

Az érfali tágulékonysági paraméterek szerepe a kardiovaszkuláris túlélés előrejelzésében hemodializált betegek között: meghatározók és terápiás lehetőségek.

Ph.D. Tézis

Dr. Taha El Hadj Othmane



Semmelweis Egyetem
Doktori Iskola
Klinikai orvostudomány



Témavezető: Dr. Járai Zoltán, Ph.D.

Opponensek Dr. Páll Dénes, Ph.D.
Dr. Földes Gábor, Ph.D.

Szigorlati bizottság

Elnök: Prof. Dr. Reusz György, Ph.D., MTA doktora

Tagok: Dr. Farkas Katalin, Ph.D.

Dr. Keresztes Katalin, Ph.D.

Budapest
2010

Bevezetés

A végstádiumú veseelégtelenségben (ESRD) szenvedő betegpopulációban a nagyerek strukturális és funkcionális rendellenességei és kalcifikációja korán elkezdődnek, melyek hozzájárulnak a hasonló életkorú általános populációhoz képest 20-30-szor magasabb kardiovaszkuláris halálozási gyakorisághoz. Ezen populációban az összhalálozás 45%-ért a kardiovaszkuláris mortalitás tehető felelőssé, mely kiemeli a hajlamosító rizikótényezők vizsgálatának jelentőségét. A rizikófaktorok között kiemelt fontosságúak azok, amelyek az ESRD-re specifikusak, mint például a vaszkuláris kalcifikáció, mely az erek intimáját és médiáját is érinti. Prospektív vizsgálatok igazolták, hogy a nagy artériák vaszkuláris kalcifikációja illetve a kardiovaszkuláris események és halálozás fokozott kockázata közti összefüggés független a klasszikus rizikótényezőktől.

A vaszkuláris kalcifikáció okozta strukturális változások ESRD betegeknél jelentős mértékben hozzájárulnak az érfalak merevségéhez. Az aorta érfali merevsége az össz- és a kardiovaszkuláris mortalitás független prediktora ezen populációban. Adott pulzusvolumen mellett a merevebb aortafal magasabb amplitúdójú előrehaladó hullám képződéséhez vezet, mely a perifériáról gyorsan visszaverődő hullámmal egyesülve (augmentálódva), magasabb centrális pulzusnyomás, nagyobb kardiális utóterhelés és csökkent diasztolés coronaria-keringés kialakulásához vezet. Miközben a nagyobb utóterhelés fokozza a szív oxigénigényét, a romló coronaria-keringés csökkenti az oxigénellátást. Az oxigénigény és -ellátás közt fennálló egyensúly megbomlása szerves része az érfali merevség okozta kardiovaszkuláris szövődmények kialakulásának, mely fokozott kardiovaszkuláris morbiditáshoz és halálozáshoz vezet az ESRD populációban.

Az érfali merevség különböző paraméterekkel jellemezhető és mérhető, melyek közül négyet széles körben használunk. Ezek a carotis és femoralis artériák közötti pulzushullám terjedési sebesség (PWV), a carotis augmentációs index (AI), a centrális (carotis) pulzusnyomás (CPP) és a carotis-brachialis pulzusnyomás-amplifikáció (AMP). A fenti négy paraméter prognosztikus értékének megítélésére korábbi, ESRD betegek között végzett, vizsgálatokban különálló kohorszokat használtak, ahol egyszerre többnyire csak egy paramétert analizáltak, illetve a mérések időpontja a dialízis idejéhez képest nem volt egységes. Ezen paraméterek prognosztikus értékét tehát egy közös kohorszban eddig még nem vizsgálták, így ez ideig nem ismert, hogy közülük melyik használható legjobban a CV események előjelzésére illetve az, hogy a mérést mikor javasolt elvégezni a dialízishez képest.

Az előrehaladott artériás kalcifikáció és következményes érfali merevség felveti annak a lehetőségét, hogy a kalcifikáció csökkentése vagy progressziójának mérséklése kedvezőbb klinikai kimenetelhez vezet. Így ESRD betegek között a progresszív artériás érfali merevség gyógyszeres befolyásolhatóságának vizsgálata klinikai jelentőséggel bír. 2005 óta az ESRD betegek hyperphosphataemiájának kezelésére elérhetővé vált az orális foszfátkötő sevelamer tablettá. A sevelamerről ismert, hogy csökkenti az aortafal kalcifikációját, de ennek várható hatása az érfali merevségre még nem került vizsgálatra ESRD betegekben.

Az érfali merevség paramétereink meghatározása mindinkább bekerül a mindennapi klinikai gyakorlatba, ugyanakkor egységes, megfelelően validált és egyúttal a gyakorlat számára is használható mérőmódszer alkalmazása mindehhez elengedhetetlen. A validált készülék használata nélkülözhetetlen az érfali merevséget leíró paraméterek meghatározásához; rosszul meghatározott paraméterek hibás következtetések levonásához vezethetnek a vizsgált változók és

a klinikai kimenetek között. Az érfali merevség paramétereinek meghatározásához egy új, oszcillometriás elven működő készülék (Arteriográf) került kifejlesztésre. Ezen készülék validitását a nagy kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező ESRD betegek között korábban nem vizsgálták.

Célkitűzés

Munkám elvégzése során a következő kérdésekre kerestem választ:

1. Melyik érfali tágulékonysági paraméter (PWV, AI, CPP és AMP) a legjobb prediktora az ESRD betegek kardiovaszkuláris túlélésének egy közös kohorszban vizsgálva?
2. Befolyásolja-e az érfali tágulékonysági paraméterek prognosztikus értékét a paraméterek meghatározásának ideje a dialízis időpontjához képest?
3. Befolyásolja-e a sevelamer kezelés a dializált ESRD betegekben az aorta érfali tágulékonyságát?
4. Kimutatható-e kapcsolat a sevelamer kezeléssel összefüggő érfali tágulékonyság-változás és a csont-turnover és/vagy a vaszkuláris kalcifikáció inhibitorainak szérumszintje között?
5. Milyen az oszcillometriás Arteriográf készülék validitása az érfali tágulékonysági paraméterek meghatározására dializált ESRD betegek között?
6. Rendelkeznek-e az Arteriográf készülék segítségével meghatározott érfali tágulékonysági paraméterek prediktív értékkel a kardiovaszkuláris túlélés előjelzésében a dializált ESRD populációban?

Módszerek

A B. Braun Avitum Nefrológiai Hálózat két dialízisállomásán krónikusan kezelt (> 3 hónapos dialízis) ESRD betegeit kértük fel a vizsgálatban való részvételre (n = 126), közülük 98 beteget vontunk be. Minden beteg 4 órás, heti három alkalommal végzett dialíziskezelésben részesült, ahol a 1,50 mmol/l kalcium-koncentrációjú dialízisfolyadékot és poliszulfát-membránt használtak. A kiindulási demográfiai és klinikai adatokat a kórlap áttekintésével gyűjtöttük össze, a laboratóriumi paraméterek az érfali tágulékonyági mérésekkel egy időben, a hét közepi dialízist megelőzően kerültek meghatározásra.

A munkám három vizsgálatra épül, melyeket a fenti dializált ESRD betegeket tartalmazó kohorszban végeztünk. Az *első vizsgálat* (n = 98) prospektív vizsgálat, ahol a betegeket medián 29 (1-35) hónapig követtük és megvizsgáltuk az érfali tágulékonyági paraméterek prediktív értékét a kardiovaszkuláris mortalitás előjelzésére. A paraméterek (PWV, AI, CPP, AMP) a validált, tonometriás módszerű PulsePen készülék (DiaTecne, Milánó, Olaszország) segítségével kerültek meghatározásra dialízis előtt és után, fekvő testhelyzetben. Minden betegnél minden alkalommal két-két mérés történt és a statisztikai analízisben ezen mérések átlagát vettük figyelembe. A követés a beteg halálával, transzplantációval, a beteg másik dialízis állomásra való átkerülésével vagy a vizsgálat lezárásával (2008. február 29.) ért véget. A vizsgálat kimenetele a CV esemény okozta halálozás volt; CV mortalitásnak a hirtelen halált, myocardialis infarctust, ritmuszavar okozta halálozást, szívelégtelenséget és a stroke okozta halált tekintettük.

A *második vizsgálatba* tizenhárom olyan beteget vontunk be, akiknél sevelamer kezelést újonnan kezdtek, és megvizsgáltuk a sevelamer hatását az

aorta érfali tágulékonyosságára. Ezen betegekhez tizenhárom, életkorban, nemben, diabetes előfordulásában és a dialízis időtartamában illesztett kontroll beteget választottunk, akik a korábbi kalcium-karbonát foszfátkötő terápiát folytatták. A követés alatt, egy kivételével, minden beteg napi 4800 mg dózisu sevelamer terápiában részesült. Az egyéb gyógyszerelést, pl. vérnyomáscsökkentő és aktív D-vitamin kezelést, a kezelőorvos szükség szerint módosíthatta. A laboratóriumi és érfali tágulékonyági (PWV, AI) paramétereket a vizsgálat elején és a követés végén határoztuk meg. A betegeket (n = 26) 10,8 ($\pm 2,3$) hónapig követtük és a vizsgálat fő kimenetei változója az aorta PWV változása volt a két csoportban.

A **harmadik vizsgálatba** 92 beteget vontunk be abból a célból, hogy az Arteriográf készülék (TensioMed, Budapest, Magyarország) segítségével meghatározott érfali tágulékonyági paramétereket (PWV, AI) összehasonlítsuk a validált PulsePen készülék segítségével meghatározott paraméterekkel. A vizsgálat során a PulsePen készülékkel végzett mérések mellett az Arteriográf készülékkel is meghatároztuk a PWV és az AI értékét a dialízis előtt, fekvő testhelyzetben. A mérések sorrendjét (PulsePen vagy Arteriográf) randomizáltuk. Az első vizsgálatához hasonlóan, a betegeket medián 29 (1-35) hónapig követtük. A követés a beteg halálával, transzplantációval, a beteg másik dialízis állomásra való átkerülésével vagy a vizsgálat lezárásával (2008. február 29.) ért véget. A vizsgálat kimenetele a CV esemény okozta halálozás volt.

A **PulsePen** készülék az EKG által regisztrált R-hullám és az a. carotis és a. femoralis felett szekvenciálisan regisztrált pulzusnyomás-görbe felszálló szárának indulópontja (úgynevezett "talpa") közötti időkülönbséget méri, melyből kiszámolható a pulzushullám haladási ideje a két mérési pont között. Mérőszalaggal meghatározzuk a két pont közti távolságot majd a megtett távolság és haladási idő hányadosaként számolható a carotis-femoralis PWV. A PulsePen

szoftver a carotis görbén automatikusan felismeri visszaverődési pontot és meghatározza az AI értékét. Az a. brachialis átlag- és diasztolés vérnyomásához történő kalibrálása után a carotis nyomásgörbén meghatározható a CPP. Az AMP az a. brachialis és az a. carotis pulzusnyomás hányadosaként került meghatározásra.

Az *Arteriográf* készülék a felkarra helyezett mandzsetta által regisztrált átlagolt pulzusgörbe kontúrjának analízise után számolja a PWV-t és az AI-t. A szoftver a regisztrált görbén az induló és a visszaverődő hullámot különbözteti meg. A két hullám kezdete közti időkülönbség, illetve a jugularis árok és a symphysis között mért távolság felhasználásával számolja a PWV-t. A szoftver a brachialis AI-t transzfer egyenlet alkalmazása nélkül, a két hullám amplitúdójának arányából számolja.

A 6.11 verziójú SAS statisztikai csomagot (SAS Intézet, Cary, NC, USA) használtuk a fő analízis elvégzéséhez valamennyi vizsgáltban. A folytonos változókat átlagokként (standard deviáció), a nem-normál eloszlású változókat mediánként (interkvartilis tartomány) és a kategorikus változókat n (%) -ként tüntettük fel. P-értéket akkor tekintettük statisztikailag szignifikánsnak, ha értéke kisebb volt mint 0,05. A relatív kockázat (hazard ratio) értékét a hozzá tartozó 95%-os megbízhatósági tartománnyal együtt tüntettük fel.

Az első vizsgálatban az érfali tágulékonyság paraméterei és a kardiovaszkuláris mortalitás közti összefüggés vizsgálatára log-rank teszteket és a Cox-féle regressziós analízist alkalmaztuk. A PWV, az AI, a CPP, és az AMP dialízis előtti és utáni értékének terciliseit használva Kaplan-Meier túlélési görbéket készítettünk, majd a terciliseket log-rank tesztekkel hasonlítottuk össze. A relatív rizikót az életkorra, a cukorbetegség meglétére és a kiinduláskor fennálló

kardiovaszkuláris megbetegedésre korrigáltuk. Ezt követően azon túlélőkönysági paramétereket, melyek szignifikáns összefüggést mutattak a kardiovaszkuláris mortalitással, egy közös korrigált modellben is vizsgáltuk.

A második vizsgálatban a sevelamer-kezelést kezdő és a kontroll betegek kiindulási adatainak összehasonlítására Student-féle kétmintás t-próbát, Wilcoxon rank-sum tesztet, illetve Fisher-féle exact tesztet használtunk. Elsődleges analízisünk során a sevelamer-kezelt és a kontrollcsoportok adatainak követés alatti változását hasonlítottuk össze Student-féle kétmintás t-próba és Wilcoxon rank-sum teszt segítségével. A kiindulási PWV és a PWV követés alatt észlelt változásával összefüggő paraméterek meghatározására egy- és többváltozós lineáris regressziós analízist végeztünk.

A harmadik vizsgálatban, Pearson féle korrelációt és lineáris regressziós analízist alkalmaztunk a teszt Arteriográf és a referencia PulsePen készülék használatával nyert mérési eredmények között. Ezt követően, a mérési eredményeket a Bland-Altman által javasolt módszer alapján analizáltuk. A két készülék által meghatározott PWV és AI prognosztikus értékének becslésére a log-rank teszteket és a Cox-féle regressziós analízist alkalmaztuk. A relatív rizikót az életkorhoz, a cukorbetegség meglétéhez és a kiinduláskor fennálló kardiovaszkuláris megbetegedéshez illesztettük a túlélési modellekben.

Eredmények

Az *első vizsgálatban* {n = 98, átlag életkor: 63,4 (14,4) év, férfi: 61 % és a dialízis idő: medián 29,6 (12,4-48,6) hónap}, a veseelégtelenség okai közül a tubulointerstitialis megbetegedés (a hipertónia okozta károsodást is beleértve: 39%), a cukorbetegség (33%) és a glomerulonephritis (13%) okozta vesebetegség volt a leggyakoribb. A követés ideje alatt 40 beteg halt meg (mortalitási ráta 20,7/100 betegév), ahol 25 esetben kardiovaszkuláris ok volt bizonyítható. A szívfrekvencia, a szisztolés és a diasztolés centrális illetve brachialis vérnyomás közvetlenül a dialízis után magasabb volt ($p \leq 0,001$ minden esetben) a dialízis előtti értékekhez képest. A CPP és a brachialis pulzusnyomás szintén magasabb volt dialízis után, de a különbség statisztikailag nem volt szignifikáns ($p = 0,064$ és $0,187$). A PWV a dialízis végére nőtt és az AI csökkent ($p = 0,009$ és $0,033$), az AMP viszont nem mutatott változást ($p = 0,247$).

Az egyváltozós Cox-féle regressziós modellekben a dialízis előtti és utáni PWV, a dialízis előtti CPP és AMP értékek mutattak összefüggést a kardiovaszkuláris mortalitással. Az AI sem dialízis előtt sem utána nem korrelált a kardiovaszkuláris halálzással. Miután az életkorhoz, a cukorbetegséghez és a bizonyított kardiovaszkuláris megbetegedéshez korrigáltuk a paramétereket, a dialízis előtti és utáni PWV és a dialízis előtti AMP mutatott továbbra is szignifikáns összefüggést a kardiovaszkuláris mortalitással. Közös modellben vizsgálva a dialízis előtti PWV és AMP továbbra is szignifikánsan összefüggött a kardiovaszkuláris mortalitással (az 1 m/s-mal gyorsabb PWV és a 10%-al alacsonyabb AMP kockázati hányadosa 1,23 [1,07-1,42] és 1,39 [1,02-1,89] volt).

A *második vizsgálatban*, a sevelamer-kezelt és a kontroll betegeknel az átlag életkor 54,7 (8,7) és 54,0 (9,3) év, a férfiak aránya 76,9 és 76,9 %, a medián

dialízis-idő 38,2 (35,5) és 23,9 (32,3) hónap volt. A követés végére a PWV 0,83 (2,27) m/s-mal csökkent a sevelamer-kezelteknél, míg a kontrollesoportban 0,93 (1,88) m/s-mal növekedett ($p=0,042$). Az augmentációs index változásának iránya hasonló volt, de nem érte el a statisztikai szignifikancia határát ($p=0,105$). Az időátlagolt foszfátszint és Ca-foszfát szorzat szignifikánsan csökkent a sevelamer-kezelés során, és ez a változás a kontrollokéhoz képest is szignifikáns volt ($p=0,008$, illetve $0,018$). A koleszterinszint $0,36$ ($0,64$) mmol/l-rel csökkent a sevelamer-kezelteknél, és a változás a kontrollok közt megfigyelt változáshoz képest szignifikáns volt ($p=0,040$). A kiindulási csont-turnover magasabb volt a sevelamer-kezelést kezdők között, de a béta-crosslaps és az osteocalcinszintek változása nem volt szignifikáns a követés alatt. A kalcifikációs inhibitorok (fetuin-A, matrix GLA protein, osteoprotegerin és szolubilis RANKL) szintje nem különbözött a két csoport betegei között sem kiinduláskor sem a követés során.

Többváltozós lineáris regresszióban a kiinduláskor mért PWV meghatározói a kiindulási CRP ($p=0,008$), a systolés vérnyomás ($p=0,011$), az ismert cardiovascularis megbetegedés jelenléte ($p=0,033$) valamint az időátlagolt foszfát-szint ($p=0,042$) voltak (a teljes modellre vonatkozó $R^2 = 0.625$). A PWV követés alatt megfigyelt változásával szignifikáns kapcsolatot a kiindulási CRP ($p=0,004$), a sevelamer kezelés ($p=0,028$), a diabetes mellitus jelenléte ($p=0,015$), és a kiindulási szívfrekvencia ($p=0,018$) mutattak (a teljes modellre vonatkozó $R^2 = 0,674$).

A **harmadik vizsgálatban**, a betegek átlag életkora $62,4$ ($13,7$) év, a férfiak aránya $61,9\%$ és a medián dialízis-idő $29,5$ ($12,2-48,9$) hónap volt. Az Arteriográf által meghatározott átlag AI értékek szignifikánsan alacsonyabbak voltak a PulsePen által meghatározott átlagértékekhez képest $\{2,2$ ($25,6$) % vs. $23,0$ ($12,1$)%, $p < 0,001\}$. Az Arteriográf által meghatározott átlag PWV értékek szintén

alacsonyabbak voltak a PulsePen által meghatározott átlagértékekhez képest {9,9 (2,2) m/s vs. 11,1 (3,1) m/s, $p < 0,01$ }. A két készülék által mért AI értékek statisztikailag szignifikáns lineáris korrelációt mutatnak ($R = 0,527$, $p < 0,001$). Ezzel szemben a két készülék segítségével meghatározott PWV értékek között szignifikáns korreláció nem volt kimutatható ($R = 0,174$, $p = 0,097$).

A követés ideje alatt 92 beteg közül 36-an haltak meg (mortalitási ráta 19,5/100 betegév), ahol 21 esetben kardiovaszkuláris ok volt bizonyítható. A log-rank teszt alkalmazásával, csak a PulsePen által meghatározott PWV tercilisei mutattak összefüggést a CV mortalitással ($p=0,008$). Hasonló összefüggés az AI_P (PulsePen által meghatározott), a PWV_A vagy AI_A (Arteriográf által meghatározott) értékek esetén nem volt igazolható (p -értékek: 0,431, 0,135, 0,243). A korrigált Cox-féle regressziós analízisben csak az emelkedő PWV_P mutatott összefüggést a CV mortalitással (az 1 m/s-mal gyorsabb PWV_P kockázati hányadosa 1,29 [1,11–1,51]). Hasonló összefüggés a PWV_A (az 1 m/s-mal gyorsabb PWV_P kockázati hányadosa 0,84 [0,62–1,14]), AI_P vagy AI_A (1%-os AI emelkedés 1,01 [0,96–1,05], 0,98 [0,96–1,01]) esetén nem volt igazolható.

Következtetések

Az eredményeim alapján a célkitűzésekben feltett kérdésekre a következő válaszokat tudom adni:

1. A különböző érfali tágulékonysági paraméterek közül a PWV konzekvens összefüggést mutat a kardiovaszkuláris mortalitással ESRD-ben szenvedő betegeknél. Az AMP dialízis előtti mérése további prognosztikus információt nyújt a CV mortalitás előrejelzésében a dializált betegeknél. Dializált betegeknél az elsősorban hullám-visszaverődésre jellemző érfali tágulékonysági paraméterek (AI CPP) nem alkalmasak a CV mortalitás előrejelzésére.
2. A PWV mérési időpontja - a dialízis idejéhez képest - nem befolyásolja ezen paraméter prognosztikus erejét. Hasonló megállapítás nem volt igazolható az AMP esetében.
3. A dializált betegek sevelamer-kezelése az aorta érfali tágulékonyságának javulásával jár együtt.
4. A sevelamer hatása az érfali tágulékonyságra nem függ össze a csontturnoverrel és/vagy a vaszkuláris kalcifikáció inhibitorainak szérumszintjével. A CRP-szint változása, mint a dializált betegek nem tradicionális CV rizikófaktora, plauzibilis magyarázattal szolgál az aorta PWV-re gyakorolt sevelamer-hatás mechanizmusára.
5. A referencia PulsePen készülékhez képest a tesztelt Arteriográf készülék nem tűnik alkalmasnak a PWV meghatározására dializált betegeknél.
6. Az Arteriográf készülék alkalmazásával mért PWV értékek nem alkalmasak a CV mortalitás rizikójának felmérésére dializált betegeknél.

Publikációk

A tézishez közvetlenül kapcsolódó publikációk

Tislér András, Fekete Cs. Bertalan, **El Hadj Othmane Taha**, Egresits József, Kiss István. *Az érfali tágulékenység mérésének gyakorlata és klinikai jelentősége*. *Hypertonia és Nephrologia* 2005;9:157-165.

Taha El Hadj Othmane, Geza Bakonyi, Jozsef Egressits, Bertalan Cs. Fekete, Erzsebet Fodor, Zoltan Jari, Csaba Jekkel, Janos Nemcsik, Andras Szabo, Tamas Szabo, Istvan Kiss Andras Tisler. *The effect of sevelamer on aortic pulse wave velocity in patient on hemodialysis: a prospective observational study*. *Hemodialysis International*. 2007;11:S13-21.

El Hadj Othmane Taha, Bakonyi Géza, Egresits József, Fekete Bertalan Cs, Fodor Erzsébet, Járai Zoltán, Jekkel Csaba, Nemcsik János, Szabó András, Szabó Tamás, Kiss István, Tislér András. *A sevelamer hatása az aorta pulzushullám terjedési sebességre hemodializált betegeknél: prospektív, megfigyeléses vizsgálat*. *Hypertonia és Nephrologia* 2008; 12 (3):100-105.

Gábor Speer*, Bertalan Cs. Fekete*, **Taha El Hadj Othmane***, Tamás Szabó, József Egresits, Erzsébet Fodor, István Kiss, Alexander G. Logan, János Nemcsik, András Szabó, Zsófia K. Németh, Miklós Szathmári, András Tislér. *Serum osteoprotegerin level, carotid-femoral pulse wave velocity and cardiovascular survival in haemodialysis patients*. *Nephrology Dialysis Transplantation*. (2008) 23:2356-3262. **IF: 3.568**

El Hadj Othmane Taha, Speer Gábor, Fekete Bertalan, Szabó Tamás, Egresits József, Fodor Erzsébet, Kiss István, Nemcsik János, Szabó András, Németh Zsófia, Szathmári Miklós és Tislér András. *Osteoprotegerin: a regulátor, a protektor és a marker; összefoglalás irodalmi adatok és saját eredményeink alapján*. *Orsovi Hetilap*. 2008.28470. 149 évfolyam, 42. szám, 1971-1980.

Taha El Hadj Othmane, János Nemcsik, Bertalan Cs. Fekete, György Deák, József Egresits, Erzsébet Fodor, Alexander G. Logan, Zsófia K. Németh, Tamás Szabó, Miklós Szathmári, István Kiss, András Tislér. *Arterial stiffness in hemodialysis: which parameter to measure to predict cardiovascular mortality?* *Kidney and Blood Pressure Research*. 2009;32:250–257 **IF: 1,714**

Nemcsik János, Tislér András, **Taha El Hadj Othmane**, Egresits József, Kiss István. *Az artériás érfalmerevség meghatározásának klinikai szerepe- az oszcillometriás módszer és a magyarországi gyakorlat kritikájának tükrében*. *Érbetegségek*. XVI. évfolyam, 3. szám, 2009/3.

János Nemcsik, József Egresits, **Taha El Hadj Othmane**, Bertalan Csaba Fekete, Erzsébet Fodor, Tamás Szabó, Zoltán Járai, Csaba Jekkel, István Kiss, András Tislér. *Validation of Arteriograph – A New Oscillometric Device to Measure Arterial Stiffness in Patients on Maintenance Hemodialysis*.
Kidney and Blood Pressure Research. 2009;32:223–229. **IF: 1,714**

Taha El Hadj Othmane, Kiss István, Nemcsik János, Fekete Cs. Bertalan, Deák György, Egresits József, Fodor Erzsébet, Németh K. Zsófia, Szabó Tamás, Szatmári Miklós, Tislér András. *A különböző érfali tágulekonysági paraméterek jelentősége a cardiovascularis mortalitás előrejelzésében hemodializált betegek között: prospektív kohorszvizsgálat*.
Orvosi Hetilap, 2010: 151. évfolyam, 18. szám, 741–748.

Zsófia K. Németh, Peter Studinger, István Kiss, **Taha El Hadj Othmane**, János Nemcsik, Bertalan C. Fekete, György Deák, József Egresits, Miklós Szathmári and András Tislér. *The Method of Distance Measurement and Torso Length Influences the Relationship of Pulse Wave Velocity to Cardiovascular Mortality*.
American Journal of Hypertension, (4 November 2010), doi:10.1038/ajh.2010.220. **IF: 3.036**

A tézishez közvetlenül nem kapcsolódó publikációk

Tislér A, Dunai A, Keszei A, **El Hadj Othmane Taha**, Fekete B , Torzsa P, Logan AG. *Primary-care physicians' views about the use of home/self blood pressure monitoring: nationwide survey in Hungary*.
Journal of Hypertension. 24(9):1729-1735, September 2006. **IF: 4.021**

Torzsa P, , **El Hadj Othmane Taha**, Dunai A, Keszei A , Fekete B , Tislér A, Logan AG. *A házi orvosok véleménye az otthoni vérnyomás-monitorozás használatáról. Országos felmérés Magyarországon*.
Hypertonia és Nephrologia 2006;10: 37-43.

Idézhető absztraktok

Taha El Hadj Othmane, Adam G. Tabak, Bertalan Cs. Fekete, Jozsef Egresits, Janos Nemcsik, Istvan Kiss, Andras Tisler. *Determinants of arterial stiffness and its change during hemodialysis (HD)*. Nephrol. Dial. Transpl. Vol. 22, Suppl. 6, 336-336. July 2007. **IF: 3,167**

Bertalan Cs. Fekete, Gabor Speer, **Taha El Hadj Othmane**, Adam G. Tabak, Jozsef Egresits, Janos Nemcsik, Andras Szabo, Istvan Kiss, Andras Tisler. *Correlation between serum osteoprotegerin levels and determinants of arterial stiffness in patients with end-stage renal disease*. Nephrol. Dial. Transpl. Vol. 22, Suppl. 6, July 2007, 172-172. **IF: 3,167**

János Nemcsik, Gábor Speer, **Taha El Hadj Othmane**, Adam G. Tabak, Bertalan Fekete, József Egresits, Peter Lakatos, Erzsebet F., Istvan Kiss, Andras Tisler. *Correlations of arterial stiffness, ACE gene I/D and collagen1A1 gene-1245G/T polymorphism in patients with end-stage renal disease*. Nephrol. Dial. Transpl. Vol. 22, Suppl. 6, 317-317, July 2007. **IF: 3,167**

Taha El Hadj Othmane, József Egresits, Bertalan Fekete, Erzsébet Fodor, Tamás Szabó, Csaba Jekkel, István Kis, András Tislér. *Validation of the tensiologic device to measure arterial stiffness in patients on hemodialysis*. Artery Research: Vol. 1, Suppl. 1, 2006, Page S33.

Egresits, János Nemcsik, **Taha El Hadj Othmane**, E. Finta, Katalin Farkas, András Tislér and István Kiss. *Renal insufficiency is associated with augmentation index and endothelial dysfunction*. Artery Research Vol. 1, Suppl. 1, 2006, Page S32.

József Egresits, **Taha El Hadj Othmane**, Ádam Tabák, Bertalan Fekete, János Nemcsik, István. Kiss and Aandrás Tislér. *Arterial Stiffness Alterations During Hemodialysis*. Artery Research Vol. 1, Issue 2, September 2007, Pages 68-69.

János Nemcsik, Bertalan Fekete, Gábor Speer, Géza Bakonyi, József Egresits, Erzsébet Fodor, **Taha El Hadj Othmane**, András Szabó, István Kiss and András Tislér. *Osteoprotegerin is Related to Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity and Survival in Hemodialysis Patients*. Artery Research Volume 1, Issue 2, September 2007, Page 49.

A. Tislér, Z.S.K. Nemcsik, P. Studinger, **Taha El Hadj Othmane**, J. Nemcsik, B.C.S. Fekete, G.Y. Deák, J. Egresits, M. Szathmári, I. Kiss. *The method of distance measurement and torso length influences the relationship of pulse wave velocity to cardiovascular mortality*. Journal of Hypertension Vol 28, e-Supplement A, June 2010. **IF: 4,988**

Magenheim R, **Taha El Hadj Othmane**, Schafer-Graf U, Pálffy A, Papp M, Kovács M, Pálincás D, Pálincás M, Abou-Dakn M, Tislér A, Tamás Gy. *Arterial stiffness of young women with previous gestational diabetes*. 58th Congress of the German Society of Gynecology and Obstetrics, October 5-8 2010, Munich, Germany
Arch Gynecol Obstet 2010; 282; Suppl 1 146-147. **IF: 0,9**

Előadások

El Hadj Othmane Taha, Bakonyi G., Egresits J., Fekete B. Cs., Fodor E., Jekkel Cs., Nemcsik J., Szabó A., Szabó T., Kiss I., Tislér A. *A sevelemer hatása az aorta-tágulékonyoságra*. Magyar hypertonia társaság XIV. kongresszusa, Budapest (2006. -dec.6-9.).

El Hadj Othmane Taha, Egresits József, Fekete B.Csaba, Fodor Erzsébet, Jekkel Csaba, Nemcsik János, Szabó András, Szabó Tamás, Kiss István, Tislér András. *A Sevelemer hatása az Aorta pulzushullám terjedési sebességére*. Magyar Nephrologiai Társaság XXIII. Nagygyűlése, Eger 2006.10.26-28.

El Hadj Othmane Taha, Egresits J., Fekete B., Fodor E., Szabo T., Jekkel Cs, Kiss I., Tisler A. *Validity of the tensiologic device to measure arterial stiffness in patients on hemodialysis*. Artery Congress 6, Athen, 2006.09.22.-23.

Taha El Hadj Othmane, Adam G. Tabak, Bertalan Cs. Fekete, Jozsef Egresits, Janos Nemcsik, Istvan Kiss, Andras Tisler. *Determinants of arterial stiffness and its change during hemodialysis (HD)*. ERA-EDTA XLIV June 21-24 2007 Barcelona, Spain

Taha El Hadj Othmane, Tabák Gy. Ádám, Fekete Bertalan Cs., Egresits József, Nemcsik János, Kiss István, Tislér András. *Az érfali tágulékenység meghatározóinak változása hemodialízis (HD) alatt*. Magyar Nephrológiai Társaság XXIV. Nagygyűlése, Pécs 2007.szeptember 6-8.

El Hadj Othmane Taha, Papp Z., Tabák G. Á., Putz Zs., Lengyel M., Nádas J., Jermendy Gy. *A vérnyomás az érfali tágulékenység meghatározója metabolikus szindrómában*. III. Fialat Hypertonológusok Fóruma, Hajdúszoboszló 2007.09.14-16.

Taha El Hadj Othmane, Tabák Gy. Ádám, Fekete Bertalan Cs., Egresits József, Nemcsik János, Kiss István, Tislér András. *A hemodialízis hatása az érfali tágulékenységre meghatározóira* III. Fialat Hypertonológusok Fóruma, Hajdúszoboszló 2007.09.14-16.

Taha El Hadj Othmane, Egresits József, Nemcsik János, Fekete Cs. Bertalan, Kiss István, Szabó András, Szabó Tamás, Tislér András. *Sevelamer hatása az érfali tágulékenységre hemodializált betegekben*. Magyar Tudomány Napja, Semmelwei Egyetem, 2007.nov.12-13.

Taha El Hadj Othmane, Tabák Gy.Á., Papp Z., Nádas J., Putz Zs., Jermendy Gy. *A pulzushullám terjedési sebesség (PWV) meghatározói metabolikus szindrómában*. Magyar hypertonia tarsaság XV. kongresszusa, Budapest (2007. -dec.5-8.)

Taha El Hadj Othmane, Jermendy Gy. *Az érfali tágulékenység vizsgálata metabolikus szindrómában*. Magyar Diab. Társaság Metabolikus Csoport Ülése, Visegrád, 2007.11.10-11.

Tislér A., Dunai A., Keszei A., **Taha El Hadj Othmane**, Fekete B.,Torzsa P., A. G. Logan. *Reprezentatív felmérés az otthoni vérnyomás-monitorozás gyakorlatáról családorvosok Körében*. Magyar hypertonia tarsaság XIII. kongresszusa, Budapest (2005.nov.30-dec.3.)

J Egresits, J Nemcsik, **El Hadj Othmane Taha**, E Finta, K Farkas, A Tislér, I Kiss. *Renal insufficiency is associated with augmentation index and endothelial dysfunction*. Artery 6 Conference, Athen, 2006.09.22.-23.

Egresits J, Nemcsik J., Fekete CsB, **El Hadj Othmane Taha**, Kiss I, Tislér A. *Az Arteriográf készülék validálása hemodializált betegekben*. Magyar Nephrologiai Társaság XXIII. Nagygyűlése, Eger, 2006.10.26-28.

Egresits J., Nemcsik J., Fekete Cs. B., **El Hadj Othmane Taha**, Kiss I, Tislér A. *Az arteriográf készülékkel mért értékek validálása hemodializált betegekben*. Magyar hypertonia tarsaság XIV. kongresszusa, Budapest (2006. -dec.6-9.).

Bertalan Cs. F., Gabor S., **Taha El Hadj Othmane**, Adam G. T., Jozsef E., Janos N., Andras Sz., Istvan K., Andras Tisler. *Correlation between serum osteoprotegerin (OPG) levels and determinants of arteria stiffness in patients with the end-stage of renal disease*. ERA-EDTA XLIV June 21-24 2007 Barcelona, Spain.

Janos N., Gabor S., **Taha El Hadj Othmane**, Adam G. T., Bertalan F., Jozsef E., Peter L., Erzsebet F., Istvan K., Andras Tisler. *Correlations of arterial stiffness, ACE gene I/D and Collagene 1A1 gene -1245G/T polymorphism inpatients with the end-stage renal disease*. ERA-EDTA XLIV June 21-24 2007 Barcelona, Spain.

Tabák Gy. Á., Nemcsik J., Speer G., **El Hadj Othmane Taha**, Fekete B., Egresits J., Lakatos P., Fodor E., Kiss I., Tislér A. *Az érfali tágulékenység, az ace gén i/d és a kollagén 1a1 gén -1245g/t polimorfizmusai közti összefüggés végállapotú veseelégtelenségben.* III. Fialat Hypertonológusok Fóruma, Hajdúszoboszló 2007.09.14-16.

Egresits J., Nemcsik J., Fekete Cs. B., **El Hadj Othmane Taha**, Szabó T., Fodor E., Szabó A., Kiss I., Tislér A. *Az osteoprotegerin az érfali tágulékenység csökkentésével növeli a halálzási kockázatot hemodializált betegekben.* Magyar Nephrológiai Társaság XXIV. Nagygyűlése, Pécs 2007.szeptember 6-8.

János N., Bertalan Cs. F., Gábor S., Géza B., József E., Erzsébet F., **Taha El Hadj Othmane**, András Sz., István K., András Tislér. *Osteoprotegerin is related to carotid-femoral pulse wave velocity and survival in hemodialysis patients* Artery 7 Conference, Prague , Czech Republic , 2007.09.14-15.

J. Egresits, **Taha El Hadj Othmane**, A. Tabak, B. Fekete, J. Nemcsik, I. Kiss, A Tislér. *Arterial stiffness alterations during hemodialysis.* Artery 7 Conference, Prague, Czech Republic , 2007.09.14-15.

Egresits J., Nemcsik J., Fekete Cs B., **El Hadj Othmane Taha**, Szabó T., Fodor E., Kiss I., Tislér A. *Az osteoprotegerin összefüggést mutat a pulzushullám terjedési sebességgel és a halálzással hemodializált betegekben.* Nyíregyházi Angiológiai Napok, Nyíregyháza, 2007.10.10-12

Fekete Cs. B., Egresits J., Nemcsik J., **Taha El Hadj Othmane**, Kiss I., Szabó A., Szabó T., Tislér A. *Kollagén I gén polimorfizmusának összefüggése az érfali tágulékenységgel.* Magyar Tudomány Napja, Semmelwei Egyetem, 2007.nov.12-13.

Tislér A., Egresits J., Nemcsik J., **Taha El Hadj Othmane**, Fekete Cs. B., Kiss I., Szabó A.: *Az osteoprotegerin összefüggése az érfali tágulékenységgel és halálzással dializált betegekben.* Magyar Tudomány Napja, Semmelwei Egyetem, 2007.nov.12-13.

Fekete Cs. B., **Taha El Hadj Othmane**, Egresits J., Nemcsik J., Kiss I., Szabó A., Tislér A. *Az érfali tágulékenységet meghatározó tényezők dialízis előtt és után.* Magyar Tudomány Napja, Semmelwei Egyetem, 2007.nov.12-13.

Tislér A., Fekete Cs.B., **El Hadj Othmane Taha**, Egresits J., Nemcsik J., Szabó T., Fodor E., Kiss I.: *Az érfali tágulékenység, az osteoprotegerin szint és a kardiovaszkuláris mortalitás összefüggése hemodializált betegekben.* Magyar hypertonia társaság XV. kongresszusa, Budapest (2007. -dec.5-8.)

Papp Z., Nadas J., Putz Z., **El Hadj Othmane Taha** , Jermendy Gy.: *Az érfali tágulékenység vizsgálata metabolikus szindrómában szenvedő betegek körében.* Magyar Diabetológiai Társaság Kongresszus, Tihany, 2008.április 17-20.

Nemcsik J., Fekete B. Cs., Speer G., Bakonyi G., Egresits J., Fodor E., Alexander J L., **Taha El Hadj Othmane**, Szabó A., Kiss I., Tislér A.: *Az atherosclerosis és a csontmetabolizmus szabályozásának hasonlóságai- az osteoprotegerin kapcsolata az érfali tágulékenységgel és a kardiovaszkuláris mortalitással hemodializált veseelégtelen betegekben.* Fialat Angiológusok VI. Országos Fóruma Balatonkenese, 2008.október 9-11. Érbetegségek, XV. évf.,3. szám, 2008.

Tislér A., **Taha El Hadj Othmane**, Fekete B., Deák Gy., Szabó T., Egresits J., Fodor E., Nemcsik J., Németh Zs., Kiss I. *Melyik érfali tágulékenységi paramétert mérjük a kardiovaszkuláris mortalitás előjelzésére hemodializált betegekben?* Magyar Nephrológiai Társaság XXV. Nagygyűlése, Szeged 2008.szeptember 25-27.

Tislér A., **Taha El Hadj Othmane**, Fekete B., Deák Gy., Szabó T., Fodor E., Németh Zs., Egresits J, Nemcsik J, Kiss I. *A különböző érfali tágulékonysági paraméterek összefüggése a kardiovaszkuláris mortalitással hemodializált betegekben: prospektív, kohorsz vizsgálat.* Magyar hypertonia társaság XVI. kongresszusa, Budapest (2008. -dec.2-6.)

Magenheim Rita, **El Hadj Othmane Taha**, Pálincás Márton, Pálincás Dániel, Kovács Magdolna, Tislér András, Tamás Gyula. *Korábban gesztációs diabéteszes fiatalasszonyok érfali rugalmassága.* Magyar Diabetes Társaság

XX. Jubileumi Kongresszusa, Tihany, 2010. április 22-25.

Magenheim R, **Taha El Hadj Othmane** , Schafer-Graf U, Pálffy A, Papp M, Kovács M, Pálincás D, Pálincás M, Abou-Dakn M, Tislér A, Tamás Gy. Arterial stiffness of young women with previous gestational diabetes. 58th Congress of the German Society of Gynecology and Obstetrics, October 5-8 2010, Munich, Germany.

Magenheim R, **Taha El Hadj Othmane**, Schafer-Graf U, Pálffy A, Papp M, Kovács M, Pálincás D, Pálincás M, Abou-Dakn M, Tislér A, Tamás Gy.

Arterial stiffness of young women with previous gestational diabetes.

42nd Annual Meeting of the Diabetic Pregnancy Study Group (DPSG). October 7-10 2010, Warsaw, Poland.