastagsága között. A széróm homocisztein szinteket kvartilisekre bontva - a nem, a kor és a hagyományos rizikófaktorokra történő korrigálást követően - a legmagasabb és a legalacsonyabb széróm homocisztein szinttel rendelkezők eredményeit összehasonlítva a carotis IMT növekedésének a rizikója 2,6-szeres, a plakk jelenlétének kockázata 1,76-szoros volt (142). Egy 2003 előtt közzét vizsgálatok eredményeit összesítő metaanalízis egészségeseknél csak gyenge összefüggést tudott igazolni a széróm homocisztein szint és a carotis IMT között (143). Ugyanakkor 18-22 éves nők szűrő vizsgálata során osztrák szerzők pozitív összefüggést tapasztaltak a széróm homocisztein és az IMT között (144).

Litwin és munkatársai 49 frissen felismert primer hypertoniás gyermeket és serdülőt (6-20 évesek; átlagéletkor: 14,5 év), valamint 61 egészséges kontrollt vizsgáltak. Bár a szérum homocisztein és a carotis IMT között pozitív korrelációt észleltek, a regressziós analízist követően a homocisztein kórijósló hatása eltűnt az IMT vonatkozásában. Ugyanakkor, érdekes módon a szérum homocisztein a femorális artéria szempontjából prediktívnek bizonyult (138).

A serdülő hypertoniások esetében - mind manifeszt, mind fehérvöpi hypertoniásoknál - igazoltuk a fokozott atherosclerosist jellemző nagyobb carotis intima-media vastagságot, és egyértelmű pozitív korrelációt bizonyítottunk a szérum homocisztein szint és az IMT között. Az általunk vizsgált populációhoz leginkább a Litwin és munkatársai által tanulmányozott hasonlítható, amelyben szintén pozitív korrelációt észleltek a két vizsgált paraméter között, bár a szérum homocisztein szintet csak a femorális artéria vonatkozásában észlelték prediktívnek (138). Az általunk vizsgált hypertoniás serdülők száma jelentősen meghaladta a lengyel vizsgálatban résztvevőket, így elképzelhető, hogy emiatt észleltünk kifejezettebb kapcsolatot a szérum homocisztein és az artéria carotis IMT között.

## **7.7 Vértáramlás az arteria cerebri mediában**

Transzkraniális Doppler segítségével tanulmányoztuk az artéria cerebri media nyugalmi vértáramlási sebességét: ABPM-mel igazolt serdülőkori hypertonia esetén a normotóniásoknál és a fehérvöpi hypertoniásoknál szignifikánsan magasabb értékeket észleltünk.

Jól ismert, hogy az agyi erek autoregulációs mechanizmussal reagálnak az emberi szervezet vérnyomásának változásához (145). A normális agyi működéshez elengedhetetlen a konstans vértáramlás, melyet - a leginkább endothel által

irányított - simaizom konstriktó illetve dilatáció szabályoz. A folyamat döntően a rezisztencia arteriolák szintjén valósul meg. Az agyi erekben lezajló kemo- és mechanoreguláció során több értónust szabályozó, az endothel által irányított jelátviteli út ismert. Az artéria cerebri mediában mért vérátáramlási sebesség az ér tágasságától, valamint az ettől perifériásan lévő erek, leginkább az arteriolák átmérőjétől függ. Az artéria cerebri media átmérőjének növekedése csökkenti, míg az átmérő csökkenése növeli a vérátáramlási sebességet. Ugyanakkor a perifériás erek vazokonstriktója csökkenti, vazodilatációja pedig növeli a cerebri mediában mérhető vérátáramlási sebességet. A hypertóniásoknál fennálló magasabb szisztémás vérnyomás következtében a rezisztencia arteriolák - az állandó agyi vérátáramlás fenntartása miatt - vazokonstriktóval reagálnak. A serdülő manifeszt hypertóniásoknál észlelt nagyobb vérátáramlási sebesség háttérében elsősorban a nagyobb erekben is bekövetkező vazokonstriktó állhat.

## **7.8 A cerebrovaszkuláris reaktivitás**

A cerebrovaszkuláris reaktivitás vizsgálatának egyszerű, széles körben elfogadott módja a légzés-visszatartásos teszt, melynek alapja, hogy a vizsgálat alatt emelkedik a szervezetben a széndioxid szint. A széndioxid agyi erekre kifejtett vazodilatációs hatása jól ismert jelenség, amit először Kety és Schmidt még 1948-ban írt le (146). A széndioxid által kiváltott vazoreaktív hatás kemoreguláció útján valósul meg, mely a termelődő nitrogén-monoxidnak az erek simaizmaira kifejtett vazodilatációját eredményezi. Vizsgálatunkban a légzés-visszatartásos teszt során azt észleltük, hogy az egészségesekhez képest a manifeszt és a fehérköpeny hypertóniások esetében is a hypercapnia szignifikánsan kisebb vazodilatációt képes kiváltani. A fehérköpeny hypertóniásokban a vazodilatáció mértéke a manifeszt

hypertoniásokéhoz hasonló volt. A hypertoniások reakciója az egészségesekhez viszonyítva csökkent, a mérséklődés üteme fehérvérny hypertonia esetén hasonló volt, mint manifeszt hypertoniában.

Maeda és munkatársai felnőtt hypertoniásoknál a légzés-visszatartásos teszt segítségével mért cerebrovaszkuláris reaktivitást a normotóniásoknál rosszabbnak találták, míg határérték hypertoniásoknál kevésbé markáns vazodilatáció csökkenést észleltek (147). Egy lengyel vizsgálatban középkorú hypertoniás betegeknel hasonlóan mérsékeltebb cerebrovaszkuláris reaktivitást észleltek (148). Szintén károsodott CVR-t észleltek olasz (149) valamint magyar (150) szerzők, légzés-visszatartásos, illetve acetazolamid segítségével történt vizsgálataik során.

Sharma és munkatársai hypertoniás gyerekek vizsgálata során csökkent cerebrovaszkuláris reaktivitást észlelt, ugyanakkor azonban kezelés hatására a vazodilatáció mértéke növekedett, az egészségesekhez közelített (151). Vizsgálatunk során a fehérvérny hypertoniásoknál a manifeszt hypertoniásokhoz hasonlóan csökkent cerebrovaszkuláris reaktivitást észleltünk.

Ismert, hogy a széndioxid vazoaktív hatása nitrogén-monoxid függő. Thompson és munkatársai állatkísérletes modellen bizonyították a kemo- és a mechanoreguláció közötti jelátviteli különbséget. A NO szintézist gátló anyag beadását követően a széndioxid által kiváltott vazodilatációs hatás teljesen megszűnt, míg a mechanoregulációban nem észleltek változást (152). A nitrogén-monoxid szintetáz különböző izoformái kimutathatók az endothel- és az idegsejtekben is.

Az endothel agyi érátmérőt és így vérátáramlást szabályozó szerepe egyértelmű. A szabályozásban több faktor játszik szerepet, a legfontosabb vazodilatátor anyag a nitrogén-monoxid (153). Ezt a megfigyelést erősíti, hogy

hypertoniásoknál az exogén NO jelentősen javítja a cerebrovaszkuláris reaktivitást (102). Az agyi erek széndioxid által kiváltott vazodilatációjában nem teljesen tisztázott a neuronális illetve az endotheliális NO aránya (154). Újabb eredmények alapján az endothel által termelt NO jelentősége a kifejezettebb. Állatkísérletek során a széndioxid inhalációt követően kialakuló vazodilatációt sikerült az endotheliális NO szintézist gátló anyaggal megakadályozni, míg a neuronális NO szintetáz szelektív gátlása nem befolyásolta azt. Igazolták továbbá az endotheliális NO szintetáz mRNS szintjének növekedését és az enzim fokozott aktivitását is (155). Másrészt sertéseken az endothel károsítását követően a korábbinál gyengébb széndioxid által kiváltott vazodilatációt észleltek (156). Mindezek mellett az endothel dysfunkciót okozó állapotok és a csökkenő cerebrovaszkuláris reaktivitás között fennálló korreláció szintén az endothel függő vazoaktivitás szerepét bizonyítja (102).

Az általunk vizsgált fehérköpeny hypertoniás serdülőknél is elsősorban endothel dysfunkció állhat a csökkent cerebrovaszkuláris reaktivitás hátterében. Felnőtt fehérköpeny hypertoniásoknál áramlás-mediált vazodilatáció segítségével észleltek korábban endothel dysfunkciót (157).

A vizsgálatunkban a csökkent cerebrovaszkuláris reaktivitás hátterében a kóros vérnyomás-szabályozás következtében kialakult - manifeszt, illetve fehérköpeny hypertonia által okozott - endothel károsodás szerepe jelentős.

## **7.9 A serdülőkori fehérköpeny hypertonia jelentősége**

Munkánk során normotóniás, fehérköpeny és manifeszt hypertoniás serdülők laboratóriumi eredményeit (nitrogén-monoxid, szérum homocisztein), carotis intima-media vastagságát és cerebrovaszkuláris reaktivitását vizsgáltuk. Az emelkedett vérnyomásérték érkárosító hatása már serdülőkori fehérköpeny hypertoniában is



kimutatható: amint azt korábban munkacsoportunk kimutatta csökken a nitrogén-monoxid szintézis, nő az endothelin-1 szint (122). Részben fentiek miatt romlik az endothel által is befolyásolt cerebrovaszkuláris reaktivitás is. A szérum homocisztein szint növekedése fokozza az atherosclerosis mértékét. A funkcionális károsodás mellett már strukturális károsodás is megjelenik, melyet a carotis intima-media vastagság növekedése jelez. A korábban benignus elváltozásnak tekintett fehérvérny hipertónia már serdülőkorban is fokozott kardiovaszkuláris kockázattal járó állapot, mely további követést tesz szükségessé.

### **7.10 Teendők serdülőkori fehérvérny hipertóniában**

Vizsgálatainkkal megerősítettük, hogy a serdülőkorban észlelt fehérvérny hipertónia is endothel károsodással és a későbbiekben fokozott atherosclerosis jár. Fentiek alapján kiemelt jelentőségű a fehérvérny hipertóniás serdülők alapos kivizsgálása, gondozása, a nem-gyógyszeres kezelés mielőbbi elkezdése.

A rendelői körülmények között ismételten kórosan magas vérnyomás értékek esetén fontos a serdülők további ellenőrzése, a manifeszt és a fehérvérny hipertóniások pontos elkülönítése, mely az ismételt otthoni vérnyomásmérések mellett (158) 24 órás ambuláns vérnyomás-monitorozás segítségével lehetséges (159, 160, 161). A nemzetközi ajánlások egyre szélesebb körben javasolják ABPM végzését a pontos diagnózis felállításához (5). Bizonyos esetekben az ABPM diagnosztikus érzékenysége jobb, mint a rendelői és az otthoni vérnyomásmérések kombinációja (162). Az ABPM serdülőkori normálértékeivel kapcsolatban közel 1.000 egészséges fiatal adatain alapuló referenciaértékek állnak rendelkezésre, melyek a nem mellett a testmagasság szerepét is hangsúlyozzák (163).

A pontos diagnózis felállításával elkerülhetjük a fehérvöpi hypertóniások felesleges gyógyszeres kezelését, az azzal kapcsolatos nemkívánatos hatásokat. Másrészt ABPM-mel igazolt hypertónia esetén világos képet kapunk annak súlyosságáról, valamint a vérnyomásértékek napszaki ingadozásáról.

A serdülőkori fehérvöpi hypertónia diagnózisának a felállítását követően is szükséges a kardiovaszkuláris rizikó felmérése. A családi anamnézis kapcsán korai, familiárisan halmozódó kardio- és cerebrovaszkuláris betegségekre derülhet fény. Fontos a dohányzás és túlzott alkoholfogyasztás felmérése. Jól ismert a fehérvöpi hypertónia illetve az elhízás, a dyslipidaemia és a diabetes mellitus közötti összefüggés, ezért ezek egyidejű szűrése is szükséges.

A serdülőkori fehérvöpi hypertónia esetén a nemzetközi ajánlások alapján nem indokolt gyógyszeres kezelés (164). Ugyanakkor a nem-gyógyszeres terápia megkezdése feltétlenül szükséges, melynek mind rövid-, mind hosszú-távú kedvező hatásai egyértelműek. Serdülőkori fehérvöpi hypertónia esetén komplex életmódbeli változtatások bevezetése ajánlott, melyek közül külön hangsúlyozandó a testsúlytöbblet, az elhízás mérséklése (165). Amerikai kutatók 5-17 éveseknél a testtömeg-index és a vérnyomás közötti korrelációs koefficiens systolés érték esetén 0,34-nak, a diastolés vérnyomás vonatkozásában 0,29-nak észlelték (166). A fehérvöpi hypertóniások testtömeg-indexe meghaladja a normotóniásokét (61, 167). Az egyre gyakoribb serdülőkori hypertónia háttérében az esetek többségében a növekvő túlsúly és elhízás áll (168, 169). A kóros testtömeg mérséklése a vérnyomás csökkenését eredményezi, illetve ezen túlmutatóan is kedvező kardiovaszkuláris rizikócsökkentő hatással bír (170, 171).

Az egészséges táplálkozás során nem csak a bevitt kalória megszorítása, hanem minőségbeli ajánlások betartása is javasolt. Fontos a só-fogyasztás

csökkentése (172), a telített zsírsavak helyett a telítetlen zsírsavak preferálása (173), a finomított szénhidrátok megszorítása (174, 175), a gyorséttermi ételek kerülése (176), valamint a zöldség- és gyümölcs-fogyasztás (DASH diéta) előnyben részesítése (177). Az elhízásban jelentős szerepe van az étkezések közötti kalória elosztásának, a főétkezések számának és a főétkezések közötti étkezéseknek (178, 179). Ismert, hogy az aktív mozgással töltött idő csökken, mely jelentős szerepet tölt be az elhízás gyakoribbá válásában (180). A korábbi életévekhez viszonyítva a fizikai aktivitás csökkenése a serdülőkorban a legnagyobb (181). A rendszeres dinamikus testmozgás bevezetése a testtömeg és a vérnyomás mérséklése mellett csökkenti a kardiovaszkuláris kockázatot.

Összegezve megállapítható, hogy serdülőkori fehérvérnyomás hipertónia esetén a komplex, nem-gyógyszeres kezelés mielőbbi megkezdése nagy jelentőségű.

## 8. ÖSSZEFOGLALÁS

Az ismételt eseti mérések alapján hypertóniásnak véleményezett serdülők 61%-ánál erősítettük meg a hypertonia diagnózisát ABPM segítségével. A továbbiakban 73 ABPM-mel igazolt hypertóniás fiatal adatait hasonlítottuk össze 47 fehérköpeny hypertóniás és 59 normotóniás serdülő eredményeivel.

A fehérköpeny hypertóniás serdülők testtömeg indexe meghaladta a normotóniás csoportét. Legmagasabb BMI-t manifeszt hypertonia esetén észleltünk. Az ABPM alapján manifeszt hypertóniások systolés vérnyomása meghaladta a fehérköpeny hypertóniásokét, míg a diastolés érték nem különbözött.

A normotóniás kontrolhoz képest mindkét hypertóniás csoport nitrogén-monoxid szintje alacsonyabb volt. Mind fehérköpeny, mind manifeszt hypertóniában magasabb szérum homocisztein szintet észleltünk. A két hypertóniás csoport nitrogén-monoxid és homocisztein szintje nem különbözött.

A fehérköpeny hypertóniás serdülők IMT-a meghaladta a normotóniásokét és megegyezett a manifeszt hypertóniásokéval. A hypertóniás serdülők homocisztein szintje és IMT-je között pozitív korrelációt észleltünk.

A manifeszt hypertóniás serdülők artéria. cerebri mediában mért nyugalmi vérátáramlási sebessége meghaladta a másik két csoportét. Légzés-visszatartás hatására valamennyi csoportban fokozódott a vérátáramlási sebesség. A fehérköpeny hypertóniás serdülők cerebrovaszkuláris reaktivitása károsodott volt.

A serdülőkori fehérköpeny hypertonia nem ártalmatlan jelenség, számos paraméter esetén a manifeszt hypertóniásokéhoz hasonló eltérések észlelhetők.

## SUMMARY

Adolescent hypertension diagnosed by repeated casual blood pressure measurements was confirmed by ABPM in 63% of cases. We compared the data of 47 adolescent white coat hypertensives to 73 sustained hypertensives (proven by ABPM) and 59 normotensive individuals.

Body mass index of white coat hypertensives exceeded that of normotensives. The highest BMI was observed in sustained hypertension. Based on ABPM data systolic blood pressure of sustained hypertensives exceeded that of white coat hypertensives.

The nitric-oxide concentration was lower in both hypertensive groups compared to normotensives. We observed a higher serum homocystein level in both hypertensives groups than in normotensives. There wasn't any difference between nitric-oxide and homocystein in white coat and sustained hypertensives.

Intima-media thickness of white coat hypertensives exceeded that of normotensives and was similar as in sustained hypertension. We found a positive correlation between homocystein level and carotid IMT.

Resting cerebral blood flow velocity in the middle cerebral artery was significantly higher in the sustained hypertensive group compared to white coat hypertensives and controls. Due to breath holding test the cerebral blood flow velocity increased in all groups. The cerebrovascular reactivity of white coat hypertensives was also damaged.

Adolescent white coat hypertension is not a harmless condition several parameters have a similar aberrations like in sustained hypertension.

## 9. IRODALOMJEGYZÉK

1. World Health Organization, World Heart Federation, World Stroke Organization. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control: policies, strategies, and interventions. 2011.

[http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564373\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564373_eng.pdf)

2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med, 3(11):e442; 2006.

<http://www.who.int/healthinfo/statistics/bodprojectionspaper.pdf>

3. World Health Organization. Noncommunicable Diseases Country Profiles

2011, 2012. [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502283\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502283_eng.pdf)

4. Alexander RW. Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis: oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response: a new perspective. Hypertension, 25:155-161; 1995.

5. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I et al. European Society of Hypertension. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. J Hypertens, 27(9):1719-42; 2009.

6. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics, 114:555–576; 2004.

7. Luma GB, Spiotta RT. Hypertension in children and adolescents. Am Fam Physician, 73(9):1558-68; 2006

8. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 360(9349):1903-13; 2002.
9. Bao W, Threemoot SA, Srinivasan SR, Berenson GS. Essential hypertension predicted by tracking of elevated blood pressure from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens*, 8:657-65; 1995.
10. Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation*, 117: 3171–3180; 2008.
11. Feber J, Ahmed M. Hypertension in children: new trends and challenges. *Clin Sci (Lond)*, 119(4):151-61; 2010.
12. Adrogué HE, Sinaiko AR. Prevalence of hypertension in junior high school-aged children: effect of new recommendations in the 1996 Updated Task Force Report. *Am J Hypertens*, 14:412-14; 2001.
13. Shohat M, Shohat T, Mimouni M, Nitzan M, Danon YL. Hypertension in Israeli Adolescents: Prevalence According to Weight, Sex and Parental Origin. *Am J Public Health*, 79(5):582-5; 1989.
14. Rosner B, Cook N, Portman R, Daniels S, Falkner B. Blood Pressure Differences by Ethnic Group Among United States Children and Adolescents. *Hypertension*, 54(3):502-8; 2009.
15. Katona E, Zrínyi M, Lengyel S, Komonyi E, Paragh G et al. The prevalence of adolescent hypertension in Hungary - The Debrecen Hypertension Study. *Blood Press*, 20(3):134-9; 2011.

16. Luepker RV, Jacobs DR, Prineas RJ, Sinaiko AR. Secular trends of blood pressure and body size in a multi-ethnic adolescent population: 1986 to 1996. *J Pediatr*, 134:668-74; 1999.
17. Morrison JA, James FW, Sprecher DL, Khoury PR, Daniels SR. Sex and race differences in cardiovascular disease risk factor changes in schoolchildren, 1975-1990: the Princeton School Study. *Am J Public Health*, 89:1708-14; 1999.
18. Din-Dzietham R, Liu Y, Bielo MV, Shamsa F. High blood pressure trends in children and adolescents in national surveys, 1963 to 2002. *Circulation*, 116(13):1488-96; 2007.
19. Muntner P, He J, Cutler JA, Wildman RP, Whelton PK. Trends in Blood Pressure Among Children and Adolescents. *JAMA*, 291:2107-2113; 2004.
20. Robinson RF, Batsky DL, Hayes JR, Nahata MC, Mahan JD. Body mass index in primary and secondary pediatric hypertension. *Pediatr Nephrol*, 19(12):1379-84; 2004.
21. Ingelfinger JR. The molecular basis of pediatric hypertension. *Pediatr Clin North Am*, 53(5):1011-28; 2006.
22. Sugiyama T, Xie D, Graham-Maar RC, Inoue K, Kobayashi Y, Stettler N. Dietary and lifestyle factors associated with blood pressure among U.S. adolescents. *J Adolesc Health*, 166-72; 2007.
23. Souza MG, Rivera IR, Silva MA, Carvalho AC. Relationship of obesity with high blood pressure in children and adolescents. *Arq Bras Cardiol*, 94(6):714-9; 2010.
24. McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Effects of Nonlipid Risk Factors on Atherosclerosis in Youth With a Favorable Lipoprotein Profile. *Circulation*, 103(11): 1546 – 1550; 2001.



25. Sorof JM., Alexandrov AV., Cardwell G., Portman RJ. Carotid Artery Intimal-Medial Thickness and Left Ventricular Hypertrophy in Children With Elevated Blood Pressure. *Pediatrics*,111:61-66; 2003.
26. Lande MB, Carson NL, Roy J, Meagher CC. Effects of childhood primary hypertension on carotid intima media thickness. A matched controlled study. *Hypertension*, 48:40-44; 2006.
27. Lande MB, Kaczorowski JM, Auinger P, Schwartz GJ, Weitzman M. Elevated blood pressure and decreased cognitive function among school-age children and adolescents in the United States. *J Pediatr*, 143:720-724; 2003.
28. Sundström J, Neovius M, Tynelius P, Rasmussen F. Association of blood pressure in late adolescence with subsequent mortality: cohort study of Swedish male conscripts. *BMJ*, 342:d643; 2011.
29. Khan TV, Khan SS, Akhondi A, Khan TW. White Coat Hypertension: Relevance to Clinical and Emergency Medical Services Personnel. *MedGenMed*, 9(1):52; 2007.
30. Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, Stoker JB, Mary DA. Sympathetic neural mechanisms in white-coat hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 40(1):126-32; 2002.
31. Gustavsen PH, Høegholm A, Bang LE, Kristensen KS. White coat hypertension is a cardiovascular risk factor: a 10-year follow-up study. *J Hum Hypertens*, 17(12):811-7; 2003.
32. Pickering TG, Coats A, Mallion JM, Mancia G, Verdecchia P. Blood Pressure Monitoring. Task force V: White-coat hypertension. *Blood Press Monit*, 4(6):333-41; 1999.

33. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Trevano F et al. Long-term risk of sustained hypertension in white-coat or masked hypertension. *Hypertension*, 54(2):226-32; 2009.
34. Messerli FH, Makani H. Relentless progression toward sustained hypertension. *Hypertension*, 54(2):217-8; 2009.
35. Stabouli S, Kotsis V, Papamichael C, Constantopoulos A, Zakopoulos N. Adolescent obesity is associated with high ambulatory blood pressure and increased carotid intimal-medial thickness. *J Pediatr*, 147(5):651-6; 2005.
36. Weber MA, Neutel JM, Smith DH, Graettinger WF. Diagnosis of mild hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. *Circulation*, 90(5):2291-8; 1994.
37. Björklund K, Lind L, Vessby B, Andrén B, Lithell H. Different metabolic predictors of white-coat and sustained hypertension over a 20-year follow-up period: a population-based study of elderly men. *Circulation*, 2;106(1):63-8; 2002.
38. Karter Y, Curgunlu A, Altinisik S, Ertürk N, Vehid S et al. Target organ damage and changes in arterial compliance in white coat hypertension. Is white coat innocent? *Blood Press*, 12:307–313; 2003.
39. Curgunlu A, Karter Y, Uzun H, Aydin S, Ertürk N et al. Hyperhomocysteinemia: an additional risk factor in white coat hypertension. *Int Heart J*, 46(2):245-54; 2005.
40. Bjorklund K, Lind L, Andrén B, Lithell H. White-coat hypertension is related to insulin resistance, but not increased left ventricular mass in elderly men. *Am J Hypertens*, 14, 5A–5A; 2001.

41. Muldoon MF, Nazzaro P, Sutton-Tyrrell K, Manuck SB. White-Coat Hypertension and Carotid Artery Atherosclerosis. A Matching Study. *Arch Intern Med*, 160(10):1507-12; 2000.
42. Hosaka M, Mimura A, Asayama K, Ohkubo T, Hayashi K et al. Relationship of dysregulation of glucose metabolism with white-coat hypertension: the Ohasama study. *Hypertens Res*, 33(9):937-43; 2010.
43. Mancia G, Sega R, Bombelli M, Quarti-Trevano F, Facchetti R, Grassi G. Should white-coat hypertension in diabetes be treated? *Pro. Diabetes Care*, 32 Suppl 2:S305-9; 2009.
44. de Simone G, Schillaci G, Chinali M, Angeli F, Reboldi GP, Verdecchia P. Estimate of white-coat effect and arterial stiffness. *J Hypertens*, 25(4):827-31; 2007.
45. Silva JA, Barbosa L, Bertoquini S, Maldonado J, Polónia J. Relationship between aortic stiffness and cardiovascular risk factors in a population of normotensives, white-coat normotensives, white-coat hypertensives, sustained hypertensives and diabetic patients. *Rev Port Cardiol*, 23(12):1533-47; 2004.
46. Wimmer NJ, Sathi K, Chen TL, Townsend RR, Cohen DL. Comparison of pulse wave analysis between persons with white coat hypertension and normotensive persons. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 9(7):513-7; 2007.
47. Uzun H, Karter Y, Aydin S, Curgunlu A, Simşek G et al. Oxidative stress in white coat hypertension; role of paraoxonase. *J Hum Hypertens*, 18(7):523-8; 2004.
48. Karter Y, Aydin S, Curgunlu A, Uzun H, Ertürk N et al. Endothelium and angiogenesis in white coat hypertension. *J Hum Hypertens*, 18(11):809-14; 2004.

49. Ihm SH, Youn HJ, Park CS, Kim HY, Chang K et al. Target organ status in white-coat hypertensives: usefulness of serum procollagen type I propeptide in the respect of left ventricular diastolic dysfunction. *Circ J*, 73(1):100-5; 2009.
50. Puchades R, Ruiz-Nodar JM, Blanco F, Rodríguez F, Gabriel R, Suárez C. White-coat hypertension in the elderly. Echocardiographic analysis. A substudy of the EPICARDIAN project. *Rev Esp Cardiol*, 63(11):1377-81; 2010.
51. Muscholl MW, Hense HW, Bröckel U, Döring A, Riegger GA, Schunkert H. Changes in left ventricular structure and function in patients with white coat hypertension: cross sectional survey. *BMJ*, 317(7158):565-70; 1998.
52. Palatini P, Mormino P, Santonastaso M, Mos L, Dal Follo M et al. Target-organ damage in stage I hypertensive subjects with white coat and sustained hypertension: results from the HARVEST study. *Hypertension*, 31(1):57-63; 1998.
53. Nakashima T, Yamano S, Sasaki R, Minami S, Doi K et al. White-coat hypertension contributes to the presence of carotid arteriosclerosis. *Hypertens Res*, 27(10):739-45; 2004.
54. Puato M, Palatini P, Zanardo M, Dorigatti F, Tirrito C et al. Increase in Carotid Intima-Media Thickness in Grade I Hypertensive Subjects White-Coat Versus Sustained Hypertension. *Hypertension*, 51(5):1300-5; 2008.
55. Pose-Reino A, González Juanatey JR. Clinical Implications of White Coat Hypertension. *Med Clin (Barc)*, 108(2):75; 1997.
56. Kramer CK, Leitão CB, Canani LH, Gross JL. Impact of white-coat hypertension on microvascular complications in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 31(12):2233-7; 2008.

57. Kostandonis D, Papadopoulos V, Toumanidis S, Papamichael C, Kanakakis I, Zakopoulos N. Topography and severity of coronary artery disease in white-coat hypertension. *Eur J Intern Med*, 19(4):280-4; 2008.
58. Sorof JM, Poffenbarger T, Franco K, Portman R. Evaluation of white coat hypertension in children: importance of the definitions of normal ambulatory blood pressure and the severity of casual hypertension. *Am J Hypertens*, 14(9 Pt 1):855-60; 2001.
59. Fagard RH, Stolarz K, Kuznetsova T, Seidlerova J, Tikhonoff V, et al. Sympathetic activity, assessed by power spectral analysis of heart rate variability, in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension. *J Hypertens*, 25(11):2280-5; 2007.
60. Wimmer NJ, Sathi K, Chen TL, Townsend RR, Cohen DL. Comparison of pulse wave analysis between persons with white coat hypertension and normotensive persons. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 9(7):513-7; 2007.
61. Stabouli S, Kotsis V, Toumanidis S, Papamichael C, Constantopoulos A, Zakopoulos N. White-coat and masked hypertension in children: association with target-organ damage. *Pediatr Nephrol*, 20(8):1151-5; 2005.
62. Kavey RE, Kveselis DA, Atallah N, Smith FC. White coat hypertension in childhood: evidence for end-organ effect. *J Pediatr*, 150(5):491-7; 2007.
63. Lande MB, Meagher CC, Fisher SG, Belani P, Wang H, Rashid M. Left ventricular mass index in children with white coat hypertension. *J Pediatr*, 153(1):50-4; 2008.

64. Pall D, Juhász M, Lengyel S, Molnár C, Paragh G et al. Assessment of target-organ damage in adolescent white-coat and sustained hypertensives. *J Hypertens*, 28(10):2139-44; 2010.
65. Seeman T, Pohl M, Palyzova D, John U. Microalbuminuria in children with primary and white-coat hypertension. *Pediatr Nephrol*, 27(3):461-7; 2012.
66. McNiece KL, Gupta-Malhotra M, Samuels J, Bell C, Garcia K et al. National High Blood Pressure Education Program Working Group. Left ventricular hypertrophy in hypertensive adolescents: analysis of risk by 2004 National High Blood Pressure Education Program Working Group staging criteria. *Hypertension*, 50(2):392-5; 2007.
67. Hornsby JL, Mongan PF, Taylor AT, Treiber FA. 'White coat' hypertension in children. *J Fam Pract*, 33(6):617-23; 1991.
68. Rees DD, Palmer RM, Moncada S. Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. *Proc Natl Acad Sci*, 86:3375-78; 1989.
69. Haynes WG, Ferro CJ, O'Kane KP, Somerville D, Lomax CC, Webb DJ. Systemic endothelin receptor blockade decreases peripheral vascular resistance and blood pressure in humans. *Circulation*, 93:1860-70; 1996.
70. Dominiczak AF, Bohr DF. Nitric oxide and hypertension in 1995. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 5:174-80; 1996.
71. Brush JE Jr, Faxon DP, Salmon S, Jacobs AK, Ryan TJ. Abnormal endothelium-dependent coronary vasomotion in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*, 19:809-815; 1992.
72. Paniagua OA, Bryant MB, Panza JA. Role of endothelial nitric oxide in shear stress-induced vasodilatation of human microvasculature: diminished activity in hypertensive and hypercholesterolemic patients. *Circulation*, 103:1752-58; 2001.

73. Chopra V, Eagle KA. Cardiac biomarkers in the diagnosis, prognosis and management of coronary artery disease: A primer for internists. *Indian J Med Sci*, 64(12):561-73; 2010.
74. Abraham JM, Cho L. The homocysteine hypothesis: still relevant to the prevention and treatment of cardiovascular disease? *Cleve Clin J Med*, 77(12):911-8; 2010.
75. Ford ES, Smith SJ, Stroup DF, Steinberg KK, Mueller PW, Thacker SB. Homocysteine and cardiovascular disease: a systematic review of the evidence with special emphasis on case-control studies and nested case-control studies. *Int J Epidemiol*, 31: 59-70; 2002.
76. The homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke- a meta-analysis. *JAMA*, 288: 2015-2022; 2002.
77. Smulders YM, Blom HJ. The homocysteine controversy. *J Inherit Metab Dis*, 34(1):93-9; 2011.
78. Nygård O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*, 24;337(4):230-6; 1997.
79. Veeranna V, Zalawadiya SK, Niraj A, Pradhan J, Ference B et al. Homocysteine and reclassification of cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol*, 30;58(10):1025-33; 2011.
80. Sen U, Mishra PK, Tyagi N, Tyagi SC. Homocysteine to Hydrogen Sulfide or Hypertension. *Cell Biochem Biophys*, 57(2-3):49-58; 2010.

81. Nygård O, Vollset SE, Refsum H, Stensvold I, Tverdal A et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA*, 15;274(19):1526-33; 1995.
82. Rolland PH, Friggi A, Barlatier A, Piquet P, Latrille V et al. Hyperhomocysteinemia-induced vascular damage in the minipig. Captopril-hydrochlorothiazide combination prevents elastic alterations. *Circulation*, 91(4):1161-74, 1995.
83. Miller A, Mujumdar V, Shek E, Guillot J, Angelo M et al. Hyperhomocyst(e)inemia induces multiorgan damage. *Heart Vessels*, 15(3):135-43; 2000.
84. de Ruijter W, Westendorp RG, Assendelft WJ, den Elzen WP, de Craen AJ, et al. Use of Framingham risk score and new biomarkers to predict cardiovascular mortality in older people: population based observational cohort study. *BMJ*, 8;338:a3083; 2009.
85. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, 362: 801-809; 1993.
86. Tyagi SC, Smiley LM, Mujumdar VS, Clonts B, Parker JL. Reduction-oxidation (Redox) and vascular tissue level of homocyst(e)ine in human coronary atherosclerotic lesions and role in extracellular matrix remodeling and vascular tone. *Mol Cell Biochem*, 181(1-2):107-16; 1998.
87. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Salanti G. Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev*, 7;(4):CD006612; 2009.



88. Clarke R, Halsey J, Bennett D, Lewington S. Homocysteine and vascular disease: review of published results of the homocysteine-lowering trials. *J Inher Metab Dis*, 34(1):83-91; 2011.
89. Cacciapuoti F. Hyper-homocysteinemia: a novel risk factor or a powerful marker for cardiovascular diseases? Pathogenetic and therapeutical uncertainties. *J Thromb Thrombolysis*, 32(1):82-8; 2011.
90. Cobble M, Bale B. Carotid intima-media thickness: knowledge and application to everyday practice. *Postgrad Med*, 122(1):10-8; 2010.
91. Corrado E, Rizzo M, Coppola G, Fattouch K, Novo G et al. An update on the role of markers of inflammation in atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*, 17(1):1-11; 2010.
92. Simon A, Megnien JL, Chironi G. The Value of Carotid Intima-Media Thickness for Predicting Cardiovascular Risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 30(2):182-5; 2010.
93. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of Clinical Cardiovascular Events With Carotid Intima-Media Thickness: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*, 115(4):459-67; 2007.
94. Mookadam F, Moustafa SE, Lester SJ, Warsame T. Subclinical atherosclerosis: evolving role of carotid intima-media thickness. *Prev Cardiol*, 13(4):186-97; 2010.
95. Christen AI, Armentano RL, Miranda A, Graf S, Santana DB et al. Arterial wall structure and dynamics in type 2 diabetes mellitus methodological aspects and pathophysiological findings. *Curr Diabetes Rev*, 6(6):367-77; 2010.
96. Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Bruckert E, Amarenco P. Association between change in plasma triglyceride levels and risk of stroke and carotid

atherosclerosis: systematic review and meta-regression analysis. *Atherosclerosis*, 212(1):9-15; 2010.

97. Brisman R, Hilal SK, Tenner M. Doppler ultrasound measurements of superior sagittal sinus blood velocity. *J Neurosurg*, 37(3):312-5; 1972.

98. Cowan F, Thoresen M. Ultrasound study of the cranial venous system in the human new-born infant and the adult. *Acta Physiol Scand*, 117(1):131-7; 1983.

99. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg*, 57(6):769-74; 1982.

100. Panerai RB. Transcranial Doppler for evaluation of cerebral autoregulation. *Clin Auton Res*, 19(4):197-211; 2009.

101. Tsivgoulis G, Alexandrov AV, Sloan MA. Advances in transcranial Doppler ultrasonography. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 9(1):46-54; 2009.

102. Lavi S, Gaitini D, Milloul V, Jacob G. Impaired cerebral CO<sub>2</sub> vasoreactivity: association with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 291(4):H1856-61; 2006.

103. Al-Amran FG, Zwain AA, Hadi NR, Al-Mudhaffer AM. Autonomic cerebral vascular response to sildenafil in diabetic patient. *Diabetol Metab Syndr*, 27;4(1):2; 2012.

104. Markus HS, Harrison MJ. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke*, 23(5):668-73; 1992.

105. Zhang P, Huang G, Shi X. Cerebral vasoreactivity during hypercapnia is reset by augmented sympathetic influence. *J Appl Physiol*, 110(2):352-8; 2011.

106. Zavoreo I, Demarin V. Breath holding index and arterial stiffness as markers of vascular aging. *Curr Aging Sci*, 3(1):67-70; 2010.
107. Naschitz JE, Loewenstein L, Lewis R, Keren D, Gaitini L et al. Accuracy of the OMRON M4 automatic blood pressure measuring device. *J Hum Hypertens*, 14:423-427; 2000.
108. Stergiou GS, Yiannes NG, Rarra VC. Validation of the Omron 705 IT oscillometric device for home blood pressure measurement in children and adolescents: the Arsakion School Study. *Blood Press Monit*, 11:229-234; 2006.
109. Barna I, Keszei A, Dunai A. Evaluation of Meditech ABPM-04 ambulatory blood pressure measuring device according to the British Hypertension Society protocol. *Blood Press Monit*, 3:363-368; 1998.
110. O'Brien E, Coats A, Owens P, Petrie J, Padfield PL et al. Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British hypertension society. *BMJ*, 320:1128-1134; 2000.
111. Soergel M, Kirschstein M, Busch C, Danne T, Gellermann J 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.
112. Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite, and [<sup>15</sup>N] nitrate in biological fluids. *Anal Biochem*, 126:131-138; 1982.
113. Galli F, Varga Z, Balla J, Ferraro B, Canestrari F et al. Vitamin E, lipid profile, and peroxidation in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl*, 78:S148-154; 2001.

114. Spiotta RT, Luma GB. Evaluating Obesity and Cardiovascular Risk Factors in Children and Adolescents. *Am Fam Physician*, 78(9):1052-8; 2008.
115. Katona E, Zrinyi M, Komonyi E, Lengyel S, Paragh G et al. Factors influencing adolescent blood pressure – the Debrecen Hypertension Study. *Kidney and Blood Press Res*, 34:188-195; 2011.
116. Litwin M, Simonetti GD, Niemirska A, Ruzicka M, Wühl E et al. Altered cardiovascular rhythmicity in children with white coat and ambulatory hypertension. *Pediatr Res*, 67(4):419-23; 2010.
117. Celis H, Fagard RH. White-coat hypertension: a clinical review. *Eur J Intern Med*, 15(6):348-357; 2004.
118. Den Hond E, Celis H, Vandenhoven G, O'Brien E, Staessen JA; THOP investigators. Determinants of white-coat syndrome assessed by ambulatory blood pressure or self-measured home blood pressure. *Blood Press Monit*, 8(1):37-40; 2003.
119. Myers MG, Reeves RA. White coat effect in treated hypertensive patients: sex differences. *J Hum Hypertens*, 9(9):729-33, 1995.
120. Dolan E, Stanton A, Atkins N, Den Hond E, Thijs L, et al. Determinants of white-coat hypertension. *Blood Press Monit*, 9(6):307-9; 2004.
121. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 23(2):168-75; 2003.
122. Katona E, Settakis G, Varga Z, Paragh G, Bereczki D et al. Target-organ damage in adolescent hypertension. Analysis of potential influencing factors, especially nitric oxide and endothelin-1. *J Neurol Sci*, 247: 138-143; 2006.

123. Piechota A, Polańczyk A, Goraca A. Role of endothelin-1 receptor blockers on hemodynamic parameters and oxidative stress. *Pharmacol Rep*, 62(1):28-34; 2010.
124. Stauffer BL, Westby CM, DeSouza CA. Endothelin-1, aging and hypertension. *Curr Opin Cardiol*, 23(4):350-5; 2008.
125. Hermann M, Flammer A, Lüscher TF. Nitric oxide in hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 8(12 Suppl 4):17-29; 2006.
126. Vaindirlis I, Peppas-Patrikiou M, Dracopoulou M, Manoli I, Voutetakis A, Dacou-Voutetakis C. "White coat hypertension" in adolescents: increased values of urinary cortisol and endothelin. *J Pediatr*, 136(3):359-64; 2000.
127. Guven A, Tolun F, Caliskan M, Ciftci O, Muderrisoglu H. C-reactive protein and nitric oxide level in patients with white coat hypertension *Blood Press*, 2012
128. Pierdomenico SD, Cipollone F, Lapenna D, Bucci A, Cuccurullo F, Mezzetti A. Endothelial function in sustained and white coat hypertension. *Am J Hypertens*, 15(11):946-52; 2002.
129. Coban E, Ozdoğan M, Ermiş C. Plasma levels of homocysteine in patients with white-coat hypertension. *Int J Clin Pract*, 58: 997-999; 2004.
130. Osganian SK, Stampfer MJ, Spiegelman D, Rimm E, Cutler JA et al. Distribution of and Factors Associated With Serum Homocysteine Levels in Children. *JAMA*, 281(13):1189-96; 1999.
131. Must A, Jacques PF, Rogers G, Rosenberg IH, Selhub J. Serum total homocysteine concentrations in children and adolescents: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Nutr*, 133(8):2643-9. 2003.

132. Chang JB, Chu NF, Shen MH, Wu DM, Liang YH, Shieh SM. Determinants and distributions of plasma total homocysteine concentrations among school children in Taiwan. *Eur J Epidemiol*, 18(1):33-8; 2003.
133. Papandreou D, Mavromichalis I, Makedou A, Rousso I, Arvanitidou M. Total serum homocysteine, folate and vitamin B12 in a Greek school age population. *Clin Nutr*, 25(5):797-802; 2006.
134. Akanji AO, Thalib L, Al-Isa AN. Folate, vitamin B(12) and total homocysteine levels in Arab adolescentsubjects: Reference ranges and potential determinants. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2010 Dec 29 [Epub ahead of print]
135. Tonstad S, Refsum H, Sivertsen M, Christophersen B, Ose L, Ueland PM. Relation of total homocysteine and lipid levels in children to premature cardiovascular death in male relatives. *Pediatr Res*, 40(1):47-52; 1996.
136. Adachi H, Hirai Y, Fujiura Y, Matsuoka H, Satoh A, Imaizumi T. Plasma homocysteine levels and atherosclerosis in Japan - epidemiological study by the use of carotid ultrasonography. *Stroke*, 33: 2177-2181; 2002.
137. Mancini GB, Dahlöf B, Díez J. Surrogate markers for cardiovascular disease: structural markers. *Circulation*, 109(25 Suppl 1):IV22-30; 2004.
138. Litwin M, Trelewicz J, Wawer Z, Antoniewicz J, Wierzbicka A, Rajszyś P, Grenda R. Intima-media thickness and arterial elasticity in hypertensive children: controlled study. *Pediatr Nephrol*, 19(7):767-74; 2004.
139. Magyar MT, Szikszai Z, Balla J, Valikovics A, Kappelmayer J et al. Early-onset carotid atherosclerosis is associated with increased intima-media thickness and elevated serum levels of inflammatory markers. *Stroke*, 34: 58-63; 2003.

140. Markus H, Káposzta Z, Ditrich R, Wolfe C, Ali N et al. Increased common carotid intima media thickness in UK African Caribbeans and its relation to chronic inflammation and vascular candidate gene polymorphisms. *Stroke*, 32: 2465-2471; 2001.
141. de Bree A, Mennen LI, Zureik M, Ducros V, Guillard JC et al. Homocysteine is not associated with arterial thickness and stiffness in healthy middle-aged French volunteers. *Int J Cardiol*, 113: 332-340; 2006.
142. McQuillan BM, Beilby JP, Nidorf M, Thompson PL, Hung J. Hyperhomocysteinemia but not the C677T mutation of methylenetetrahydrofolate reductase is an independent risk determinant of carotid wall thickening. The Perth Carotid Ultrasound Disease Assessment Study (CUDAS). *Circulation*, 99(18):2383-8; 1999.
143. Durga J, Verhoef P, Bots ML, Schouten E. Homocysteine and carotid intima-media thickness: a critical appraisal of the evidence. *Atherosclerosis*, 176(1):1-19; 2004.
144. Knoflach M, Kiechl S, Penz D, Zangerle A, Schmidauer C et al. Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerosis in Young Women Atherosclerosis Risk Factors in Female Youngsters (ARFY Study). *Stroke*, 40(4):1063-9; 2009.
145. Tzeng YC, Willie CK, Atkinson G, Lucas SJ, Wong A, Ainslie PN. Cerebrovascular regulation during transient hypotension and hypertension in humans. *Hypertension*, 56(2):268-73; 2010.
146. Kety SS, Schmidt CF. The effects of altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men. *J Clin Invest*, 27:484–492; 1948.

147. Maeda H, Matsumoto M, Handa N, Hougaku H, Ogawa S et al. Reactivity of cerebral blood flow to carbon dioxide in hypertensive patients: evaluation by the transcranial Doppler method. *J Hypertens*, 12(2):191-7; 1994.
148. Kozera GM, Dubaniewicz M, Zdrojewski T, Madej-Dmochowska A, Mielczarek M et al. SOPKARD Study Group. Cerebral vasomotor reactivity and extent of white matter lesions in middle-aged men with arterial hypertension: a pilot study. *Am J Hypertens*, 23(11):1198-203; 2010.
149. Troisi E, Attanasio A, Matteis M, Bragoni M, Monaldo BC et al. Cerebral hemodynamics in young hypertensive subjects and effects of atenolol treatment. *J Neurol Sci*, 159(1):115-9; 1998.
150. Ficzer A, Valikovics A, Fülesdi B, Juhász A, Czuriga I, Csiba L. Cerebrovascular reactivity in hypertensive patients: a transcranial Doppler study. *J Clin Ultrasound*, 25(7):383-9; 1997.
151. Sharma M, Kupferman JC, Brosgol Y, Paterno K, Goodman S et al. The effects of hypertension on the paediatric brain: a justifiable concern. *Lancet Neurol*, 9(9):933-40; 2010.
152. Thompson BG, Pluta RM, Girton ME, Oldfield EH. Nitric oxide mediation of chemoregulation but not autoregulation of cerebral blood flow in primates. *J Neurosurg*, 84(1):71-8; 1996.
153. Toda N, Ayajiki K, Okamura T. Cerebral Blood Flow Regulation by Nitric Oxide: Recent Advances. *Pharmacol Rev*, 61(1):62-97; 2009.
154. Andresen J, Shafi NI, Bryan RM Jr. Endothelial influences on cerebrovascular tone. *J Appl Physiol*, 100(1):318-27; 2006.



155. Najarian T, Marrache AM, Dumont I, Hardy P, Beauchamp MH et al. Prolonged hypercapnia-evoked cerebral hyperemia via K(+) channel- and prostaglandin E(2)-dependent endothelial nitric oxide synthase induction. *Circ Res*, 87(12):1149-56; 2000.
156. Willis AP, Leffler CW. Endothelial NO and prostanoid involvement in newborn and juvenile pig pial arteriolar vasomotor responses. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 281(6):H2366-77; 2001.
157. Gómez-Cerezo J, Ríos Blanco JJ, Suárez García I, Moreno Anaya P, García Raya P, et al. Noninvasive Study of Endothelial Function in White Coat Hypertension. *Hypertension*, 40(3):304-9; 2002.
158. Furusawa ÉA, Filho UD, Junior DM, Koch VH. Home and Ambulatory Blood Pressure to Identify White Coat and Masked Hypertension in the Pediatric Patient. *Am J Hypertens*, 24(8):893-7; 2011.
159. Karpettas N, Kollias A, Vazeou A, Stergiou GS. Office, ambulatory and home blood pressure measurement in children and adolescents. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 8(11):1567-78; 2010.
160. Páll D, Kiss I, Katona E. Importance of Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Adolescent Hypertension. *Kidney Blood Press Res*, 35(2):129-134; 2012.
161. Sorof JM, Portman RJ. White coat hypertension in children with elevated casual blood pressure. *J Pediatr*, 137(4):493-7; 2000.
162. Wühl E, Hadtstein C, Mehls O, Schaefer F; Escape Trial Group. Home, clinic, and ambulatory blood pressure monitoring in children with chronic renal failure. *Pediatr Res*, 55: 492–497; 2004.

163. Wühl 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.
164. McCrindle BW. Assessment and management of hypertension in children and adolescents. *Nat Rev Cardiol*, 7(3):155-63; 2010.
165. Urbina EM, Gidding SS, Bao W et al. Effect of body size, ponderosity, and blood pressure on left ventricular growth in children and young adults in the Bogalusa Heart Study. *Circulation*, 91(9):2400-6; 1995.
166. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The Relation of Overweight to Cardiovascular Risk Factors Among Children and Adolescents: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*, 103:1175-1182; 1999.
167. Honzíková N, Nováková Z, Závodná E, Paderová J, Lokaj P et al. Baroreflex sensitivity in children, adolescents, and young adults with essential and white-coat hypertension. *Klin Padiatr*, 218(4):237-42; 2006.
168. Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Mei Z, Guo S et al. Centers for Disease Control and Prevention 2000 Growth Charts for the United States: Improvements to the 1977 National Center for Health Statistics. *Pediatrics*, 109:45-60; 2002.
169. Tremblay MS, Willms JD. Secular trends in the body mass index of Canadian children. *Can Med Ass J*, 163(11):1429–1433; 2000.
170. Huttunen NP, Knip M, Paavilainen T. Physical activity and fitness in obese children. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 10:519–525; 1986.

171. Garaulet M, Martinez A, Victoria F, Pérez-Llamas F, Ortega RM, Zamora S. Differences in dietary intake and activity level between normal-weight and overweight or obese adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 30:253–258; 2000.
172. Karppanen H, Mervaala E. Sodium intake and hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*, 49(2):59-75; 2006.
173. Kris-Etherton P, Daniels SR, Eckel RH, Engler M, Howard BV et al. AHA scientific statement: summary of the Scientific Conference on Dietary Fatty Acids and Cardiovascular Health. Conference summary from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *J Nutr* Volume, 131:1322-1326; 2001.
174. Liu S, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FP, Franz M, et al. A prospective study of dietary glycemic load, carbohydrate intake, and risk of coronary heart disease in women. *Am J Clin Nutr*, 71:1455–1461; 2000
175. Ludwig DS, Peterson KE, Gortmaker SL. Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. *The Lancet*, 357:505-508; 2001.
176. French SA, Story M, Neumark-Sztainer D, Fulkerson JA, Hannan P. Fast food restaurant use among adolescents: associations with nutrient intake, food choices and behavioral and psychosocial variables. *Int J Obes*, 25:1823–1833; 2001.
177. Sacks FM, Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM et al. Dietary approach to prevent hypertension: a review of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Study. *Clin Cardiol*, 22(7 Suppl):III6-10; 1999.
178. Ortega RM, Requejo AM, Lopez-Sobaler AM, Quintas ME, Andres P et al. Difference in the breakfast habits of overweight/obese and normal weight school-children. *Int J Vitam Nutr Res*, 68:125–132; 1998.

179. Maffeis C, Provera S, Filippi L, Sidoti G, Schena S et al. Distribution of food intake as a risk factor for childhood obesity. *Int J Obes*, 24:75–80; 2000.
180. Brownson RC, Boehmer TK, Luke DA. Declining rates of physical activity in the United States: what are the contributors? *Annu Rev Public Health*, 26:421-43; 2005.
181. Janz KF, Dawson JD, Mahoney LT. Tracking physical fitness and physical activity from childhood to adolescence: the muscatine study. *Med Sci Sports Exerc*, 32:1250-7; 2000.

## 10. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

### Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Lengyel S**, Katona E, Zatik J, Molnar C, Paragh G, Fulesdi B, Pall D. The impact of serum homocysteine on intima-media thickness in normotensive, white-coat and sustained hypertensive adolescents. *Blood Press*, 21(1):39-44; 2012. IF: 1,256 (2010)
2. Pall D, **Lengyel S**, Komonyi E, Molnar C, Paragh G, Fulesdi B, Katona E: Impaired cerebral vasoreactivity in white coat hypertensive adolescents. *Eur J Neurol*, 18(4):584-9; 2011. IF: 3,765
3. **Lengyel S**, Szántó I, Katona É, Paragh G, Fülester B, Páll D. A fehérvököpeny-hypertonia jelentősége serdülökörban. *Hypertonia és Nephrologia*, 15(6): 255-60; 2011.

### További közlemények

4. Katona E, Zrínyi M, **Lengyel S**, Komonyi E, Paragh G, Zatik J, Nagy G, Fülester B, Pall D. The prevalence of adolescent hypertension in Hungary - The Debrecen Hypertension Study. *Blood Press*, 20(3):134-9; 2011. IF: 1,256
5. Katona E, Zrínyi M, Komonyi E, **Lengyel S**, Paragh G, Zatik J, Fulesdi B, Pall D. Factors influencing adolescent blood pressure – the Debrecen Hypertension Study. *Kidney and Blood Press Res* 34:188-195; 2011. IF: 1,5
6. Páll D, Komonyi E, **Lengyel S**, Paragh G, Katona E: Az antihypertenzív szerek hatása a centrális vérnyomásra. *Hypertonia és Nephrologia*, 15(1):5-10; 2011.
7. Páll D, Juhász M, **Lengyel S**, Molnar C, Paragh G, Fulesdi B, Katona E. Assessment of target-organ damage in adolescent white coat and sustained hypertensives. *J Hypertens*, 28(10):2139-44; 2010. IF: 3,98
8. Páll D, Juhász M, **Lengyel S**, Fülester B, Paragh G, Katona É. Új ismeretek a serdülökori hypertoniáról. *Hypertonia és Nephrologia*, 14(1): 24-27; 2010.

9. Páll D, Juhász M, Katona É, **Lengyel S**, Komonyi É, Fülesdi B, Paragh G. Az ambuláns-vérnyomás monitorozás jelentősége serdülőkorban. Orvosi Hetil, 49(150): 2211-2217; 2009.
10. Komonyi É, **Lengyel S**, Juhász M, Katona É, Zatik J, Paragh G, Fülesdi B, Páll D. Egészséges fiatalok perifériás és centrális vérnyomása. Hypertonia és Nephrologia, 13(3):127-133; 2009.
11. Komonyi É, **Lengyel S**, Juhász M, Katona É, Zatik J, Paragh G, Fülesdi B, Páll D. Egészséges fiatalok augmentációs indexének napszaki változása. Metabolizmus, 3(7): 147-152; 2009.

## 11. TÁRGYSZAVAK

serdülőkori hipertónia  
fehérvérnyomás-hipertónia  
ambuláns vérnyomás-monitorozás  
nitrogén-monoxid  
artéria carotis intima-media vastagság  
célszerv-károsodás  
homocisztein  
transzkraniális Doppler  
cerebrovaszkuláris reaktivitás

## KEYWORDS

adolescent hypertension  
white coat hypertension  
ambulatory blood pressure monitoring  
nitric oxide  
intima-media thickness of carotid artery  
target-organ damage  
homocysteine  
cerebrovascular reactivity  
transcranial Doppler

## 12. KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Ezúton szeretném köszönetemet kifejezni mindazoknak, akik segítségemre voltak a tudományos kutatómunkám végzése, valamint az egyetemi doktori értekezés elkészítése során.

Köszönettel tartozom Dr. Paragh György Professzor Úrnak, az I. sz. Belgyógyászati Klinika igazgatójának, amiért munkám elvégzéséhez lehetőséget biztosított.

Őszinte köszönettel és hálával tartozom témavezetőmnek Dr. Páll Dénes egyetemi Docens Úrnak a sokéves baráti, önzetlen segítségért, biztatásért, tanácsaiért és építő kritikái észrevételeiért mellyel elindított és töretlenül irányt mutatott tudományos- és szakmai tevékenységem során. Hozzáértése, szakértelme és tisztessége példaértékű számomra.

Szeretném megköszönni Dr. Fülesdi Béla Professzor Úrnak önzetlen szakmai támogatását, értékes meglátásait és jobbító szándékú javaslatait, melyek a tudományos munkám eredményeihez nagymértékben hozzájárultak.

Köszönettel tartozom a DE OEC Neurológia Klinika Doppler Laboratórium dolgozóinak, elsősorban Dr. George Settakisnak a carotis és a transcranialis Doppler vizsgálatok elvégzéséért, valamint a DE OEC I. sz. Belklinika Kutatólaboratóriumának a nitrogén monoxid szint meghatározásokért.

Végezetül köszönöm Családom és Szeretteim támogatását, bátorítását, mérhetetlen türelmét és szeretetét, ami nélkül nem készülhetett volna el ez a munka.



### 13. FÜGGELÉK (az értekezés alapjául szolgáló közlemények)

1. **Lengyel S**, Katona E, Zatik J, Molnar C, Paragh G, Fulesdi B, Pall D. The impact of serum homocysteine on intima-media thickness in normotensive, white-coat and sustained hypertensive adolescents. Blood Press, 21(1):39-44; 2012. IF: 1,256 (2010)
2. Pall D, **Lengyel S**, Komonyi E, Molnar C, Paragh G, Fulesdi B, Katona E: Impaired cerebral vasoreactivity in white coat hypertensive adolescents. Eur J Neurol, 18(4):584-9; 2011. IF: 3,765
3. **Lengyel S**, Szántó I, Katona É, Paragh G, Fülesdi B, Páll D. A fehérvököny-hypertonia jelentősége serdülőkorban. Hypertonia és Nephrologia, 15(6): 255-60; 2011.

Iktatószám: DEENKÉTK/161/2012.  
Tételszám:  
Tárgy: Ph.D. publikációs lista

Jelölt: Lengyel Szabolcs

Neptun kód: CV9UZ8

Doktori Iskola: Egészségtudományok Doktori Iskola

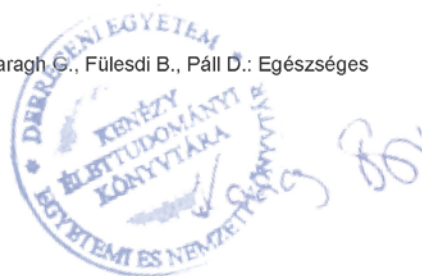
### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Lengyel, S.**, Katona, É., Zatik, J., Molnár, C., Paragh, G., Fülesdi, B., Páll, D.: The impact of serum homocysteine on intima-media thickness in normotensive, white-coat and sustained hypertensive adolescents.  
*Blood Press.* 21 (1), 39-44, 2012.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/08037051.2011.575577>  
IF:1.256 (2010)
2. **Lengyel S.**, Szántó I., Katona É., Paragh G., Fülesdi B., Páll D.: A fehérvérnyomás-hypertonia jelentősége serdülőkorban.  
*Hypert. Neph.* 15 (6), 255-260, 2011.
3. Páll, D., **Lengyel, S.**, Komonyi, É., Molnár, C., Paragh, G., Fülesdi, B., Katona, É.: Impaired cerebral vasoreactivity in white coat hypertensive adolescents.  
*Eur. J. Neurol.* 18 (4), 584-589, 2011.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03209.x>  
IF:3.765 (2010)



### További Közlemények

4. Katona, É., Zrínyi, M., **Lengyel, S.**, Komonyi, É., Paragh, G., Zatik, J., Nagy, G., Fülesdi, B., Páll, D.:  
The prevalence of adolescent hypertension in Hungary: The Debrecen hypertension study.  
*Blood Press.* 20 (3), 134-139, 2011.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/08037051.2010.538987>  
IF:1.256 (2010)
5. Katona, É., Zrínyi, M., Komonyi, É., **Lengyel, S.**, Paragh, G., Zatik, J., Fülesdi, B., Páll, D.: Factors  
influencing adolescent blood pressure: The Debrecen Hypertension Study.  
*Kidney Blood Press. Res.* 34 (3), 188-195, 2011.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000326115>  
IF:1.5 (2010)
6. Páll D., Komonyi É., **Lengyel S.**, Paragh G., Katona É.: Az antihipertenzív szerek hatása a centrális  
vényomásra.  
*Hypert. Nephrol.* 15 (1), 273-279, 2011.
7. Páll, D., Juhász, M., **Lengyel, S.**, Molnár, C., Paragh, G., Fülesdi, B., Katona, É.: Assessment of  
target-organ damage in adolescent white-coat and sustained hypertensives.  
*J. Hypertens.* 28 (10), 2139-2144, 2010.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e32833cd2da>  
IF:3.98
8. Páll D., Juhász M., **Lengyel S.**, Fülesdi B., Paragh G., Katona É.: Új ismeretek a serdülőkori  
hypertoniáról.  
*Hypert. Nephrol.* 14 (1), 17-21, 2010.
9. Komonyi É., **Lengyel S.**, Juhász M., Katona É., Zatik J., Paragh G., Fülesdi B., Páll D.: Egészséges  
fiatalok augmentációs indexének napszaki változása.  
*Metabolizmus* 7 (3), 147-152, 2009.
10. Komonyi É., **Lengyel S.**, Juhász M., Katona É., Zatik J., Paragh G., Fülesdi B., Páll D.: Egészséges  
fiatalok perifériás és centrális vényomása.  
*Hypert. Nephrol.* 13 (3), 127-133, 2009.



11. Páll D., Juhász M., Katona É., **Lengyel S.**, Komonyi É., Fülesdi B., Paragh G.: Az ambuláns vérnyomás-monitorozás jelentősége serdülőkorban.

*Orv. Hetilap.* 150 (49), 2211-2217, 2009.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2009.28732>

**Összesített impakt faktor: 11.757**

**Összesített impakt faktor: (értekezés alapjául szolgáló közlemények esetén): 5.021**

A DEENK Kenézy Élettudományi Könyvtár a Jelölt által a Publikációs Adatbázisba feltöltött adatok bibliográfiai és tudánymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2012.06.08

