

A cardiovascularis betegségek és a vese

Préda István

Élettani értelemben a vese a keringési rendszer integráns része. A vese betegségei kedvezőtlenül érintik a szív funkcióit, és viszont: a szív és a keringési szervek betegségei visszahatnak a vese-funkcióra, ami a balkamra-funkció csökkenéséhez vagy idült szívelégtelenség kialakulásához vezethet. A vesebetegségek szívmanifesztációi közül jellegzetes a bal kamra volumen- és nyomásterhelése, az uraemiás toxinhatalás, a gyakori dialízis és az immunkomprimált állapot okozta fertőzések szövődései, a hyperparathyreosis, valamint a társbetegségek (hypertonia, diabetes mellitus, coronariabetegség) ismert megjelenési formái. Mindezek alapján érthető, hogy a vesebetegségben szenvedők gyakran cardiovascularis ok következtében haláloznak el. Vesebetegségben ezért is kiemelten fontos a cardiovascularis kockázat csökkentése. Ennek legfontosabb tényezője a gyakran előforduló hypertonia korszerű ismereteknek megfelelő kezelése ACE-gátló, AT II-receptor-gátló és kalciumantagonista gyógyszerekkel; az esetek egy részében fennálló diabetes mellitus diétás és gyógyszeres terápiaja, továbbá szükség esetén a lipidszint csökkentése és a thrombocytáaggregációt gátló, kis dózisu acetilsalicilsav-kezelés.

ischaemiás szívbetegség, szívelégtelenség, cardiovascularis mortalitás, veseelégtelenség, gyógyszeres kezelés

CARDIOVASCULAR DISEASES AND THE KIDNEY

From pathophysiological point of view, the kidney is an integral part of the cardiovascular system. Renal diseases adversely affect the cardiac functions, and disturbances of the cardiovascular system affect adversely renal functions, causing either the decrease of left ventricular functions or manifesting in overt chronic heart failure. Regarding the cardiac manifestations of renal diseases, characteristic features are the symptoms of left ventricular volume and pressure overload, the metabolic effects of the "uremic toxins" and the frequent infections associated with dialysis and compromised immunologic state, the secuder hyperparathyreosis, as well as the associated conditions like hypertension, diabetes mellitus and coronary atherosclerosis. All these can be the explanation for the frequent cardiovascular death of chronic kidney disease patients. It also stresses the outstanding importance of the decrease of cardiovascular hazard of chronic renal disease patients. The strategy should comprise of an adequate antihypertensive treatment (ACE-inhibitor, AT-II blocking and calcium antagonist), strong antidiabetic control of diabetic patients and the adequate treatment of dyslipidaemia (if exists), as well as antithrombotic aspirin treatment.

ischemic heart disease, heart failure, cardiovascular mortality, renal failure, drug therapy

dr. Préda István (levelezés/correspondence): Semmelweis Egyetem, II. Sz. Kardiovaszkuláris Tanszék/Semmelweis University, 2nd Department of Cardiovascular Medicine; H-1135 Budapest, Szabolcs u. 35. E-mail: preda@hiete.hu

Érkezett: 2002. október 7. Elfogadva: 2003. január 8.

Élettani értelemben a vese a keringési rendszer részének tekinthető, mivel a cardiovascularis rendszer normális működésének feltétele a neurohormonális szabályozás, a szív, az artériás és vénás rendszer, valamint a vese integrált működése. Ez egyben azt is jelenti, hogy a vesefunkció zavara vagy elégtelensége kedvezőtlenül érinti a szív funkcióját, és a szív funkcióromlása tovább rontja a vese állapotát. További következmény, hogy a szív- és keringési beteg-

ségek káros hatással lehetnek a vesefunkciókra, és a bal kamra perctérfogatának kritikus csökkenése heveny vagy idült veseelégtelenséghez vezethet. Régi klinikai felismerés, hogy a „cardiorenalis rendszer” egyik komponensének elégtelensége – gyakrabban a veseelégtelenség – nagymértékben nehezíti a „rendszer” másik komponensének – jellegzetesen a szívbetegségnek – a további eredményes kezelését.

Elsősorban didaktikus szempontból beszélhetünk a

cardiovascularis rendszer betegségeiről, amelyek a vesefunkció további romlásához vezetnek, valamint a vesefunkció zavarairól, amelyek rontják a szív és a keringési rendszer kórállapotait (1).

A szív- és keringési betegségek vesemanifestációi

Klinikai szempontból jól ismert és a mindennapos terápiás gyakorlatban is sűrűn felmerülő probléma a szív funkciózavara vagy a már kialakult szívelégtelenség által kiváltott patofiziológiai eseménysor, amely a vesefunkció zavarához vezet. E funkciózavar természete és mértéke alapvetően a szívelégtelenség formájától (heveny vagy krónikus, szisztolés vagy diasztolés funkciózavar), illetve az állapot súlyosságától függ. A szívelégtelenség leggyakoribb formájának, a már elsődlegesen alacsony perctérfogattal járó pumpafunkció-zavarnak (szisztolés vagy más néven kontraktilis elégtelenség) eseteiben a primer ok, a renalis vérátáramlás (renal blood flow, RBF) progresszív csökkenése számos hormonális és humorális tényező aktiválódását, illetve módosulását indítja el. Ezek közül a legfontosabb a megnövekedett intrarenalis renin- és angiotenzintermelés, a pitvari natriureticus faktor (ANP) fokozott elválasztása, a megnövekedett intrarenalis prosztanglandinaktivitás, a szimpatikus idegrendszer fokozott aktiválódása, valamint a fokozott endotelintermelés. Ezek a folyamatok részben az intrarenalis vascularis szabályozás változásait involválják (mind az afferens, mind az efferens arteriolák területén), részben szisztémás vasoconstrictiót okoznak. A legtöbb szívelégtelenségben szenvedő beteg esetében az RBF kezdeti mérséklődése arányos a perctérfogat csökkenésével. A 20. és 80. életév között az RBF normális értéke (600–660 ml/min/m²) a szív perctérfogatának 12–20%-át teszi ki. Szívelégtelenségben, csökkenő perctérfogat mellett az RBF 250–540 ml/min/m²-re csökken, azonban ez még mindig a perctérfogat 12–18%-ának felel meg (2). Mindez azt is jelzi, hogy szívelégtelenségben a vese arteriolás érellenállása a szisztémás vascularis ellenállással azonos mértékben nő, és a renalis perctérfogat-frakció ilyen mértékű szívelégtelenségben még megtartott, azaz más életfontosságú szervek még nem „lopnak” a vesétől.

Előrehaladott, súlyos veseelégtelenségben azonban a helyzet megváltozik, és mind a nyugalmi perctérfogat, mind a veseperfúzió jelentős mértékben csökken. Ebben a stádiumban a vas afferens arterioláinak vasoconstrictiója dominál, a glomerulusfiltrátum mennyisége csökken. A szívelégtelenséghez társuló veseelégtelenség általában 70–75 Hgmm-es szisztémás artériás középnyomás mellett manifesztálódik. Ennek klinikai jelei, az oligurián kívül, a volumenretenció, a hagyományos orális kezelésre refrakter oedema képződése és az azotaemia.

Kezeletlen szívelégtelenség esetén a test teljes nátriumtartalma 5–40%-kal növekszik, káliumtartalma 5–20%-kal csökken. Ebben az állapotban előnyös ha-

tású a nagyobb dózisban adott intravénás diuretikum, illetve a kacs- és tiazid diuretikumok kombinált alkalmazása. Kedvező hatást fejt ki a legfeljebb 5,0 µg/ttkg/perc mennyiségben bejuttatott iv. dopamin, amely elsősorban a renalis afferens arteriolákat tágítja. Néha szükség lehet ennél nagyobb dózisra is (szisztémás dopaminhatás), ilyenkor az a cél, hogy a vese perfúziós nyomását a prediktív 70 Hgmm-es középnyomás fölé emeljük. Hasonlóképpen hasznos lehet a dopamin-nitroprusszid kombináció, amelynek hatására javul a renalis hemodinamika, és növekszik a perctérfogat.

Heveny szívelégtelenség esetén a korábbi mechanizmusok közül a renin-angiotenzin-aldoszteron (RAA) rendszer aktivációjából adódó fokozott aldoszterontermelés (heveny szívelégtelenségben a rövid expozíciós idő miatt) általában még nem játszik lényeges szerepet. Éppen ezért, az akut szívelégtelenség korai fázisában (az első egy-két órában) a fokozott volumen és főleg az oedemaképződés még nem manifesztálódik. Ebben az időszakban a neurohormonális hatások közül a fokozott szimpatikus aktiváció és reninszekréció a meghatározó. Mégis, a betegek többségénél azt találjuk, hogy a megnövekedett végdiasztolés nyomás és a megnövekedett pitvari beáramlás a fokozott előterhelés miatt szintén fokozott. Ennek oka – az öszsvolumen-növekedés hiányában – a perifériás vasoconstrictio és a következményes, a periféria felől centrális irányba mutató vérvolumen-átrendeződés. Ebben a korai fázisban a szimpatikus aktiváción kívül a fokozott angiotenzin II-hatás és az endotelinkiráramlás okozta súlyos vasoconstrictio is szerepet játszik, nem meglepő tehát a halmozottan jelentkező ritmuszavar, illetve a megnövekedett perifériás ellenállás (afterload) okozta, gyakran észlelhető szívizomruptura. A fokozott renintermeléssel maga a vese is jelentősen hozzájárul a heveny szívelégtelenség súlyosbodásához, ami különösen a frissen kialakult hypertoniás állapotokra (arteria renalis stenosis vagy plakk okozta thrombus) jellemző.

A szívelégtelenség okozta vesefunkció-zavar más formája alakul ki az infektív endocarditis, illetve az ehhez tartozó komplex immunpatofiziológiai folyamat következtében: többek között a glomerulusokban is immunkomplex-lerakódás jön létre, ami a glomerulusok proliferatív laesióját hozza létre. A bazális membránon kialakuló IgG-, IgM- és C3-depozitumok okozzák a jellegzetes immunkomplex-nephritist. Ettől elkülönítendő, hogy az infektív endocarditises betegek mintegy 60–70%-ánál renalis macro- vagy (ritkábban) microembolisatio alakul ki. A microem-

A renalis vérátáramlás progresszív csökkenése számos hormonális és humorális tényező aktiválódását, illetve módosulását indítja el.

A fokozott renintermeléssel maga a vese is jelentősen hozzájárul a heveny szívelégtelenség súlyosbodásához.

A vesebetegség-hez társuló szívelégtelenség kialakulásában alapvető a fokozott volumen-terhelés szerepe.

bolisatio leggyakoribb klinikai jele – a glomerularis funkciózavar fokozódása mellett – a haematuria, valamint a hát- és derékfájdalom. Az infektív endocarditis leggyakoribb kórokozói a *Staphylococcus aureus*, a *Streptococcus pneumoniae* és az *Enterococcusok*. E fertőzések célzott antibiotikus kezelése, a szisztémás hypertonia és a veseelégtelenség szupportív terápiája mellett a szívelégtelenség gyógyszeres, illetve – refrakter esetben – sebészi kezelése (billentyűbeültetés) is szükségessé válhat.

A vesebetegségek szívmanifesztációi

A bal kamrai funkciózavar, illetve a manifeszt szívelégtelenség a krónikus veseelégtelenség gyakori velejárói. Kiváltásukban szerepet játszik a fokozott szimpatikus idegrendszeri aktiváció, a veseelégtelenséggel együtt járó bal kamrai volumen-

A krónikus vesebetegségben szenvedők igen gyakran valamely cardiovascularis ok miatt haláloznak el.

és nyomásterhelés, az alapbetegség okozta malnutritio, az „uraemiás toxinok” hatása, a gyakori dialízis okozta fertőzéses szövődmények, a ritkább szekunder hyperparathyreosis és az egyéb lehetséges társbetegségek (hypertonia, diabetes, amyloidosis) hatásai. Az állapot komplex patológiája miatt gyakran beszélünk uraemiás cardiomyopathiáról.

A vesebetegséghez társuló szívelégtelenség kialakulásában alapvető a fokozott volumenterhelés szerepe. Ennek létrejöttében az átlagosnál jelentősebb folyadék- és sóvisszatartás (nátrium- és káliumretenció), valamint a krónikus vesebetegségben mindig meglévő anaemiának (eritropoetintermelés zavara és más okok) van szerepe. Krónikus veseelégtelenségben a hematokritérték 20-30%-ra, a hemoglobinszint általában 7-9 g/dl-re csökken, és ennek korrekciójára ideális az eritropoetinkezelés. A jelentős mértékű hemodilúció mellett egy hirtelen bekövetkező újabb plazmavolumen-növekedés vagy akár mérsékelt fokú fizikai terhelés a bal kamrai végdiasztolés nyomás további növekedéséhez, tüdőoedemához, azaz heveny balszívfél-elégtelenséghez vezet. A fokozott volumenterhelés mellett, hypertonia fennállásakor bal kamrai nyomásterheléssel is számolnunk kell. Az ilyen esetekben mindig fokozott perifériás vascularis rezisztencia (fokozott afterload) és a veseelégtelenségben gyakran fennálló, csökkent aorta- és nagyértágulékonyosság (csökkent compliance) a kialakuló szívelégtelenség fontos kiváltó tényezői.

Ezekon kívül még számos olyan tényezőt ismerünk, amelyek veseelégtelenségben a szívre negatív inotrop hatást gyakorolnak. Ilyenek a hypoxaemia (főleg hemodialízis alatt), a hemodialízishez használatos pufferoldatok (acetátpuffer) hatása, a magasabb parat-

hormonszint és más metabolikus tényezők, amelyeket gyűjtőnéven uraemiás toxinoknak nevezünk.

Mindezek alapján érthető, hogy a krónikus vesebetegségben szenvedők igen gyakran valamely cardiovascularis ok miatt haláloznak el. Mivel a magas vérnyomás a vesebetegség gyakori velejárója, és a dializált betegek több mint 80%-a hypertoniás (3), az állapot gyakran jár együtt balkamra-hypertrophiával, pangásos szívelégtelenséggel és újonnan fellépő coronariaeseményekkel (3, 4). A balkamra-hypertrophia gyakorisága Levin és munkatársai (5) vizsgálatai szerint arányos a kreatininclearance-csökkenéssel, és 25 ml/perc érték alatt a balkamra-hypertrophia gyakorisága megközelíti az 50%-ot. Az összefüggés egy további eleme, hogy a balkamra-hypertrophia fokozódása és a pangásos szívelégtelenség kialakulása alacsonyabb hemoglobinszint mellett következik be, és az anaemia korrekciójával mérséklődik a balkamra-túltengés mértéke is. Újabb adatok azt is jelzik, hogy az anaemia kiküszöbölése csökkentheti a szívbetegség, különösen a szívelégtelenség miatt szükségessé váló kórházi kezelések gyakoriságát (6), és ezáltal a kezelési költségek is csökkennek.

Régi megfigyelés, hogy krónikus vesebetegségben a perifériás erek fokozott kalcifikációja is megfigyelhető. Ennek hátterében már korábban a kalciumfoszfátanyagcsere zavarát tételezték fel. Újabb, évek óta dializált fiatal férfi populáción összefüggést találtak a szájon keresztül bevitt kalcium mennyisége és az elektrosugaras CT-vel kimutatható koszorúér-meszesedés között (7). Egy valószínű hipotézis szerint a parathormon, mint a simaizomsejtek egyik növekedési faktora, hozzájárul a perifériás erek meszesedéséhez, ami a bal kamra utóterhelésének (afterload) növekedését és következményes funkciózavarát okozza.

A szívbetegség klinikai kóriszmézése krónikus vesebetegség esetén gyakran nehezebb az átlagosnál. Ennek egyik oka, hogy veseelégtelenségben ischaemiás szívbetegség nélkül is fennállhatnak ischaemiára utaló EKG-jelek (ST-depresszió, a T-hullám negativitása), és hogy vesebetegségben a terheléses EKG, valamint a radionuklid-szcintigráfia is kevésbé érzékeny (8). Úgy tűnik, hogy krónikus vesebetegség esetén a terheléses dobutamin-echokardiográfia az ischaemiás szívbetegség igazolásának legmegbízhatóbb noninvasív módszere.

A cardiovascularis kockázat csökkentése krónikus vesebetegségben

Az általános orvosi gyakorlatban is fontos annak ismerete, hogy melyek azok a tényezők vagy állapotok, amelyek idült vesebetegség kialakulására hajlamosítanak. Az alábbi kockázati tényezők közül egynek vagy többnek a megléte (9) esetén az átlagosnál nagyobb valószínűséggel fordulhat elő vesefunkció-zavar:

- 60 év feletti életkor,
- diabetes mellitus,

- hypertonia,
- vesebetegség a családban.

Igen fontos tény, hogy a már kialakult vesebetegségben az abból származó proteinuria ugyanakkor a cardiovascularis mortalitás fokozott kockázatát erősíti meg, és a Framingham vizsgálat (10) adatainak elemzése alapján ez a kockázat több mint kétszerese annak, amit a három ismert rizikófaktor (diabetes, hypertonia és alacsony HDL-érték) mellett várhatunk.

A cardiovascularis rendszer betegségei közül gyakoriságában is egyik legfontosabb a hypertonia. A Magyar Hypertonia Társaság irányelvei (11) a normális vérnyomás felső határát 130/80 Hgmm-ben szabták meg, azonban dializált betegek esetében a vérnyomás felső határaként már csak 120/80 Hgmm fogadható el (12), ez alatt igazolhatóan csökken a vesebetegség progressziója és mérséklődik a szív- és keringési komplikációk aránya. A vérnyomáscsökkentő kezelés alapköve mérsékelt és közép súlyos veseelégtelenségben is az angiotenzin-konvertáz enzim (ACE) gátló kezelés, mivel ez kedvezően befolyásolja a vérnyomást, csökkenti a proteinuria mértékét, és összességében javítja a glomeruláris funkciót. *Giatras* és munkatársai metaanalízise szerint (13) az ACE-gátlók egészen a 30 ml/perc/1,73 m² glomerulusfiltrációs ráta (GFR) értékig biztonságosan alkalmazhatók, bár alapszabály, hogy mindig alacsony dózissal (például captopril esetében 2×6,25 mg, enalapril esetében 2×2,5 mg/nap) kell indulnunk. A dózis fokozatosan emelhető, azonban a szérumban kálium- és kreatininszintjét a kezelés megkezdése után egy héttel és egy hónappal rutinszerűen is ellenőrizni kell. Általánosan elfogadott, hogy a kezelés bevezetésekor a szérumban kreatininszint átmeneti, legfeljebb 35%-os emelkedése, de maximum 260 μmol/l érték még elfogadható, ha ez stabil. Ha ez a maximális érték nem stabilizálható, vagy az ACE-gátló kezelés kedvezőtlen mellékhatásai lépnek fel, akkor az antihipertenzív kezelés szempontjából is az angiotenzin II-(AT-II) receptor-blokkoló kezelés jelenthet alternatívát.

Más a helyzet microalbuminuria (24 órás vizeletfehérje-ürítés <0,03 g/l) vagy kifejezett albuminuria (>0,3 g/l) eseteiben, mivel a vesebetegség progressziójának csökkentésében a proteinuria mérséklése éppen olyan fontos, mint a vérnyomás helyes beállítása. Ezeknél a betegeknel a leghatásosabb gyógyszerek az ACE-gátlók és az AT II-receptor-blokkolók, jóllehet a β-receptor-gátlók és a nem dihidropiridin kalcium-antagonisták is bizonyítottan kedvező hatásúak (14).

Mivel a súlyos vesefunkciós zavarban szenvedő betegek jelentős hányada diabetes mellitusban is szenved, fontosak a DCCT (15) tanulságai, vagyis hogy az inzulindependens diabetes mellitusban szenvedő betegek intenzív inzulinkezelése nemcsak a diabeteses retinopathia és nephropathia jelentkezését késlelteti, hanem mintegy 39%-os és 54%-os mértékben csökkenti a micro- és macroalbuminuria kialakulásának lehetőségét is. *Valmadrid* és munkatársai (16) vizsgálatában 840 időskori diabeteses beteg közül 24,8% szenvedett microalbuminuriában és 20,5% macroalbuminu-

riában. Tizenkét éves utánkövetés kapcsán microalbuminuriában 2,23-szor és macroalbuminuriában 3,66-szor magasabb mortalitást észleltek, mint kóros albuminürítés hiányában. A UKPDS (17) szerint a megfelelő vércukorkontroll gátolja a microvascularis és macrovascularis vesebetegség kialakulását, azaz késlelteti a proteinuria felléptét.

Vesebetegek esetében igen fontos az endothelfunkciókra is ható lipidszint-csökkentő kezelés, hiszen a dyslipidaemia maga is hozzájárul a vesefunkció romlásához. Sajnálatos módon azonban a statinszármazékok hatásának finomabb elemzése krónikus veseelégtelenségben még várat magára. Az értékelést nehezíti, hogy veseelégtelenségben eleve magasabb a szérumban kreatininszint, illetve csökkent az izomtömeg, és emiatt a statinterápia legnagyobb veszélyének, a rhabdomyolysisnek a felismerése és a magasabb kreatininz- (CK-) szintnek az értékelése jóval komplexebb. Vannak olyan tapasztalatok, amelyek szerint krónikus veseelégtelenségben a betegek a statinkezelést – különösen magasabb dózisban – szubjektíven is nehezebben tűrik, azonban „kemény adat” erről még nem áll rendelkezésre. A trigliceridszintet csökkentő fibrátkezelés kedvező hatását kisebb, veseelégtelenségben szenvedő populáción kövölték (18), azonban dializált betegek esetében hosszú távú követési eredmény nincs a birtokunkban.

Újabban fontos adatnak tartjuk, hogy előrehaladott vesebetegségben, illetve dializált betegek esetében a szérumban homociszteinszintje emelkedett, és a magasabb szérumban homociszteinszint és cardiovascularis rizikó összefüggése a Physician Health Study eredményei alapján (19) bizonyítottan tűnik. Igazolt továbbá, hogy a B₆- és B₁₂-vitamin hiánya magasabb homociszteinszintet eredményez, ugyanakkor a két vitamin pótlása csökkenti a magasabb homociszteinszintet. Vesebetegek esetében a hyperhomocysteinaemia optimális kezelési stratégiájának meghatározására bizonyítékokon alapuló vizsgálat sajnos még szintén nem ismert.

Végezetül, a krónikus vesebetegek progresszív atheroscleroticus laesióinak csökkentésére a gyulladáscsökkentő és thrombocitaaggregáció-gátló tulajdonságú, preventív acetilsalicilsav-kezelés is fontos. Nyilvánvaló azonban, hogy előrehaladott vesebetegségben a kezelés megkezdésében fokozott óvatosság, és a kezelés folyamán is nagy figyelem kívánatos (veseelégtelenségben megnövekedett a vérzésveszély). Mindezek ellenére úgy tűnik, hogy az alacsony dózisú acetilsalicilsav-profilaxis (napi 75–100 mg), amely már hatékonyan

Dializált betegek esetében a vérnyomás felső határaként 120/80 Hgmm fogadható el.

A megfelelő vércukorkontroll gátolja a microvascularis és macrovascularis vesebetegség kialakulását.

Az alacsony dózisú acetilsalicilsav-profilaxis a vesebetegség progressziójának megelőzésében jelentős.

csökkenti a thrombocytaaggregációt, a vesebetegség progressziójának megelőzésében jelentős szereppel bír, az uraemiás betegek esetében sem hordoz jelentő-

sebb vérzésveszélyt, ugyanakkor, mint ismert, az ischaemiás szívbetegség halálózását mintegy 25%-kal csökkenti.

IRODALOM

1. Leier CV, Boudoulas H. Renal disorders and heart disease. In: Braunwald E (ed). Heart Diseases. A Textbook of Cardiovascular Medicine, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997. p. 1914-38.
2. Leithe ME, Magorien RD, Hermiller JB, et al. Relationship between central hemodynamics and regional blood flow in normal subjects and in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1984;69:57-63.
3. Patient mortality and survival. United States Renal Data System. *Am J Kidney Dis* 1998;32:S69-S80.
4. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995;47:186-92.
5. Levin A, Thompson CR, Ethier J, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999;34:125-34.
6. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1737-44.
7. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000;342:1478-83.
8. Reis G, Marcovitz PA, Leichtman AB, et al. Usefulness of dobutamine stress echocardiography in detecting coronary artery disease in end-stage renal disease. *Am J Cardiol* 1995;75:707-15.
9. Levin A, Stevens L, McCulloch PA. Kardiovaszkuláris kórképek és a vese. *Orvostovábbképző Szemle* 2002;9:107-17.
10. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement of healthcare professionals from American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999;100:1481-92.
11. A hypertonia ellátásának szakmai és szervezeti irányelvei. A Magyar Hypertonia Társaság állásfoglalása és ajánlása, a Belgyógyászati Szakmai Kollégium jóváhagyásával. *Hypertonia és Nephrologia* 2001;5(S1):1-44.
12. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000;36:646-61.
13. Giatras I, Lau J, Levey AS. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition and Progressive Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1997;127:337-45.
14. Bakris G, White D. Effects of an ACE-inhibitor combined with a calcium-channel blocker on progression of diabetic nephropathy. *J Hum Hypertens* 1997;11:35-8.
15. The Diabetes Control and Complications Trial Group Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1993;329:977-8.
16. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, et al. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Int Med* 2000;160:1093-1100.
17. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
18. Levin A, Duncan L, Djurdjev O, et al. A randomized, placebo-controlled double blind trial of lipid-lowering strategies in patients with renal insufficiency: diet modification with or without fenofibrate. *Clin Nephrol* 2000;53:140-6.
19. Stampfer MJ, Malinow MR, Willet WC, et al. A prospective study of homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992;268:877-83.



PÁLYÁZAT

A Lilly Hungária Kft. (továbbiakban Lilly; 1075 Budapest, Madách Imre út 13-14., telefon: 06-1-328-5100) pályázatot hirdet pszichiáter szakorvosoknak a 2003. márciusban, áprilisban az Eli Lilly & Co. szervezésében megrendezendő pszichiátriai konferenciákon való részvételre.

Pályázni a Lilly által rendelkezésre bocsátott formanyomtatvány kitöltésével és 2003. február 25-ig való benyújtásával lehet „Lilly Hungária Pszichiátriai Konferencia” megjelöléssel. A formanyomtatványt a Lillytől (recepció) lehet beszerezni.

A Lilly valamennyi pályázót írásban értesíti döntéséről. A Lilly kizárólagosan jogosult dönteni a pályázatok elbírálásáról. A Lilly a pályázat nyerteseinek listáját a naptári év végével hozzáférhetővé teszi.