

Nemi különbségek a vesebetegségek progressziójában

Müller Veronika, Szabó Attila

A nemi különbségek vizsgálata az utóbbi években mind nagyobb hangsúlyt kap a különböző megbetegedések incidenciájában, a betegség progressziójában és – újabban – a kezelésben. Számos tanulmány igazolja, hogy a nemek között jelentős különbség észlelhető a krónikus vesebetegségek kialakulása és progressziója terén. A szerzők áttekintik a krónikus vesebetegségek-nél észlelhető nemi különbségeket a különféle kórformák esetén, valamint a nemi különbségek hátterében álló folyamatokat, kezelési stratégiákat. Az eddigi vizsgálatok felvetik a jövőben a nemre szabott terápiás protokollok kialakításának a lehetőségét is.

krónikus vesebetegség, nem, nemi hormonok

GENDER ASSOCIATED DIFFERENCES IN THE PROGRESSION OF RENAL DISEASES

Increasing evidence suggests an important role of gender in the incidence, progression and different therapeutic possibilities of several diseases. Recent data demonstrated gender associated differences in the development and progression of chronic renal diseases. Present work reviews sexual dimorphism in different chronic renal diseases, summarizes underlying pathophysiological processes and therapeutic possibilities focusing on the role of gender. New evidences may present the base of gender based therapies in the future.

chronic renal disease, gender, sexual steroids

dr. Müller Veronika (levelező szerző/correspondent): Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika/
Semmelweis University, Department of Pulmonology, 1125 Budapest, Diósárok út 1/C.
Telefon: (06-1) 355-9733, fax: (06-1) 214-2498.

dr. Szabó Attila: Semmelweis Egyetem, I. Számú Gyermekgyógyászati Klinika/
Semmelweis University, 1st Department of Pediatrics, Budapest

Érkezett: 2003. augusztus 4. Elfogadva: 2003. december 16.

Napjainkban egyre több tanulmány vizsgálja és igazolja különféle betegségekben a nem, valamint a nemi hormonális környezet központi szerepét. Nemcsak a betegségek incidenciájában, de a progresszióban és a terápiás válasz-készségben is jelentős különbségek figyelhetők meg a nemek között.

Humán és állatkísérletes vizsgálatok kimutatták, hogy a legtöbb vesebetegség incidenciájában és a betegség progressziójában nemi különbségek figyelhetők meg. A különbségek részben a vese strukturális és funkcionális eltéréseiből, illetve a nemi hormonok hatásából adódnak.

A következőkben a nem és a nemi hormonok szere-

pét foglaljuk össze a krónikus vesebetegségek incidenciájában és progressziójában. Felsoroljuk a vesebetegségek kialakulásában szerepet játszó legfontosabb tényezőket, és rámutatunk a nem és a nemi hormonok szerepére a folyamatokban.

A vesebetegségek prevalenciája

A végállapotú vesebetegségek (ESRD) prevalenciája férfiaknál nagyobb, mint nők esetében (1). Ez a tendencia fokozottan érvényes a glomerulonephritisek és a hipertensív glomerulosclerosis által okozott ESRD-re. Férfi-

aknál csaknem háromszor gyakrabban fordul elő membranous nephropathia, IgA-nephropathia, valamint minimal change glomerulonephritis (1. táblázat) (2). A glomerulonephritisek előfordulásában észlelt férfidominancia hátterében állatkísérletekkel igazoltan a hím állatok gyengébb immunválaszkészsége és a tesztoszteron immunosuppresszív hatása állhat (3). Az autoimmunitással járó SLE esetében viszont női dominancia jellemző.

A vesebetegségek progressziója

A legtöbb vesebetegség progressziója nőknél lassúbb, mint férfiaknál, különösen a menopauza előtt (4). A membranous nephropathia, az IgA-nephropathia, valamint a polycystás vesebetegség férfiak esetében szignifikánsan gyorsabb progressziót mutat (5).

Prospektív vizsgálatok a krónikus vesebetegségben szenvedő férfi és nőbetegek követése során a férfi betegeknek a kreatininclearance 50%-kal gyorsabb csökkenését igazolták. Nőknél nemcsak a progresszió mértéke különbözik, hanem a proteinuria és a szérumkreatinin-érték is alacsonyabb egy adott glomerularis filtrációs ráta (GFR) mellett (4).

Állatkísérletek igazolják, hogy hím állatokban az életkor előrehaladtával fokozódhat a spontán proteinuria, és glomerularis károsodás alakul ki. A hímeknél megfigyelt, az életkorral párhuzamosan progrediáló vese-funkció-csökkenés a nőstényeknél nem, illetve csak nagyon késői életkorban manifesztálódik (6). Fontos megjegyezni, hogy a hyperalbuminuriás patkánytörzsekben a vesebetegségek progressziója viszont a nősténynél kifejezettebb (7).

Vesestruktúra és -funkció

Brenner szerint a vesebetegségek progressziója a működő nephronszám függvénye. Kevesebb glomerulus fokozott filtrációval képes csak a szervezet igényeit kielégíteni, ezáltal sérülékenyebb a különféle vesekárosító folyamatok által indukált hiperfiltrációs noxára. A vese struktúráját illetően a nemek közti különbségek humán vizsgálatokban nem egyértelműek. A glomerulusszámban nemi különbség nem igazolható (8). A férfiak és a hím állatok veséje nagyobb, mint a nőké, illetve nőstényeké; ennek hátterében androgének okozta proximális tubularis hypertrophia áll (9). A hormonális hatás szerepét erősíti, hogy ovariectomisált nőstény patkányok androgénkezelése a glomerulus méretének, a glomerularis ultrafiltrációs koeficiensnek és a GFR-nek az emelkedését okozza (10). A legújabb humán vizsgálatok sem igazoltak a két nem között szignifikáns eltérést a vese struktúrájában. A férfiak veséiben kimutatható nagyobb glomerularis méret mindössze a nagyobb testfelszínnel mutatott szoros összefüggést (11).

A glomerularis hemodinamikai paraméterekben észlelt nemi különbségek nagymértékben hozzájárulhatnak a férfiak vesebetegségek iránti fokozott érzékeny-

1. TÁBLÁZAT

Nemi különbségek a vesebetegségek prevalenciájában (3)

	Férfi-nő arány
Végállapotú vesebetegség (ESRD)	1,4:1
ESRD-be progrediáló glomerulonephritis	1,6:1
ESRD-be progrediáló hypertonia	1,4–1,6:1
Minimal change glomerulonephritis gyermekeknél	2:1
Minimal change glomerulonephritis felnőtteknél	1:1
Fokális szegmentális glomerulosclerosis	enyhe férfi dominancia
Membranous nephropathia	2–3:1
SLE	1:1,5–2
IgA-nephropathia	2,2:1
Goodpasture-szindróma	2–3:1
Membranoproliferatív glomerulonephritis	1:1

ségéhez és a gyorsabb progresszióhoz. Férfiaknál nagyobb a vese vérátáramlása (RBF) és a GFR. Állatkísérletek nőstény patkányoknál alacsonyabb RBF-et és GFR-t igazoltak, ezt az afferens és efferens arteriola fokozott ellenállása kíséri. A nőstény állatoknál tapasztalt emelkedett renalis vascularis rezisztencia csökkenti a glomerularis kapilláris nyomást, így fontos szerepet játszik a glomerulus hiperfiltrációs károsodástól való védelmében (12).

Rizikófaktorok

Számos olyan rizikófaktor ismert, amely végállapotú vesebetegség kialakulására hajlamosít. Ezek közé tartozik például a hypertonia, a diabetes mellitus, bizonyos fertőzések. Néhány tényező – férfiak, illetve nők esetében – eltérő mértékben járulhat hozzá a vesekárosodás progressziójához.

A nemi hormonok különböző molekuláris mechanizmusok révén okozzák a megfigyelhető nemi különbségeket. Receptormediált módon szabályozzák az afferens és efferens arteriolák constrictióját, hatnak a mesangialis sejtek proliferációjára, és befolyásolják a különböző citokinek, vazoaktív anyagok és növekedési faktorok szintézisét és felszabadulását. Az ösztrogének antioxidáns, vasoprotectiv hatásuk mellett kedvező irányba változtatják a lipidösszetételt, gátolják a mesangialis sejtek proliferációját, ezáltal csökkentve az interstitialis stroma felszaporodását, fibrosis kialakulását.

A következőkben az egyes rizikófaktorokra bontva elemezzük a nem és a nemi hormonok hatását.

Hypertonia

Ismert, hogy a hosszú ideje fennálló, kezeletlen hypertonia vesekárosodást okoz, illetve számos vesebetegség magas vérnyomás kialakulásához vezet, valamint a már

fennállót súlyosbítja. A legújabb eredmények igazolták a vese központi szerepét a hipertonia kialakulásában; a vizsgálatokban az essentialis hypertoniás betegek-nél szignifikánsan alacsonyabb volt a nephronszám, amely glomerularis hypertrophiával társult (13).

A betegségek progressziójában és a terápiás válasz-készségben is jelentős különbségek figyelhetők meg a nemek között.

Férfiaknál a vérnyomás magasabb, mint az azonos korú, menopauza előtt lévő nőknél. A férfiak fogékonyabbak a hipertonia vesekárosító hatása iránt, hajlamosabbak hypertoniás nephrosclerosis kialakulására (14). Polycystás vesebetegségben szenvedő felnőtteknél a hipertonia prevalenciája az érintett férfiak körében magasabb. A férfi nem és a hipertonia ebben a betegségben egymástól független tényezőkként járulnak hozzá a vesebetegség férfiaknál megfigyelt progresszívebb lefolyásához (15).

Az állatkísérletes hypertoniamodellekben a magas vérnyomás korábban alakul ki és súlyosabb a hím állatokban, mint nőstényekben (16). Spontán hypertoniás patkányokban a magas vérnyomás korai kialakulása az androgén hatásának tulajdonítható, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) androgének hatására történő aktivációja által (17).

Táplálkozási tényezők

A táplálék- és ezzel párhuzamosan a fehérjebevitel férfiaknál nagyobb mértékű. Több klinikai és állatkísérlet igazolta a fokozott proteinbevitel szerepét a vesebetegség progressziójának gyorsításában, ezzel hozzájárulva a férfiak és hím állatok kifejezettebb vesekárosodásához (18). A fehérjebevitel megszorítása hím állatokban csökkenti a glomerulosclerosis súlyosságát. Ezt erősítették meg a klinikai tanulmányok, amelyek szerint 0,6 g/ttkg/nap fehérje bevitel mellett a vesebetegség progressziója csökken (19). Fontos a sóbevitel mennyisége is; ez a hipertonia kialakulásában szerepet játszva hozzájárul a vesebetegségek progressziójához, és szintén nagyobb férfiaknál, mint nőknél (20).

Renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer kulcsfontosságú szerepet játszik a renalis hemodinamika szabályozásában, a mesangialis sejtek proliferációjában és az extracelluláris mátrix termelésében (21). Számos munka igazolja, hogy a RAAS működésében jelentős nemi különbségek figyelhetők meg (22). A vizsgálatok igazolták, hogy a renin előanyaga, a prorenin plazmakoncentrációja férfiakban és hormonpótló kezelésben nem részesülő posztmenopauzában lévő nők esetében magasabb (23). Más tanulmányokban a vese és a máj angiotenzinogénkoncentrációját találták magasabbnak hím patkányokban, mint nőstényekben, a kasztráció

pedig a különbség csökkenését eredményezte (24). Humán vizsgálatokban az angiotenzin II infúziója egészséges fiataloknál különbözően hatott a renalis hemodinamikára; fiatal nőknél csökkent az RBF és a glomerularis kapillárisnyomás, csökkentve a glomerulust károsító filtrációs noxát (25).

Férfiakban és hím állatokban az így kialakuló emelkedett angiotenzin II-szint – hemodinamikai és direkt celluláris hatásain keresztül – gyorsítja a vesebetegségek progresszióját (26). A nemi hormonok az angiotenzinreceptorok számát is befolyásolják, bár ezen a területen ellentmondásosak a vizsgálati eredmények. Az angiotenzin II az I. és a IV. típusú receptorán keresztül egyaránt thrombosit és fibrosist indukál, ezenfelül fontos szerepet játszik az immunfolyamatok szabályozásában és a gyulladási folyamatokban. Transzplantációs állatmodellen az angiotenzinkonvertáló enzim gátlása effektíven csökkentette a sejtinfiltrációt és számos citokin és növekedési faktor szintézisét (27). A legújabb vizsgálatok a rendszer másik tagjának, az aldoszteronnak a szerepét vizsgálják: hemodinamikai és közvetlen celluláris hatásai révén szintén a vesebetegségek progresszióját idézi elő (28), gátlása új terápiás potenciált rejthet magában.

Prosztaglandinok

A ciklooxygenáz- és lipoxigenáz-útvonal termékeinek szerepét számos vesebetegség modelljében vizsgálták. Ezekben a vasodilatator hatású prosztaglandin E_2 és tromboxán A_2 -inhibitorok kedvező hatást gyakoroltak a vesebetegségek progressziójára, szintézisükben és degradációjukban egyaránt észlelhetők nemi különbségek. Nőstény patkányok veséjében a protektív hatású prosztaglandin E_2 -szintézis nagyobb fokú, degradációja lassabb, mint hímeiben (29).

Endotelin

Az endotelin a ma ismert legerősebb vasoconstrictor. A renalis hemodinamikában fontos szerepet tölt be, ezen belül az akut ischaemiás vesekárosodás patomechanizmusában központi szerepet játszik. Az ischaemiás vesekárosodás elsődlegesen a vesetranszplantátumok hosszú távú működésére hat jelentősen. Állatkísérleteinkben igazoltuk, hogy súlyos renalis ischaemiát követően hím állatokban letális kimenetelű akut veseelégtelenség alakul ki, míg nőstények túlélnek a károsodást. A renalis hemodinamikai mérések a megfigyelés hátterében hím állatoknál az ischaemiát követően elhúzódóan fennálló renalis vasoconstrictiót igazoltak. A molekuláris szintű analízis hím állatokban az ischaemiát követően röviddel fellépő, szignifikánsan magasabb renalis endotelinszintézist mutatott (30). Az endotelin kétféle módon járul hozzá a vese ischaemiás érzékenységében megfigyelt nemi különbségekhez. Egyrészt receptorainak férfiaknál és nőknél megfigyelt eltérő szöveti megoszlása révén, másrészt pedig az

ischaemiát követően hímekekben és nőstényekben különböző mértékű termelődése által. Az akut ischaemiás vesekárosodás kezelését illetően új lehetőségként merül fel az endotelinreceptor-antagonisták klinikai alkalmazása, természetesen a nemi különbségek figyelembevételével.

Nitrogén-monoxid

A női nem vesebetegségekben tapasztalt protektív szerepéhez az is hozzájárul, hogy az ösztrogének receptormediált és direkt hatások révén befolyásolják a renalis nitrogén-monoxid-rendszert (31). A nitrogén-monoxid (NO) közvetlen vazoaktív hatásaival, illetve a tubularis sóvisszaszívás befolyásolásán keresztül a tubuloglomerularis feed-back mechanizmus szabályozásával, valamint az immunfolyamatok változtatásán keresztül fejt ki hatását. Krónikus vesebetegségben csökken a vesében a NO-szintáz (NOS) enzim mennyisége, illetve kísérletesen előidézett NOS-blokkolás veseelégtelenséget indukál. A folyamat circulus vitiosus tart fenn, a kiváltó vesebetegségtől függetlenül (32).

Számtalan tanulmányban vizsgálták a NO-rendszer veseműködésben játszott központi szerepét. Saját kísérleteinkben igazoltuk, hogy a transzplantált vese krónikus kilökődésében is csökken a vesében a NOS mennyisége, a nemek közötti különbségek vizsgálata pedig aktuális kutatásunk tárgya (33).

A transzplantáció esetén, illetve számos immunmediált vesebetegség kezelésében használt immun-suppresszív szer egy része nephrotoxicus hatású. A cyclosporin A ismerten csökkenti a renalis NOS szintjét és aktivitását. Nőknél a cyclosporin A metabolizmusa, farmakokinetikája is jelentősen eltér a férfiakétól, és sokkal gyakoribb a cyclosporin A okozta nephrotoxicitas. Kísérleteinkben igazoltuk, hogy nőstényekben már egészen kis, nem nephrotoxicus dózisú cyclosporin A is jelentősen csökkenti a renalis NOS mennyiségét, s ez hosszú távon a kifejezettebb vesekárosodáshoz járulhat hozzá (34).

Az adatok arra utalnak, hogy a jövőben a NO-rendszer szabályozásán keresztül új lehetőség nyílna a vesebetegségek progressziójának lassítására.

A nemi hormonok közvetlen celluláris hatásai

A tesztoszteron és az ösztrogén számos olyan folyamatot befolyásol, amelyek szerepet játszanak a vesebetegségek patogenezisében. Hatnak a mesangialis sejtek proliferációjára, különböző citokinek, növekedési faktorok és vazoaktív anyagok termelésére és felszabadulására. A krónikus allograft-nephropathia transzplantációs modelljén kísérleteinkben igazoltuk, hogy az ösztradiol effektíven csökkenti a graft károsodását, hatására csökken a lymphocytá- és macrophaginfiltráció, az interstitialis fibrosis, számos adhéziós molekula expressziója, illetve a növekedési faktorok szintézise. Ezzel szemben a tesztoszteron felgyorsítja a krónikus

allograft-nephropathia kialakulását, jelentősen nő a vascularis intimaproliferáció, diffúz interstitialis fibrosis és sejtes infiltráció, nagymértékben fokozódik számos növekedési faktor expressziója (35).

A glomerularis extracelluláris mátrix akkumulációja a glomerularis sclerosis kialakulásának bevezető mozzanata. Az ösztrogének csökkentik a kollagének szintézisét, a kollagéndegradációt végző metalloproteinázok aktivitását viszont fokozzák (36). A tesztoszteron ellentétes hatású: indukálja a vascularis simaizom kollagénszintézisét, illetve csökkenti a kollagénbontást (37).

Az ösztrogének receptormediált és közvetlen hatások révén befolyásolják a renalis nitrogén-monoxid-rendszert.

Citokinek és növekedési faktorok

Számos citokin és növekedési faktor fejt ki közvetlen hatást a vesére. A transzformáló növekedési faktor- β (TGF- β) a glomerularis extracelluláris mátrix szintézisét és degradációját irányítja, emellett számos glomerularis betegség modelljében felmerült a szerepe. Az inzulin-szerű növekedési faktor (IGF) a mesangialis sejtekre mitogén hatású és befolyásolja a renalis hemodinamikát is. Az epidermalis növekedési faktor (EGF) serkenti a sejtproliferációt és csökkenti a mátrix szintézisét (38). A különböző citokinek és növekedési faktorok renalis szintézisében fennálló nemi különbségeket saját vizsgálataink igazolták. Ösztrogének hatására csökken az adhéziós molekulák, a profibrogén növekedési faktorok szintézise, míg a tesztoszteron ezzel ellentétes hatású (30). Az ösztradiol a sejtproliferációt és a kollagénszintézist TGF- β közreműködésével serkenti. A tesztoszteron növeli a TGF- β szintézisét és felszabadulását (39).

Az ösztrogének mint antioxidánsok

A különböző reaktív oxigéngyökök túlermelődése és a gyökfogó mechanizmusok elégtelensége által okozott oxidatív stressz jelentős szerepet játszik a glomerulusok és a tubulusok toxikus, ischaemiás és immunológiai eredetű károsodásában. Az antioxidáns hatású anyagok számos kísérletes vesebetegség-modellben csökkentették a parenchyma károsodását. Az ösztradiol fenolos hidroxilcsoportot tartalmaz, ennek köszönhetően antioxidáns hatást fejt ki. A szövetek oxidatív károsodásának csökkentése által az ösztrogének lassítják a krónikus vesebetegségek progresszióját (40).

Az ösztrogének és a lipoproteinek kölcsönhatása

Újabb kutatási eredmények szerint a hyperlipidaemia is szerepet játszik a glomerularis sclerosis kialakulásában és a vesekárosodás progressziójában. Ismert,

hogy a scleroticus glomerularis elváltozások és az atheroscleroticus plakkok morfológiailag hasonlóak; ez felveti a két folyamat patogenezisének hasonlóságát.

A jelenlegi álláspont szerint az atheroscleroticus laesiók kialakulása az LDL, valamint oxidált formájának az érfalban történő akkumulációjához köthető. Az oxidált LDL hasonló szerepet tölt be a glomerulussclerosis kialakulásában is.

Menopauza előtti nőknél magasabb a protektív hatású HDL- és alacsonyabb az összkoleszterin-, valamint az LDL-szint, mint férfiaknál. Menopauza után az LDL szintje növekszik, a HDL-é pedig csökken. A posztmenopauzában végzett hormonszubsztitúció a menopauza után is segíti a korábbi lipoproteinszintek megőrzését és preventív hatású az atherosclerosis kialakulásával szemben. Az ösztrogének feltételezett vasculoprotektív hatásának csak mintegy

50%-a magyarázható a kedvező szérumlipoprotein-szintekkel. Az ösztrogén a plakkok kialakulására kifejtett közvetlen hatásával is hozzájárul az atherosclerosis és a glomeruluskárosodás késleltetéséhez. Kísérletes atherosclerosismodellben ovariectomisált állatok ösztrogénkezelése már olyan dózisban is megakadályozta az atherosclerosis kialakulását és az LDL felszaporodását az artériafalban, amelyben még nem hatott a szérumlipoprotein-szintekre (41).

Az ösztradiol antioxidáns tulajdonságaival közvetlenül gátolja a lipidperoxidációt, a vesében pedig a mesangialis sejtek LDL-oxidációját (42). Ezzel ellentétben a tesztoszteronnak nincsen kimutatható antioxidáns tulajdonsága. Az ösztrogének antioxidáns hatásukon kívül a sejt felszíni LDL-receptorok számát is befolyásolják és a lipoproteinmetabolizmus intracelluláris enzimjeinek aktivitását is szabályozzák.

Az ösztrogének azáltal is csökkentik a glomerulussclerosis kifejlődését, hogy változtatják a szérum lipoproteinprofilját, gátolják az LDL-oxidációt és módosítják a lipoproteinmetabolizmust.

Összefoglalás

A legtöbb vesebetegség előfordulásában és progressziójában jelentős nemi különbségek figyelhetők meg. A krónikus vesebetegségben szenvedő betegek között férfiaknál gyorsabban romlik a vesefunkció. A vese struktúrájában és funkciójában fellelhető, genetikailag determinált nemi különbségek mellett a nemi hormonok renalis hemodinamikára, sejtproliferációra, mátrixtermelésre, számos citokin, vazoaktív anyag és növekedési faktor szintézisére és felszabadulására kifejtett hatása is fontos szerepet játszik a vesekárosodás kialakulásában és progressziójában észlelt nemi különbségek kifejlődésében. Az ösztrogéneknek kifejezett antioxidáns tulajdonságuk is van, valamint a lipoproteinszintekre kifejtett, régóta ismert kedvező hatásuk révén késleltetik a glomerulosclerosis kialakulását is. Jelentős nemi különbségek mutathatók ki a vese ischaemia utáni reperfüziós károsodásában is, amely minden olyan klinikai szituációban fellelhető, ahol a vese vérellátása átmenetileg csökken, illetve megszűnik. Az immunfolyamatok fontos szerepet játszanak a szöveti károsodás kialakulásában. Nők körében gyakoribbak az autoimmun eredetű vesebetegségek, vesetranszplantáció során az akut kilökődés. Ezekben az esetekben az immunfolyamatok agresszívebb visszaszorítása szükséges, de ezenfelül fontos figyelembe venni az immunosuppresszív szerek eltérő hatását is a két nemből.

A RAAS befolyásolása napjainkban fontos része a vesebetegségek terápiájának. Az itt észlelhető nemi különbségek tudatos figyelembevétele tovább javíthatja a betegek kezelését. A jövőben új terápiás lehetőségek kínálóznak az endotelin, illetve a NO-rendszer befolyásolásán keresztül. Az itt tapasztalható nemi különbségek további kísérletes és klinikai vizsgálata aktuális kutatások tárgya.

Az eddigi eredményekből tehát egyértelmű, hogy a vesebetegségek tekintetében is van a két nem között különbség, fontos tehát, hogy ez a mindennapi gyakorlatban is tudatosuljon. A nemre szabott terápiás protokollok azonban még a jövő feladatát képezik.

Köszönetnyilvánítás

A munkában bemutatott saját eredmények részben az ETT 184-243/2003, TÉT, OTKA F042563, valamint Bólyai-ösztöndíjak támogatásával készültek.

IRODALOM

1. Klahr S. Progression of chronic renal disease. *Heart Dis* 2001;3:205-9.
2. Silbiger SR, Neugarten J. The impact of gender on the progression of chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1995;25:515-33.
3. Whitacre CC. Sex differences in autoimmune disease. *Nat Immunol* 2001;2:777-80.
4. Silbiger SR, Neugarten J. The role of gender in the progression of renal disease. *Adv Ren Replace Ther* 2003;10:3-14.
5. Hannedouche T, Chauveau P, Kalou F, Albouze G, Lacour B. Factors affecting progression in advanced chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1993;39:312-20.
6. Baylis C. Age-dependent glomerular damage in the rat. Dissociation between glomerular injury and both glomerular hypertension and hypertrophy. Male gender as a primary risk factor. *J Clin Invest* 1994;94:1823-9.
7. Lawrence GM, Brewer DB. Effect of strain and sex on the induction of hyperalbuminaemic proteinuria in the rat. *Clin Sci* 1981;61:751-6.
8. Remuzzi A, Puntorieri S, Mazzoleni A, Remuzzi G. Sex related differences in glomerular ultrafiltration and proteinuria in Munich-Wistar rats. *Kidney Int* 1988;34:481-6.
9. Oudar O, Elger M, Bankir L, Ganten D, Ganten U, Kriz W.

- Differences in renal kidney morphology between males, females and testosterone-treated females. *Renal Physiol Biochem* 1991; 14:92-102.
10. Ibrahim HN, Rosenberg ME, Greene EL, Kren S, Hostetter TH. Aldosterone is a major factor in the progression of renal disease. *Kidney Int* 1997;63:S115-9.
 11. Neugarten J, Kasiske B, Silbiger SR, Nyengaard JR. Effects of sex on renal structure. *Nephron* 2002;90:139-44.
 12. Munger K, Baylis C. Sex differences in renal hemodynamics in rats. *Am J Physiol* 1988;254:F223-31.
 13. Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:101-8.
 14. Reckelhoff JF. Gender differences in the regulation of blood pressure. *Hypertension* 2001;37:1199-208.
 15. Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, Kimberling WJ, Lezotte DC, Duley IT, et al. Factors affecting the progression of renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1992;41:1311-9.
 16. Reckelhoff JF, Zhang H, Srivastava K, Granger JP. Gender differences in hypertension in spontaneously hypertensive rats: role of androgens and androgen receptor. *Hypertension* 1999; 34:920-3.
 17. Reckelhoff JF, Zhang H, Srivastava K. Gender differences in development of hypertension in spontaneously hypertensive rats: role of the renin-angiotensin system. *Hypertension* 2000;35:480-3.
 18. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:877-84.
 19. Levey AS, Adler S, Caggiula AW, England BK, Greene T, Hunsicker LG, et al. Effects of dietary protein restriction on the progression of advanced renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis* 1996;27:652-63.
 20. Cianciaruso B, Bellizzi V, Minutolo R, Tavera A, Capuano A, Conte G, et al. Salt intake and renal outcome in patients with progressive renal disease. *Miner Electrolyte Metab* 1998;24:296-301.
 21. Warnock DG. Prevention, protection, and the intrarenal renin-angiotensin systems. *Semin Nephrol* 2001;21:593-602.
 22. Kang AK, Miller JA. Impact of gender on renal disease: the role of the renin angiotensin system. *Clin Invest Med* 2003;26:38-44.
 23. Danser AH, Derx FH, Schalekamp MA, Hense HW, Riegger GA, Schunkert H. Determinants of interindividual variation of renin and prorenin concentrations: evidence for a sexual dimorphism of (pro)renin levels in humans. *J Hypertens* 1998;16:853-62.
 24. Chen YF, Naftilan AJ, Oparil S. Androgen-dependent angiotensinogen and renin messenger RNA expression in hypertensive rats. *Hypertension* 1992;19:456-63.
 25. Miller JA, Anacta LA, Cattran DC. Impact of gender on the renal response to angiotensin II. *Kidney Int* 1999;55:278-85.
 26. Ma L, Fogo AB. Role of angiotensin II in glomerular injury. *Semin Nephrol* 2001;21:544-53.
 27. Szabo A, Lutz J, Schleimer K, Antus B, Hamar P, Philipp T, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on growth factor mRNA in chronic renal allograft rejection in the rat. *Kidney Int* 2000;57:982-91.
 28. Ibrahim HN, Rosenberg ME, Greene EL, Kren S, Hostetter TH. Aldosterone is a major factor in the progression of renal disease. *Kidney Int* 1997;63:S115-9.
 29. Cagen LM, Baer PG. Effects of gonadectomy and steroid treatment on renal prostaglandin 9-ketoreductase activity in the rat. *Life Sci* 1987;40:95-100.
 30. Müller V, Losonczy G, Heemann U, Vannay A, Fekete A, Reusz G, et al. Sexual dimorphism in renal ischemia-reperfusion injury in rats: possible role of endothelin. *Kidney Int* 2002;62:1364-71.
 31. Erdely A, Greenfeld Z, Wagner L, Baylis C. Sexual dimorphism in the aging kidney: Effects on injury and nitric oxide system. *Kidney Int* 2003;63:1021-6.
 32. Szabo A, Wagner L, Erdely A, Lau K, Baylis C. The role of nitric oxide in the progression of renal diseases. *Kidney Int* 2003;64: 1765-71.
 33. Müller V, Szabo AJ, Baylis C. Changes in renal endothelial and neuronal nitric oxide synthase (eNOS, nNOS) protein abundance in chronic allograft rejection in rats. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:558A.
 34. Szabo AJ, Müller V, Baylis C. Gender difference in endothelial and neuronal nitric oxide synthase (eNOS, nNOS) expression in kidney cortex following low dose cyclosporin-A (CsA) treatment. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:372A.
 35. Müller V, Szabó A, Viklick O, Gaul I, Vogelsang M, Pörtl S, et al. Sex hormones and gender-related differences: their influence on chronic renal allograft rejection. *Kidney Int* 1999;55:2011-20.
 36. Neugarten J, Silbiger SR. Effects of sex hormones on mesangial cells. *Am J Kidney Dis* 1995;26:147-51.
 37. Reckelhoff JF, Baylis C. Glomerular metalloprotease activity in the aging rat kidney: Inverse correlation with injury. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1835-8.
 38. Kujubu DA, Fine LG. Physiology and cell biology update: Polypeptide growth factors and their relation to renal disease. *Am J Kidney Dis* 1989;14:61-73.
 39. Komm BS, Terpening CM, Benz DJ, Graeme KA, O'Malley BW, Haussler MR. Estrogen binding, receptor mRNA, and biologic response in osteoblast-like osteosarcoma cells. *Science* 1998; 241:81-4.
 40. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulter F, Diczfalussy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;55:1899-911.
 41. Falkeborn M, Lithell H, Persson I, Vessby B, Naessen T. Lipids and antioxidative effects of estradiol and sequential norethisterone acetate treatment in a 3-month randomised controlled trial. *Climacteric* 2002;5:240-8.
 42. Neugarten J, Ghossein C, Silbiger S. Estradiol inhibits mesangial cell-mediated oxidation of low-density lipoprotein. *J Lab Clin Med* 1995;126:385-91.



TÁJÉKOZTATÓ

TISZTELT OLVASÓINK!

A statisztikai módszerek és fogalmak értelmezése néha nehézséget okoz. Ha e témában szeretnének utánanézni valaminek, sok hasznos információt találnak a Klinikai Biostatistikai Társaság honlapján.

Rovatok: Biostatistikai fogalomtár, Könyvtár, A társaság ülésein elhangzott előadások szövege, Fórum, Hirdetőtábla, Eseménynaptár, Oldalak a világhálón, Képek.

A honlap címe: www.biostat.hu