

**SEMMELWEIS EGYETEM**  
**DOKTORI ISKOLA**

**Ph.D. értekezések**

**2385.**

**KISS LORETTA**

**Szív- és érrendszeri betegségek élettana és klinikuma**  
című program

Programvezető: Dr. Merkely Béla, egyetemi tanár  
Témavezetők: Dr. Becker Dávid, egyetemi docens és  
Dr. Szelid Zsolt, egyetemi adjunktus

# A szubklinikus ateroszklerózis és rizikófaktorainak populációs szintű vizsgálata

Doktori értekezés

**Dr. Kiss Loretta Zsuzsa**

Semmelweis Egyetem

Elméleti és Transzlációs Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezetők: Dr. Becker Dávid, Ph.D., egyetemi docens  
Dr. Szelid Zsolt, Ph.D., egyetemi adjunktus

Hivatalos bírálók: Dr. Cseprekál Orsolya, Ph.D., egyetemi tanársegéd  
Dr. Vámos Máté, Ph.D., egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Rosivall László, DSc., egyetemi tanár  
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Sármán Beatrix, Ph.D., egyetemi adjunktus  
Dr. Sallai László, Ph.D., főorvos

Budapest

2020

## Tartalomjegyzék

|   |    |
|---|----|
| 1. Bevezetés.....   | 7  |
| 1.1 A kardiovaszkuláris betegségek epidemiológiája .....        | 7  |
| 1.2. Az ateroszklerózis .....                                   | 8  |
| 1.2.1. Az ateroszklerózis kialakulásának folyamata.....         | 8  |
| 1.2.1.1. Az ateroszklerózis fogalma .....                       | 8  |
| 1.2.1.2. Elméletek az ateroszklerózis patomechanizmusáról ..... | 9  |
| 1.2.1.3. Az endotél szerepe az ateroszklerózisban .....         | 11 |
| 1.2.2. Az ateroszklerózis szövődményei .....                    | 12 |
| 1.2.3. Az ateroszklerózis rizikófaktorai.....                   | 13 |
| 1.2.3.1. Nem befolyásolható faktorok .....                      | 13 |
| 1.2.3.2. Befolyásolható faktorok .....                          | 14 |
| 1.2.3.2.1. Dohányzás .....                                      | 14 |
| 1.2.3.2.2. Hipertónia.....                                      | 14 |
| 1.2.3.2.3. Hiperlipidémia.....                                  | 15 |
| 1.2.3.2.4. Obezitás.....  | 16 |
| 1.2.3.2.5. Diabétesz .....                                      | 17 |
| 1.2.3.2.6. Pszichoszociális tényezők .....                      | 19 |
| 1.2.3.2.7. Egyéb faktorok .....                                 | 20 |
| 1.3. Kardiovaszkuláris epidemiológiai vizsgálatok.....          | 21 |
| 1.3.1. Framingham tanulmány.....                                | 21 |
| 1.3.2. Nemzetközi obszervációs vizsgálatok.....                 | 22 |
| 1.3.3. Nyugat-európai vizsgálatok.....                          | 22 |
| 1.3.2.1. Whitehall vizsgálat.....                               | 22 |
| 1.3.2.2. Észak-Karélia projekt .....                            | 23 |
| 1.4. Rizikóbecslő módszerek, pontszámok .....                   | 23 |
| 1.4.1. Framingham pontszám .....                                | 23 |
| 1.4.2. Szisztémás koronária rizikó pontszám- SCORE .....        | 23 |
| 1.4.3. QRISK.....   | 24 |
| 1.4.4. Reynolds score .....                                     | 24 |
| 1.4.5. „Pooled Cohort Equation” .....                           | 25 |
| 1.5. Kardiovaszkuláris prevenció .....                          | 25 |

|  |    |
|--|----|
| 1.6. A szubklinikus ateroszklerózis jelentősége .....              | 26 |
| 1.7. A szubklinikus ateroszklerózis felderítésének módszerei ..... | 27 |
| 1.7.1. Boka-kar index .....  | 28 |
| 1.7.2. Karotisz ultrahang .....                                    | 29 |
| 1.7.2.1. Karotisz plakkok .....                                    | 29 |
| 1.7.2.2. Karotisz intima-media vastagság (CIMT) .....              | 29 |
| 1.7.3. Szív CT.....  | 30 |
| 2. Célkitűzések .....  | 34 |
| 3. Módszerek .....   | 35 |
| 3.1. A vizsgálat résztvevői .....                                  | 35 |
| 3.2. Adatgyűjtés-Biobank.....                                      | 35 |
| 3.3. Kérdőív.....  | 36 |
| 3.4. Fizikális és eszközös vizsgálatok .....                       | 36 |
| 3.5. Laboratóriumi vizsgálatok.....                                | 37 |
| 3.6. CIMT mérés .....  | 38 |
| 3.7. Szív CT vizsgálat .....                                       | 38 |
| 3.8. Vizsgálati csoportok.....                                     | 39 |
| 3.8.1. Karotisz intima-media és diabétesz rizikó vizsgálat .....   | 39 |
| 3.8.2. Koronária kalcifikáció- húgysav vizsgálat .....             | 41 |
| 3.9. Statisztikai módszerek.....                                   | 41 |
| 4. Eredmények.....   | 43 |
| 4.1. A résztvevők jellemzői, szív-érrendszeri rizikójuk .....      | 43 |
| 4.1.1. A résztvevők életkor és nem szerinti megoszlása .....       | 43 |
| 4.1.2. Egészségi állapot szubjektív megítélése.....                | 43 |
| 4.1.3. Túlsúly és elhízás .....                                    | 44 |
| 4.1.4. Dohányzás .....   | 45 |
| 4.1.5. Hipertónia.....   | 47 |
| 4.1.6. Hiperlipidémia.....   | 47 |
| 4.1.7. Diabétesz és prediabétesz.....                              | 48 |
| 4.1.8. Kardiovaszkuláris rizikó .....                              | 49 |
| 4.2. A CIMT-diabétesz vizsgálat eredményei .....                   | 49 |
| 4.2.1 Diabétesz rizikó és prediabétesz.....                        | 49 |
| 4.2.2.A vizsgálatban részt vevők jellemzői.....                    | 51 |

|  |     |
|--|-----|
| 4.2.3. A szubklinikus ateroszklerózis .....  | 53  |
| 4.2.4. Multivariáns analízis a CIMT és a Findrisk illetve HbA1c kapcsolatának vizsgálatára .....           | 53  |
| 4.2.4.1. Leíró statisztika .....   | 53  |
| 4.2.4.2. Korreláció.....   | 54  |
| 4.2.4.3. Logisztikus regresszió .....  | 54  |
| 4.3. A koronária kalcifikáció-szérum húgysav vizsgálat eredményei.....                                     | 55  |
| 4.3.1. A résztvevők jellemzői.....   | 56  |
| 4.3.2. A CT vizsgálat eredményei .....   | 58  |
| 4.3.3. Multivariáns analízis .....   | 59  |
| 5. Megbeszélés .....   | 61  |
| 5.1. Budakalász Vizsgálat .....  | 61  |
| 5.2. Karotisz intima-media megvastagodás a diabéteszre fokozott rizikójúakban és prediabéteszesekben ..... | 63  |
| 5.3. A szérum húgysavszint és a koronária kalcifikáció kapcsolata.....                                     | 66  |
| 5.4. Limitációk .....  | 69  |
| 5.5. A szubklinikus ateroszklerózis felderítésének szerepe a prevencióban .....                            | 69  |
| 6. Következtetések .....   | 71  |
| 7. Összefoglalás.....  | 72  |
| 8. Summary .....   | 73  |
| 9. Irodalomjegyzék.....  | 74  |
| 10. Saját publikációk jegyzéke.....  | 101 |
| 10.1. Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények: .....  | 101 |
| 10.2. Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent – eredeti közlemények: .....                            | 101 |
| 11. Köszönetnyilvánítás .....  | 103 |

## Rövidítések jegyzéke

|       |   |
|-------|---|
| ACS   | acute coronary syndrome, akut koronária szindróma               |
| ADA   | Amerikai Diabétesz Társaság                                     |
| AGE   | advanced glycation end-products                                 |
| AHA   | Amerikai Szív Társaság  |
| ASCVD | ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegség                    |
| BKI   | boka-kar index  |
| BMI   | body mass index, testtömeg-index                                |
| BV    | Budakalász Vizsgálat  |
| CAC   | coronary artery calcium, koronária kalcium                      |
| CAD   | coronary artery disease, koronária-betegség                     |
| C.I.  | confidence interval, konfidencia tartomány                      |
| CIMT  | carotid intima media thickness, karotisz intima-media vastagság |
| CT    | computed tomography, komputertomográfia                         |
| CV    | cardiovascular, kardiovaszkuláris                               |
| DBP   | diastolic blood pressure, diasztolés vérnyomás                  |
| DM    | diabétesz mellitusz   |
| ELEF  | Európai Lakossági Egészségfelmérés                              |
| ESC   | Európai Kardiológiai Társaság                                   |
| FR    | Findrisk pontszám   |
| HbA1c | glikált hemoglobin  |
| HDL   | high density lipoprotein, nagy denzitású lipoprotein            |
| HES   | health examination survey – orvosi vizsgálat                    |
| HIS   | health interview survey – kérdőíves vizsgálat                   |
| HLP   | hiperlipidémia  |
| hsCRP | hsCRP - nagy szenzitivitású C-reaktív protein                   |
| HT    | hipertónia  |
| HU    | Hounsfield unit, Hounsfield egység                              |
| IFG   | emelkedett éhomi vércukorszint                                  |
| IGT   | csökkent glükóztolerancia                                       |
| LDL   | low density lipoprotein, kis denzitású lipoprotein              |

|      |  |
|------|--|
| NO   | nitrogén-monoxid   |
| OGTT | orális glükóz tolerancia teszt                                     |
| OPN  | oszteopontin   |
| OR   | odds ratio, esélyhányados  |
| PCI  | percutaneous coronary intervention, perkután koronária intervenció |
| ROS  | reactive oxygen species, reaktív oxigén szabadgyökök               |
| SBP  | systolic blood pressure, szisztolés vérnyomás                      |
| SD   | standard deviation, szórás   |
| SUA  | serum uric acid, szérum húgysavszint                               |
| TG   | triglicerid  |
| TIA  | tranziens iszkémiás attack   |
| T2DM | 2-es típusú diabetes mellitusz                                     |
| VLDL | nagyon kis denzitású lipoprotein                                   |
| XO   | xantin-oxidáz  |

## 1. Bevezetés

### 1.1 A kardiovaszkuláris betegségek epidemiológiája

A mostani, epidémiának tekinthető magas kardiovaszkuláris (CV) morbiditás és mortalitás kialakulásához a 18. századi ipari forradalom és az annak kapcsán fellépő életmódbeli változások, a fertőzőes eredetű megbetegedések visszaszorulása, az életszínvonal emelkedése, valamint a megnövekedett élettartam miatt elinduló változások, folyamatok vezethettek (1).

Hazánkban a halálozás csaknem fele kardiovaszkuláris ok miatt következik be, és ennek 42%-áért az ateroszklerózis a felelős. A Központi Statisztikai Hivatal adatai szerint a 2018-ban bekövetkezett 131045 halálesetből 64695-ban volt CV betegség a halál oka (49,4%) (2).

A szív- és érrendszeri betegségek gyógyításában az elmúlt évtizedben jelentős előrelépések történtek. A betegség mortalitása a fejlett országokban az utóbbi években csökkenést mutat, amelynek a fő okai új hatékony terápiás eljárások bevezetése, és a folyamatosan elérhető ellátás megszervezése (3). Az első perkután koronária intervenciót (PCI) Andreas Grüntzig végezte 1974-ben (4), mely forradalmi áttörést hozott az akut miokardiális infarktus (AMI) kezelésében. A beavatkozás széleskörű elterjedésével lehetőség nyílt a magas kockázatú, krónikus tünetekkel rendelkező betegek hatékony kezelésére (5). A terápiás megoldások tekintetében hazánk eléri a nyugat-európai színvonalat. Miközben Nyugat-Európában a pontos rizikóbecsléssel, a korai intervención alapuló prevenciós stratégiák és egészség-educáció széles körű bevezetésével sikerült tovább mérsékelni a mortalitást és a morbiditást is, Magyarország ebben a tekintetben messze elmarad az európai országoktól (6).

Az ismert mortalitási mutatók mellett pontos morbiditási adatok nem állnak rendelkezésünkre. Az Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelőben rendelkezésre állnak adatok a „Betegségek Nemzetközi Osztályozása” (BNO) kód alapján, ám mivel a pontos diagnózis sokszor nem egyértelmű, illetve nem megfelelően kerül kódolásra, így ezen adatok ugyan jó közelítést adnak, de bizonytalan a pontosságuk a finanszírozás torzító hatása miatt.



A KSH 5 évenként elvégzi az Európai Lakossági Egészségfelmérést (ELEF), mely egy nemzetközileg standardizált, saját bevalláson alapuló kérdőíves felmérés, a 15 évesnél idősebb lakosok számára (7). Ennek eredményei szintén jól tükrözik a lakosság egészségi állapotát, bár az egyes betegségek előfordulásának vizsgálata önbevallás alapján és nem orvos által adott diagnózis alapján történik. Előnye, hogy az eredmények összehasonlíthatók más országok adataival. A 2019-es, 510 településen 10 470 fő megkeresésével zajlott felmérés adatai még nem állnak rendelkezésre. A kardiovaszkuláris betegségek és rizikófaktorok tekintetében, 2014-es eredmények alapján a magasvérnyomás-betegség előfordulása 31%, a magas koleszterinszinté 11%, a koronária betegségé 5%, az 1 éven belül miokardiális infarktust elszenvedettek aránya 2%. A diabéteszben szenvedők aránya 8% volt, akik közül 67% tart diétát, és 90%-ban szednek gyógyszert (7).

Az USA-ban és Nyugat-Európában a célzott prevenciók tevékenységnek köszönhetően sikerült csökkenést elérni a kardiovaszkuláris mortalitás és morbiditás terén (8). Magyarországon ebben a tekintetben elmaradás tapasztalható (9). Emiatt az elmúlt évtizedben több célzott szűrőprogram és epidemiológiai vizsgálat indult a morbiditás felderítésére. A Magyarország Átfogó Egészségügyi Szűrőprogram (10) a hipertónia előfordulását hivatott felmérni, az Ereink Védelmében Program (11) keretében a perifériás érbetegség szűrése történt, az EpiDiab (12) a diabétesz incidenciáját, prevalenciáját és társbetegségeit kutatja, az infarktus regiszter (13) az akut miokardiális infarktus előfordulását-, és a kimenetelt befolyásoló faktorokat vizsgálja.

## **1.2. Az ateroszklerózis**

A kardiovaszkuláris megbetegedések jelentős hányada ateroszklerózis eredetű, így annak kiemelt szerepe van a prevencióban.

### **1.2.1. Az ateroszklerózis kialakulásának folyamata**

#### ***1.2.1.1. Az ateroszklerózis fogalma***

Az arterioszklerózis az artériák intimájának jellegzetes elváltozása, mely lipidek, kötőszöveti elemek és véralkotórészek változó arányú gócos lerakódásával jár, amihez rostos szövetképződés, meszesedés és a media károsodása társul. Az ateroszklerózis ennek jellegzetes, sajátos formája, melyben jelentős lipidlerakódás észlelhető (14).

Az ateroszklerózis progressziójában az érfal szövettani rétegei közül tehát elsősorban az endotélsejtekből felépülő intima és az elasztikus elemeket tartalmazó media érintett.

A mai szemlélet szerint az ateroszklerózis jelentős hányadában megelőzhető, megfékezhető, dinamikus, részben gyulladással járó betegségnek tartható (15). Az ateroszklerózishoz vezető patomechanizmusról számos elmélet született.

#### ***1.2.1.2. Elméletek az ateroszklerózis patomechanizmusáról***

A lipid-elmélet szerint három fő folyamat vezet a plakk-képződéshez. A lipidek (koleszterin) és lipoproteinek fokozott beáramlása a vérből az érfalba, ottani felhalmozódásuk és a kifelé irányuló transzportjuk csökkenése (16). A nem megfelelő táplálkozás vezethet a vérben emelkedett lipoprotein-szinthez, mely azután koleszterin lerakódáshoz vezet (17). Az elmélet bizonyítékai közt szerepel, hogy a plakkokban általában nagy mennyiségű koleszterin-észter található, mely mind a sejtekben mind a sejtközötti állományban megjelenik, állatkísérletes modellekben koleszterin-étetéssel ateroszklerotikus elváltozást sikerült létrehozni (18); valamint epidemiológiai vizsgálatok alapján a vér koleszterinszintje összefügg a koronáriabetegségek előfordulási gyakoriságával és a halálozással, sőt longitudinális intervenciós vizsgálatok alapján a koleszterinszint csökkentése ezek csökkenését eredményezi (19). Mindemellett a koleszterin-egyensúly sejt szintű zavara is fennáll. Amennyiben a koleszterin az LDL-receptoron kerül a sejtbe felvételre, úgy az endogén koleszterinszintézis és a receptor-expresszió is gátlódik. Ha azonban magasabb az LDL-szint a vérben, vagy megnő az olyan lipoproteinek aránya ( $\beta$ - nagyon kis denzitású lipoprotein ( $\beta$ -VLDL), glikolizált LDL, oxidált LDL), melyekből nem az LDL-receptoron kerül felvételre a koleszterin, akkor a felvétel eltolódik az ún. scavenger-felvétel irányába, így a koleszterin a sejtben észter formájában tárolódik (20). Az oxidált LDL megjelenése és az érfal subendotéliális rétegébe kerülése az aterogenezis kulcseleme, ennek hatására indul be a makrofágokból a habos sejtek keletkezése, majd a „fatty streak” és a fibrózus plakk.

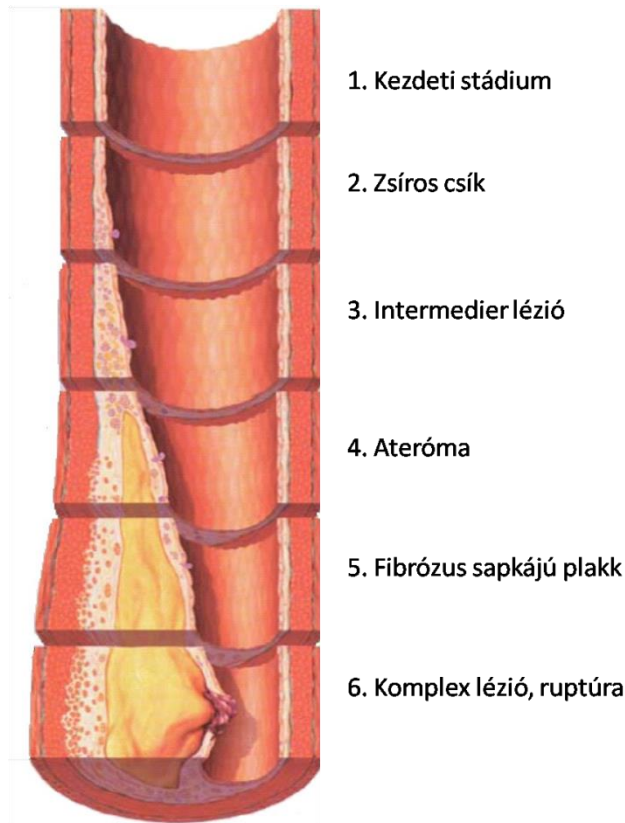
A nem-lipid teóriák közül a trombogén elmélet szerint az érfal felületén keletkező mikrotraumákon megjelenő mikrotrombusok játsszák a fő szerepet. A hemosztatikus rendszer eltolódik, a tromboxán A<sub>2</sub>/ prosztaglandin I<sub>2</sub> egyensúly a tromboxán A<sub>2</sub> javára felborul, fokozódik a trombociták aggregációs készsége, nő az endotélsejtek

tromboplasztin-aktivitása (21). A kötőszövetes elmélet szerint az érfalban megnő a kollagénrostok és lecsökken az elasztikus rostok mennyisége, nő az alapállomány összmennyisége, mely változások oka a hipoxia, következménye pedig az érfal permeabilitásának fokozódása, mely elősegíti a lipidek beáramlását (22). A „response to injury”, válasz a sérülésre elmélet szerint a plakk képződése az érfal mikrotraumájára adott kötőszöveti reakció, mely lipidek beáramlásához, trombocitaaggregációhoz és a vérlemezke eredetű növekedési faktoraktiválódásán keresztül kollagénrost termelődéshez vezet. Oka lehet pl. a magas vérnyomás mechanikai hatása (23). A retenciós vagy átáramlásos elmélet alapja, hogy érfalsérülés nem minden esetben mutatható ki. Eszerint az érfal elemeire ható faktorok (pl. nikotin, hipoxia, nyíróerők, stb.) hatására fokozódik a plazmaalkotórészek érfalon történő átáramlása, melyek ott felhalmozódnak (24). Az immunelmélet az autoimmun, illetve gyulladásos folyamatokra helyezi a hangsúlyt (25).

Manapság a leginkább elfogadott az ún. egyesítő-elmélet, mely összefogja a korábban leírt patológiai folyamatokat (26). Ez alapján tehát az ateroszklerózis fontos lépései (1. ábra):

- az aterogén lipoproteinek az érfalba jutnak, endotél-sérülést követően vagy fokozott átáramlás miatt
- kötődnek az érfal elemeihez, spontán vagy más sejtek (endotél, makrofág, stb.) hatására módosulnak, leginkább oxigén szabadgyökök által oxidálódnak
- ezeket az oxidált lipoproteineket a makrofágok a scavenger úton felveszik
- a sejtekben koleszterin halmozódik fel, mivel azt a szervezet nem képes lebontani
- habos sejtek képződnek, melyek pusztulása során extracellulárisan felhalmozódik a koleszterin az érfalban, zsíros infiltráció, „zsíros csík” alakul ki (27)
- az oxidált LDL kemotaktikus hatására további makrofágok áramlanak a helyszínre, gyulladásos mediátorok termelődnek

- trombociták közvetítésével megindul a simaizomsejtek dedifferenciálódása (28), kötőszöveti állomány termelődik, fibrózus plakk alakul ki
- endotél diszfunkció alakul ki
- nekrozis jelenik meg a plakkban, kalcifikáció kezdődik



1. ábra Az ateroszklerózis kialakulása (29). Az *ateroszklerotikus plakk* kialakulásának lépései az ér falban: 1. kezdeti stádium, 2. zsíros csík, 3. intermedier lézió, 4. ateróma, 5. fibrózus sapkájú plakk, 6. komplex lézió, ruptúra.

### 1.2.1.3. Az endotél szerepe az ateroszklerózisban

A normálisan működő ér-endotél számos folyamatban vesz részt. Szerepe van az angiogenezisben, az újonnan képződött endotélsejtek migrációjában. Emellett barrier-funkciót lát el a lumenben lévő vér és a környező szövetek között. Egészséges egyéneknél szabályozza az értónust, a vazodilatátor és vazokonstriktor hatások közti egyensúly fenntartásával. Saját maga termel értágító (endothel-derived relaxing factor, EDRF) és érszűkítő (endothel-derived constricting factor, EDCF) hatású faktorokat, melyek a simaizomsejtekre hatva befolyásolják az értónust. Az angiotenzin-II és az

endotelinek érszűkítő faktorok, míg a legfontosabb EDRF a nitrogén monoxid (NO). A NO az érfal simaizomsejt rétegébe diffundálva azok relaxációját idézi elő, mely vazodilatációhoz vezet. Az NO-nak ezen túlmenően szerepe van az endotel antitrombotikus felszínének fenntartásában is. Az endotél több mechanizmussal védekezik a trombózis ellen: heparin-szulfátot tartalmaz, mely a koagulációs kaszkádot gátolja, CD39-et termel, mely az ADP lebontása révén gátolja a trombocita aktivációt, valamint prosztaciklint szintetizál, mely a trombociták mellett a proliferációt is gátolja. Az endotél részt vesz a lokális immunreakciókban is, többek között befolyásolja a monociták adhézióját és a leukociták migrációját (30).

Ezen folyamatok sérülése, azaz az endotél diszfunkció az ateroszklerózis jelentős momentuma (31). Különböző behatások, noxák következményeként a NO termelődése, elérhetősége, hatékonysága csökken, eliminációja fokozódik (32), az endotél felszíne elveszíti antikoaguláns bevonatát, barrier-funkciója károsodik, a trombociták és fehérvérsejtek iránti adhezivitása nő (33).

### **1.2.2. Az ateroszklerózis szövődményei**

Az ateroszklerózis általában az elasztikus típusú artériákat érinti. A kialakult plakk részei a bennék, mely koleszterinkristályokat, makrofágokat, gyulladással elemeket, és sejttörmeléket tartalmaz, a plakksapka, ahol főként módosult simaizomsejtek, gyulladással és kötőszöveti elemek vannak, és a patológiai szempontból kiemelt jelentőségű plakkváll, ahol a rugalmas, elasztikus érfal és a rigid plakkanyag találkozik. Ezen a területen következik be az aterotrombózis folyamatának elindítója, a plakkruptúra, melynek során a sérülékeny, vulnérabilis plakk megreped, és a plakk anyaga érintkezésbe kerül a vérárammal, ezáltal trombocitaadhéziót és -aggregációt idézve elő (34). A véralvadási kaszkád is beindul, fibrin képződik. Tromboembólia is felléphet. Mindezen folyamatok az ér elzáródásához vezethetnek (35). Ennek klinikai megjelenési formái lehetnek az akut miokardiális infarktus, az instabil angina, a tranziens iszkémiás attack (TIA) és a sztrók. Az elasztikus rostok pusztulása miatt aneurizma-képződés és disszekció is kialakulhat. Előfordulhat, hogy a plakkruptúra szubklinikus formában zajlik, ebben az esetben a trombus szervül, fokozódik az adott szakasz sztenóza (36).

A plakkruptúra általában vulnerábilis plakkon jön létre, melynek jellemzői a kiterjedt lipidmag (>40%) és a vékony plakksapka (<65 µm). A vulnerabilitás tekintetében a struktúra fontosabb szempont, mint az okozott áramlászavar.(37) Fontos tény, hogy önmagában a krónikus szűkület sokáig tünetmentes. A plakkruptúra leggyakrabban nem a nagymértékben beszűkült szakaszon jön létre, így a disztális érszakasz nincs prekondicionálva, mint krónikus szűkület esetében, így nincsenek kollaterálisok, ezért permanens, komplett okklúzió kialakulásakor az ér ellátási területén nekrozis következik be.

### **1.2.3. Az ateroszklerózis rizikófaktorai**

A rizikófaktor fogalmát először 1961-ben, a Framingham tanulmányban használták (38). A jelenlegi definíció szerint a rizikófaktor egy olyan mérhető jellemző, amely ok-okozati kapcsolatban áll az adott betegség előfordulásával, és ami szignifikáns, független prediktora a betegség kialakulására való megnövekedett kockázatnak (39).

#### ***1.2.3.1. Nem befolyásolható faktorok***

Egyértelmű, hogy az életkor előrehaladtával nő a kardiovaszkuláris események és halálozás előfordulása. A kockázat fokozódásának hátterében a természetes öregedési folyamatok, a rizikófaktorok halmozódása, a káros behatások összeadódása, az adaptációs képességek beszűkülése, esetenként a kapcsolati háló hiánya, a rosszabb szociális háttér áll (40).

Általában igaz, hogy a férfiak nagyobb arányban érintettek a szív- és érrendszeri betegségek tekintetében. 65 év alatt a férfiak CV okú halálozása több mint duplája a nőkének. A menopauza után ez a különbség viszont fokozatosan kiegyenlítődik (41).

Számos genetikai tényező ismert, melyek befolyásolják a hajlamot a kardiovaszkuláris betegségekre, ezen belül is növelik az ateroszklerózis rizikóját. Ezek egy része autoszómálisan öröklődik, és ún. monogénes betegséget okoz (pl. familiáris hiperkoleszterinémia) (42). A teljes genomasszociációs vizsgálatok során továbbá számos olyan egyedi nukleotid polimorfizmust sikerült azonosítani, melyek hatása összeadódva fokozza a rizikót, ez alapján dolgozták ki az ún. genetikai rizikópontszámot (43, 44).

### **1.2.3.2. Befolyásolható faktorok**

A klasszikus vagy más néven hagyományos rizikófaktorokat a Framingham tanulmányban írták le először. Az életmódváltással vagy gyógyszeres kezeléssel befolyásolható faktorok közé tartozik a dohányzás, a hipertónia, az elhízás, a hiperkoleszterinémia és a diabétesz mellitusz.

#### **1.2.3.2.1. Dohányzás**

A dohányzók aránya Európában 2018-ban 27,8% volt, ami magasabb, mint az Egyesült Államokban (19,7%) (45, 46). A dohányzók nagy része jellemzően 18 éves kor alatt szokik rá (47). Férfiak körében, alacsonyabb szociális státuszúaknál gyakoribb. A WHO adatai szerint a dohányzás a kardiovaszkuláris események mintegy 10%-ért felelős. Sokáig nem volt tisztázott a patomechanizmus a dohányzás ateroszklerotikus hatása hátterében (48). A cigarettafüstben több mint 4000 kémiai anyag található, melyek egy része a szervezetben átalakul át még további vegyületekké. A dohányzás aterogén hatása akkor vált egyértelművé, amikor 1993-ban Celermajer és mtsai bemutatták, hogy a dohányzás csökkenti az ún. áramlás mediálta dilatációt, mely az endotél diszfunkció jelzője (49). További, intenzív kutatások során világossá vált, hogy az endotél diszfunkció elsősorban a NO biológiai hozzáférhetőségének csökkenésén és az adhezív molekulák fokozott expresszióján keresztül jön létre. A trombociták és makrofágok adherenciájának növelésével egy prokoaguláns, gyulladós környezet alakul ki. A dohányzás hatására nő a módosult lipoproteinek mennyisége, a makrofágok ezeket felvéve habos sejtekké alakulnak. A dohányzás ugyanakkor serkenti a szöveti átépülést és aktiválja a protrombotikus és gyulladós jelátviteli útvonalakat. Ezen hatások együttesen idézik elő az ateroszklerózist, valamint gyorsítják annak progresszióját.

#### **1.2.3.2.2. Hipertónia**

Az összefüggés a vérnyomás és a kardiovaszkuláris események között folytonos (50). A kardiovaszkuláris halálozás kockázata 1,5%-kal nő a vérnyomás egy Hgmm-nyi emelkedésekor. Mégis kategóriákat alkalmazunk, hogy a megfelelő diagnózist felállíthassuk, és a terápiás döntést meghozhassuk. Az értékeket az 1. táblázat mutatja. Hipertóniának tekintjük tehát a 140 Hgmm vagy afeletti szisztolés és/vagy a 90 Hgmm vagy afeletti diasztolés vérnyomás értéket (51).

1. táblázat A vérnyomás értékek kategorizálása (51). *Szisztolés és diasztolés határértékek Hgmm-ben kifejezve az egyes vérnyomáskategóriákban.*

| Kategória                       | Szisztolés vérnyomás (Hgmm) |         | Diasztolés vérnyomás (Hgmm) |
|---------------------------------|-----------------------------|---------|-----------------------------|
| optimális                       | <120                        | és      | <80                         |
| normális                        | 120–129                     | és/vagy | 80–84                       |
| magas normális                  | 130–139                     | és/vagy | 85–89                       |
| 1. fokozat (enyhe hipertónia)   | 140–159                     | és/vagy | 90–99                       |
| 2. fokozat (közepes hipertónia) | 160–179                     | és/vagy | 100–109                     |
| 3. fokozat (súlyos hipertónia)  | ≥180                        | és/vagy | ≥110                        |
| izolált szisztolés hipertónia   | ≥140                        | és      | <90                         |

A hipertónia prevalenciája felnőttek esetében világszerte 30-45% közötti, és független az adott ország gazdasági helyzetétől. Az életkor előrehaladtával meredeken emelkedik az előfordulása, 60 év feletiekben a 60%-ot is meghaladja (52). Becslések szerint, ha a népesség öregedése és a mozgásszegény életmód a mostani mértékben folytatódik, akkor 2025-re 15-20%-os prevalencia-emelkedés várható (53).

Mind az otthon mért, mind a rendelőben mért vérnyomás értékek független prediktorai számos CV eseménynek (sztrók, AMI, szívelégtelenség) (54).

A gyógyszeres vérnyomáscsökkentő kezelés bizonyítottan mérsékli a CV események és halálozás előfordulását (55). A kezeletlen eseteknél a leggyakoribb halálokok a szívelégtelenség, a miokardiális infarktus és a sztrók. A hipertónia szövődményeként számos szerv károsodhat (szív, vese, agy, perifériás erek, szem) (56).

#### 1.2.3.2.3. Hiperlipidémia

A lipoproteineknek kiemelt szerepük van az ateroszklerózis kialakulásában. Ismert, hogy minden ApoB-t tartalmazó lipoprotein, melynek mérete kisebb, mint 70 nm (elsősorban LDL) átjuthat az endotélen, különösen, ha annak funkciója károsodott (57). Az érfalba jutott lipoproteinek csapdába esnek, és beindul egy komplex folyamat, melynek eredményeként lipid depozitumok alakulnak ki és ateróma keletkezik (58). Az



újabb tanulmányok alátámasztják, hogy ez az ateroszklerózis fő kiinduló lépése (59). Ha továbbra is fennáll a lipoproteineknek való kitettség, az fenntartja a folyamatot, és további progressziót eredményez. Általánosságban, akikben magasabb az ApoB-t tartalmazó lipoproteinek szintje, azoknál gyorsabban halmozódnak fel a lipidek, és gyorsabban alakulnak ki és nőnek az ateroszklerotikus plakkok is. Érthető tehát, hogy az érrendszer teljes plakk-terheltsége függ a lipoproteinek szintjétől és a magasabb szint jelenlétének időtartamától is. Ezek növekedésével párhuzamosan nő a plakkruptúra, és így egy akut CV esemény bekövetkezésének kockázata (60). Számos vizsgálat alapján a szérum LDL-koleszterin szint és a CV események kockázata közötti összefüggés log-lineáris típusú, és azt is bizonyították, hogy az LDL-koleszterinszint csökkentésével arányosan csökken a kardiovaszkuláris rizikó (61). Az utóbbi időben több placebo-kontrollált vizsgálatban is leírták, hogy az LDL-koleszterinszint csökkentésére elsőként választandó sztatinnel mellett alkalmazott ezetimib vagy 9-es típusú subtilizin/kexin anti-protein konvertáz-gátló (PCSK9-gátló) (62) adásával tovább csökkenthető az ateroszklerotikus eredetű CV kockázat. Azt is leírták, hogy minél alacsonyabb LDL-szintet sikerül elérni, annál kisebb lesz a CV kockázat, és ebben a tekintetben nincs alsó határ (63).

#### 1.2.3.2.4. Obezitás

A túlsúlyt vagy elhízást a testtömeg-index (BMI) alapján határozzuk meg, mely a kilogrammban kifejezett testtömeg és a méterben kifejezett magasság négyzetének hányadosa (64). A testsúly kategóriákat (65) a BMI alapján a 2. táblázat mutatja.

2. táblázat Testsúly-kategóriák a testtömegindex (BMI) alapján. *A testtömeg és a testmagasság négyzetének hányadosa kg/m<sup>2</sup>-ben megadva, azaz a BMI határértékei a testsúly jellemzésére alkalmazott kategóriákban.*

| Kategória         | BMI (kg/m <sup>2</sup> ) |
|-------------------|--------------------------|
| soványság         | <18,5                    |
| normál testsúly   | 18,5-24,9                |
| túlsúly           | 25-29,9                  |
| I. fokú elhízás   | 30-34,9                  |
| II. fokú elhízás  | 35-39,9                  |
| III. fokú elhízás | 40≤                      |

A túlsúly és elhízás prevalenciája igen magas, és folyamatosan emelkedik, az Egyesült Államokban a felnőtt populáció több mint 50%-ára jellemző. Európában a túlsúly 30-70%-ban, az elhízás 10-30%-ban fordul elő. Világszerte a fejlett országokban egyre több fiatal és gyermek érintett (66).

A túlsúly és elhízás a testtömeg emelkedésével, valamint a test zsírmennyiségének növekedésével jár. Általánosságban véve az okok között genetikai tényezők, és az életmód szerepel, a csökkent fizikai aktivitás és a túl sok elfogyasztott kalória (67). A túlsúly és elhízás magasabb halálozással és megbetegedési kockázattal jár, valamint csökkenti a várható élettartamot. Prediszponáló faktor számos betegségre, így pl. fokozza a kockázatát a diabétesz, hipertónia és kardiovaszkuláris betegségek kialakulásának (68, 69). Különösen igaz ez az ún. centrális típusú elhízás esetén (70). A CV betegségek, mint koronáriabetegség, szívelégtelenség, hirtelen szívhalál független rizikófaktora (71), és már gyermekkorban is (72) növeli a kockázatot (73). A zsírszövet akkumulációja önmagában, társbetegségek híján is számos változást okoz a szívizomzat struktúrájában és működésében (74). Ráadásul a centrális elhízás összefügg a hiperinzulinémiával, az inzulinrezisztenciával, a diszlipidémiával, az obstruktív alvási apnoe szindrómával és proinflammatorikus, protrombotikus állapotot okoz (75, 76). A zsírszövet több olyan biológiailag aktív anyagot termel és választ ki, melyeknek szerepe lehet a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásában. Ilyenek például az adiponektin, a rezisztin, a leptin, a plazminogén-aktivátor gátló-1, a tumor nekrozis faktor- $\alpha$  és az interleukin-6 (77).

Testsúlyvesztéssel, fogyással csökkenthető a kockázat, az inzulin iránti szenzitivitás fokozódik, csökken a vérnyomás és az LDL-szint (78).

#### **1.2.3.2.5. Diabétesz**

A diabétesz a legnagyobb súlyú kardiovaszkuláris rizikófaktorok közé tartozik. Shaw és mtsai becslései alapján a 2-es típusú diabétesz mellitusz (T2DM) prevalenciája a felnőttek körében világszerte 8.3% körüli, Európában 7.9%, és növekvő tendenciát mutat (79). A prediabéteszes állapotok, a csökkent glukóz-tolerancia (IGT) és az emelkedett éhomi vércukor (IFG) hasonló gyakoriságúak, az Egyesült Államokban a prevalencia 38% körüli (80). Ezzel párhuzamosan a szövődmények előfordulása is nő.

A 2-es típusú diabétesz prevalenciája szoros összefüggést mutat a kardiovaszkuláris betegségekkel, valamint az ebben szenvedők mortalitásának oka 70-80%-ban kardiovaszkuláris betegség, mely a mikro-és makrovaszkuláris szövődményekre vezethető vissza (81, 82). Korábbi tanulmányok eredménye alapján a 2-es típusú diabétesz mellitusz diagnózisának felállításakor a betegek egy részénél már jelen vannak a szövődmények. Makrovaszkuláris léziók mintegy 30%-ban, mikrovaszkuláris érintettség 12%-ban fordul elő (83). Ez alapján felvetődik, hogy már azoknál is nagyobb eséllyel találunk ateroszklerózist, akiknek fokozott a hajlama diabéteszre, tehát például emelkedett a Finnish Diabetes Risk Score (84) (FINDRISC, Findrisk, FR) pontszáma. A Findrisk kérdőív a cukorbetegség 10 éven belüli kialakulásának kockázatát becsli. A kérdőív 8 paramétert tartalmaz: életkor, BMI, haskörfogat, fizikai aktivitás, étrend, antihipertenzív kezelés, emelkedett vércukorszint, családi anamnézis. A kockázat mértéke kérdőív kitöltése alapján meghatározott pontszám alapján adható meg. Ha a pontszám értéke 7 alatt van, a cukorbetegség kialakulásának esélye igen alacsony. Enyhén fokozott kockázatot jelent, ha a pontszám 7–11 közötti, (kb. 4% esetben várható cukorbetegség kialakulása 10 éven belül). Mérsékelt kockázat-fokozódást jelent a 12–14 pont közötti érték (tíz éven belül kb. 15% a cukorbetegség kialakulásának valószínűsége), 15–20 közötti pontszámnál magas az esély cukorbetegség megjelenésére (33%), míg 20 pont felett igen magas kockázatú csoportról beszélünk (50% a rizikó) (84). A Findrisk pontszámot számos populációra validálták (85-88). A kérdőív tehát a diabétesz szempontjából fokozott kockázatú személyek szénhidrátanyagcsere-zavarainak korai felismerésére szolgál és mintegy szűrővizsgálatként alkalmazható. Bizonyos pontszám fölötti eredmény esetén pozitív OGTT várható, erre vonatkozóan magas a prediktív értéke (89).

Silventoinen és munkatársai egy utánkövetéses vizsgálatban összefüggést találtak a 12-nél magasabb Findrisk pontszám és a kardiovaszkuláris események előfordulása között.(90) Hasonlóképpen, Fizekova és mtsai bemutatták, hogy a Findrisk előre jelezte a koronáriabetegséget, sztrókot és halálozást (91). Raiko és mtsai munkája alapján a Findrisk hasonlóan teljesített a szubklinikus ateroszklerózis előrejelzésében fiatal felnőttekben, mint a kardiovaszkuláris rizikóbecslő pontszámok (92).

A diabétesz és az ateroszklerózis közötti összefüggést behatóan, intenzíven kutatták. Néhány tanulmány foglalkozott a glikált hemoglobin (HbA1c)- szint alapján kimondott prediabétesz vagy fokozott diabétesz rizikó és a szubklinikus ateroszklerózis kapcsolatának elemzésével (93, 94). Két közepes elemszámú tanulmányban DiPino és mtsai (95) és Sciali és mtsai (96) magasabb karotisz intima-media vastagságot (CIMT) találtak prediabéteszes betegekben a kontrollokhöz viszonyítva, a karotisz intima-media vastagság és a HbA1c közötti szignifikáns összefüggés mellett.

#### **1.2.3.2.6. Pszichoszociális tényezők**

A pszichés és szociális faktorok kardiovaszkuláris betegségeket befolyásoló hatását a számos tanulmányban leírták (97). Ezen faktorok mind hozzájárulnak a CV betegségek kialakulásához, valamint a klinikai lefolyásra és prognózisra is hatással lehetnek, és sok esetben gátat szabnak a terápia törekvéseknek, rontják az életmódbeli változás sikerességét és a gyógyszeres kezeléshez való adherenciát is (98). Ezen túlmenően azonosítottak meghatározott pszichobiológiai folyamatokat, melyek közvetlenül szerepet játszanak a CV betegségek patogenezisében (99). Több prospektív vizsgálatban leírták, hogy az alacsony képzettség, a szerény jövedelem, az alacsony presztízsű munka, vagy bizonyos típusú lakókörnyezet mind növeli a kardiovaszkuláris halálozás kockázatát (100). Számos tanulmány felhívta rá a figyelmet, hogy akik izoláltan vagy másoktól eltávolodva élnek, korábban esnek CV betegségáldozatául. Hasonlóan, a közösségi támogatás hiánya alacsonyabb túléléssel és rosszabb prognózissal jár (101). Néhány tanulmányban összefüggést találtak a munkával kapcsolatos stresszhatások, pl. a magas pszichológiai igénybevétel, a leterheltség és a CV betegségek előfordulása között, elsősorban férfiakban (102). A családi életet érintő krízisek, konfliktusok szintén növelik a kardiovaszkuláris rizikót, különösen nők esetében (103). A depresszió prediktora a CV betegségeknek, és rontja a prognózist, melyet a szociális támogatás azonban ellensúlyozhat (104). Több nagy esetszámú tanulmányban vizsgálták a szorongásos zavarok és a pánikrohamok hatását a CV kockázatra, ám némileg ellentmondóak az eredmények. Tünetmentes egyéneknél a rizikót fokozó hatás nem egyértelmű, de posztinfarktusos állapotban magasabb a nemvárt események és a halálozás bekövetkezésének aránya (105). A hosztilitás egy személyiségjegy, mely gyűlölködő, bizalmatlan, agresszív magatartást, maladaptív szociális kapcsolatokat eredményez, így fokozott CV kockázatot jelent, különösen, ha a haragot elfojtják (106).

A D típusú, vagy „disztresszre hajlamos” személyiségre jellemző a negatív érzelmi színezet és a nagyfokú szociális gátoltság, és kimutatták, hogy a CV betegek esetében rosszabb prognózissal jár, függetlenül a depresszió jelenlététől (107).

Ezen tényezők CV rizikót emelő hatásának többféle mechanizmusa ismert. Egyrészt, az említett problémákkal küzdő egyének esetében gyakoribb az egészségtelen életmód, a káros szenvedélyek, ugyanakkor kevésbé együttműködők a prevenció, terápia során, melynek részben anyagi okai vannak (100). Emellett az autonóm funkciókban is változást figyeltek meg, csökken pl. a szívfrekvencia-variabilitás, hormonális változások hatására pedig endotél diszfunkció is kialakulhat (108).

#### **1.2.3.2.7. Egyéb faktorok**

Számos biomarker szerepét vizsgálták, mint esetleges rizikómódosító tényező. Ezek között vannak gyulladásos (hsCRP, fibrinogen), trombotikus (pl. homocisztein, lipoprotein-associált foszfolipáz A2, metabolikus (pl.: apolipoproteinek) és szervspecifikus markerek (húgysav, NT-proBNP). Ezek rutinszerű alkalmazását jelenleg nem javasolja az európai irányelv (109). Az alábbiakban a CRP és a húgysav kerül részletezésre.

##### ***1.2.3.2.7.1. C-reaktív protein***

A C-reaktív protein (CRP) egy akut fázis fehérje, amely vérszintjének emelkedése gyulladást jelez.(110) Az ateroszklerózis kialakulása során is fontos szerepe van a gyulladásos folyamatoknak, így a CRP szintje is megemelkedik, de nem akkora mértékben, mint fertőzéses eredet esetén (111). Számos tanulmányban leírták, hogy a nagy szenzitivitású CRP (hsCRP) szintje összefügg a kardiovaszkuláris rizikóval (112). Közepes számított rizikó esetén felmerül használata a rizikóbecslés kiegészítésére. Számos érv szól azonban a rizikóbecslésben való rutinszerű alkalmazása ellen. Valószínűsíthető, hogy csak késői stádiumban emelkedik meg a vérszintje, ami függ a klasszikus rizikófaktoroktól is. Diagnosztikus ablaka tág, specificitása alacsony, nincs rá célzott terápia, vérszintjének változása nem vonatkoztatható a kardiovaszkuláris rizikó egyértelmű változására és lényegesen költségesebb az egyszerűbb laborvizsgálatoknál (113).

#### *1.2.3.2.7.2. Húgysav*

A húgysav a purin metabolizmus végterméke, mely enzimatikus reakció során keletkezik a xantin-oxidáz közreműködésével. A szervezetben naponta kb. 700 mg húgysav keletkezik, ennek kisebb része exogén purinból származik, nagyobb része endogén. A húgysav kiválasztódik a vizeletbe, illetve egy része a béltartalommal ürül (114). A szérumban húgysavszint (SUA) tehát a termelt és bevitt mennyiség és a kiválasztás egyensúlyától függ. Ha fokozódik az előállítása, vagy csökken az exkréciója, akkor az hiperurikémiához vezethet (115). A férfiakban általában magasabb a húgysavszint, bennük  $416\mu\text{mol/l}$  alatt tekinthető normálisnak, míg nőkben alacsonyabb,  $375\mu\text{mol/l}$  a határ (116). A hiperurikémia prevalenciája 5-20% közötti (117, 118). Az emelkedett szérumban húgysavszint ismertén összefügg számos kardiovaszkuláris rizikófaktoralal és betegséggel. Leírták kapcsolatát a hipertóniával (119), a diabétesz mellitusszal (120) és a metabolikus szindrómával is (121). Degli és mtsai (122) bemutatták, hogy a magasabb húgysavszint összefügg a nagyobb számú vese vagy kardiovaszkuláris okból bekövetkezett hospitalizációval és halálozással. A szerepe, mint kardiovaszkuláris rizikófaktor intenzíven kutatott, ám nem egyértelmű, hogy az összefüggés független-e egyéb rizikófaktoraloktól, például hipertóniától vagy veseelégtelenségtől.

### **1.3. Kardiovaszkuláris epidemiológiai vizsgálatok**

#### **1.3.1. Framingham tanulmány**

A longitudinális populációs vizsgálatot 1948-ban indították, Framingham kisváros 5209 fő felnőtt lakosságának részvételével. A cél a 30-as évektől ugrásszerűen emelkedő kardiovaszkuláris megbetegedések és halálozás hátterének, a betegséghez vezető okok feltárása volt, hogy mindezek ismeretében megfelelő prevenciót indíthassanak. A vizsgálat során sikeresen azonosították a legfontosabb tényezőket, melyek a kardiovaszkuláris betegségekkel összefüggnek, és ezeket rizikófaktoraloknak nevezték el (123). A Framingham tanulmánynak igen jelentős szemléletformáló hatása volt, melynek nyomán számos obszervációs és intervenciós vizsgálat, valamint felvilágosító és megelőző kampány indult világszerte. Az eredeti kohorsz után 1971-ben az

Ivadékvizsgálattal (124) folytatódott a tanulmány, további kb. 5000 fő és házastársaik bevonásával, majd a harmadik generációs vizsgálatba az eredeti kohorszban résztvevők csaknem 4000 unokája is bekerült (125). Emellett a vizsgálatot kiegészítették az ún. Omni tanulmánnyal, melybe 500 főt vontak be a kisebbségekből (126). A vizsgálat jelenleg is zajlik.

### **1.3.2. Nemzetközi obszervációs vizsgálatok**

Az ún. hét ország vizsgálat 1958-1970-ig zajlott, az Egyesült Államok, Japán, Finnország, Hollandia, Görögország, Olaszország és az akkori Jugoszlávia részvételével. Azt vizsgálták, hogy az étrend hogyan befolyásolja a kardiovaszkuláris betegségek előfordulását, és eredményeik alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a telítetlen zsírsav-fogyasztással szemben, a telített zsírsavak fogyasztása kedvezőtlen (127).

A Nemzetközi Ateroszklerózis Projektben a környezet és az életmód összefüggését vizsgálták különböző területekről származó elhunytak artériáinak boncolása során talált érfali meszesedés mértékével (128).

A Japán, Honolulu, San Fransisco vizsgálatban az említett területeken élő japán származásúak vettek részt, és megfigyeléseik azt igazolták, hogy az asszimilációval párhuzamosan, ahogy az életmód és étrend is megváltozott, úgy a kardiovaszkuláris kockázat is elérte az adott térségre jellemző mértéket (129).

### **1.3.3. Nyugat-európai vizsgálatok**

A Nyugat-Európában zajló populációs szintű vizsgálatok közül kiemelkedő jelentőségű a Whitehall és az Észak-Karélia vizsgálat.

#### ***1.3.2.1. Whitehall vizsgálat***

Az Egyesült Királyságban zajló Whitehall vizsgálatot azzal a céllal indították, hogy a szociális faktorok egészségügyi hatását leírják. A Whitehall I 1967-ben kezdődött, melynek során 18000 férfimunkás kérdőíves és alapszintű fizikális vizsgálata történt meg (130). A Whitehall II vizsgálat (131) húsz évvel később zajlott, ebben eszközös vizsgálatok is szerepeltek és dolgozó nőket is bevontak. Fontos összefüggésekre mutattak rá a túlóra (132), a depresszió (133), a mentális stressz (108), az elhízás (134) és a koronária kalcifikáció, valamint a szívinfarktus között. A vizsgálat során az

etnikumok közti prognosztikai különbségeket is megfigyelhették, mivel a résztvevők többféle nemzetiségűek voltak (135).

### ***1.3.2.2. Észak-Karélia projekt***

A finn, intervenciós jellegű vizsgálat egy adott közigazgatási terület felnőtt lakosságát célozta meg a kiemelkedően magas korai hirtelen halálozás okainak kutatása céljából (136). A magas korai halálozás háttérében feltárt etiológiai tényezők (nagy arányú dohányzás, a telített zsírok igen széleskörű használata) mérséklésére komoly életmódbeli tanácsadó kampány indult, amelynek hatására drasztikus változások következtek be a finn lakosság életmódjában (137). A társadalmi csoportokat nemzeti szinten is sikerült megszólítani és ennek hatására jelentős mértékben megváltozott az adott területen élők étkezési- és testmozgási szokása, valamint számos, fokozott rizikót jelentő környezeti tényezője, így pl. a dohányzók aránya 51%-ról 31%-ra csökkent (138). Ennek következtében 1972 és 2002 között 82%-kal csökkent a szív- és érrendszeri-, 60%-kal a tüdőrák eredetű mortalitás (139).

## **1.4. Rizikóbecslő módszerek, pontszámok**

### **1.4.1. Framingham pontszám**

Ezt a pontszámot a Framingham study mintegy 9000 30-75 év közötti résztvevőjének 12 éves utánkövetése során bekövetkezett, több mint 1000 CV esemény alapján dolgozták ki D'Agostino és munkatársai (140). A pontszám a CV események tíz éven belüli bekövetkezésének kockázatát becsli a kor, a nem, a szisztolés vérnyomás, a hipertónia-kezelés, a diabétesz, a dohányzás és a lipid-szintek vagy a BMI alapján. Alacsonynak tekinthető a kockázat, ha a Framingham pontszám 10% alatti, közepesnek, ha 10-20% közötti, magasnak, ha 20%-30% közötti és igen magasnak, ha 30% feletti.

### **1.4.2. Szisztémás koronária rizikó pontszám- SCORE**

Az európai populációra egy némileg eltérő pontrendszert dolgoztak ki, 12 nagy esetszámú prospektív tanulmány eredményeit összesítve, mintegy 7000 dokumentált kardiovaszkuláris eredetű haláleset alapján. A „Systematic Coronary Risk Score”, azaz szisztémás koronária rizikó pontszám, rövidítve SCORE a 10 éven belüli fatális kimenetelű kardiovaszkuláris esemény bekövetkezésének kockázatát adja meg (141). Európán belül is különbséget tesz az egyes országok között, külön rizikótábla



használatos az alacsony, illetve a magas rizikójú országok esetében. Magyarország jelenleg a magas rizikójú csoportban van. Az alábbi rizikófaktorokat veszi figyelembe: életkor, nem, vérnyomás, dohányzás, LDL-szint (HDL-szint az elektronikus verzióban). A SCORE érték alapján, tünetmentes egyén esetében kicsi a kockázat 1% alatt, mérsékelt 1-5% között, nagy 5-10% között és igen nagy 10% felett.

### **1.4.3. QRISK**

Az Angliában használatos QRISK (142) rizikót meghatározó algoritmust kifejezetten a brit populációra dolgozták ki, angliai háziorvosi praxisok aktív részvételével fejlesztették ki, és később validálták az ottani lakosságra. A jelenleg használatos QRISK3 (143) az eredetihez képest további rizikófaktorokkal bővült, illetve a demográfiai adatok és a morbiditási, mortalitási ráták alapján évről-évre frissítik a pontrendszert, mely a kardiovaszkuláris események (koronária-betegség, sztrók, TIA) kialakulásának 10 éven belüli kockázatát adja meg. A QRISK3 az alábbi faktorokat veszi figyelembe: életkor, etnikum, depriváció, szisztolés vérnyomás, BMI, összkoleszterin-szint, HDL/összkoleszterin arány, dohányzás, családi anamnézis, diabétesz, kezelt hipertónia, reumatoid artritisz, pitvarfibrilláció, krónikus veseelégtelenség, szisztolés vérnyomás-variabilitás, migrén, kortikoszteroidok, szisztémás lupusz eritematózus, atípusos antipszichotikumok, súlyos mentális zavar és erektilis diszfunkció.

### **1.4.4. Reynolds score**

A Reynolds Rizikó pontszámot csaknem 25000, kezdetben egészséges amerikai nő utánkövetése során dolgozták ki és validálták(144). Később 10724 férfi vizsgálatával és követésével férfiakra is kiterjesztették. A végpontok a szívinfarktus, sztrók, angioplasztika, koronária bypass-graft műtét vagy CV eredetű halál voltak (145).

Ennek a rizikóbecslő modellnek az a lényege, hogy a hagyományos faktorokon (életkor, nem, vérnyomás, koleszterin-szint, dohányzás) kívül figyelembe veszi a hsCRP-szintet, mely a lehetséges gyulladás mértékét mutatja, illetve a családi anamnézist is (60 éves kor alatti szívinfarktus vagy sztrók előfordulása a szülőknél).

#### **1.4.5. „Pooled Cohort Equation”**

Az ún. „pooled cohort equation”, azaz összevont kohort rizikóbecslő egyenletet az Amerikai Szív Társaság és az Amerikai Kardiológiai Kollégium közös projektjének eredményeként dolgozták ki, a fokozott kardiovaszkuláris rizikó alapján sztatin terápiára alkalmas jelöltek azonosítására (146). Számos nagy esetszámú, diverz populációkon végzett vizsgálat adatait használták a modell felállításához. Az ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegség (ASCVD) kialakulásának 10-éves rizikóját becsli, 40-79 éves, negatív anamnézisű egyéneknél. ASCVD-ként definiálták a nem fatális miokardiális infarktust, koronária eredetű halálozást és a sztrókot. A 7,5% vagy annál magasabb pontszám fokozott kockázatot jelent. Az új amerikai irányelv a Framingham pontszám helyett ennek az alkalmazását javasolja (147).

#### **1.5. Kardiovaszkuláris prevenció**

A prevenciónak, azaz betegségmegelőzésnek három szintje van. A primer prevenció, azaz elsődleges megelőzés célja a betegség kialakulásának megakadályozása, a rizikófaktorok kiküszöbölése, a kiváltó okok megszüntetése által. Ebben elsősorban társadalmi szintű törekvések vezetnek eredményre, az egészségfejlesztés, edukáció kiemelt fontosságú (148).

A szekunder, azaz másodlagos megelőzés a már kialakult, de tüneteket még nem okozó betegség felismerését célozza. Ennek legfontosabb eszköze a lakossági szintű szűrés. A szervezett szűrőprogramok fényt deríthetnek a rejtett morbiditásra, mely mind az egyén, mind a társadalom szintjén hasznos, hiszen lehetőséget teremt a korai intervencióra és a megfelelő terápia bevezetésére (149).

A tercier, vagy harmadlagos megelőzés célja a kialakult betegség kapcsán megjelenő szövődmények és a tartós egészségkárosodás megelőzése. Ez a krónikus betegek hosszú távú gyógyszeres terápiáját, valamint rehabilitációját foglalja magában. Az egészségügyben az erőforrások legnagyobb részét erre a tevékenységre fordítják (150).

A kardiovaszkuláris prevenció célja tehát mérsékelni a kardiovaszkuláris betegségek előfordulását, minimalizálni a szövődményeket, és megakadályozni a hozzájuk kapcsolódó életminőség-romlás és rokkantság kialakulását (151). Kiemelt jelentőségű az iszkémiás szívbetegség, a sztrók és a perifériás érbetegség, valamint ezek szövődményeinek a megelőzése.

A kardiovaszkuláris prevenciónak az ESC irányelve szerint ki kell terjednie az egészséges életmód társadalmi és egyéni szintű promótálására, az egészségkárosító magatartás megszüntetésére és a rizikófaktorok optimalizálására (152).

A prevenció hatása evidencián alapul; sikeres prevenció mellett, a kardiovaszkuláris betegségek jelentős része elkerülhető lenne (153).

### **1.6. A szubklinikus ateroszklerózis jelentősége**

A szubklinikus ateroszklerózis felismerése csak célzott lakossági szűréssel valósulhat meg, a szekunder prevenció részeként. Európa bizonyos részein a prevenciós törekvések sikerrel jártak, jelentős eredményt értek el a CV morbiditás és mortalitás csökkentése terén. Ezek alapján belátható, hogy a CV betegségek elleni küzdelem legfontosabb lépése a megelőzés, mind az egyén, mind a társadalom szintjén. Mivel az ateroszklerózis egy krónikus, folyamatosan progrediáló folyamat, így a tünetmentes esetekben is annak további romlása várható. Fontos hangsúlyozni ugyanakkor, hogy a hirtelen szívhalált elszenvedők csaknem felének korábban semmilyen tünete nem volt, sőt nagy részük a rizikóbecslő pontszámok alapján nem volt magas kockázatú (154).

Mivel az egészségügyben a rendelkezésre álló, és különösen a prevencióra bevethető erőforrások korlátozottak, így nagy jelentősége van a szűrendő csoportok kijelölésének, melyben a jelenleg is zajló prospektív, longitudinális vizsgálatok eredményei nyújthatnak segítséget.

Fontos kérdés továbbá, hogy a szűrés során igazolt esetekben szükséges-e a további beavatkozás, terápia, és kérdés, hogy az által csökkenthető-e a kardiovaszkuláris kockázat. Hiszen ismert, hogy manifeszt CV betegség esetén az életmód-változtatásnak, az agresszív sztatin-terápiának hosszútávon jelentős rizikót mérséklő hatása van. A sztatinok többféle hatásmechanizmussal képesek csökkenteni a kockázatot, plakkstabilizáló hatásuk van, sőt akár az ateroszklerotikus plakk regressziója is elérhető (63). Tünetmentes, alacsony vagy közepes rizikójú egyének esetén, akik alkalmasak lennének a sztatin terápiára a lipid-szintek alapján, a szubklinikus ateroszklerózis vizsgálata hasznos lehet a terápiás döntésben mind az orvos, mind a beteg számára. Az „Ateroszklerózis Multi-Etnikumú Vizsgálata” (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis

(MESA) ugyanis rámutatott, hogy a rizikópontszám alapján sztatin-terápiára jelöltek csaknem felénél a koronária kalcium pontszám 0 volt, ami igen alacsony CV eseményszámmal járt, így ezeknek a betegeknek nem származik kellő mértékű előnyük a sztatin-terápiából. Viszont a 100 feletti kalcium pontszámmal rendelkezők esetében már jelentős CV eseményrátaival kell számolni, így ők profitálnak a sztatin-terápia bevezetéséből (155). Ez a módszer költség-hatékonyabbnak bizonyult annál, mintha minden ebbe a kategóriába tartozó beteget kezelnék (63).

### **1.7. A szubklinikus ateroszklerózis felderítésének módszerei**

A szubklinikus ateroszklerózis detektálására több módszert ismerünk. A leginkább elterjedtek és legszélesebb körben vizsgáltak a boka-kar index (BKI), a karotisz ultrahang és a koronária kalcifikáció (CAC) vizsgálata szív CT-vel. Közös bennük, hogy tünetmentes állapotban is képesek kimutatni a szervezetben jelen lévő ateroszklerózist, és a kapott mérési eredmények összefüggést mutatnak a kardiovaszkuláris események és halálozás bekövetkezésének kockázatával. Ezért felmerül szerepük a kardiovaszkuláris rizikóbecslésben, mint rizikómódosító faktorok, kiegészítő vizsgálatok a rizikóbesorolás pontosítására. Egy-egy módszer hasznosságának értékelésekor kiemelt figyelmet fordítanak a mérés sztandardizálhatóságára, az eredmények reprodukálhatóságára. Az elmúlt évtizedben számos nagy esetszámú populációs vizsgálat zajlott, melyek fejleményeként az említett vizsgálómódszerek javasolhatósága az aktuális legfrissebb bizonyítékok tükrében változásokon ment keresztül az európai és amerikai ajánlásokban, ahogy a 3. táblázat mutatja.

3. táblázat Az egyes vizsgálómódszerek szerepe a különböző ajánlásokban. A *szubklinikus ateroszklerózis felderítésére a kardiovaszkuláris rizikóbecslésben alkalmazható módszerek ajánlási szintjei a 2012-es és 2016-os európai, valamint a 2019-es amerikai irányelvekben. AHA- Amerikai Szív Társaság, BKI- boka-kar index, CAC- koronária kalcium, CIMT- karotisz intima-media vastagság, ESC- Európai Kardiológiai Társaság*

| Módszer                  | ESC 2012 (156)         | ESC 2016 (152)         | AHA 2019 (147)         |
|--------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| CIMT                     | megfontolandó<br>(IIa) | nem ajánlott<br>(III)  | nem említi             |
| BKI                      | megfontolandó<br>(IIa) | megfontolható<br>(IIb) | megfontolható<br>(IIb) |
| CAC                      | megfontolandó<br>(IIa) | megfontolható<br>(IIb) | észszerű (IIa)         |
| karotisz/femorális plakk | megfontolandó<br>(IIa) | megfontolható<br>(IIb) | nem említi             |

### 1.7.1. Boka-kar index

A BKI az alsó végtag és a felső végtag vérnyomás értékeinek hányadosa. Normál esetben az alsó végtagon valamivel magasabb a vérnyomás. A boka-kar index mérése egyszerű, viszonylag olcsó, noninvazív, minimális eszköz-igényű vizsgálat. Segítségével tünetmentes stádiumban is hatékonyan kimutatható az alsóvégtagi perifériás érbetegség. A mérést 10 perces nyugalmi állapot után, fekvő helyzetben (a lábak, a karok és a szív azonos magasságban helyezkednek el) végezzük, Doppler készülékkel, mindkét oldali artéira brachiális, artéria tibiális poszterior és artéria dorzális pedisz felett. Adott oldali boka-kar index az artéria tibiális poszterior és dorzális pedisz felett mért értékek közül a magasabb, illetve a karokon mért értékek közül a magasabb szisztolés érték hányadosa. Kardiovaszkuláris rizikóbecslésben való használatakor a két BKI érték közül az alacsonyabbat kell figyelembe venni. Az 1 és 1,4 közötti érték tekintendő normálisnak, ez esetben valószínűleg nem áll fenn perifériás érbetegség, 0,9 és 1 között határérték, 1,4 felett és 0,9 alatt egyértelműen kóros (157).

Számos tanulmány szerint a generalizált ateroszklerózis jelzője, és összefügg a kardiovaszkuláris rizikóval (158). A 0,9 vagy az alatti BKI két-háromszoros CV halálzási rizikót jelent (159). A rizikóbecslésben való alkalmazásánál a kóros BKI az egyébként alacsony rizikójúnak tekintett férfiak egyötödénél, nők egyharmadánál képes a rizikót felfelé módosítani. Független az egyéb rizikófaktorok jelenlététől, és különböző etnikai csoportokban is validálták. Az 1,4 feletti BKI az artériák merevségét jelzi, időskorú, diabéteszes vagy veseelégtelen betegeknél a leggyakoribb, és szintén fokozott rizikóval jár (160).

### **1.7.2. Karotisz ultrahang**

Az artéria karotiszok ultrahangos vizsgálatával detektálhatók, leírhatók az esetlegesen jelen lévő plakkok, illetve lehetőséget ad az intima-media vastagság (IMT) mérésére. A vizsgálat előnye, hogy viszonylag gyorsan, egyszerűen elvégezhető, noninvasív, és az ultrahangos ábrázolás jól mutatja a plakkok méretét, elhelyezkedését, szerkezetét és az okozott sztenózis mértékét is (157).

#### **1.7.2.1. Karotisz plakkok**

Plakknak tekintjük az érfal azon megvastagodását, amely egy olyan körülírt struktúra az érfalon, melynek átmérője nagyobb, mint 0,5 mm, vagy ha az adott terület vastagsága nagyobb, mint a környező falvastagság 50%-a. Ezen túlmenően plakknak tekintendő az a körülírt terület is, ahol az IMT nagyobb, mint 1,5 mm (161). A plakkok jelenléte mind a cerebrovaszkuláris eseményekkel, mind az obstruktív koronária-betegségekkel összefügg. A plakkok karakterisztikája befolyásolja az események kockázatát. Az echolucens plakkra magasabb lipidtartalom jellemző, míg az echogén plakkokban több a kötőszövet és a kalcifikáció. Az echolucens, sztenotikus plakkok magasabb rizikót jelentenek, mint a kalcifikált, echogén plakkok (162). A karotisz plakkok jelenléte és karakterisztikájuk többlet információt jelenthetnek a kardiovaszkuláris rizikóbecslésben a klasszikus faktorokhoz képest, és segíthetik a klinikai döntéshozatalt (109).

#### **1.7.2.2. Karotisz intima-media vastagság (CIMT)**

1986-ban Pignoli azonosította az artéria karotisz kommunisz ultrahangképén az érfal rétegeit. A megfigyelhető kettős-sáv rajzolat lumen felőli vékony echodús sávja és

a mellette lévő echoszegényebb terület felel meg az intima és media rétegeknek, míg a lumentől távolabbi vastagabb, echodús réteg az adventícia. Ezt a megfigyelést az adott ér patológiai mintáinak vizsgálatával validálta. Összefüggést írt le a CIMT és az artéria karotisz kommuniszból illetve az aortából vett szövettani mintákon látott ateroszklerózis között (163). Ezen eredményeken alapszik az a feltételezés, miszerint a CIMT mérésével következtetni lehet a teljes érrendszer állapotára. Mindemellett a CIMT nem csak a korai ateroszklerózis mérőszáma, hanem a simaizomsejtek hiperpláziájakor vagy hipertófiájakor is növekszik. Kórosnak tekintendő a 0,9 mm-t meghaladó CIMT érték (161). Számos utánkövetéses vizsgálatban a CIMT az iszkémiás szívbetegség és a sztrók prediktorának mutatkozott (164). A koronária ateroszklerózis progressiója és a CIMT növekedése között szintén összefüggést találtak (165). Az ARIC tanulmányban (166) a CIMT 1 mm feletti értéke férfiakban kétszeres, nőkben ötszörös kardiovaszkuláris kockázatot jelentett. A CIMT növekedése és a sztrók kockázata közötti kapcsolat fokozatos, de nem lineáris; az alacsonyabb tartományú CIMT értékek esetén nagyobb mértékben nő a kockázat, mint a magasabb tartományban (167). Az egyéb kardiovaszkuláris betegségek kockázatával való kapcsolata is fokozatos, de szintén nem lineáris.

Ismert, hogy a CIMT az életkorral nő (168), és férfiak esetében magasabb, nőkben viszont a CV események szempontjából prediktívebb (166, 169).

Bizonyos kardiovaszkuláris betegségek terápiájában vagy prevencióként alkalmazott gyógyszerek, így pl. a sztatinok (170), az angiotenzin-konvertáló enzim-gátlók (171), és a  $\beta$ -blokkolók (172) bizonyítottan képesek visszafordítani az intima-media megvastagodását.

A jelenleg érvényes (2016) irányelv- a korábbival (2012) ellentétben, ami alapján használata megfontolandó- nem javasolja rizikóbecslésben történő alkalmazását. Ennek háttérében a sztandardizáció hiánya, a definíciók és mérési metodika különbözősége, nagy variabilitása és alacsony reprodukálhatósága áll (109). Egy metaanalízis alapján szerény az additív értéke a Framingham pontszámhoz képest, még közepes rizikó esetén is (173).

### **1.7.3. Szív CT**

A szív natív CT vizsgálata egy noninvazív módszer a koronária kalcifikáció vizsgálatára, mely megfelelően végezve minimális sugárterheléssel jár (<0,5 mSv). A

vizsgálat során egy légzésvisszatartás alatt prospektív EKG-triggerelést alkalmazva nagy felbontású axiális keresztmetszeti adatokat nyerünk a koronáriákról. A kalcifikáció mértékének meghatározására több lehetőség van, a leginkább elterjedt, és így könnyen értékelhető és összehasonlításra alkalmas információt az Agatston pontszám ad (174). A kalcifikált területet össze kell szorozni egy denzitási együtthatóval, mely az alábbiak szerint kerül meghatározásra (4. táblázat)

4. táblázat Az Agatston pontszám számításához használt denzitási együtthatók. Az egyes együtthatókhoz (1-4) tartozó Hounsfield egységben (HU) megadott denzitási érték határai.

| együttható | denzitás<br>(HU) |
|------------|------------------|
| 1          | 130-199          |
| 2          | 200-299          |
| 3          | 300-399          |
| 4          | 400<             |

Emellett más jellemzők is leolvashatók a felvételekről, így a kalcium tömeg, a kalcium térfogat és a kalcifikált terület is a kalcifikáció mérőszámai lehetnek, valamint mérhető a plakkok denzitása is. A volumen pontszám valamennyi érben található kalcifikált régió teljes kalcium térfogatának az összege, mértékegysége a köbcentiméter. Az area (terület) pontszám a kalcium volumen pontszám és a szeletvastagság hányadosa. A relatív kalcium tömeg pontszámot a kalcifikált plakk átlagos gyengítésének és a plakk térfogatának képenkénti szorzataként számolhatjuk. Az abszolút kalcium tömeg pontszám a relatív pontszám korrigálva a víz gyengítési együtthatójával. Az átlagos denzitás pontszám az Agatston score és az area pontszám hányadosa (175).

A koronária kalcifikáció mértéke arányos a teljes plakk terheltség mértékével, így információt szolgáltat a koronária ateroszklerózis súlyosságáról (176). Ugyanakkor fontos figyelembe venni, hogy a kalcifikáció jelenléte nem jelent definíciószerűen koronáriabetegséget, azaz szignifikáns, 50% feletti sztenózist. A vizsgálat specificitása a szignifikáns sztenózis kimutatásában csupán 50% körüli.



A vizsgálat negatív prediktív értéke kiemelkedően magas; amennyiben az Agatston pontszám 0, tehát nincs kimutatható kalcifikáció, rendkívül alacsony a valószínűsége a szignifikáns koronária sztenózis jelenlétének, és a CV események előfordulása minimális (177). Újabban beszámoltak néhány esetről, amikor kalcifikáció jelenléte nélkül volt szignifikáns sztenózis, fiatal, instabil anginában szenvedő betegekben. Az 1 és 99 közötti CAC értékek életkortól függően 4-8%-os ASCVD esemény rátát jelenthetnek, így ebben a csoportban a rizikómódosítás haszna csekély, a bizonyos idő elteltével ismételt mérés hasznossága is kérdéses. Az AHA irányelv alapján a 100 vagy afeletti CAC, illetve a 75-ös percentilist meghaladó érték fokozott rizikót jelent, így a rizikóbesorolást felfelé módosítja az egyébként közepes rizikókategóriában, és sztatín terápia bevezetése javasolt. Az európai irányelvben a 300 vagy afeletti, vagy a 75-ös percentilist meghaladó CAC értéket tekintik úgy, hogy fokozott rizikóval jár (178, 152).

Számos prospektív vizsgálat leírta a koronária kalcium mennyiségének prognosztikus értékét, és hogy a kalcifikáció a koronária-ateroszklerózis kiterjedésének független rizikómarkere (179, 180). A Rotterdam tanulmány eredményei alapján a felső percentilis-tartomány 12-szeres AMI rizikót jelent, függetlenül az egyéb faktoroktól, még idősekben is (181).

A CAC bevonása a kardiovaszkuláris rizikóbecslésbe a hagyományos rizikófaktorokon túl javíthatja a rizikóbecslést. Használata tehát az európai irányelv alapján megfontolható, ha a számított SCORE pontszám az 5%-os vagy 10 %-os küszöb közelében van. Rutinszerű alkalmazása nem javasolt, a sugárterhelés, a költség, a ráfordított idő, erőforrások és az alacsony rizikójúaknál kérdéses értéke miatt.

Az Egyesült Államokban a MESA tanulmány eredményei alapján kidolgoztak egy olyan rizikópontszámot, mely a hagyományos faktorok mellett a CAC-t is figyelembe veszi. A pontszámmal a koronária eredetű szívbetegség kialakulásának 10 éves rizikója adható meg (182). Online elérhető a kalkulátor, mely az alábbi paramétereket tartalmazza: életkor, nem, etnikum, diabétesz, dohányzás, összkoleszterin-szint, HDL-koleszterin, antihiperlipidémias gyógyszer szedése, szisztolés vérnyomás, antihipertenzív gyógyszer szedése, családi anamnézis, koronária kalcium (Agatston pontszámmal kifejezve). A kalkulátor elsősorban a 45-85 év közötti kaukázusi, kínai amerikai, afrikai amerikai vagy spanyol egyének esetében alkalmazható (179).

Később, szintén az Egyesült Államokban dolgozták ki az „Astronaut Cardiovascular Health and Risk Modification”, (Astro-CHARM) (183) rizikó kalkulátort, mely fiatalabb populációban alkalmazható (40-65 év közöttieknél), és az ASCVD 10 éven belüli kialakulásának rizikóját mutatja. A következő paramétereket tartalmazza: összesített Agatston pontszám, életkor, etnikum, nem, összkoleszterin-szint, HDL-koleszterin, szisztolés vérnyomás, antihipertenzív terápia, diabétesz, dohányzás, családi anamnézis és CRP-szint.

Ezen kalkulátorok előnye, hogy nem használnak vágási pontot a CAC esetén, így pontosabb lehet a rizikóbecslés, mintha csak a 100 vagy 300 felettiértéket vennék figyelembe.

## **2. Célkitűzések**

Vizsgálatom során egy közép-magyarországi lakossági csoport kardiovaszkuláris rizikójának meghatározását tűztem ki célul. Olyan rizikót meghatározó faktorokat vizsgáltam, melyek irodalmi adatok alapján összefüggést mutatnak az ateroszklerózissal. Ennek keretében a CIMT méréssel, valamint szív CT-vel jellemzett szubklinikus ateroszklerózis és a szérum húgysavszint, illetve a prediabéteszes állapot kapcsolatának elemzését végeztem el a Budakalász Vizsgálatban résztvevő panaszmentes egyének körében. Konkrét kutatási céljaim az alábbiak voltak:

1. Vizsgáltam az egyes kardiovaszkuláris rizikófaktorok prevalenciáját, a rejtett morbiditást, és az egészségtudatosság mutatóit.

2. A kóros mértékű karotisz intima-média megvastagodás előfordulását, illetve annak összefüggését vizsgáltam az emelkedett HbA1c% szinttel és a magas Findrisk pontszámmal, valamint a hagyományos rizikófaktorokkal.

3. Tanulmányoztam a koronária kalcifikáció jelenlétének előfordulását, illetve annak összefüggését a szérum húgysavszinttel, és egyéb hagyományos rizikófaktorokkal.

4. Felmértem a súlyos, magas kockázatú koronária kalcifikáció előfordulását és vizsgáltam annak összefüggését a szérum húgysavszinttel és egyéb hagyományos rizikófaktorokkal.

### **3. Módszerek**

#### **3.1. A vizsgálat résztvevői**

A Budakalász Vizsgálat (BV) (184) első fázisa egy keresztmetszeti vizsgálat volt, mely 2011 és 2013 között zajlott. A vizsgálat a Semmelweis Egyetem, a Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, a Magyar Kardiológusok Társasága, a Társadalomkutatási Intézet (TÁRKI) és a helyi önkormányzat és házi orvosok együttműködésével valósult meg. Ez az önkéntes alapú kardiovaszkuláris fókuszú szűrővizsgálat egy közép-magyarországi kisváros, Budakalász kb. 8000 fős felnőtt (20 év feletti) lakosságát célozta. A részvételi arány 30%-os volt, 2420 fő jelent meg a vizsgálaton. A résztvevő egyéneket személyre szóló, laikusok számára is érthető összefoglaló értékelésben tájékoztattuk az egészségi állapotukról, melyben az esetleges további orvosi kezelés szükségességéről is információt kaphattak. A vizsgálatot Nemzeti Erőforrás Minisztérium Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos- és Kutatásetikai Bizottságának engedélye (TUKEB 8424-0/2011-EKU) alapján végeztük, a Helsinki Deklaráció, valamint az Európai Tanács Miniszteri Bizottságának az embereken végzett orvosi és orvos biológiai kutatásokra vonatkozó szabályainak [30/1998. (VI.24) NM és 31/1998. (VI.24) NM, NK 1998. 12 sz. rendeletek] szellemében. A beteg megfelelő tájékoztatását követően a vizsgálati beleegyező nyilatkozat mellett a vér mintavételhez -a genetikai adatok kezelése céljából az XXI/2008 EüM törvény által előírtaknak megfelelően- külön nyilatkozat aláírására került sor.

#### **3.2. Adatgyűjtés-Biobank**

A vizsgálat során gyűjtött nagy mennyiségű adatot, valamint a vérmintákat a Semmelweis Egyetem Biobank Hálózatához tartozó Városmajori Biobankban tároljuk. A kutatáshoz szükséges adatgyűjtés és a minták adataink tárolása egy speciálisan erre a célra fejlesztett adatgyűjtő szoftverben zajlott. Ez személyenként körülbelül 400 adatpontot, 8 DICOM képet, és 17 cső mélyfagyasztott mintát jelent. A vizsgálatok leleteit személyre szólóan küldtük el a résztvevőknek, a továbbiakban azonban az anonimitás érdekében minden adat kódolva, személyi azonosítók nélkül kerül tárolásra, a jogszabályoknak megfelelően.

### **3.3. Kérdőív**

A vizsgálat első lépése egy egészség-kérdőív kitöltése (Health Interview Survey- HIS), melyet minden résztvevő esetében ugyanaz a kérdezőbiztos rögzített. A mintegy 130 kérdésből álló kérdéssor alapjául az Európai Lakossági Egészség Felmérés (ELEF) (7) kérdőíve szolgált, ez került kiegészítésre részletes, a szív- és érrendszeri betegségekkel és ezekkel kapcsolatos primer és szekunder prevenciók megelőzési stratégiáknak megfelelő (pl. testmozgás, gyógyszeres kezelés) kérdésekkel.

A kérdések az alábbi főbb témák köré csoportosultak: szociális faktorok (pl. végzettség, anyagi helyzet, családi állapot); egészségügyi ellátás igénybevétele; életmód; egészség-, betegségtudat (pl. dohányzás, alkoholfogyasztás, lakókörnyezet jellege); pszichés faktorok; életminőséget befolyásoló tényezők.

### **3.4. Fizikális és eszközös vizsgálatok**

A kérdőív kitöltését fizikális és eszközös orvosi vizsgálatok követték (Health Examination Survey-HES). A HES részét képezik a további, célzott kérdések az egyén betegségeivel kapcsolatban, mely tulajdonképpen egy orvosi anamnézis felvételnek felel meg. Hipertónia, diabétesz mellitusz és hiperlipidémia kapcsán az anamnézist akkor tekintettük pozitívnak, amennyiben a korábbi diagnózisok között szerepelt, illetve ha a beteg ezirányú gyógyszeres kezelésben részesült. Dohányzásnál az aktív dohányzók mellett figyelembe vettük a korábbi rendszeres dohányzást is, és rögzítettük az elszívott dohánytermékek mennyiségét.

Ezt követően antropometriai mérések következtek (testmagasság, testtömeg, has- és csípőkörfogat). A testtömegindexet a Quetelet-formula alapján számítottuk (185).

Minden résztvevőről 12 elvezetési EKG-t készítettünk, melyet digitálisan is rögzítettünk, valamint vénás vérvétel történt.

Ezután mellkason keresztüli szívultrahang vizsgálat történt (VIVID-i, GE Healthcare, Wauwatosa, USA), paraszternális és apikális ablakokból, standard nézetekben (hosszútengely 2D, M-mód, color; rövidtengely 2D; 4 kamra 2D, mitrális PW, color, trikuszipidális CW, TAPSE, mitrális laterális és mediális TDI; 5-kamra 2D, aorta CW, color).

Ezt követően karotisz duplex UH vizsgálatot végeztünk, melyet később offline módon elemeztünk. Karotisz intima-media vastagság mérésével detektáltuk az aszimptomatikus ateroszklerózist.

A vérnyomásmérés mindkét karon 10 perces nyugalmi állapot után fekvő helyzetben történt. A karokon a 140 Hgmm feletti szisztolés és/vagy a 90 Hgmm feletti diasztolés értéket tekintettük magasnak. Doppler készülék segítségével (Summit Doppler LifeDop 250 Series, Cooper Surgical Medical Devices, Trumbull, USA) mindkét oldali artériára brachiális, artéria tibiális poszterior és artéria dorzális pedisz felett detektáltuk az első szisztolés hangot, majd kiszámítottuk a boka-kar indexet (BKI) az alábbi metódus szerint: Az adott oldal esetében a boka-kar indexet az artéria tibiális poszterior és dorzális pedisz felett mért értékek közül a magasabb és a karokon mért értékek közül a magasabb hányadosaként adtuk meg. A 0,9 alatti és az 1,4 feletti értékeket tekintettük patológiásnak.

A vizsgálati eredmények alapján Framingham-egyenlettel meghatároztuk az egyének tízéves kardiovaszkuláris rizikóját. A Findrisk kérdőív (84) segítségével pedig a cukorbetegség 10 éven belüli kialakulásának kockázatát adtuk meg. A kockázat mértékét a kérdőív kitöltése alapján számított pontszám segítségével határoztuk meg.

### **3.5. Laboratóriumi vizsgálatok**

A vérmintákból a Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika laboratóriumában komplett nagyrutin vér- és vizeletvizsgálati panel (vérkép, máj-, vesefunkció, ionok, összfehérje, húgysav, albumin, glukóz, LDL-, és HDL-koleszterin, TG, HDL/összkoleszterin arány) mellett meghatározásra kerül az NT-proBNP-szint, a HbA1c és a hs-CRP.

A HbA1c szint mérése minden esetben hemolizált teljes vérből történt immunturbidimetriás módszerrel (Tina-quant HemoglobinA1c 2. generáció, Roche Diagnostics, Németország). A hemolízis a „Reagent for Tina-quant HbA1c (katalógus szám: 11,488,457 122)” mintákhoz adásával jön létre. Az antigén-antitest reakció az 1-es reagens (MES puffer: 0,025 mol/l; TRIS puffer: 0,015 mol/l, pH 6,2; HbA1c antitest (birka szérum)  $\geq$  0,5 mg/ml; stabilizátorok; konzervátorok) hozzáadása után megy végbe. Ezután kerül hozzáadásra a polihaptén reagens (MES puffer: 0,025 mol/l; TRIS

puffer: 0,015 mol/l, pH 6,2; polihaptén:  $\geq 8$   $\mu\text{g/mL}$ ; stabilizátorok; konzervátorok). Így jönnek létre az oldhatatlan komplexek, melyek turbidimetriával mérhetőek.

A HbA1c-t mmol/mol és HbA1c%-ban adja meg a készülék. Az ADA (Amerikai Diabétesz Társaság) ajánlása alapján az 5,7-6,4% közötti HbA1c% szint prediabéteszt jelez, a 6,5% vagy afeletti értékkel rendelkező személyek új keletű diabéteszesnek tekinthetők (186).

A SUA koncentrációjának mérése kolorimetrikus elemzéssel, szigorú minőség kontroll mellett történt (Roche Diagnostics Ltd, Mannheim, Germany).

Az 5,2 mmol/l feletti összkoleszterinszintet, a 3,4 mmol/l feletti LDL, valamint az 1,1 mmol/l (nők) vagy 0,9 mmol/l (férfiak) alatti HDL szintet tekintettük kórosnak.

A glomeruláris filtrációs rátát (GFR) a mért szérum kreatininszint, a kor és nem alapján a CKD-EPI egyenlettel kalkuláltuk és ml/min/1,73<sup>2</sup>-ben adtuk meg.

### 3.6. CIMT mérés

A CIMT mérése során a Mannheimi Konszenzus 2012-es ajánlását követtük (161). A HES keretein belül végzett nyaki ultrahang vizsgálat kiértékelését utólag, szemi-automatikus módon GE EchoPac program (GE Healthcare, Chicago, Illinois, USA) segítségével végeztük el 1475 fő karotisz duplex szken felvételén. A vizsgálat során rögzítésre került mindkét oldali a. karotisz kommunisz (CCA), az elágazás, valamint az a. carotis interna (ICA) és a. karotisz externa (ECA) kezdeti szakasza longitudinális metszetben. Az elemzés során a bifurkációtól kb. 1 cm távolságra proximálisan felvettünk egy 200 mérési pontból ( $\pm 10$ ) álló szakaszt ( $\sim 10$  mm), mely lehetőség szerint mentes volt plakkoktól. Amely felvételnél szükséges volt, a kijelölt szakasz manuális korrekcióját elvégeztük. A CIMT-ra vonatkozó értékek (maximum, minimum, átlag és szórás) mellett az elemzés során előforduló plakkok méretét [hosszúság (mm) x átmérő (mm)], helyét (CCA/ bifurkáció/ mindkettő) és konzisztenciáját (kalcifikált/ lágy/ kevert) is rögzítettük. Normálisnak tekintettük a 0,9 mm alatti CIMT értéket.

### 3.7. Szív CT vizsgálat

A 35 év feletti férfiak és a 40 év feletti nők számára felajánlottuk a részvételt a koronária kalcifikáció CT vizsgálatában (Brilliance iCT, Philips Healthcare, Best, Hollandia), melyre önkéntes alapon jelentkezhetnek. A vizsgálat sugárterhelése 0,5 mSV

vagy az alatt volt. Amennyiben a pulzus 65/perc felett volt, a páciensek orális béta blokkolót kaptak. Prospektív módon EKG-triggerelt szkennelés történt. A koronária kalcifikáció mérése az axiális képeken egy széles körben elterjedt szoftver applikációval történt (Calcium scoring, Heartbeat-CS, Philips Healthcare, Best, Hollandia). A szoftver minden  $1 \text{ mm}^2$  –es, vagy annál nagyobb területű és 130 Hounsfield egységnél (HU) magasabb denzitású koronáriaplakot azonosított. Ezek után egy gyakorlott vizsgáló válogatta ki manuálisan a valós plakkokat. Ezek alapján a szemiautomatikus szoftver kalkulálja az Agatston pontszámot, a kalcifikált területet és térfogatot.

Amennyiben az Agatston pontszám értéke 0, annak kiemelkedően magas negatív prediktív értéke van az obstruktív CAD kizárásában és nagyon alacsony CV esemény kockázatot jelent. A 300 vagy afölötti CAC viszont magasabb koronáriabetegség előfordulást jelent még az egyébként alacsony vagy közepes rizikójú egyéneknél is. Vizsgálatunk során az analízisekben ezért vágási pontnak a 0-t és a 300-at választottuk.

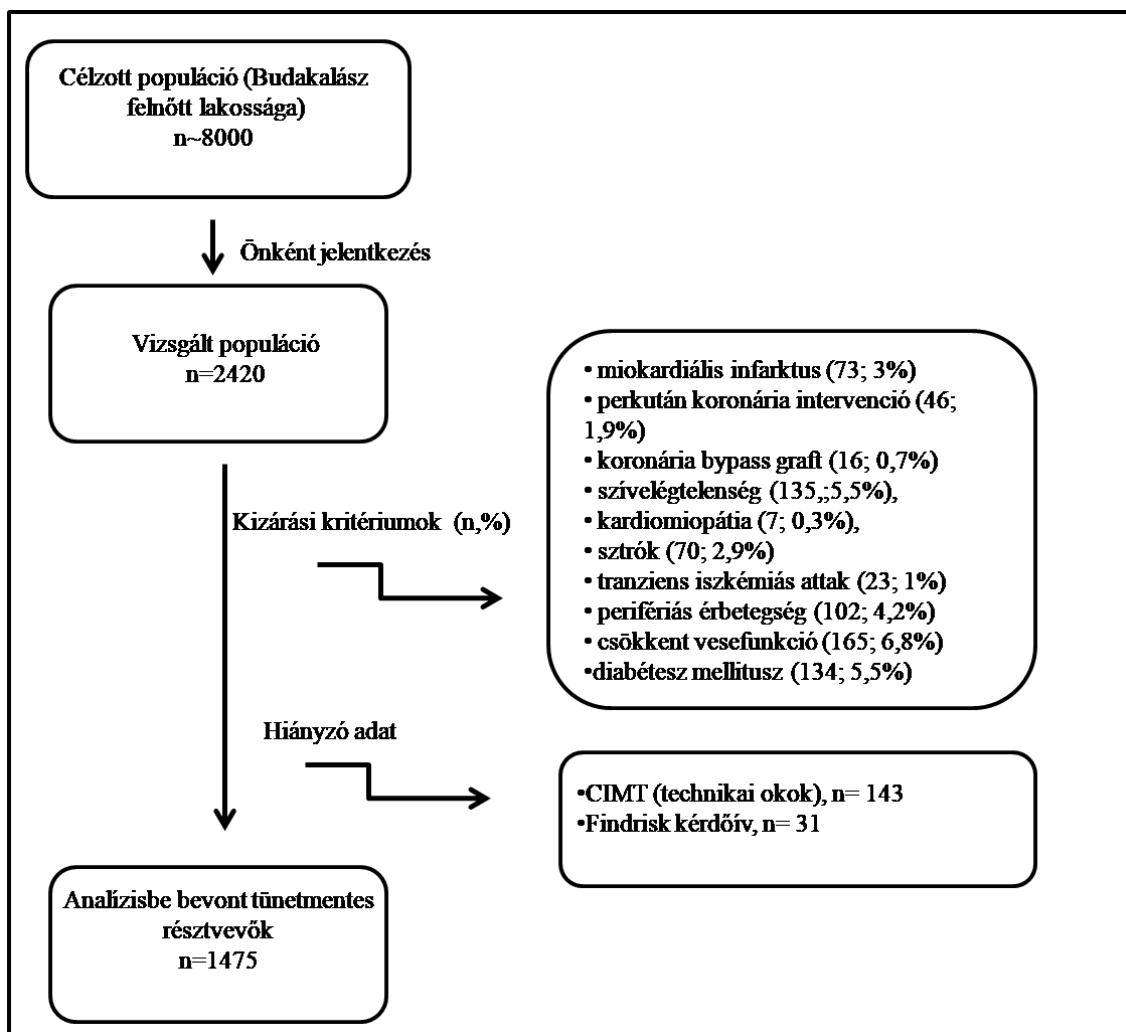
### **3.8. Vizsgálati csoportok**

Az egyes rizikófaktorok előfordulására, az egészségtudatosságra és a kardiovaszkuláris kockázat besorolásra vonatkozó elemzéseket minden résztvevő esetében elvégeztük.

#### **3.8.1. Karotisz intima-media és diabétesz rizikó vizsgálat**

Kizárási kritériumok: kardio- vagy cerebrovaszkuláris megbetegedés az anamnézisben: miokardiális infarktus, PCI, koronária bypass graft (CABG), szívelégtelenség, kardiomiopátia, sztrók, TIA és perifériás érbetegség; csökkent vesefunkció (eGFR  $<60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ), diabétesz mellitusz az anamnézisben. (2. ábra) Összesen 1475 tünetmentes egyén került be a vizsgálatba, a férfiak aránya 40,8% volt.





2. ábra Folyamatábra a CIMT-prediabetes vizsgálatba történő bevonásról. A *célzott populációból* önkéntes jelentkezés alapján került ki a vizsgálati populáció, melyből a feltüntetett kizárási kritériumoknak (esetszám, %-os arány) megfelelően alakult ki az *analízisbe bevont tünetmentes résztvevők csoportja*. CIMT- karotisz intima-media vastagság, n-elemszám/esetszám (fő)

Az analízishez a vizsgált egyéneket négy csoportba osztottuk. Az első, *kontroll* csoportba azok kerültek, akiknek normál volt a HbA1c% szintje (<5,7%), és nem volt emelkedett a Findrisk rizikója (<12). Mivel a vizsgálat jellegéből adódóan a HbA1c% szint mérése minden esetben megtörtént, így kiderült, hogy a vizsgáltak nem elhanyagolható részénél az alacsony FR ellenére a HbA1c% emelkedett volt. Emiatt ezek a páciensek külön csoportba kerültek, ők képezték a *HbA1c* csoportot, ahol tehát a HbA1c% emelkedett volt ( $\geq 5,7$ ), de a FR nem (12 alatt). A harmadik, *Findrisk* csoportba azok kerültek, akiknél 12 vagy afeletti FR-t, de normál HbA1c% szintet

találtunk. A negyedik, *kombinált* csoportba kerültek azok, akiknek emelkedett volt a HbA1c% szintje ( $\geq 5,7$ ), és a FR is 12 feletti volt.

### 3.8.2. Koronária kalcifikáció- húgysav vizsgálat

Összesen 511 fő jelentkezett szív CT vizsgálatra a szűrési időszakban (2011-2013), 41,1%-uk férfi volt.

A vizsgálatból az alábbi kórtörténetű betegek kerültek kizárára: 24 beteg korábbi miokardiális infarktussal, (4,7%), 95 beteg angina pektorisszal (18,6%), 10 beteg koronária intervenció miatt (2,0%), 5 beteg koronária bypass graft miatt (1,0%), 48 beteg ismert szívelégtelenséggel (9,2%), 4 beteg kardiomiopátiával (0,8%), 20 beteg korábbi sztrók miatt (3,9%), 4 beteg tranziens iszkémiás attack miatt (0,8%), 38 beteg perifériás artériás betegséggel (7,5%).

A rendszeresen allopurinolt szedőket szintén kizártuk (17 fő, 3,3%). Volt olyan beteg, akinél több diagnózis is előfordult a fentiek közül. Így összesen 281 fő szerepelt az analízisben, a férfiak aránya 41,3% volt.

A szérum húgysav szint alapján a vizsgált populációt tercilisekre osztottuk. Mivel a húgysavszint lényegesen különbözik nőkben és férfiakban, így a beosztást nemenként külön végeztük. A megállapított határértékeket az 5. táblázat mutatja.

5. táblázat A szérum húgysavszint ( $\mu\text{mol/l}$ ) az egyes tercilisekben. A *húgysavszint tercilis-határok nemenként  $\mu\text{mol/l}$ -ben megadva.*

| Tercilis | Férfiak     | Nők       |
|----------|-------------|-----------|
| 1.       | 0-315,3     | 0-251,9   |
| 2.       | 315,3-382,6 | 252-310,9 |
| 3.       | 382,7<      | 311<      |

### 3.9. Statisztikai módszerek

Az analízis során Microsoft Excel (Microsoft, Redmond, USA) és PASW Statistics 18 (SPSS, Chicago, Illinois, USA) szoftvereket használtunk. A folyamatos változókat átlag

és standard deviáció vagy medián és interkvartilis tartomány formájában fejeztük ki, a változók eloszlásától függően. A kategorikus változókat %-os arányban fejeztük ki. A koronária kalcifikáció-húgysav vizsgálat során, tekintettel az alacsonyabb esetszámmra, power analízist végeztünk egy online elérhető kalkulátor segítségével (187).

A bevitt adatok:  $N = 281$ ,  $\alpha = <0,05$ ,  $s_1 = 312,9$  (függő változó, CAC),  $s_2 = 81,9$  (független változó, SUA), a minimum detektálható különbség 0,691 volt. Az eredmény azt mutatta, hogy 85% a valószínűsége annak, hogy kapcsolat mutatható ki a függő és független változók között ebben a vizsgálatban.

Az átlagok, mediánok és arányok összehasonlítására varianciaanalízist, Kruskal-Wallis tesztet, Jonckheere-Terpstra tesztet, Chi-négyzet tesztet és Cochran-Armitage tesztet használtunk. Spearman korrelációt alkalmaztunk a koronária kalcifikáció és szérumban a húgysav asszociációjának vizsgálatára.

Multivariáns regresszió analízist végeztünk a koronária kalcifikáció és húgysavszint kapcsolatának vizsgálatára korra, nemre és rizikófaktorokra korrigálva, ahol a referencia kategória az első szérumban a húgysav tercilis volt.

Szintén multivariáns logisztikus regresszió analízist végeztünk a HbA1c, FR és CIMT független kapcsolatának vizsgálatára a *kontroll*, *HbA1c*, *Findrisk* és *kombinált* csoportokon egy, a FR-ben nem szereplő ismert rizikófaktorokra (nem, dohányzás, hipertónia, hiperlipidémia) korrigált modellben.

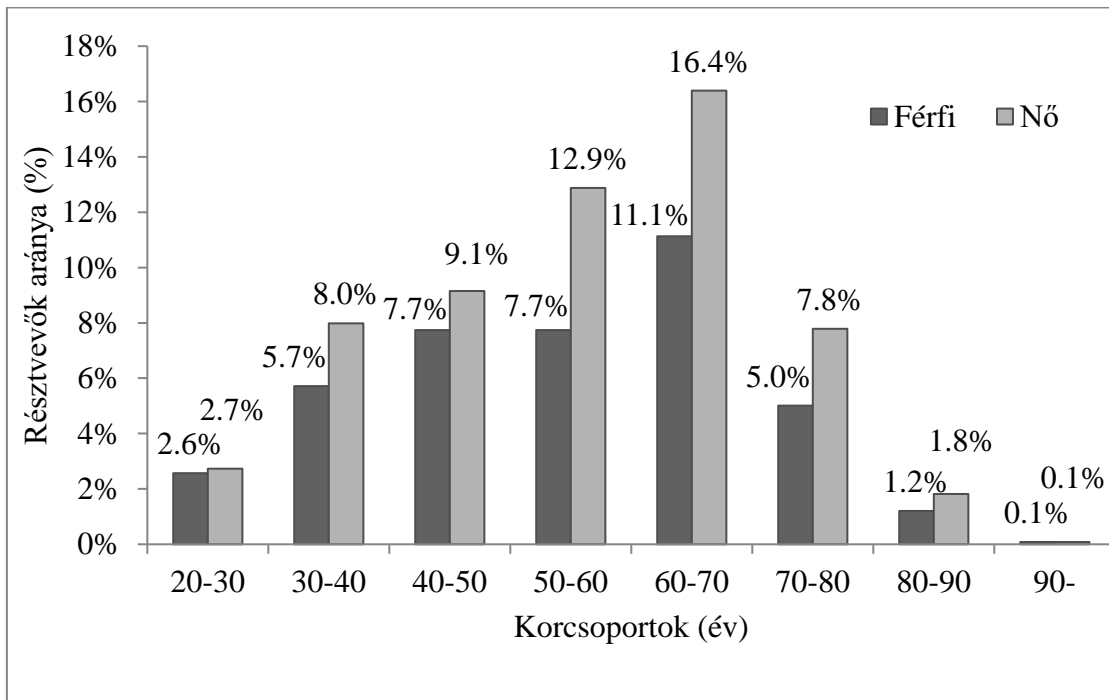
Minden analízist kétoldaliként alkalmaztunk, a szignifikancia szintje  $p < 0,05$  volt.

## 4. Eredmények

### 4.1. A résztvevők jellemzői, szív-érrendszeri rizikójuk

#### 4.1.1. A résztvevők életkor és nem szerinti megoszlása

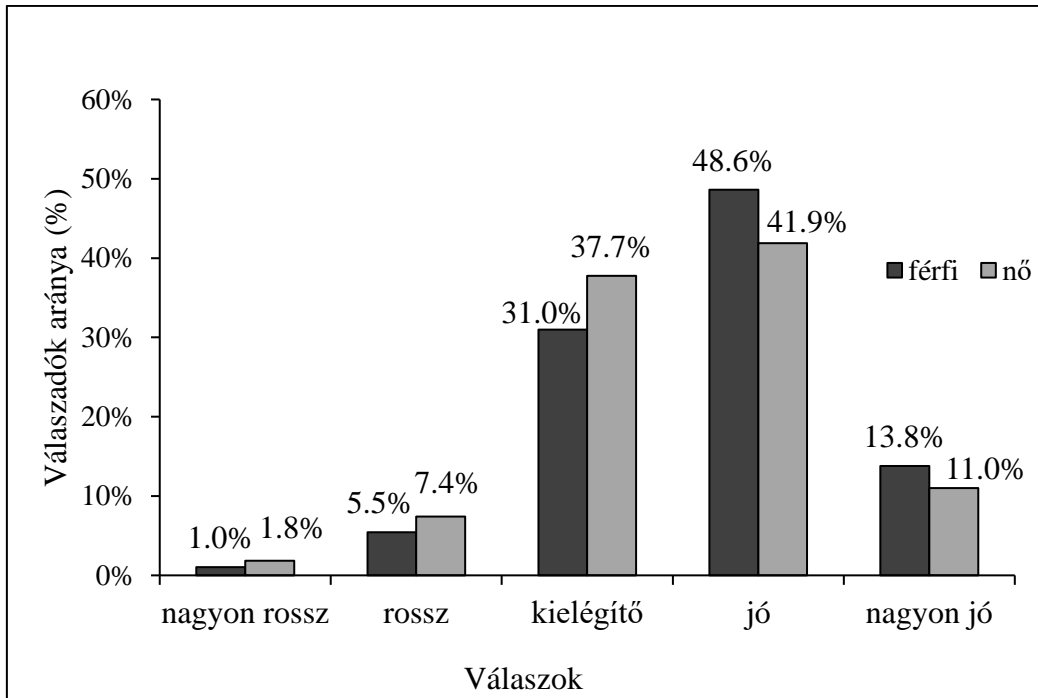
A Budakalász Vizsgálat önkéntes résztvevőinek száma 2420 fő volt. Az átlagos életkor 54,8 +/- 14,8 év volt, a nemek aránya: 996 férfi (41,2%) és 1424 nő (58,8%). A nők átlagos életkora magasabb volt (nők: 55,3+/-14,6 év vs. férfiak: 54,0+/-15,0 év,  $p=0,035$ ), és legtöbben a 60-70 éves korosztályba tartoztak (3. ábra).



3. ábra A résztvevők megoszlása korcsoportok és nemek szerint. *A résztvevők aránya %-ban kifejezve az egyes korcsoportokban, nemenkénti bontásban.*

#### 4.1.2. Egészségi állapot szubjektív megítélése

A kérdőíves felmérés alapján a legtöbben jónak tartják egészségi állapotukat (44,6%). A további válaszok aránya: 1,5% nagyon rossz, 6,6% rossz, 35% kielégítő és 12,2% nagyon jó. Az eredményeket a 4. ábra szemlélteti.

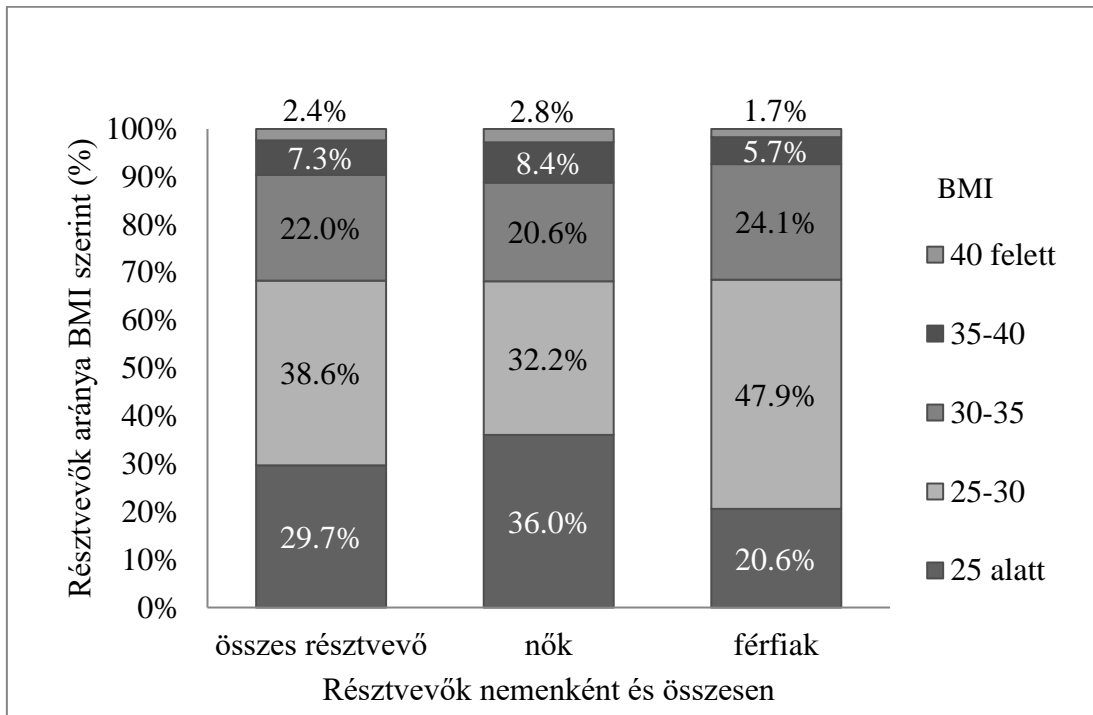


4. ábra Az egészség szubjektív megítélése a résztvevők körében nemenként A kérdőív “Milyen az Ön egészsége általában?” kérdésre adott válaszok megoszlásának %-os aránya nemenkénti bontásban.

A válaszadók zöme azt gondolja, hogy sokat tehet egészségéért (75,8%). Minimális volt azok aránya, akik úgy vélik, hogy semmit nem tehetnek saját egészségük érdekében (1%).

#### 4.1.3. Túlsúly és elhízás

A résztvevők 70,3%-ának 25 feletti a testtömegindexe. Legtöbben (38,6%) a túlyúlyos kategóriába esnek, az I. fokú elhízás 22%-ban, a II. fokú elhízás 7,3%-ban, míg a súlyos elhízás 2,4%-ban volt jelen. A férfiaknál jóval alacsonyabb a normál testtömegindexűek aránya (20,6% vs. 36%,  $p < 0,001$ ). A HIS kérdése alapján az elhízottak egy része (12,9%) nem tartja magát elhízottnak. A résztvevők arányát az egyes BMI kategóriákban az 5. ábra mutatja.

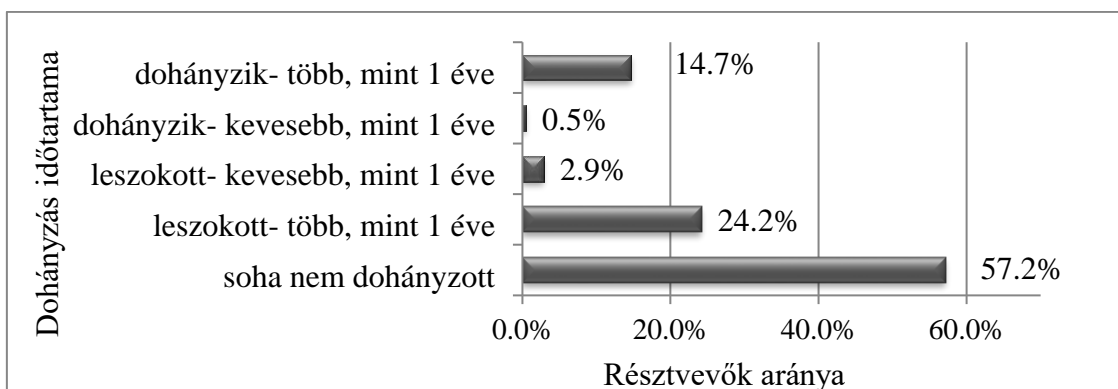


5. ábra A résztvevők BMI kategóriák szerinti megoszlása nemenként Az egyes BMI kategóriákba tartozó résztvevők %-os aránya, nemenkénti bontásban, és a teljes vizsgálati populációban. BMI-testömegindex

Kóros haskörfogatot (férfi: 102 cm<, nő 88 cm<) a résztvevők 59,3%-ánál mértünk. A férfiak 48%-ánál, a nők 67%-ánál találtunk kóros értéket, a különbség a nemek között szignifikáns volt ( $p < 0,001$ ). Az átlag érték férfiaknál 102,3 $\pm$ 12 cm, nőknél pedig 94 $\pm$ 13 cm volt.

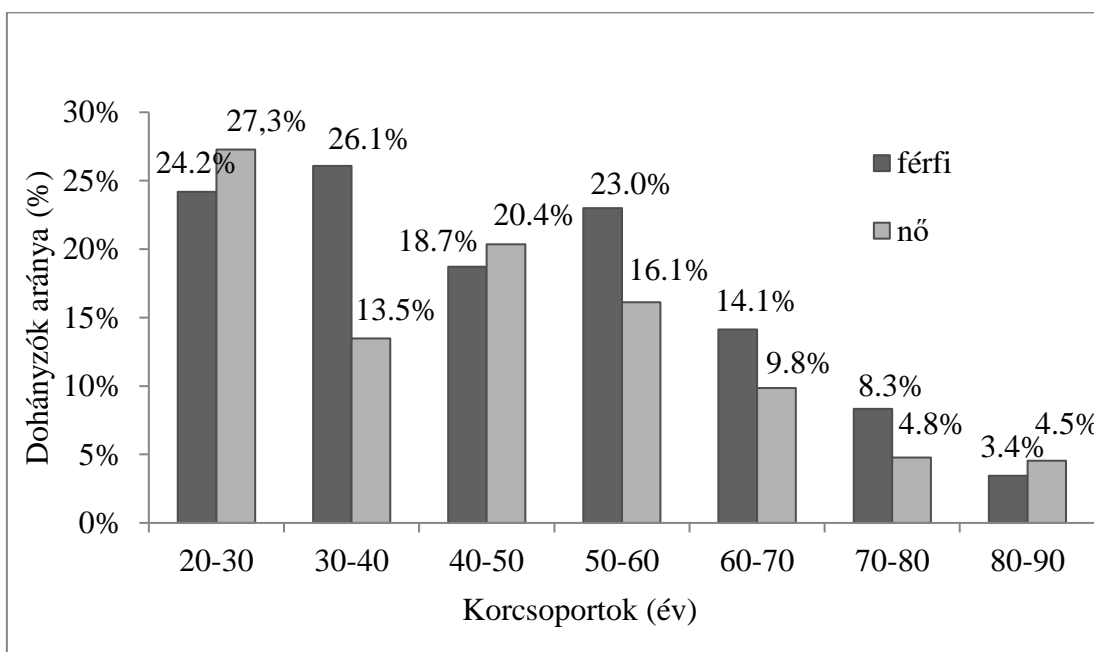
#### 4.1.4. Dohányzás

Az aktívan dohányzók aránya 15,2% volt. A résztvevők 57,2%-a soha nem dohányzott, 27,1%-a pedig leszokott, a részletes adatokat a 6. ábra szemlélteti.



6. ábra A résztvevők dohányzási szokásai A résztvevők %-os aránya az egyes, dohányzás időtartama alapján képzett csoportokban.

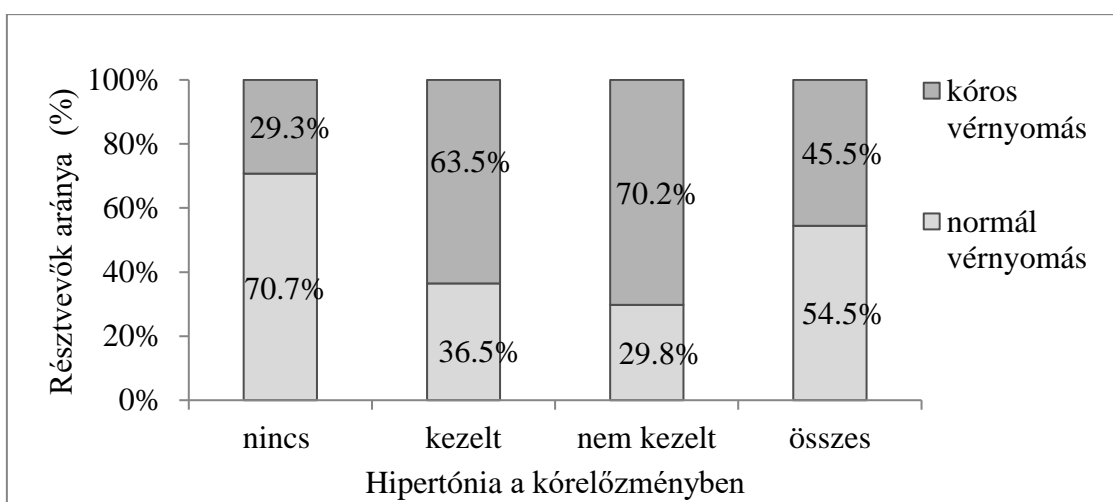
Az egy főre jutó átlagos doboz-év, mely az egy nap alatt elfogyasztott dobozok számának és a dohányzással töltött éveknek a szorzata,  $16,8 \pm 20,4$  volt. A nemek között szignifikáns eltérés volt, a férfiak jóval nagyobb arányban voltak aktív dohányzók (férfi: 17,9% vs. nő: 13,3%,  $p < 0,01$ ). Korosztályt tekintve a férfiaknál a 30-40 év közöttiekben volt a legmagasabb a dohányzók aránya, míg nőkben 20-30 és 40-50 év között. 50 év felett az életkor növekedésével párhuzamosan a dohányzás gyakorisága csökkenő tendenciát mutatott (7. ábra).



7. ábra Az aktív dohányzók aránya nemenként és korcsoportonként. A vizsgálat időpontjában aktívan dohányzó férfiak és nők %-os aránya korcsoportok szerint.

#### 4.1.5. Hipertónia

Az orvosi anamnézis-felvétel alapján a résztvevők 47,7%-a volt hipertóniás, akik 89,2%-ban kezelve voltak. A HIS kérdésre („Van-e Önnek magasvérnyomás-betegsége?”) az orvosi anamnézis szerint nem kezelt hipertóniások 61,8%-a válaszolt *igennel*, azaz több mint harmaduk nem volt tisztában betegségével, és még a kezelt csoportban is 6,5% volt a *nemmel* válaszolók aránya. A negatív anamnézisűek között 4,3% gondolta mégis azt, hogy van vérnyomásbetegsége. A helyszíni vérnyomásmérés során a szisztolés vérnyomás átlagosan 134,4 Hgmm, a diasztolés 79,9 Hgmm volt. A kóros értékek arányát az anamnézis szerinti csoportokban a 8. ábra mutatja. Az értékek 45,5%-ban voltak kóros tartományban, a negatív anamnézisűeknél 29,3% volt ez az arány. A kezelt hipertóniások közül a vérnyomás csak 36,5%-ban volt normális a vizsgálat során. A nem kezelt kétharmadánál találtunk kóros értéket.



8. ábra A mért vérnyomásértékek a hipertóniára vonatkozó anamnézis szerinti csoportokban. A vizsgálat során mért kórosnak/normálnak ítélt vérnyomásértékek %-os előfordulási gyakorisága az anamnézisben megjelölt csoportokban (nincs ismert hipertónia, kezelt hipertónia, nem kezelt hipertónia), valamint a teljes vizsgálati mintában.

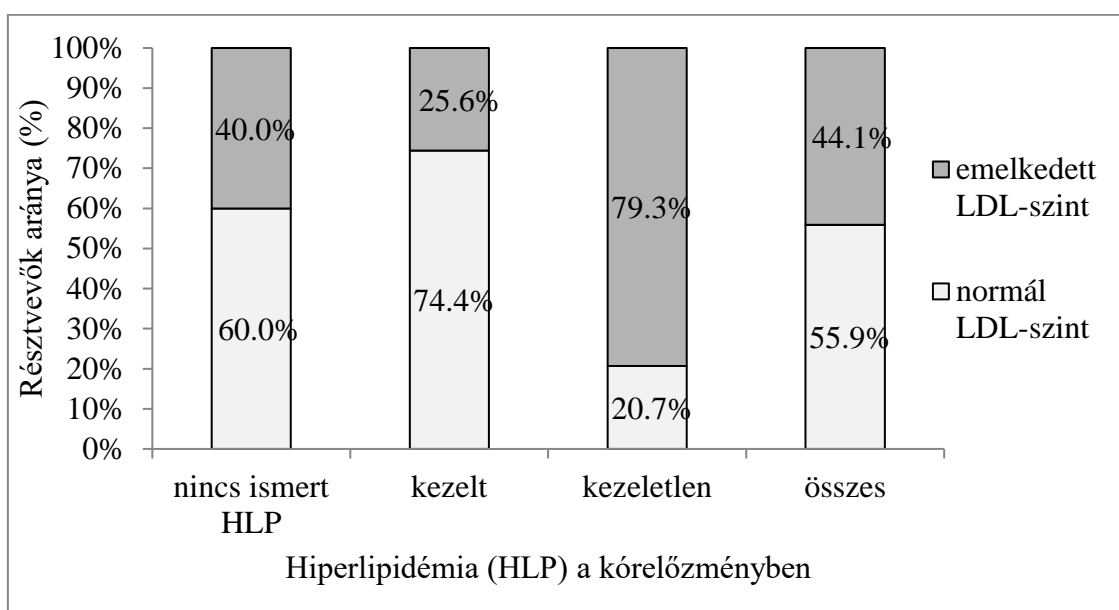
#### 4.1.6. Hiperlipidémia

Az összkoleszterin-szint és a HDL-szint szignifikánsan magasabb volt nőkben, mint férfiakban (5,34 mmol/l vs. 5,59 mmol/l; 1,28 mmol/l vs. 1,61 mmol/l;  $p < 0,01$ ). Az LDL-szint tekintetében a nemek között nem volt szignifikáns eltérés (3,32 mmol/l vs.



3,37 mmol/l), a TG szint viszont férfiakban magasabb volt (2,6 mmol/l vs. 2,03 mmol/l;  $p < 0,01$ ).

A résztvevők 44,1%-ánál volt emelkedett az LDL-szint, ezen esetek nagy részében korábban ismeretlen volt a hiperlipidémia (59,5%). Az ismert hiperlipidémások mintegy fele (50,8%) részesült kezelésben. A kezelt csoportban a kezeletlen csoportnál jóval alacsonyabb arányban mértünk a normálisnál magasabb LDL-értéket (kezelt: 25,6% vs. nem kezelt: 79,3%), ahogy az a 9. ábrán is látható.



9. ábra A mért LDL-szint megoszlása az anamnézisben szereplő hiperlipidémiára vonatkozó adatok szerint A vizsgálat során mért kórosnak/normálnak ítélt szérum LDL-szint %-os előfordulási gyakorisága az anamnézisben megjelölt csoportokban (nincs ismert HLP, kezelt HLP, nem kezelt HLP), valamint a teljes vizsgálati mintában. HLP-hiperlipidémia, LDL-alacsony denzitású lipoprotein

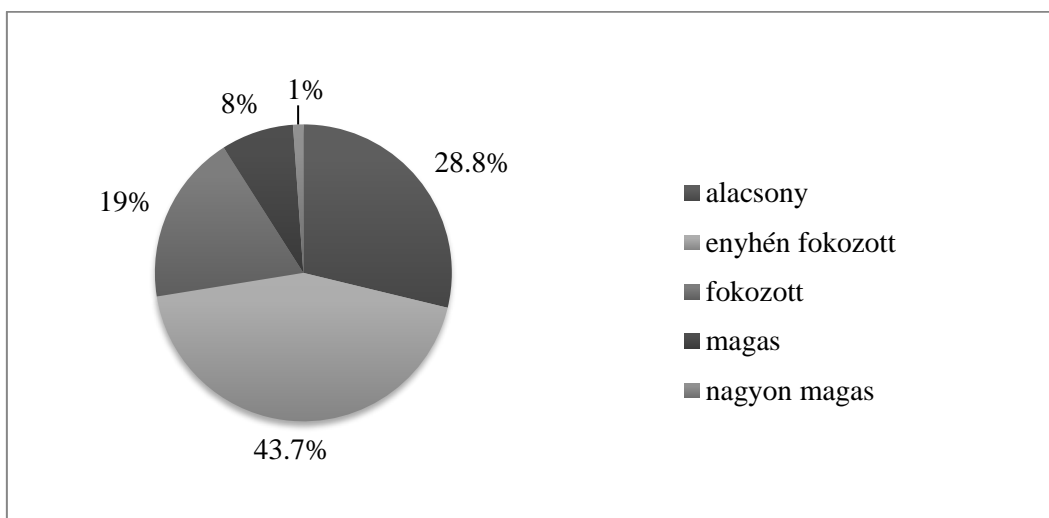
#### 4.1.7. Diabétesz és prediabétesz

A résztvevők 10,7%-ának volt ismert diabétesz mellitusza, a nemek között nem volt szignifikáns eltérés (férfiak: 11,4% vs. nők: 10,3%). A nem diabéteszesek 3,4%-nál volt a HbA1c-szint a diabéteszt jelző tartományban. Szintén a HbA1c szint alapján a prediabétesz nőkben gyakoribb volt, mint férfiakban (41,7% vs. 34,3%,  $p = 0,002$ ). A negatív anamnézisűek diabétesz rizikója a Findrisk alapján 28,9%-ban alacsony volt. A

legtöbb résztvevő esetében a kockázat enyhén emelkedett (43,7%), a magas, illetve igen magas kockázatú csoportba tartozók aránya 9% volt.

#### 4.1.8. Kardiovaszkuláris rizikó

Akiknél nem volt ismert korábbi kardiovaszkuláris megbetegedés, azoknál a Framingham-egyenlet alapján mértük fel a CV betegség 10 éven belüli kialakulásának rizikóját. A résztvevők közel fele alacsony kockázatú volt (47,6%), 25,9%-a a közepes, 15,6%-a a magas, 12%-a pedig az igen magas kockázati csoportba tartozott. (10. ábra)



10. ábra A résztvevők aránya az egyes Framingham szerinti kardiovaszkuláris rizikó kategóriákban. *A résztvevők %-os aránya a kardiovaszkuláris betegség 10 éven belüli kialakulásának rizikóját becsülő Framingham pontszám szerinti kategóriákban (alacsony, enyhén fokozott, fokozott, magas, nagyon magas).*

#### 4.2. A CIMT-diabétesz vizsgálat eredményei

A bevonásra került 1475 résztvevő életkora 20-88 év között volt, az átlag életkor  $51,8 \pm 14,4$  év, a férfiak aránya 40,8% volt.

##### 4.2.1 Diabétesz rizikó és prediabétesz

Az átlagos Findrisk pontszám  $8,7 \pm 4,6$  (férfiak:  $8,9 \pm 4,5$ , nők:  $8,3 \pm 4,6$ ,  $p=0,007$ ) volt. A Findrisk kérdőív alapján a résztvevők 27,3%-a a középestől a nagyon magas kockázati csoportba tartozott ( $FR \geq 12$ ). Az átlagos HbA1c% szint  $5,6\% \pm 0,5$  volt. A HbA1c% az esetek 39,5%-ában (férfiak: 34,7%, nők: 42,1%,  $p=0,014$ ) volt nagyobb vagy egyenlő,

mint 5,7. Az átlagos HbA1c% szint szignifikánsan nőtt az egyes Findrisk kategóriákban ( $p < 0,001$ ). A prediabétesz (HbA1c% 5,7-6,4) és az „új keletű” diabétesz ( $\geq 6,5$ ) előfordulása szignifikánsan magasabb volt a magasabb FR rizikócsoportokban. ( $p < 0,001$ ) ahogy a 6. táblázat is mutatja.

6. táblázat – HbA1c% szint az egyes Findrisk kategóriákban. A HbA1c%-szint átlag (szórás) értékei, valamint a HbA1c%-szint alapján normál, prediabétesz, „új keletű” diabétesz” csoportokba tartozók %-os aránya az egyes, Findrisk pontszám szerinti rizikó kategóriákban, illetve a teljes vizsgálati mintában. HbA1c-glikált hemoglobin, n-elemszám, SD-szórás

| <b>Findrisk rizikó kategória, n (%)</b>         | <b>HbA1c%, átlag (SD)</b> | <b>Normál HbA1c% (&lt;5,7%)</b> | <b>Prediabétesz (5,7-6,4%)</b> | <b>„Új keletű” diabétesz (<math>\geq 6,5\%</math>)</b> |
|---|---------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--|
| <b>Alacsony<br/>472 (32%)</b>                   | 5,40 (0,35)               | 80,1%                           | 19,0%                          | 0,9%   |
| <b>Enyhén emelkedett rizikó<br/>599 (40,6%)</b> | 5,66 (0,53)               | 54,8%                           | 41,3%                          | 3,9%   |
| <b>Közepes,<br/>262 (17,8%)</b>                 | 5,70 (0,45)               | 48,3%                           | 46,7%                          | 5,0%   |
| <b>Magas rizikó,<br/>128 (8,7%)</b>             | 5,78 (0,63)               | 43,2%                           | 48,8%                          | 8,0%   |
| <b>Nagyon magas rizikó,<br/>14 (0,9%)</b>       | 5,92 (1,12)               | 30,8%                           | 53,8%                          | 15,4%  |
| <b>Összesen, 1475</b>                           | 5,60 (0,5)                | 60,6%                           | 35,9%                          | 3,6%   |

A 12 vagy annál magasabb FR pontszámú egyének 47,6%-ában a HbA1c% 5,7 felett, 6,3%-ában 6,5 felett volt, míg a 12-nél alacsonyabb FR pontszámúaknál sorrendben 31,4% illetve 2,5% volt ez az arány ( $p < 0,001$ ).

Új keletű diabétesz mellituszt 52 esetben találtunk (3,6%). Mivel ez az esetszám a többi csoporthoz képest elenyésző, így nem végeztünk külön analízist, hanem ezek a betegek a *HbA1c*, illetve a *kombinált* csoportokba lettek beosztva.

#### **4.2.2.A vizsgálatban részt vevők jellemzői**

A 7. táblázat a Findrisk és HbA1c szint alapján képzett csoportok szerint mutatja a résztvevők jellemzőit. Az átlagos életkor szignifikánsan magasabb volt a rosszabb glikémiás státuszú csoportokban. A férfiak aránya a *normál* csoportban volt a legmagasabb és a *kombinált*ban a legalacsonyabb. A korábbi vagy jelenleg aktív dohányosok aránya nem különbözött jelentősen az egyes csoportokban. A hiperlipidémia és az emelkedett vérnyomás előfordulása, és az átlag BMI növekvő tendenciát mutatott a csoportokban. Ahogy várható volt, az átlagos HDL-koleszterin szint a *kombinált* csoportban volt a legalacsonyabb és a *normál* csoportban a legmagasabb.

7. táblázat – A résztvevők jellemzői a 4 vizsgálati csoportban. *Demográfiai adatok és kardiovaszkuláris rizikófaktorok átlag (szórás) értékei, valamint %-os előfordulási gyakoriságuk a Findrisk és HbA1c% szint szerint létrehozott négy csoportban és a teljes vizsgálati mintában. A p értékek az egyszempontos ANOVA trend teszt és a Chi<sup>2</sup>-teszt szignifikancia értékei. FR-Findrisk, HDL-nagy denzitású lipoprotein, LDL-kis denzitású lipoprotein, HbA1c-glikált hemoglobin, SD-szórás*

| <b>Rizikófaktor,<br/>n (%) / átlag<br/>(SD)</b> | <b>Összes<br/>1475</b> | <b>kontroll<br/>711<br/>(48,2%)</b> | <b>HbA1c<br/>360<br/>(24,4%)</b> | <b>Findrisk<br/>190<br/>(12,8%)</b> | <b>kombinált<br/>214<br/>(14,5%)</b> | <b>p</b> |
|---|------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|----------|
| <b>Nem (férfi)</b>                              | 602<br>(40,8%)         | 316<br>(44,4%)                      | 135<br>(37,5%)                   | 75<br>(39,3%)                       | 75<br>(35,0%)                        | 0,033    |
| <b>Kor (év)</b>                                 | 51,8<br>(14,7)         | 45,5<br>(13,6)                      | 55,8<br>(13,2)                   | 57,5<br>(11,7)                      | 62,1<br>(9,3)                        | <0,001   |
| <b>Dohányzás</b>                                | 588<br>(39,9%)         | 288<br>(40,6%)                      | 134<br>(37,2%)                   | 74<br>(38,9%)                       | 92<br>(43,0%)                        | 0,546    |
| <b>Emelkedett<br/>vérnyomás</b>                 | 523<br>(35,5%)         | 191<br>(26,9%)                      | 146<br>(40,6%)                   | 82<br>(43,2%)                       | 104<br>(48,6%)                       | <0,001   |
| <b>Hiperlipidémia</b>                           | 423<br>(28,7%)         | 145<br>(20,4%)                      | 118<br>(32,8%)                   | 68<br>(35,8%)                       | 92<br>(43,0%)                        | <0,001   |
| <b>BMI, kg/m<sup>2</sup></b>                    | 27,5<br>(5,1)          | 25,1<br>(3,8)                       | 27,3<br>(4,4)                    | 30,6<br>(4,8)                       | 32,8<br>(5,1)                        | <0,001   |
| <b>Szisztolés<br/>vérnyomás<br/>(Hgmm)</b>      | 134,6<br>(18,1)        | 130<br>(17,3)                       | 138,3<br>(18,8)                  | 137,5<br>(16,1)                     | 141,8<br>(17,3)                      | <0,001   |
| <b>HDL-<br/>koleszterin<br/>(mmol/l)</b>        | 1,50<br>(0,4)          | 1,55<br>(0,46)                      | 1,50<br>(0,47)                   | 1,41<br>(0,39)                      | 1,40<br>(0,45)                       | <0,001   |
| <b>LDL-<br/>koleszterin<br/>(mmol/l)</b>        | 3,40<br>(0,9)          | 3,22<br>(0,9)                       | 3,58<br>(1,07)                   | 3,45<br>(0,87)                      | 3,46<br>(0,93)                       | <0,001   |
| <b>HbA1c%</b>                                   | 5,6<br>(0,50)          | 5,31<br>(0,23)                      | 6,0<br>(0,51)                    | 5,35<br>(0,25)                      | 6,06<br>(0,51)                       | <0,001   |
| <b>Findrisk</b>                                 | 8,7<br>(4,6)           | 6,0<br>(3,2)                        | 7,8<br>(2,9)                     | 14,2<br>(2,4)                       | 14,4<br>(2,6)                        | <0,001   |

### 4.2.3. A szubklinikus ateroszklerózis

Az átlagos és maximum CIMT értékeket és a patológiás CIMT előfordulását az egyes csoportokban a 8. táblázat mutatja.

Az átlag CIMT szignifikánsan magasabb volt férfiakban ( $0,65 \pm 0,14$  mm, vs.  $0,64 \pm 0,14$  mm,  $p=0,041$ ), de maximum CIMT tekintetében nem volt szignifikáns különbség a nemek között ( $1,76 \pm 0,17$  mm, vs.  $0,74 \pm 0,16$  mm,  $p=0,064$ ).

### 4.2.4. Multivariáns analízis a CIMT és a Findrisk illetve HbA1c kapcsolatának vizsgálatára

#### 4.2.4.1. Leíró statisztika

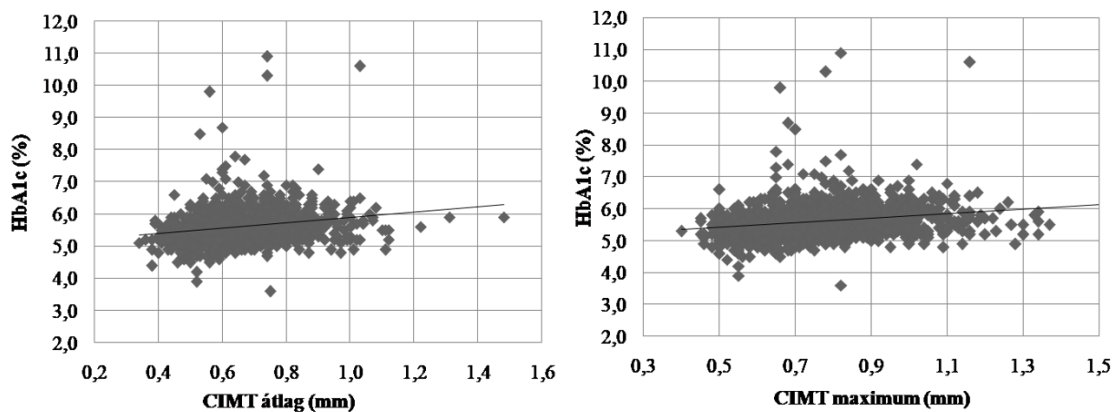
A HbA1c% és Findrisk szerinti négy csoportban mind az átlag, mind a maximum CIMT értékek növekvő tendenciát mutattak ( $p<0,001$ ). A patológiás CIMT<sub>átlag</sub> és CIMT<sub>max</sub> előfordulási gyakorisága szintén szignifikánsan különbözött, gyakoribb volt a magasabb rizikójú csoportokban. (8. táblázat).

8. táblázat – CIMT értékek és a kóros CIMT előfordulása a 4 csoportban. CIMT átlag és CIMT maximum értékek (átlag (SD)) és a 0,9 mm feletti CIMT %-os előfordulási gyakorisága a négy vizsgálati csoportban. A p értékek az egyszempontos ANOVA (p for trend) és Chi-négyzet tesztek szignifikancia értékei. CIMT- karotisz intima-média vastagság, SD-szórás, HbA1c-glikált hemoglobin, n-elemszám (fő)

|  | <b>Kontroll</b><br><b>711</b><br><b>(48,2%)</b> | <b>HbA1c</b><br><b>190</b><br><b>(12,9%)</b> | <b>Findrisk</b><br><b>360</b><br><b>(24,4%)</b> | <b>Kombinált</b><br><b>214</b><br><b>(14,5%)</b> | <b>p</b> |
|--|---|--|---|--|----------|
| <b>CIMT<sub>átlag</sub>,<br/>átlag (SD)</b>        | 0,59<br>(0,13)                                  | 0,67 (0,14)                                  | 0,70 (0,14)                                     | 0,73 (0,13)                                      | <0,001   |
| <b>CIMT<sub>maximum</sub>,<br/>átlag (SD)</b>      | 0,69<br>(0,14)                                  | 0,77 (0,16)                                  | 0,82 (0,16)                                     | 0,86 (0,16)                                      | <0,001   |
| <b>CIMT<sub>átlag</sub> &gt; 0,9<br/>mm, n (%)</b> | 20 (2,8%)                                       | 19 (5,3%)                                    | 13 (6,8%)                                       | 17 (7,9%)  | 0,005    |
| <b>CIMT<sub>maximum</sub>&gt;0,9<br/>mm, n (%)</b> | 67 (9,4%)                                       | 71 (19,7%)                                   | 52 (27,4%)                                      | 78 (36,4%)                                       | <0,001   |

#### 4.2.4.2. Korreláció

Mind a HbA1c (11. ábra), mind a Findrisk szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a CIMT maximum értékkel ( $r=0,233$ ,  $p<0,001$ ,  $r=0,469$ ,  $p<0,001$ ; sorban) és a CIMT átlag értékkel is ( $r=0,239$ ,  $p<0,001$ ,  $r=0,454$ ,  $p<0,001$ ; sorban).



11.ábra A CIMT maximum és átlag, valamint a HbA1c% szint szórásdiagramjai. *Bal oldalt a CIMT átlag és a HbA1c%, jobb oldalt a CIMT maximum és a HbA1c közötti gyenge pozitív korrelációt ábrázoló szórásdiagram. CIMT-karotisz intima-media vastagság, HbA1c-glikált hemoglobin*

#### 4.2.4.3. Logisztikus regresszió

Multivariáns logisztikus regressziót végeztünk egy a FR-ben nem szereplő hagyományos rizikófaktorokra (nem, dohányzás, magas vérnyomás, kezelt vagy kezeletlen hiperlipidémia korrigált modellben. Az analízis eredményeként mind az emelkedett HbA1c, mind a 12 feletti FR pontszám a kóros CIMT független prediktorának bizonyult. A négy csoport szerinti esélyhányadosokat (OR) a kóros CIMT átlag, illetve CIMT maximum jelenlétére a 9. táblázatban tüntettem fel.

9. táblázat – A multivariáns analízis eredménye. *Nemre és rizikófaktorokra korrigált logisztikus regresszió OR értékei, 95%-os konfidencia tartománnyal a patológiás CIMT átlag és CIMT maximum értékre a HbA1c, Findrisk és kombinált csoportokban. OR-esélyhányados, C.I.- konfidencia tartomány, HLP-hiperlipidémia, CIMT-karotisz intima-média vastagság, HbA1c-glikált hemoglobin*

| Prediktor             | Átlag CIMT |       |          |       | Maximum CIMT |                  |          |       |
|-----------------------|------------|-------|----------|-------|--------------|------------------|----------|-------|
|                       | OR         | P     | 95% C.I. |       | OR           | P                | 95% C.I. |       |
|                       |            |       | Alsó     | Felső |              |                  | Alsó     | Felső |
| <b>Nem (férfi)</b>    | 1,622      | 0,075 | 0,952    | 2,762 | 1,530        | 0,005            | 1,139    | 2,056 |
| <b>Hipertónia</b>     | 1,076      | 0,792 | 0,625    | 1,853 | 1,428        | 0,018            | 1,062    | 1,921 |
| <b>kezelt HLP</b>     | 1,741      | 0,128 | 0,853    | 3,555 | 1,364        | 0,153            | 0,891    | 2,090 |
| <b>nem kezelt HLP</b> | 1,164      | 0,671 | 0,579    | 2,339 | 1,032        | 0,873            | 1,702    | 1,518 |
| <b>Dohányzás</b>      | 1,214      | 0,475 | 0,714    | 2,065 | 1,111        | 0,485            | 0,826    | 1,494 |
| <b>HbA1c</b>          | 1,637      | 0,167 | 0,813    | 3,296 | <b>2,209</b> | <b>&lt;0,001</b> | 1,503    | 3,247 |
| <b>Findrisk</b>       | 2,436      | 0,021 | 1,142    | 5,195 | <b>3,410</b> | <b>&lt;0,001</b> | 2,216    | 5,248 |
| <b>Kombinált</b>      | 2,441      | 0,019 | 1,156    | 5,156 | <b>5,094</b> | <b>&lt;0,001</b> | 3,384    | 7,669 |

#### 4.3. A koronária kalcifikáció-szérum húgysav vizsgálat eredményei

A vizsgálatban résztvevők a kaukázusi rasszhoz tartoztak, átlagéletkoruk 60 ( $\pm 10,9$ ) év volt, az átlagos BMI 27,87 ( $\pm 4,96$ ), az átlagos Framingham rizikó 17.6 ( $\pm 12.2$ ) volt.

Az átlag húgysavszint 355,2 $\pm$ 87,5  $\mu\text{mol/l}$  volt férfiakban és 269,6 $\pm$ 65,5  $\mu\text{mol/l}$  nőkben. Mivel nemenként jelentősen eltérő a húgysavszint eloszlása, így a tercilis-bontásnál is különböző határértéket alkalmaztunk férfiak és nők esetében.



#### **4.3.1. A résztvevők jellemzői**

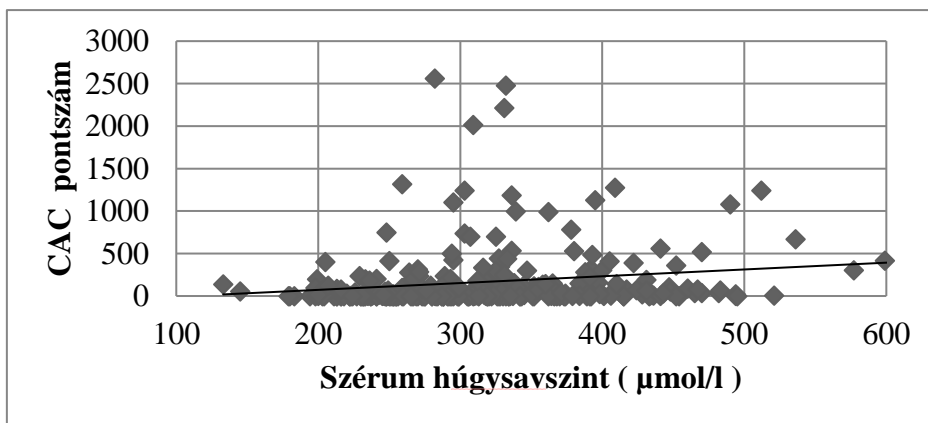
A résztvevők demográfiai jellemzőit és a rizikófaktorok előfordulását tercilis csoportonként vizsgáltuk. Az életkor, BMI, hipertónia, HDL koleszterinszint, triglicerid- és kreatininszint szignifikánsan különbözött a három csoportban. A harmadik SUA tercilis csoportban a kor, BMI és a kreatinin-szint magasabb, míg a HDL alacsonyabb volt, mint a többi csoportban. A hipertónia előfordulási gyakorisága szintén fokozatosan növekedett az egyes csoportokban, és a harmadikban volt a legmagasabb. A szisztolés vérnyomás, valamint a triglicerid-szint az első tercilis csoportban volt a legalacsonyabb, és hasonlóan magas volt a második és harmadik csoportokban. A nemek megoszlása nem különbözött szignifikánsan a három csoportban. A vizsgálatban szereplő 281 páciens klinikai jellemzői a 10. táblázatban vannak feltüntetve.

10. táblázat – A résztvevők klinikai jellemzői a húgysav tercilis csoportokban. Az egyes rizikófaktorok %-os előfordulási gyakorisága, illetve átlag (SD) értékei a három húgysavszint tercilis szerinti csoportban, illetve a teljes vizsgálati mintában. A p szignifikancia értékek a variancia analízisek és Chi-négyzet tesztek eredményei. BMI- testtömegindex, SUA- szérum húgysav, SD- szórás, DM- diabétesz mellitusz, SBP- szisztolés vérnyomás, DBP-diasztolés vérnyomás, LDL- kis denzitású lipoprotein, HDL- nagy denzitású lipoprotein, n-elemszám (fő)

| <b>Rizikófaktorok, átlag (SD)/ n (%)</b> | <b>1. SUA tercilis (n=93)</b> | <b>2. SUA tercilis (n=94)</b> | <b>3. SUA tercilis (n=94)</b> | <b>Összes (n=281)</b> | <b>p</b> |
|--|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------|----------|
| Kor (év)                                 | 57,22 (11,67)                 | 60,54 (11,21)                 | 62,30 (9,10)                  | 60,03 (10,89)         | 0,005    |
| Nem (férfi)                              | 38 (40,9%)                    | 39 (41,5%)                    | 39 (41,5%)                    | 116 (41,3%)           | 0,995    |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                 | 25,81 (3,92)                  | 28,23 (5,19)                  | 29,55 (4,96)                  | 27,87 (4,96)          | <0,001   |
| Hipertónia                               | 32 (34,4%)                    | 47 (50,0%)                    | 63 (67,0%)                    | 142 (50,5%)           | <0,001   |
| Hiperlipidémia                           | 36 (38,7%)                    | 35 (37,2%)                    | 42 (42,7%)                    | 113 (40,1%)           | 0,545    |
| DM                                       | 7 (7,5%)                      | 13 (13,8%)                    | 8 (8,5%)                      | 28 (10,0%)            | 0,301    |
| Aktív dohányos                           | 17 (18,3%)                    | 10 (11,6%)                    | 7 (7,4%)                      | 34 (12,1%)            | 0,066    |
| SBP (Hgmm)                               | 132,8 (16)                    | 138,9 (18)                    | 137,1 (17,0)                  | 136,3 (17,1)          | 0,046    |
| DBP (Hgmm)                               | 79,3 (9,1)                    | 81 (8,9)                      | 80,6 (9,9)                    | 80,3 (9,3)            | 0,214    |
| LDL (mmol/l)                             | 3,39 (1,00)                   | 3,54 (0,98)                   | 3,62 (1,01)                   | 3,52 (0,99)           | 0,269    |
| HDL (mmol/l)                             | 1,65 (0,49)                   | 1,53 (0,49)                   | 1,49 (0,46)                   | 1,55 (0,49)           | 0,049    |
| Triglicerid (mmol/l)                     | 1,97 (1,31)                   | 2,49 (1,56)                   | 2,48 (1,39)                   | 2,31 (1,44)           | 0,019    |
| Összkoleszterin (mmol/l)                 | 5,59 (1,14)                   | 5,79 (1,07)                   | 5,84 (1,16)                   | 5,74 (1,13)           | 0,287    |
| Szérum kreatinin (mmol/l)                | 73,45 (14,01)                 | 74,41 (15,28)                 | 81,50 (17,56)                 | 76,47 (16,04)         | 0,001    |
| Szérum húgysav (μmol/l)                  | 239,86 (367,50)               | 308,24 (37,70)                | 401,10 (65,82)                | 317,67 (81,90)        |          |

#### 4.3.2. A CT vizsgálat eredményei

Az összesített Agatston pontszám 102 esetben (36,3%) volt 0, és 39 esetben (13,9%) volt 300 felett. A medián összesített CAC pontszám 14,34 (IQR: 0-107,4) volt. A Jonckheere-Terpstra teszt az összesített CAC pontszámra megerősítette a trend jelenlétét a SUA csoportok között (J-T statisztika:  $13160 \pm 724$ ,  $p < 0,001$ ). A szérumsavszint szignifikáns pozitív korrelációt mutatott az összesített koronária kalcium pontszámmal ( $r=0,281$ ,  $p < 0,001$ ) (12. ábra)



12. ábra Az Agatston pontszám és a szérumsavszint szórásdiagramja. A CAC pontszám és a szérumsavszint közötti gyenge pozitív korreláció ábrázolása. CAC-koronária kalcium

A három SUA csoportban szignifikánsan eltért a 0, illetve a 300 feletti CAC pontszám előfordulási gyakorisága (11. táblázat). Ezen túlmenően a csoportok között trend is kimutatható volt (CA statisztika: 9,59;  $p=0,002$  és 8,597;  $p=0,003$ ; sorrendben).

11. táblázat Koronária kalcifikáció a húgysav tercilis szerinti csoportokban. Medián összesített koronária kalcium pontszámok (interkvartilis tartomány) és a 0, illetve 300 feletti pontszám %-os előfordulási gyakorisága a csoportokban. CAC-koronária kalcium, SUA- szérumsav, IQR-interkvartilis tartomány, n-elemszám (fő)

|                   | 1. SUA tercilis | 2. SUA tercilis | 3. SUA tercilis | Összes        | p     |
|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------|-------|
| CAC, medián (IQR) | 0,7 (49,05)     | 19,37 (159,33)  | 33,74 (156,58)  | 14,34 (107,4) | 0,001 |
| CAC > 0, n (%)    | 49 (52,7%)      | 60 (63,8%)      | 70 (74,5%)      | 179 (63,7%)   | 0,008 |
| CAC > 300, n (%)  | 5 (5,4%)        | 15 (16,0%)      | 19 (20,2%)      | 39 (13,9%)    | 0,01  |

### 4.3.3. Multivariáns analízis

A többváltozós analízis során a hagyományos rizikófaktorokra (nem, kor, BMI, hipertónia, hiperlipidémia, diabétesz mellitusz, dohányzás) és a kreatinin szintre korigáltuk a modellt, a SUA tercilisek szerepeltek kovariánsként.

Az 1-es modellben függő változónak a koronária kalcifikáció jelenlétét ( $CAC > 0$ ), míg a 2-es modellben a magas rizikójú kalcifikáció meglétét ( $CAC > 300$ ) vettük.

A multivariáns logisztikus regresszió eredményeként az 1-es modell alapján a húgysavszint nem mutatkozott független prediktornak a koronária kalcifikáció jelenlétének tekintetében. (12. táblázat)

A 2-es modell alapján a legalacsonyabb SUA tercilishez viszonyítva a harmadik tercilisbe tartozás független prediktora a súlyos, magas rizikójú ( $CAC > 300$ ) koronária kalcifikációnak (OR: 5,17;  $p=0,010$ ). Ebben a modellben a 3. SUA tercilis mellett a férfi nem (OR: 3,041,  $p=0,017$ ), az életkor (OR: 1,13,  $p<0,001$ ), a dohányzás (OR: 7,152,  $p=0,004$ ) és a hipertónia (3,336,  $p=0,022$ ) szintén független prediktornak bizonyultak. (12. táblázat)

12. táblázat – A multivariáns analízis eredménye két modellben. Korra, nemre és rizikófaktorokra korrigált esélyhányadosok a logisztikus regresszió alapján, 95%-os konfidencia tartománnyal SUA tercilisenként a 0 (1. modell), illetve 300 feletti (2. modell) CAC pontszám jelenlétére. 1-es modell R négyzet –Cox&Snell: 0,212, Nagelkerke: 0,29; 2-es modell R négyzet –Cox&Snell: 0,194, Nagelkerke: 0,35. BMI-testtömeg index, DM-diabétesz mellitusz, SUA- szérum húgysav, HT- hipertónia, HLP- hiperlipidémia, CAC-koronária kalcium, C.I.-konfidencia tartomány

|                 | 1. modell - CAC pontszám > 0 |        |          |       | 2. modell - CAC pontszám ≥ 300 |                  |          |       |
|-----------------|------------------------------|--------|----------|-------|--------------------------------|------------------|----------|-------|
|                 | OR                           | p      | 95% C.I. |       | OR                             | p                | 95% C.I. |       |
|                 |                              |        | Alsó     | Felső |                                |                  | Alsó     | Felső |
| Nem (férfi)     | 2,39                         | 0,01   | 1,22     | 4,71  | <b>3,04</b>                    | <b>0,02</b>      | 1,22     | 7,61  |
| BMI             | 1,00                         | 0,97   | 0,94     | 1,06  | 1,03                           | 0,54             | 0,95     | 1,11  |
| Kor             | 1,08                         | <0,001 | 1,08     | 1,11  | <b>1,13</b>                    | <b>&lt;0,001</b> | 1,07     | 1,20  |
| DM              | 1,40                         | 0,59   | 0,42     | 4,36  | 1,70                           | 0,31             | 0,61     | 4,78  |
| SUA referencia  |                              | 0,56   |          |       |                                | 0,04             |          |       |
| 2. SUA tercilis | 1,23                         | 0,56   | 0,62     | 2,42  | <b>3,21</b>                    | <b>0,06</b>      | 0,93     | 11,04 |
| 3. SUA tercilis | 1,51                         | 0,28   | 0,72     | 3,17  | <b>5,17</b>                    | <b>0,01</b>      | 1,48     | 18,03 |
| Kreatinin       | 1,01                         | 0,21   | 0,99     | 1,04  | 0,99                           | 0,27             | 0,96     | 1,01  |
| Dohányzás       | 1,08                         | 0,87   | 0,47     | 2,48  | <b>7,15</b>                    | <b>0,00</b>      | 1,86     | 27,57 |
| HT              | 1,85                         | 0,05   | 1,00     | 3,45  | <b>3,34</b>                    | <b>0,02</b>      | 1,19     | 9,36  |
| HLP             | 1,19                         | 0,55   | 0,67     | 2,12  | 1,62                           | 0,24             | 0,72     | 3,62  |

## 5. Megbeszélés

### 5.1. Budakalász Vizsgálat

A Budakalász Vizsgálat önkéntes alapon zajlott, ezért feltételeztük, hogy a résztvevők némileg jobban figyelnek egészségükre az átlagos lakosságnál. Ennek egyik mutatója volt az is, hogy a korábbi országos felmérésben a válaszadók fele gondolta azt, hogy sokat tehet egészségéért, a mi vizsgálatunkban azonban ez az arány jóval magasabb, a résztvevők háromnegyede gondolta azt. Az egészségi állapot szubjektív megítélése szintén jobb, megközelíti az európai átlagot (7). Ennek háttérében Budakalász város kedvező szocio-ökonómiai helyzete állhat. A lakosság nem homogén, jelen van ugyanis az „őslakos”, korábban falusi lakosság, de mivel Budapest agglomerációjában fekszik, ezért nagy számban lakják az urbánus, később beköltözött és a fővárosban dolgozó lakosok is.

Vizsgálatunk eredményeit a 2009-es, reprezentatív országos lakossági egészségfelméréshez hasonlítottuk (7).

A felmérésben szereplőkhöz képest a BV-ban a 60-70 éves korcsoport felülreprezentált, míg a 20-40 év közöttiek kevesebben voltak.

A résztvevők között a Framingham pontszám szerinti magas kardiovaszkuláris rizikójúak aránya magasabb, mint ahogy az átlagos életkorból adódó rizikót tekintetbe véve várható lenne (188). Ez az eredmény az egyes rizikófaktorok (kivéve dohányzás) nagyobb gyakoriságával magyarázható a populációs mintában.

Érdekes eredmény, hogy az aktív dohányzók száma jelentősen alacsonyabb, mint az országos átlag, vagy mint az Európában jellemző arány (45). Ebben a tekintetben a nemek között jelentős volt a különbség. A férfiak nagyobb arányban dohányoztak, főleg a 30-40 év közötti korosztály. Ennek háttérében valószínűleg a nők esetében a gyermekvállaláshoz kapcsolódó leszokás állhat. Figyelmet érdemel azonban a 40-50 év közötti korosztály, ahol a dohányzó nők aránya némileg meghaladja a férfiakét. Ebben a korosztályban ugyanis eleve emelkedik a menopauza miatt a rizikó, így ez a

csoport kiemelt prevenciós célpontnak tekintendő. Az idősebb korosztályban kevésbé jellemző a dohányzás, aminek háttérében az eltérő társadalmi helyzet, illetve a krónikus betegségek megjelenése, és az ezek miatti leszokás állhat.

Az országos átlaghoz képest a túlsúly és az elhízás nagyobb arányban fordult elő a vizsgált csoportban, különösen férfiak körében. A résztvevők többsége a túlsúlyos kategóriába tartozik.

A BV-ban a magasvérnyomás-betegség előfordulási gyakorisága ugyancsak magasabb volt. A kérdőíves vizsgálatunk alapján jól látszik, hogy a betegek nem megfelelően tájékozottak erről a betegségről. Egy részük nincs tisztában a hipertóniájával, nem tudja, hogy arra szed gyógyszert. Továbbá az általunk mért vérnyomásértékek a korábban hipertóniában nem szenvedők esetében minden harmadik személynél kórosnak mutatkoztak. Ennek oka lehet részben az ún. „fehérköpeny-szindróma”, másrészt a korábban fel nem ismert esetek. Akiknél már ismert volt a hipertónia, legtöbbjük gyógyszeres kezelés alatt állt, ám a vérnyomás értékek így is csak az esetek körülbelül felénél voltak normál tartományban. Kérdéses, hogy ennek oka a nem megfelelő dózis, a kombinációk felé való továbblépés hiánya, a nem megfelelő sűrűségű ellenőrzések, vagy a betegek részéről nem megfelelő adherencia.

Hiperlipidémia a résztvevők mintegy harmadánál szerepelt az anamnézisben, mely arány magasabb, mint a régióra jellemző korábbi adatok. Ennél még nagyobb arányban mértünk kóros LDL-értéket a laborvizsgálat során. Ezt az eredményt némileg magyarázhatja az is, hogy a mérés nem éhomi mintából történt. Nőkben alacsonyabb volt az LDL-szint, és magasabb a HDL-szint, mint férfiakban, ami megfelel a korábbi tanulmányokban leírtaknak (189, 190). A hiperlipidémia gyógyszeres kezelése kisebb mértékű, mint a hipertónia esetében tapasztaltak, a korábban diagnosztizált betegek fele részesült terápiában. A többi esetben valószínűleg életmódbeli változtatás volt a javasolt prevenciós stratégia, vagy pedig nem volt megfelelő a betegek együttműködése. A gyógyszeresen kezelt csoportban harmadannyi kóros LDL-értéket mértünk, mint a nem kezelt csoportban, ami a terápia hatásának eredménye.

Összességében az eredményeink alapján kiemelendő a rendszeres szűrés és kontroll fontossága, mivel egyrészt jelentős arányban találtunk új eseteket mind hipertónia, mind

hiperlipidémia tekintetében, másrészt pedig számos esetben a terápia ellenére nem voltak a céltartományban a mért értékek.

A vizsgált csoportban a diabétesz mellitusz előfordulása hasonló mértékű volt az országos felmérés adataihoz. A HbA1c% szint alapján a prediabétesz a nem diabéteszes személyek harmadánál fordul elő, és korábban fel nem ismert diabéteszre utaló értékeket is mértünk néhány esetben. A Findrisk pontszám a vizsgáltak csaknem harmadánál emelkedett volt, ezen csoport szoros követése, és bizonyos időközönként ismételt rizikóbecslése javasolt.

## **5.2. Karotisz intima-media megvastagodás a diabéteszre fokozott rizikójúakban és prediabéteszesekben**

Az általunk vizsgált tünetmentes egyének 51,7%-ánál találtunk emelkedett HbA1c% szintet, emelkedett FR pontszámot vagy mindkettőt. Mind a Findrisk pontszám, mind a HbA1c% szint szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a maximum és átlag CIMT értékekkel. A karotisz intima-media megvastagodás csaknem kétszer gyakoribb volt azoknál, akiknek 12-nél magasabb FR pontszámot vagy emelkedett HbA1c% értéket találtunk, mint a kontroll csoportban. Továbbá, azon résztvevők körében, akiknek a FR pontszám magasabb és a HbA1c% is emelkedett volt, ötször akkora eséllyel találtunk kóros mértékű karotisz intima-media megvastagodást.

A HbA1c szint mérés alapján a prediabétesz valamint az újonnan kiszűrt diabétesz gyakorisága az általunk vizsgált populációban összemérhető az Egyesült Államokban becsült prevalencia adatokkal (80).

A prediabétesz gyakoribb volt nőkben, melynek hátterében azonban az általunk vizsgált mintában a nők kissé magasabb átlagos életkora is állhat. Az emelkedett (12 vagy afeletti) Findrisk pontszám, illetve a prediabétesz előfordulása a vizsgáltunkban konzisztens Winkler és mtsai egy korábbi közép-európai felmérésének eredményeivel (191). Az átlagos FR érték szinte megegyezik a FINRISK-2002 vizsgálati populáció keresztmetszeti adataival (192).

A dohányzók aránya alacsonyabb volt a mi vizsgálatunkban, mint az a régióban várható lenne (193), azonban a hipertónia, az elhízás és a hiperlipidémia aránya a korábbi magyarországi populációs vizsgálatok eredményéhez hasonló mértékű volt (194, 195).



Az eredményeink alapján a diabétesz-rizikó státusz, az emelkedett HbA1c%-szint, a férfi nem és a magasvérnyomás szignifikánsan és egyéb faktoroktól függetlenül befolyásolják a kóros karotisz intima-media megvastagodást.

Az anamnézisben szereplő kezelt, vagy nem-kezelt hiperlipidémia tekintetében azonban nem találtunk a fentihez hasonló összefüggést. Ebben a témában a korábbi tanulmányok eredményei ellentmondóak. Néhány kutatás bemutatta, hogy van összefüggés bizonyos lipid partikulumokkal, míg mások nem találtak kapcsolatot (196, 197). Shen és mtsai (198) azt figyelték meg, hogy a „small dense” LDL (sdLDL) és a CIMT között összefüggés van egészséges kínai felnőttekben, míg az LDL vagy HDL esetében nem találtak összefüggést. Yang és mtsai (199) azt találták, hogy az LDL/HDL arány és az LDL-szint korrelál a karotisz intima-media vastagsággal, viszont a non-HDL koleszterinszint nem. Néhány tanulmány pedig pozitív asszociációt mutatott be a lipid szintek és a CIMT között. Gerber és mtsai (200) egy alacsony esetszámú vizsgálatban azt találták, hogy a sdLDL részecskének prediktív szerepe van a karotisz intima-media vastagság változásában. Lampera-Montealegre és mtsai (201) erős összefüggést írtak le a HDL-koleszterin, a sdLDL és a szubklinikus ateroszklerózis között, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek körében. Az ellentmondó eredmények hátterében a vizsgált populáció eltérő jellemzői (mi vizsgálatunkban: széles életkor tartomány; kaukázusi rassz; CV rizikófaktorok, mint hipertónia, elhízás magas prevalenciája), metodikai különbség (nem éhomi minta), illetve az a tény állhat, hogy bizonyos lipid partikulumokat nem vizsgáltunk.

A karotisz intima-media megvastagodás folyamatának nemi különbségeit korábban már leírták az irodalomban (202). Ezzel egybehangzóan, a mi eredményeink is azt mutatják, hogy a férfiak hajlamosabbak a karotisz léziók kialakulására.

Az ateroszklerózis és a prediabétesz egyre nagyobb számban érinti a középkorú vagy annál idősebb populációt, és minden bizonnyal átfedés van a kettő prevalenciája között. Valószínűsíthető, hogy az inzulinrezisztencia kialakulása és a hiperglikémia önmagában elősegíti az érlemezésedést, és így fokozza a szív-és érrendszeri betegségek kialakulásának kockázatát. Grundy és mtsai tanulmánya alapján a prediabéteszes állapot a kardiovaszkuláris rizikót 20%-kal növeli (203).

A prediabetest és ateroszklerózist összekapcsoló lehetséges patomechanizmus az ezen betegekben megfigyelhető hiperglikémián alapszik. A hiperglikémia előrehaladott glikációs végtermékek (advanced glycation end-products, AGE) keletkezéséhez vezet, amelyek a receptorukhoz való kötődésükkel gyulladáshoz, továbbá a lipoproteinek modifikációján keresztül endotél diszfunkciót eredményezhetnek (204).

Egy nemrég megjelent tanulmányban Di Pino és mtsai inverz kapcsolatot találtak az alacsony endogén szekretoros AGE-receptor (esRAGE) és a karotisz ateroszklerózis között, ami alapján az esRAGE potenciális védőfaktor lehet (205).

A hiperglikémia továbbá növeli az oxidatív stresszt a reaktív oxigéngyökök keletkezésének fokozásával és ugyanakkor a természetes antioxidáns védő folyamatok gátlásával. A hiperglikémia a protein kináz C rendszer aktiválásán keresztül stimulálja a TGF- $\beta$ -t, ami a kapilláris bazális membrán megvastagodásához vezethet, valamint az oszteopontint, ami fokozott expressziót mutat a diabéteszes betegek artériáinak falában, így szerepe lehet a vaszkuláris változásokban (206).

Vizsgálatunk eredményei kifejezetten aggasztóak, és felhívják a figyelmet a szűrés és a prevenció fontosságára. Alátámasztják továbbá a korai életmód változtató intervenció szükségességét, és a korán elkezdett gyógyszeres terápia létjogosultságát ebben a betegcsoportban, különös tekintettel arra, hogy az intima-media vastagodás egy részben reverzibilis folyamat. Ma már elérhetőek olyan terápiás készítmények, melyek nemcsak a prediabetesz-diabetesz konverziót lassítják, hanem a makrovaszkuláris szövődmények kialakulását is gátolják (207). A magas rizikójú egyének utánkövetése megerősítheti ezeket a javaslatokat.

A Findrisk kérdőív szenzitivitása nagyjából 70% (208). A HbA1c% szint mérésével való kombinálása hasznos, egyszerű és költséghatékony (209) módszer lehet a diabétesz és akár a prediabetesz felismerésében is, mivel az együttes mérés javítja a szenzitivitást (210).

Korábban leírták, hogy a HbA1c% a karotisz léziók prediktora lehet (211). Az előbb említett módszer, melyben a Findrisk kérdőív és a HbA1c% szint együttesen kerül értékelésre, alkalmas lehet a szubklinikus ateroszklerózisban szenvedők azonosítására is. Nagy erőssége ennek a módszernek, hogy jó eséllyel kerülnek kiszűrésre azon

betegek, akiknél nagy valószínűséggel már szubklinikus formában jelen vannak a makrovaszkuláris szövődmények, vagy hajlamosak a korai szövődményekre. Ezen betegek kardiovaszkuláris rizikófelmérése és a megfelelő prevencióban vagy intervencióban való részesítése kiemelt jelentőségű.

### **5.3. A szérum húgysavszint és a koronária kalcifikáció kapcsolata**

Saját vizsgálatunkban független kapcsolatot találtunk a szérum húgysavszint és a súlyos koronária kalcifikáció között, tünetmentes populációban. A húgysavszint és az összesített Agatston pontszám között összefüggést találtunk. A legalacsonyabb SUA tercilishez viszonyítva a harmadik tercilisbe tartozás független prediktornak mutatkozott a súlyos koronária kalcifikáció jelenlétére. Független kapcsolatot találtunk továbbá a nem, az életkor, a dohányzás és a hipertónia, mint rizikófaktorok esetén is.

Az általunk vizsgált mintában a szérum húgysavszint értékek eloszlása hasonló volt a más közép-európai vizsgálatokban találtakhoz (212). A tercilis csoportokban a húgysavszint növekedésével párhuzamosan a hipertónia előfordulása, a BMI, a triglicerid-szint, a kreatinin-szint és az Agatston pontszám is nőtt, míg a HDL-szint csökkent.

Ismert, hogy a húgysavszint az életkor előrehaladtával fokozatos növekedést mutat, és összefügg az elhízással (213, 214). A Framingham Heart Study egyik analízisében pozitív kapcsolatot találtak a szisztolés és diasztolés vérnyomás, valamint a magasabb húgysavszint között (215).

Vizsgálatunkban a szisztolés vérnyomás szignifikánsan különbözött a 3 SUA tercilis csoportban, míg a diasztolés vérnyomás esetén ilyen összefüggést nem láttunk.

A lipideket vizsgálva, azt találtuk, hogy a HDL-szint esetén van különbség a csoportok között, a magasabb SUA tercilis csoportban alacsonyabb volt a HDL-szint. Ezzel ellentétben, nem találtunk különbséget az LDL-szint, az összkoleszterin-szint, a triglicerid-szint, valamint az anamnézisben szereplő hiperlipidémia diagnózis tekintetében. Ennek magyarázata lehet, hogy az emelkedett húgysavszinttel összefüggő metabolikus változások a HDL-szintet jobban érintik. Ezen eredmények összhangban vannak más szerzők által korábbi tanulmányokban leírtakkal (216, 217).

A szérum kreatinin szint szignifikánsan eltért a csoportokban, magasabb volt a 3. tercilisben. Az emelkedett szérum kreatinin szint károsodott vesefunkciót jelezhet, mely esetben a húgysavszint is emelkedik. Eredményeink alapján a koronária kalcifikáció és a húgysavszint kapcsolata független a kreatinin szinttől.

Számos tanulmány írt le kapcsolatot a koronária kalcifikáció és a húgysavszint között (218, 219), azonban más tanulmányok nem erősítették meg ezeket az eredményeket (220, 221). Krishnan és mtsai azt találták, hogy a húgysavszint összefügg a 0 feletti Agatston pontszámmal fiatal, egészséges felnőttekben (218). Vizsgálatukban, ellentétben a miénkkel, az életkor nem mutatott kapcsolatot a húgysavszinttel, és nagyjából a résztvevők 40%-a az afro-amerikai rasszhoz tartozott. Ezzel szemben a mi vizsgálatunkban a résztvevők idősebbek és kaukázusiak.

Grossman és mtsai szintén a 0 feletti Agatston pontszám és a húgysav összefüggésére mutattak rá, egy túlnyomórészt férfiakból álló populáción. Eredményeik szerint a harmadik SUA tercilisben a vizsgáltak fiatalabbak voltak, és főleg férfiak, ami ellentétes a mi eredményeinkkel (222). Ennek oka lehet, hogy a mi vizsgálatunkban a nemek aránya kiegyensúlyozottabb volt, valamint, hogy a tercilisekre bontásnál figyelembe vettük a nemek közti különbözőségeket, és nemenként külön határértékeket alkalmaztunk. Fontos különbség továbbá, hogy az allopurinollal kezelteteket mi kizártuk az analízisből.

A fent említett tanulmányokkal ellentétben, nem csupán a koronária kalcifikáció jelenlétét, hanem a magas rizikójú csoportot, a 300 feletti Agatston pontszámmal rendelkezőket is külön vizsgáltuk, és azzal szoros, független kapcsolatot mutattunk ki. Ismeretes, hogy az emelkedett húgysavszint kapcsolatba hozható a koronária kalcifikáció progressziójával. Bjornstad és mtsai egy 6-éves utánkövetéses vizsgálatban megfigyelték, hogy a húgysav előrejelzi a kalcium pontszám emelkedését 1-es típusú diabéteszben szenvedő betegekben (223). Calvo és mtsai hasonló eredményre jutottak posztmenopauzában lévő nőket vizsgálva (224). Saját eredményeinkkel szemben, ezekben a tanulmányokban nem esik szó a súlyos, nagy rizikót jelentő koronária kalcifikáció és a húgysavszint kapcsolatáról.

Mindaddig nem tisztázott tehát, hogy a húgysavszintnek van-e direkt és független kóroki hatása a szubklinikus ateroszklerózisra, különös tekintettel a koronária

meszesedésre. Ahogy Sharaf és mtsai is kifejtik összefoglaló közleményükben, a húgysav lehet a rizikó markere vagy rizikófaktor, és lehetséges, hogy a húgysavszint csökkentése javítja a CV események kimenetelét (225). A leggyakoribb faktorok, melyek az összefüggés értékelését zavarhatják a hipertónia, a diszlipidémia és a diabétesz. Ezeken a betegségeken kívül, számos nehezebben körülírható faktor (alkoholfogyasztás, antihipertenzív terápia, diéta) jelenléte, és a vizsgált populációk diverzitása állhat az ellentétes eredmények hátterében. Feig és mtsai egy 2008-as összefoglaló közleményben arra mutatnak rá, hogy a húgysavszint nemcsak, hogy nem független a hipertóniától, hanem kifejezetten a vérnyomás emelésén keresztül fejtheti ki hatását (226). Reschke és mtsai pedig arra a következtetésre jutottak hipertóniás gyerekek prospektív megfigyeléses vizsgálata során, hogy a húgysav nem független kardiovaszkuláris rizikófaktor, hanem az obezitás markere (227). Li és mtsai találtak összefüggést a hiperurikémia és a szubklinikus ateroszklerózis között, ám ez csak férfiakban volt független (228). Később azonban, az „Asymptomatic Polyvascular Abnormalities Community (APAC)” vizsgálat során független kapcsolatot találtak a húgysavszint és a vulnerábilis karotisz plakkok jelenléte között (229). Az újabb vizsgálatok tehát inkább az önálló hatás meglétét valószínűsítik.

Az összefüggés hátterében a húgysav érfalra gyakorolt hatása állhat, több tanulmány egybehangzó álláspontja szerint. Ezek alapján egy közvetlen, szoros összefüggés áll fenn a húgysavszint és az erek bizonyos strukturális és funkcionális változásai között. A húgysavnak tehát szerepe lehet az ateroszklerózishoz vezető endotél diszfunkció kialakulásában (230), elsősorban az endoteliális nitrogén monoxid (NO) termelés csökkentése, valamint a simaizomsejt-proliferáció stimulálása révén. Az endoteliális xantin-oxidáz reaktív oxigén szabadgyökök keletkezése révén járul hozzá az érfalkárosodáshoz, a hipoxantin-xantin, illetve xantin-húgysav átalakulás során. Mindemellett a makrofágokban lévő xantin-oxidáz serkenti a habossejt-keletkezést a módosult-LDL vagy VLDL felvétel növelésével (231).

Ráadásul a húgysav metabolizmus-indukált gyulladást hozhat létre inflammaszóma aktiváláson keresztül, húgysavkristály részecskék vagy szuperoxid szabadgyökök keletkezésének fokozása által (232).

Ezen patofiziológiai változások magyarázhatják a megemelkedett húgysavszint és a fokozott koronáriameszesedés összefüggését.

A húgysavszint csökkentésére irányuló terápiás beavatkozások koronária kalcifikációra gyakorolt esetleges preventív vagy regresszív hatását a továbbiakban érdemes lehet vizsgálni.

#### **5.4. Limitációk**

A vizsgálatunk értékelésekor több limitáló tényezőt is figyelembe vettük. Mivel a részvétel önkéntes alapon történt, így előfordulhat, hogy az ismert hipertóniában szenvedők, illetve más major rizikófaktorral rendelkezők nagyobb valószínűséggel kerültek be a vizsgálatba. A prediabetesz diagnosztizálásakor csak a HbA1c%-szintet vettük figyelembe, és nem végeztünk OGTT-t. A CT-s alvizsgálatban a panasz-és tünetmentes, legalacsonyabb kardiovaszkuláris kockázatú csoportba tartozók aránya alacsony volt, mivel a CT vizsgálat alsó korhatára férfiakban 35, nőkben 40 év volt.

#### **5.5. A szubklinikus ateroszklerózis felderítésének szerepe a prevencióban**

A morbiditási viszonyok pontosabb megismerése, az egyes kardiovaszkuláris rizikófaktorok valós előfordulásának átfogó lakossági felmérése fontos előrelépést jelent, és segítséget nyújthat a hatékony a prevenciós stratégia kialakításában. Az önbevalláson alapuló, vagy kérdezőbiztos által felvett adatokhoz képest az orvosi anamnézis-felvétel és a célzott eszközös vizsgálatok értéke jóval nagyobb, az így nyert adatok megbízhatóbbak.

Az egyes populációkra kidolgozott rizikóbecslő pontrendszer, melyek a klasszikus rizikófaktorokon alapulnak, alkalmasak arra, hogy segítségével azonosíthassuk a magas vagy igen magas rizikójú egyéneket, akiknél a terápiával a legtöbbet nyerhetünk. Előnyük, hogy viszonylag egyszerűek, néhány paraméter alapján rövid idő alatt számszerű eredményt adnak, és középkorúakban, illetve idősebbekben, több major rizikófaktorral rendelkezők esetében igen jó becslést adnak. A százalékban kifejezett kockázatot az adott beteg is magasnak érzi, a megjelenített színskálán a piros vagy bordó tartományba esik, ami erősíti benne a betegség-tudatot. Ily módon a prevenciós

törekvések, a javasolt életmódbeli változtatások, sőt a gyógyszeres terápia szükségessége is a beteg számára elfogadhatóbb. Ha azonban az alacsony-közepes kockázati csoportokat tekintjük, a fiatalokat, vagy azokat, akiknek csak egy-egy major rizikófaktoruk van, a fent leírtakkal ellentétben a kapott rizikóértékek a beteg számára nem feltétlenül kellő súlyúak (sőt akár az orvos számára sem), így az együttműködése kétségesé válik. Erre igyekeztek megoldást találni, és a 10-éves rizikópontszám helyett élettartam-rizikót megadni, illetve az adott egyén relatív rizikóját vagy „kardiovaszkuláris életkorát”. Ezen módszerek a fiatalok körében elég hatékonyan működnek. A közepes rizikójú csoportot sokszor továbbra is bizonytalanság övezi. Emellett, a rizikópontszámok nem veszik figyelembe az adott rizikófaktor fennállásának időtartamát, pedig ismert, hogy a magas-vérnyomás, a hiperlipidémia, a dohányzás időtartama mind befolyásolja az ateroszklerózis kialakulását, és így a CV események kockázatát is. Számos epidemiológiai vizsgálat megmutatta, hogy az ateroszklerózis előfordulása az életkorral nő, és az évek során folyamatosan progrediál, ugyanakkor nagy egyéni különbségek vannak az ateroszklerózis kiindulásának idejében, illetve a progresszió ütemében is, melyet a rizikóbecslő pontrendszerek szintén nem tudnak figyelembe venni (233). Ezekben az esetekben a tünetmentes ateroszklerózis kimutatása képalkotó vizsgálatokkal hasznos lehet mind a rizikóbecslés pontosítására, mind a terápiából profitálók azonosításában, valamint az orvos-beteg kommunikáció és a beteg együttműködése szempontjából is.

Igen nagyszámú vizsgálat foglalkozott a szubklinikus ateroszklerózis felderítésének módszereivel, azok hasznosságával, alkalmazhatóságával, rizikóbecslésben betöltött szerepével. A jelenlegi irányelvek alapján a tünetmentes, közepes rizikójú egyének esetében a boka-kar index mérése, a karotisz plakkok vizsgálata és a koronária kalcifikáció mérése alkalmasak lehetnek a számított rizikó kategória módosítására, additív értékük van a hagyományos rizikópontszámokhoz képest, differenciáló képességük van, segítenek a terápiás döntésekben is (152). Ezen túlmenően, az adott beteg megértését és együttműködését nagymértékben növeli, ha konkrét, látható bizonyítékkal tudjuk alátámasztani az életmódbeli változtatások és/vagy gyógyszeres terápia szükségességét, nemcsak egy jövőbeli, elméleti kockázatot tudunk előrevetíteni, hanem a jelenlegi érrendszeri érintettségre is fel tudjuk hívni a figyelmet. Ezen vizsgálómódszerek hosszútávú költséghatékonyságának bizonyítása jelenleg is zajlik.

## 6. Következtetések

Vizsgálatunk eredményei alapján a kardiovaszkuláris rizikófaktorok jelenléte és a szubklinikus ateroszklerózis előfordulása panaszmentes populációban, a közép-magyarországi régióban jelentős mértékű. A szubklinikus ateroszklerózis CIMT méréssel, valamint szív CT-vel történt vizsgálata során sikerült összefüggést kimutatnunk a szérum húgysavszinttel, illetve a prediabéteszes állapottal a Budakalász Vizsgálatban résztvevő panaszmentes egyének körében. Eredményeink alapján az alábbi következtetések vonhatók le.

1. A kardiovaszkuláris rizikófaktorok előfordulása a vártnak megfelelően jelentős mértékű, (a dohányzást kivéve), a lakosság tájékozottsága azonban nem megfelelő.
2. A HbA1c%-szint és a Frindrisk pontszám alapján magasabb diabétesz-rizikójúakban a kóros mértékű karotisz intima-media megvastagodás nagyobb arányban fordult elő, mint az alacsony rizikójúakban, függetlenül az egyéb rizikófaktorok jelenlététől.
3. A koronária kalcifikáció jelenléte önmagában nem mutatott független összefüggést a szérum húgysavszinttel, a hagyományos rizikófaktorok közül csak a kor, a férfi nem és a hipertónia bizonyult független prediktornak.
4. A súlyos, magas kockázatú koronária kalcifikáció összefüggést mutatott a szérum húgysavszinttel és egyéb hagyományos rizikófaktorokkal (kor, férfi nem, hipertónia, dohányzás). A magas húgysavszint tehát független prediktornak bizonyult a súlyos koronária kalcifikáció tekintetében.



## 7. Összefoglalás

A kardiovaszkuláris betegségek vezetnek a halálra vezető statisztikákhoz. Ezen belül az atheroszklerózis kiemelt etiológiai jelentőségű, aminek korai stádiumban való felismerése fontos lépése lehet a prevenciónak. A karotisz intima-média vastagság és a koronária kalcifikáció mérése érzékeny, nem-invazív módszerek a tünetmentes atheroszklerózis felderítésére. A 2-es típusú diabétesz mellitusban szenvedők kardiovaszkuláris kockázata igen magas, és a diagnózis felállításának időpontjában a betegek egy részénél már kimutathatóak az érszövődmények. A magas húgysavszint és a kardiovaszkuláris betegségek közötti független kapcsolat nem egyértelmű. Célunk a CIMT vizsgálata volt fokozott diabétesz rizikójúakban, valamint a koronária kalcifikáció húgysavszinttel való összefüggésének vizsgálata. Egy közép-magyarországi kardiovaszkuláris szűrőprogram keretén belül 2011-2013 között 2420 fő kérdőíves, fizikális, eszközös és laborvizsgálatát végeztük el. A diabétesz rizikót a Findrisk pontszám, valamint a HbA1c% mérése alapján becsültük. A pozitív CV anamnézisűeket kizártuk, így az analízisben 1475 fő szerepelt. A  $\geq 12$  Findrisk pontszámot, illetve az 5,7% feletti HbA1c% szintet emelkedettnek tekintettük. A CIMT vastagságot 0,9 mm felett tekintettük kórosnak. Négy rizikócsoportot vizsgáltunk: „*kontroll*” (normál HbA1c, FR<12), „*HbA1c*” (HbA1c: 5,7-6,4%, FR<12), „*Findrisk*” (normál HbA1c, FR $\geq 12$ ) és „*kombinált*” (HbA1c: 5,7-6,4%, FR $\geq 12$ ). A kóros CIMT előfordulása az előbbieket sorrendjében 9,4%, 19,7%, 27,4% és 36,4% volt ( $p < 0,001$ ). A többváltozós elemzés azt mutatta, hogy a kontrollhoz viszonyítva és rizikófaktorokra korrigálva, a kóros CIMT jelenlétére az OR-ek sorrendben 2,2 ( $p < 0,001$ ); 3,4 ( $p < 0,001$ ) és 5,1 ( $p < 0,001$ ). A koronária kalcifikáció mértékét az Agatston pontszámmal (CAC) írtuk le 281 fő esetében. A CAC pontszám 36,3%-ban ( $n=102$ ) 0 volt, míg 13,9%-ban ( $n=39$ ) 300 feletti. A húgysavszint pozitív korrelációt mutatott a CAC pontszámmal (0,175;  $p < 0,01$ ). A húgysav egyéb faktoroktól független összefüggést mutatott a 300 feletti CAC pontszámmal (OR: 5,17;  $p=0,01$ ). A karotisz intima-media vastagság és a diabétesz rizikó, valamint a súlyos koronária kalcifikáció és a húgysavszint között tehát egyéb faktoroktól független összefüggést találtunk.

## 8. Summary

Cardiovascular diseases are the leading cause of death. Among them, those of atherosclerotic origin are of great relevance. Detecting early stage atherosclerosis is an important step towards cardiovascular disease prevention. Carotid intima-media thickness and coronary artery calcium (CAC) score measurements are sensitive and non-invasive tools for detecting coronary atherosclerosis. Patients with type 2 diabetes mellitus are at high risk for cardiovascular disease. At the time when diagnosed, part of them already have vascular complications. The association between higher serum uric acid (SUA) levels and cardiovascular diseases is not consistent. The aim of our study was to assess the carotid intima-media thickness in those with increased risk for diabetes and the association of CAC and SUA in an asymptomatic population. Health questionnaire, medical examination and laboratory test were performed in 2420 participants of a central Hungarian cardiovascular screening program between 2011 and 2013. The risk of diabetes was estimated by the Findrisk scoring system (FR) and HbA1c% level. 1475 participants without cardiovascular medical history were included in the analysis. A  $FR \geq 12$  and a HbA1c% above 5.7% were considered as increased risk. CIMT above 0.9 mm was regarded as pathological. Four groups were compared: “control” (normal HbA1c,  $FR < 12$ ), “HbA1c” (HbA1c: 5.7-6.4%,  $FR < 12$ ), “Findrisk” (normal HbA1c,  $FR \geq 12$ ) and “combined” (HbA1c: 5.7-6.4%,  $FR \geq 12$ ). Frequency of pathological maximal CIMT was 9.4%, 19.7%, 27.4% and 36.4% in the groups, respectively ( $p < 0.001$ ). Logistic regression analysis revealed that compared to control subjects, sex and risk factor-adjusted Odds Ratios for the presence of pathological maximal CIMT were 2.2 ( $p < 0.001$ ), 3.4 ( $p < 0.001$ ) and 5.1 ( $p < 0.001$ ) for the groups, respectively. Coronary calcification was described using Agatston score in 281 patients. 36.3% ( $n=102$ ) of the participants had CAC score of 0 and 13.9% ( $n=39$ ) had a CAC score of  $>300$ . SUA showed positive correlation with CAC score (0.175,  $p < 0.01$ ). SUA was independently associated with  $CAC > 300$  (OR: 5.17,  $p=0.01$ ) after the effects of conventional risk factors were eliminated. We have found an association of carotid intima-media thickness and diabetes risk and also severe coronary calcification and serum uric acid level that is independent of other risk factors.

## 9. Irodalomjegyzék

1. McDermott MM. (2007) The International Pandemic of Chronic Cardiovascular Disease. *JAMA*, 297: 1253-1255.
2. Központi Statisztikai Hivatal (2018) Statinfo. <http://statinfo.ksh.hu/Statinfo/haViewer.jsp> accessed 2019/12/10.
3. Becker D, Merkely B. (2016) [Current therapy of the acute coronary syndrome - 2016]. *Orv Hetil*, 157: 1500-1506.
4. Gruntzig A, Hopff H. (1974) [Percutaneous recanalization after chronic arterial occlusion with a new dilator-catheter (modification of the Dotter technique) (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr*, 99: 2502-2510, 2511.
5. Janosi A, Ofner P, Al-Maktari F, Hajko E, Hati K, Jarai Z, Jozan-Jilling M, Kiss RG, Loczi G, Lupkovics G, Ruzsa Z, Schmidt E, Veress G, Zsifkov T, Merkely B. (2017) [Patient care of patients with myocardial infarction in Hungary. Analysis of National Myocardial Infarction Registry data collecting in 2015]. *Orv Hetil*, 158: 90-93.
6. Hagen TP, Hakkinen U, Belicza E, Fattore G, Goude F. (2015) Acute Myocardial Infarction, Use of Percutaneous Coronary Intervention, and Mortality: A Comparative Effectiveness Analysis Covering Seven European Countries. *Health Econ*, 24 Suppl 2: 88-101.
7. Boros Julianna, Györke Judit, Pásztorné Stokker Erzsébet, Szabó Zsuzsanna Krisztina *Európai Lakossági Egészségfelmérés 2014. Statisztikai Tükör. Központi Statisztikai Hivatal, Budapest, 2015, ISBN 978-963-235-508-5*
8. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, de Ferranti SD, Floyd J, Fornage M, Gillespie C, Isasi CR, Jiménez MC, Jordan LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman JH, Lisabeth L, Liu S, Longenecker CT, Mackey RH, Matsushita K, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Palaniappan L, Pandey DK, Thiagarajan RR, Reeves MJ, Ritchey M, Rodriguez CJ, Roth GA, Rosamond WD, Sasson C, Towfighi A, Tsao CW, Turner MB, Virani SS, Voeks JH, Willey JZ, Wilkins JT, Wu JH, Alger HM, Wong SS,

- Muntner P. (2017) Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 135: e146-e603.
9. Santos JV, Souza J, Valente J, Alonso V, Ramalho A, Viana J, Ricciardi W, Freitas A. (2019) The state of health in the European Union (EU-28) in 2017: an analysis of the burden of diseases and injuries. *European Journal of Public Health*.
  10. Kekes E BI, Daiki T, Dankovics G, Kiss I. (2017) Kardiometabolikus tényezők Magyarország Átfogó Szűrőprogramjában. *Metabolizmus*, 15: 231-X.
  11. Farkas K, Jarai Z, Kolossvary E, Ludanyi A, Clement DL, Kiss I. (2012) High prevalence of peripheral arterial disease in hypertensive patients: the Evaluation of Ankle-Brachial Index in Hungarian Hypertensives screening program. *J Hypertens*, 30: 1526-1532.
  12. Jermendy G, Kiss Z, Rokszin G, Abonyi-Toth Z, Wittmann I, Kempler P. (2019) Decreasing incidence of pharmacologically treated Type 2 diabetes in Hungary from 2001 to 2016: A nationwide cohort study. *Diabetes Res Clin Pract*, 155: 107788.
  13. Janosi A, Ofner P. (2014) [National Myocardial Infarction Registry of Hungary]. *Orv Hetil*, 155: 740-744.
  14. Soltero-Pérez I. (2002) Toward a new definition of atherosclerosis including hypertension: a proposal. *Journal of Human Hypertension*, 16: S23-S25.
  15. Schaftenaar F, Frodermann V, Kuiper J, Lutgens E. (2016) Atherosclerosis: the interplay between lipids and immune cells. *Curr Opin Lipidol*, 27: 209-215.
  16. Buja LM. (2014) Nikolai N. Anitschkow and the lipid hypothesis of atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol*, 23: 183-184.
  17. Kimmerling HW. (1962) Concepts, theory and treatment of atherosclerosis. *J Am Geriatr Soc*, 10: 865-876.
  18. Stehbens WE. (1999) Anitschkow and the cholesterol over-fed rabbit. *Cardiovasc Pathol*, 8: 177-178.
  19. Posner BM, Cobb JL, Belanger AJ, Cupples LA, D'Agostino RB, Stokes J, 3rd. (1991) Dietary lipid predictors of coronary heart disease in men. The Framingham Study. *Arch Intern Med*, 151: 1181-1187.

20. Van Berkel TJ, Van Eck M, Herijgers N, Fluiter K, Nion S. (2000) Scavenger receptor classes A and B. Their roles in atherogenesis and the metabolism of modified LDL and HDL. *Ann N Y Acad Sci*, 902: 113-126; discussion 126-117.
21. Stehbens WE. (1992) The role of thrombosis and variants of the thrombogenic theory in the etiology and pathogenesis of atherosclerosis. *Prog Cardiovasc Dis*, 34: 325-346.
22. Barnes MJ. (1985) Collagens in Atherosclerosis. *Collagen and Related Research*, 5: 65-97.
23. Ross R, Glomset J, Harker L. (1977) Response to injury and atherogenesis. *The American journal of pathology*, 86: 675-684.
24. Walton KW. (1975) Pathogenetic mechanisms in atherosclerosis. *Am J Cardiol*, 35: 542-558.
25. Hansson GK. (2001) Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 21: 1876-1890.
26. Lusis AJ. (2000) Atherosclerosis. *Nature*, 407: 233-241.
27. Gresham GA, Howard AN. (1961) The histogenesis of the atherosclerotic "fatty streak". *J Atheroscler Res*, 1: 413-416.
28. Ross R, Glomset JA. (1973) Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science*, 180: 1332-1339.
29. Wikipedia. (2019) Wikipedia - Atherosclerosis <https://en.wikipedia.org/wiki/Atherosclerosis>. 2019: Atherosclerosis.
30. Godo S, Shimokawa H. (2017) Endothelial Functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 37: e108-e114.
31. Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F. (2018) Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul Pharmacol*, 100: 1-19.
32. Li Q, Youn JY, Cai H. (2015) Mechanisms and consequences of endothelial nitric oxide synthase dysfunction in hypertension. *J Hypertens*, 33: 1128-1136.
33. Pearson JD. (1994) Endothelial cell function and thrombosis. *Baillieres Clin Haematol*, 7: 441-452.

34. Schroeder AP, Falk E. (1995) Vulnerable and dangerous coronary plaques. *Atherosclerosis*, 118: S141-S149.
35. Badimon L, Vilahur G. (2014) Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J Intern Med*, 276: 618-632.
36. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber DK, Malcom GT, Smialek J, Virmani R. (2001) Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation*, 103: 934-940.
37. Hafiane A. (2019) Vulnerable Plaque, Characteristics, Detection, and Potential Therapies. *J Cardiovasc Dev Dis*, 6.
38. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J, 3rd. (1961) Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med*, 55: 33-50.
39. O'Donnell CJ, Elosua R. (2008) [Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study]. *Rev Esp Cardiol*, 61: 299-310.
40. Lakatta EG. (2002) Age-associated cardiovascular changes in health: impact on cardiovascular disease in older persons. *Heart Fail Rev*, 7: 29-49.
41. Shufelt CL, Pacheco C, Tweet MS, Miller VM. (2018) Sex-Specific Physiology and Cardiovascular Disease. *Adv Exp Med Biol*, 1065: 433-454.
42. Masana L, Zamora A, Plana N, Comas-Cufí M, Garcia-Gil M, Martí-Lluch R, Ponjoan A, Alves-Cabrato L, Elosua R, Marrugat J, Décano IR, Ramos R. (2019) Incidence of Cardiovascular Disease in Patients with Familial Hypercholesterolemia Phenotype: Analysis of 5 Years Follow-Up of Real-World Data from More than 1.5 Million Patients. *J Clin Med*, 8.
43. Abraham G, Havulinna AS, Bhalala OG, Byars SG, De Livera AM, Yetukuri L, Tikkanen E, Perola M, Schunkert H, Sijbrands EJ, Palotie A, Samani NJ, Salomaa V, Ripatti S, Inouye M. (2016) Genomic prediction of coronary heart disease. *Eur Heart J*, 37: 3267-3278.
44. Cooke Bailey JN, Igo RP, Jr. (2016) Genetic Risk Scores. *Curr Protoc Hum Genet*, 91: 1 29 21-21 29 29.
45. Andler R, Guignard R, Spilka S, Le Nezet O, Pasquereau A, Richard JB, Nguyen-Thanh V. (2018) [Smoking and vaping in France]. *Rev Mal Respir*, 35: 673-685.

46. Creamer MR, Wang TW, Babb S, Cullen KA, Day H, Willis G, Jamal A, Neff L. (2019) Tobacco Product Use and Cessation Indicators Among Adults - United States, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 68: 1013-1019.
47. Gentzke AS, Creamer M, Cullen KA, Ambrose BK, Willis G, Jamal A, King BA. (2019) Vital Signs: Tobacco Product Use Among Middle and High School Students - United States, 2011-2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 68: 157-164.
48. Doyle JT. (1969) Cigarette smoking: the associated cardiovascular risk. *Minn Med*, 52: 1311-1313.
49. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, Deanfield JE. (1993) Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation*, 88: 2149-2155.
50. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. (2016) Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 387: 957-967.
51. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I, Group ESD. (2018) 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*, 39: 3021-3104.
52. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, Bahonar A, Chifamba J, Dagenais G, Diaz R, Kazmi K, Lanus F, Wei L, Lopez-Jaramillo P, Fanghong L, Ismail NH, Puoane T, Rosengren A, Szuba A, Temizhan A, Wielgosz A, Yusuf R, Yusufali A, McKee M, Liu L, Mony P, Yusuf S. (2013) Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*, 310: 959-968.

53. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. (2005) Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*, 365: 217-223.
54. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. (2002) 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: 1903-1913.
55. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. (2014) Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens*, 32: 2285-2295.
56. Hodgson TA, Cai L. (2001) Medical care expenditures for hypertension, its complications, and its comorbidities. *Med Care*, 39: 599-615.
57. Tabas I, Williams KJ, Boren J. (2007) Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation*, 116: 1832-1844.
58. Boren J, Williams KJ. (2016) The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. *Curr Opin Lipidol*, 27: 473-483.
59. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, Hegele RA, Krauss RM, Raal FJ, Schunkert H, Watts GF, Boren J, Fazio S, Horton JD, Masana L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, van de Sluis B, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Landmesser U, Laufs U, Wiklund O, Stock JK, Chapman MJ, Catapano AL. (2017) Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*, 38: 2459-2472.
60. Ference BA, Graham I, Tokgozoglu L, Catapano AL. (2018) Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol*, 72: 1141-1156.
61. Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, Thompson A, Butterworth AS, Sarwar N, Wormser D, Saleheen D, Ballantyne CM, Psaty BM, Sundstrom J, Ridker PM, Nagel D, Gillum RF, Ford I, Ducimetiere P, Kiechl S,



- Koenig W, Dullaart RP, Assmann G, D'Agostino RB, Sr., Dagenais GR, Cooper JA, Kromhout D, Onat A, Tipping RW, Gomez-de-la-Camara A, Rosengren A, Sutherland SE, Gallacher J, Fowkes FG, Casiglia E, Hofman A, Salomaa V, Barrett-Connor E, Clarke R, Brunner E, Jukema JW, Simons LA, Sandhu M, Wareham NJ, Khaw KT, Kauhanen J, Salonen JT, Howard WJ, Nordestgaard BG, Wood AM, Thompson SG, Boekholdt SM, Sattar N, Packard C, Gudnason V, Danesh J. (2012) Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA*, 307: 2499-2506.
62. Corral P, Ruiz AJ. (2017) [PCSK-9 inhibitors, effects on LDL-C and future implications: What you should know]. *Hipertens Riesgo Vasc*, 34: 176-183.
63. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen M-R, Tokgozoglul L, Wiklund O, Group ESD. (2019) 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*.
64. de Waard F. (1978) Body Mass Index. *J Chronic Dis*, 31: 129.
65. (1998) Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. *Am J Clin Nutr*, 68: 899-917.
66. Jokinen E. (2015) Obesity and cardiovascular disease. *Minerva Pediatr*, 67: 25-32.
67. Keith SW, Redden DT, Katzmarzyk PT, Boggiano MM, Hanlon EC, Benca RM, Ruden D, Pietrobelli A, Barger JL, Fontaine KR, Wang C, Aronne LJ, Wright SM, Baskin M, Dhurandhar NV, Lijoi MC, Grilo CM, DeLuca M, Westfall AO, Allison DB. (2006) Putative contributors to the secular increase in obesity: exploring the roads less traveled. *Int J Obes (Lond)*, 30: 1585-1594.
68. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, Marczak L, Mokdad AH, Moradi-Lakeh M, Naghavi M, Salama JS, Vos T, Abate KH,

- Abbafati C, Ahmed MB, Al-Aly Z, Alkerwi A, Al-Raddadi R, Amare AT, Amberbir A, Amegah AK, Amini E, Amrock SM, Anjana RM, Arnlov J, Asayesh H, Banerjee A, Barac A, Baye E, Bennett DA, Beyene AS, Biadgilign S, Biryukov S, Bjertness E, Boneya DJ, Campos-Nonato I, Carrero JJ, Cecilio P, Cercy K, Ciobanu LG, Cornaby L, Damtew SA, Dandona L, Dandona R, Dharmaratne SD, Duncan BB, Eshrati B, Esteghamati A, Feigin VL, Fernandes JC, Furst T, Gebrehiwot TT, Gold A, Gona PN, Goto A, Habtewold TD, Hadush KT, Hafezi-Nejad N, Hay SI, Horino M, Islami F, Kamal R, Kasaeian A, Katikireddi SV, Kengne AP, Kesavachandran CN, Khader YS, Khang YH, Khubchandani J, Kim D, Kim YJ, Kinfu Y, Kosen S, Ku T, Defo BK, Kumar GA, Larson HJ, Leinsalu M, Liang X, Lim SS, Liu P, Lopez AD, Lozano R, Majeed A, Malekzadeh R, Malta DC, Mazidi M, McAlinden C, McGarvey ST, Mengistu DT, Mensah GA, Mensink GBM, Mezgebe HB, Mirrakhimov EM, Mueller UO, Noubiap JJ, Obermeyer CM, Ogbo FA, Owolabi MO, Patton GC, Pourmalek F, Qorbani M, Rafay A, Rai RK, Ranabhat CL, Reinig N, Safiri S, Salomon JA, Sanabria JR, Santos IS, Sartorius B, Sawhney M, Schmidhuber J, Schutte AE, Schmidt MI, Sepanlou SG, Shamsizadeh M, Sheikhbahaei S, Shin MJ, Shiri R, Shiue I, Roba HS, Silva DAS, Silverberg JI, Singh JA, Stranges S, Swaminathan S, Tabares-Seisdedos R, Tadese F, Tedla BA, Tegegne BS, Terkawi AS, Thakur JS, Tonelli M, Topor-Madry R, Tyrovolas S, Ukwaja KN, Uthman OA, Vaezghasemi M, Vasankari T, Vlassov VV, Vollset SE, Weiderpass E, Werdecker A, Wesana J, Westerman R, Yano Y, Yonemoto N, Yonga G, Zaidi Z, Zenebe ZM, Zipkin B, Murray CJL. (2017) Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*, 377: 13-27.
69. Nurdiantami Y, Watanabe K, Tanaka E, Pradono J, Anme T. (2018) Association of general and central obesity with hypertension. *Clin Nutr*, 37: 1259-1263.
70. Stefan N, Haring HU, Schulze MB. (2018) Metabolically healthy obesity: the low-hanging fruit in obesity treatment? *Lancet Diabetes Endocrinol*, 6: 249-258.
71. Eckel RH, Krauss RM. (1998) American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease. AHA Nutrition Committee. *Circulation*, 97: 2099-2100.

72. Chandrasekhar T, Suchitra MM, Pallavi M, PV LNSR, Sachan A. (2017) Risk Factors for Cardiovascular Disease in Obese Children. *Indian Pediatr*, 54: 752-755.
73. Alexander JK. (2001) Obesity and coronary heart disease. *Am J Med Sci*, 321: 215-224.
74. Sahraoui A, Dewachter C, de Medina G, Naeije R, Aouichat Bouguerra S, Dewachter L. (2016) Myocardial Structural and Biological Anomalies Induced by High Fat Diet in *Psammomys obesus* Gerbils. *PLoS One*, 11: e0148117.
75. Tchernof A, Despres JP. (2013) Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev*, 93: 359-404.
76. Wosu AC, Velez JC, Barbosa C, Andrade A, Frye M, Chen X, Gelaye B, Williams MA. (2014) The Relationship between High Risk for Obstructive Sleep Apnea and General and Central Obesity: Findings from a Sample of Chilean College Students. *ISRN Obes*, 2014: 871681.
77. Landecho MF, Tuero C, Valenti V, Bilbao I, de la Higuera M, Fruhbeck G. (2019) Relevance of Leptin and Other Adipokines in Obesity-Associated Cardiovascular Risk. *Nutrients*, 11.
78. Bray GA, Fruhbeck G, Ryan DH, Wilding JP. (2016) Management of obesity. *Lancet*, 387: 1947-1956.
79. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. (2010) Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*, 87: 4-14.
80. Menke A, Casagrande S, Geiss L, Cowie CC. (2015) Prevalence of and trends in diabetes among adults in the united states, 1988-2012. *JAMA*, 314: 1021-1029.
81. Fonseca VA. (2000) Risk factors for coronary heart disease in diabetes. *Ann Intern Med*, 133: 154-156.
82. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L. (2001) Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 24: 683-689.
83. Winkley K, Thomas SM, Sivaprasad S, Chamley M, Stahl D, Ismail K, Amiel SA. (2013) The clinical characteristics at diagnosis of type 2 diabetes in a multi-

- ethnic population: the South London Diabetes cohort (SOUL-D). *Diabetologia*, 56: 1272-1281.
84. Lindstrom J, Tuomilehto J. (2003) The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care*, 26: 725-731.
  85. Bergmann A, Li J, Wang L, Schulze J, Bornstein SR, Schwarz PE. (2007) A simplified Finnish diabetes risk score to predict type 2 diabetes risk and disease evolution in a German population. *Horm Metab Res*, 39: 677-682.
  86. Hellgren MI, Petzold M, Bjorkelund C, Wedel H, Jansson PA, Lindblad U. (2012) Feasibility of the FINDRISC questionnaire to identify individuals with impaired glucose tolerance in Swedish primary care. A cross-sectional population-based study. *Diabet Med*, 29: 1501-1505.
  87. Makrilakis K, Liatis S, Grammatikou S, Perrea D, Stathi C, Tsiligros P, Katsilambros N. (2011) Validation of the Finnish diabetes risk score (FINDRISC) questionnaire for screening for undiagnosed type 2 diabetes, dysglycaemia and the metabolic syndrome in Greece. *Diabetes Metab*, 37: 144-151.
  88. Soriguer F, Valdes S, Tapia MJ, Esteva I, Ruiz de Adana MS, Almaraz MC, Morcillo S, Garcia Fuentes E, Rodriguez F, Rojo-Martinez G. (2012) [Validation of the FINDRISC (FINnish Diabetes RiSk SCore) for prediction of the risk of type 2 diabetes in a population of southern Spain. Pizarra Study]. *Med Clin (Barc)*, 138: 371-376.
  89. Salinero-Fort MA, Burgos-Lunar C, Lahoz C, Mostaza JM, Abanades-Herranz JC, Laguna-Cuesta F, Estirado-de Cabo E, Garcia-Iglesias F, Gonzalez-Alegre T, Fernandez-Puntero B, Montesano-Sanchez L, Vicent-Lopez D, Cornejo-Del Rio V, Fernandez-Garcia PJ, Sanchez-Arroyo V, Sabin-Rodriguez C, Lopez-Lopez S, Patron-Barandio P, Gomez-Campelo P. (2016) Performance of the Finnish Diabetes Risk Score and a Simplified Finnish Diabetes Risk Score in a Community-Based, Cross-Sectional Programme for Screening of Undiagnosed Type 2 Diabetes Mellitus and Dysglycaemia in Madrid, Spain: The SPREDIA-2 Study. *PLoS One*, 11: e0158489.
  90. Silventoinen K, Pankow J, Lindström J, Jousilahti P, Hu G, Tuomilehto J. (2005) The validity of the Finnish Diabetes Risk Score for the prediction of the

- incidence of coronary heart disease and stroke, and total mortality. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, 12: 451-458.
91. Fizelova M, Jauhiainen R, Stančáková A, Kuusisto J, Laakso M. (2016) Finnish Diabetes Risk Score Is Associated with Impaired Insulin Secretion and Insulin Sensitivity, Drug-Treated Hypertension and Cardiovascular Disease: A Follow-Up Study of the METSIM Cohort. *PLOS ONE*, 11: e0166584.
  92. Raiko JR, Magnussen CG, Kivimaki M, Taittonen L, Laitinen T, Kahonen M, Hutri-Kahonen N, Jula A, Loo BM, Thomson RJ, Lehtimaki T, Viikari JS, Raitakari OT, Juonala M. (2010) Cardiovascular risk scores in the prediction of subclinical atherosclerosis in young adults: evidence from the cardiovascular risk in a young Finns study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 17: 549-555.
  93. Shin JY, Lee HR, Lee DC. (2011) Increased arterial stiffness in healthy subjects with high-normal glucose levels and in subjects with pre-diabetes. *Cardiovasc Diabetol*, 10: 30.
  94. Sprague RS, Ellsworth ML. (2010) Vascular disease in pre-diabetes: new insights derived from systems biology. *Mo Med*, 107: 265-269.
  95. Di Pino A, Scicali R, Calanna S, Urbano F, Mantegna C, Rabuazzo AM, Purrello F, Piro S. (2014) Cardiovascular risk profile in subjects with prediabetes and new-onset type 2 diabetes identified by HbA(1c) according to American Diabetes Association criteria. *Diabetes Care*, 37: 1447-1453.
  96. Scicali R, Giral P, Gallo A, Di Pino A, Rabuazzo AM, Purrello F, Cluzel P, Redheuil A, Bruckert E, Rosenbaum D. (2016) HbA1c increase is associated with higher coronary and peripheral atherosclerotic burden in non diabetic patients. *Atherosclerosis*, 255: 102-108.
  97. Everson-Rose SA, Lewis TT. (2005) Psychosocial factors and cardiovascular diseases. *Annu Rev Public Health*, 26: 469-500.
  98. Okereke OI, Manson JE. (2017) Psychosocial Factors and Cardiovascular Disease Risk: An Opportunity in Women's Health. *Circ Res*, 120: 1855-1856.
  99. Steptoe A, Feldman PJ, Kunz S, Owen N, Willemsen G, Marmot M. (2002) Stress responsivity and socioeconomic status: a mechanism for increased cardiovascular disease risk? *Eur Heart J*, 23: 1757-1763.

100. Stringhini S, Sabia S, Shipley M, Brunner E, Nabi H, Kivimaki M, Singh-Manoux A. (2010) Association of socioeconomic position with health behaviors and mortality. *Jama*, 303: 1159-1166.
101. Barth J, Schneider S, von Kanel R. (2010) Lack of social support in the etiology and the prognosis of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med*, 72: 229-238.
102. Kivimaki M, Nyberg ST, Batty GD, Fransson EI, Heikkila K, Alfredsson L, Bjorner JB, Borritz M, Burr H, Casini A, Clays E, De Bacquer D, Dragano N, Ferrie JE, Geuskens GA, Goldberg M, Hamer M, Hooftman WE, Houtman IL, Joensuu M, Jokela M, Kittel F, Knutsson A, Koskenvuo M, Koskinen A, Kouvonen A, Kumari M, Madsen IE, Marmot MG, Nielsen ML, Nordin M, Oksanen T, Pentti J, Rugulies R, Salo P, Siegrist J, Singh-Manoux A, Suominen SB, Vaananen A, Vahtera J, Virtanen M, Westerholm PJ, Westerlund H, Zins M, Steptoe A, Theorell T. (2012) Job strain as a risk factor for coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet*, 380: 1491-1497.
103. Wong CW, Kwok CS, Narain A, Gulati M, Mihalidou AS, Wu P, Alasnag M, Myint PK, Mamas MA. (2018) Marital status and risk of cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Heart*, 104: 1937-1948.
104. Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, Jaarsma T. (2014) Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur Heart J*, 35: 1365-1372.
105. Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, Denollet J. (2010) Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 56: 38-46.
106. Chida Y, Steptoe A. (2009) The association of anger and hostility with future coronary heart disease: a meta-analytic review of prospective evidence. *J Am Coll Cardiol*, 53: 936-946.
107. Grande G, Romppel M, Barth J. (2012) Association between type D personality and prognosis in patients with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Behav Med*, 43: 299-310.
108. Chandola T, Britton A, Brunner E, Hemingway H, Malik M, Kumari M, Badrick E, Kivimaki M, Marmot M. (2008) Work stress and coronary heart disease: what are the mechanisms? *Eur Heart J*, 29: 640-648.

109. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney M-T, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Løchen M-L, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S, Group ESD. (2016) 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*, 37: 2315-2381.
110. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. (1999) The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure*, 7: 169-177.
111. Koenig W. (2013) High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy. *Int J Cardiol*, 168: 5126-5134.
112. Li Y, Zhong X, Cheng G, Zhao C, Zhang L, Hong Y, Wan Q, He R, Wang Z. (2017) Hs-CRP and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: A meta-analysis. *Atherosclerosis*, 259: 75-82.
113. Wilson PW, Pencina M, Jacques P, Selhub J, D'Agostino R, Sr., O'Donnell CJ. (2008) C-reactive protein and reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 1: 92-97.
114. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. (2016) Regulation of uric acid metabolism and excretion. *International Journal of Cardiology*, 213: 8-14.
115. So A, Thorens B. (2010) Uric acid transport and disease. *J Clin Invest*, 120: 1791-1799.
116. Mikkelsen WM, Dodge HJ, Valkenburg H. (1965) THE DISTRIBUTION OF SERUM URIC ACID VALUES IN A POPULATION UNSELECTED AS TO GOUT OR HYPERURICEMIA: TECUMSEH, MICHIGAN 1959-1960. *Am J Med*, 39: 242-251.

117. Ting K, Gill TK, Keen H, Tucker GR, Hill CL. (2016) Prevalence and associations of gout and hyperuricaemia: results from an Australian population-based study. *Intern Med J*, 46: 566-573.
118. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. (2011) Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum*, 63: 3136-3141.
119. Wang J, Qin T, Chen J, Li Y, Wang L, Huang H, Li J. (2014) Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*, 9: e114259.
120. Choi BG, Kim DJ, Baek MJ, Ryu YG, Kim SW, Lee MW, Park JY, Noh YK, Choi SY, Byun JK, Shim MS, Mashaly A, Li H, Park Y, Jang WY, Kim W, Kang JH, Choi JY, Park EJ, Park SH, Lee S, Na JO, Choi CU, Kim EJ, Park CG, Seo HS, Oh DJ, Rha SW. (2018) Hyperuricaemia and development of type 2 diabetes mellitus in Asian population. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 45: 499-506.
121. Thottam GE, Krasnokutsky S, Pillinger MH. (2017) Gout and Metabolic Syndrome: a Tangled Web. *Curr Rheumatol Rep*, 19: 60.
122. Degli Esposti L, Desideri G, Saragoni S, Buda S, Pontremoli R, Borghi C. (2016) Hyperuricemia is associated with increased hospitalization risk and healthcare costs: Evidence from an administrative database in Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 26: 951-961.
123. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE, Jr. (1951) Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *American journal of public health and the nation's health*, 41: 279-281.
124. Berkeley JL, Israel I, Stokes J, 3rd. (1987) Health assessment in the Framingham Offspring Study: a research proposal. *J Chronic Dis*, 40 Suppl 1: 169S-182S.
125. Splansky GL, Corey D, Yang Q, Atwood LD, Cupples LA, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Sr., Fox CS, Larson MG, Murabito JM, O'Donnell CJ, Vasan RS, Wolf PA, Levy D. (2007) The Third Generation Cohort of the National Heart, Lung, and Blood Institute's Framingham Heart Study: design, recruitment, and initial examination. *Am J Epidemiol*, 165: 1328-1335.



126. Tsao CW, Vasan RS. (2015) Cohort Profile: The Framingham Heart Study (FHS): overview of milestones in cardiovascular epidemiology. *Int J Epidemiol*, 44: 1800-1813.
127. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Djordjevic BS, Dontas AS, Fidanza F, Keys MH, et al. (1986) The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol*, 124: 903-915.
128. Robertson WB. (1967) The international atherosclerosis project. *Pathol Microbiol (Basel)*, 30: 810-816.
129. Syme SL, Marmot MG, Kagan A, Kato H, Rhoads G. (1975) Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: introduction. *Am J Epidemiol*, 102: 477-480.
130. Rose G, Hamilton PS, Keen H, Reid DD, McCartney P, Jarrett RJ. (1977) Myocardial ischaemia, risk factors and death from coronary heart-disease. *Lancet*, 1: 105-109.
131. Marmot MG, Smith GD, Stansfeld S, Patel C, North F, Head J, White I, Brunner E, Feeney A. (1991) Health inequalities among British civil servants: the Whitehall II study. *Lancet*, 337: 1387-1393.
132. Kivimaki M, Head J, Ferrie JE, Brunner E, Marmot MG, Vahtera J, Shipley MJ. (2006) Why is evidence on job strain and coronary heart disease mixed? An illustration of measurement challenges in the Whitehall II study. *Psychosom Med*, 68: 398-401.
133. Akbaraly TN, Kivimaki M, Brunner EJ, Chandola T, Marmot MG, Singh-Manoux A, Ferrie JE. (2009) Association between metabolic syndrome and depressive symptoms in middle-aged adults: results from the Whitehall II study. *Diabetes Care*, 32: 499-504.
134. Martikainen PT, Marmot MG. (1999) Socioeconomic differences in weight gain and determinants and consequences of coronary risk factors. *Am J Clin Nutr*, 69: 719-726.
135. Britton A, Shipley M, Marmot M, Hemingway H. (2004) Does access to cardiac investigation and treatment contribute to social and ethnic differences in coronary heart disease? Whitehall II prospective cohort study. *BMJ*, 329: 318.

136. Puska P. (1973) The North Karelia project: an attempt at community prevention of cardiovascular disease. *WHO Chron*, 27: 55-58.
137. Vartiainen E, Jousilahti P, Alfthan G, Sundvall J, Pietinen P, Puska P. (2000) Cardiovascular risk factor changes in Finland, 1972-1997. *Int J Epidemiol*, 29: 49-56.
138. Heloma A, Puska P. (2016) Tobacco Control: From North Karelia to the National Level. *Glob Heart*, 11: 185-189.
139. Vartiainen E. (2018) The North Karelia Project: Cardiovascular disease prevention in Finland. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2018: 13.
140. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. (2008) General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 117: 743-753.
141. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. (2003) Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*, 24: 987-1003.
142. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. (2007) Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ*, 335: 136.
143. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. (2017) Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ*, 357: j2099.
144. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. (2007) Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA*, 297: 611-619.
145. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. (2008) C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation*, 118: 2243-2251, 2244p following 2251.
146. Preiss D, Kristensen SL. (2015) The new pooled cohort equations risk calculator. *Can J Cardiol*, 31: 613-619.

147. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, Khera A, Lloyd-Jones D, McEvoy JW, Michos ED, Miedema MD, Munoz D, Smith SC, Jr., Virani SS, Williams KA, Sr., Yeboah J, Ziaeian B. (2019) 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 140: e596-e646.
148. Psaltopoulou T, Ilias I, Alevizaki M. (2010) The role of diet and lifestyle in primary, secondary, and tertiary diabetes prevention: a review of meta-analyses. *The review of diabetic studies : RDS*, 7: 26-35.
149. Karunathilake SP, Ganegoda GU. (2018) Secondary Prevention of Cardiovascular Diseases and Application of Technology for Early Diagnosis. *BioMed research international*, 2018: 5767864-5767864.
150. Bauman A, St George A. (2013) Diabetes: T2DM--will tertiary prevention solve the problem? *Nat Rev Endocrinol*, 9: 190-192.
151. Stewart J, Manmathan G, Wilkinson P. (2017) Primary prevention of cardiovascular disease: A review of contemporary guidance and literature. *JRSM cardiovascular disease*, 6: 2048004016687211-2048004016687211.
152. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FD, Lochen ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WM, De Backer G, Roffi M, Aboyans V, Bachl N, Bueno H, Carerj S, Cho L, Cox J, De Sutter J, Egidi G, Fisher M, Fitzsimons D, Franco OH, Guenoun M, Jennings C, Jug B, Kirchhof P, Kotseva K, Lip GY, Mach F, Mancina G, Bermudo FM, Mezzani A, Niessner A, Ponikowski P, Rauch B, Ryden L, Stauder A, Turc G, Wiklund O, Windecker S, Zamorano JL. (2016) 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the

- special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol*, 23: NP1-NP96.
153. Barton P, Andronis L, Briggs A, McPherson K, Capewell S. (2011) Effectiveness and cost effectiveness of cardiovascular disease prevention in whole populations: modelling study. *BMJ*, 343: d4044.
  154. Adabag AS, Luepker RV, Roger VL, Gersh BJ. (2010) Sudden cardiac death: epidemiology and risk factors. *Nature reviews. Cardiology*, 7: 216-225.
  155. Nasir K, Bittencourt MS, Blaha MJ, Blankstein R, Agatson AS, Rivera JJ, Miedema MD, Sibley CT, Shaw LJ, Blumenthal RS, Budoff MJ, Krumholz HM. (2015) Implications of Coronary Artery Calcium Testing Among Statin Candidates According to American College of Cardiology/American Heart Association Cholesterol Management Guidelines: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*, 66: 1657-1668.
  156. Members: ATF, Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Ž, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syväne M, Scholte Op Reimer WJM, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F, guidelines: Oewctpot, Cooney MT, : ECfPG, Bax J, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Ž, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Reviewers: D, Funck-Brentano C, Sirnes PA, Aboyans V, Ezquerra EA, Baigent C, Brotons C, Burell G, Ceriello A, De Sutter J, Deckers J, Del Prato S, Diener H-C, Fitzsimons D, Fras Z, Hambrecht R, Jankowski P, Keil U, Kirby M, Larsen ML, Mancia G, Manolis AJ, McMurray J, Pajak A, Parkhomenko A, Rallidis L, Rigo F, Rocha E, Ruilope LM, van der Velde E, Vanuzzo D, Viigimaa M, Volpe M, Wiklund O, Wolpert C. (2012) European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for

- Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)<sup>†</sup>. *European Heart Journal*, 33: 1635-1701.
157. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet J-P, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Röther J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I, Group ESD. (2017) 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal*, 39: 763-816.
  158. Criqui MH, Aboyans V. (2015) Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res*, 116: 1509-1526.
  159. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Fowkes FG, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodriguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Witteman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J, McDermott MM. (2008) Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *Jama*, 300: 197-208.
  160. Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, Allison MA, Blumenthal RS, Aboyans V, Ix JH, Burke GL, Liu K, Shea S. (2010) The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*, 56: 1506-1512.
  161. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim S, Hernandez Hernandez R, Jaff M, Kownator

- S, Naqvi T, Prati P, Rundek T, Sitzer M, Schminke U, Tardif JC, Taylor A, Vicaut E, Woo KS. (2012) Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*, 34: 290-296.
162. Mathiesen EB, Bønaa KH, Joakimsen O. (2001) Echolucent Plaques Are Associated With High Risk of Ischemic Cerebrovascular Events in Carotid Stenosis. *103*: 2171-2175.
163. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. (1986) Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*, 74: 1399-1406.
164. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. (2007) Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*, 115: 459-467.
165. Salonen JT, Salonen R. (1993) Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation*, 87: li56-65.
166. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. (1997) Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol*, 146: 483-494.
167. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. (1999) Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*, 340: 14-22.
168. Jarauta E, Mateo-Gallego R, Bea A, Burillo E, Calmarza P, Civeira F. (2010) Carotid intima-media thickness in subjects with no cardiovascular risk factors. *Rev Esp Cardiol*, 63: 97-102.
169. Crouse JR, 3rd, Grobbee DE, O'Leary DH, Bots ML, Evans GW, Palmer MK, Riley WA, Raichlen JS. (2007) Carotid intima-media thickness in low-risk individuals with asymptomatic atherosclerosis: baseline data from the METEOR study. *Curr Med Res Opin*, 23: 641-648.

170. Yu CM, Zhang Q, Lam L, Lin H, Kong SL, Chan W, Fung JW, Cheng KK, Chan IH, Lee SW, Sanderson JE, Lam CW. (2007) Comparison of intensive and low-dose atorvastatin therapy in the reduction of carotid intimal-medial thickness in patients with coronary heart disease. *Heart*, 93: 933-939.
171. Lonn E. (2001) Modifying the natural history of atherosclerosis: the SECURE trial. *Int J Clin Pract Suppl*: 13-18.
172. Ludwig M, Stapff M, Ribeiro A, Fritschka E, Tholl U, Smith RD, Stumpe KO. (2002) Comparison of the effects of losartan and atenolol on common carotid artery intima-media thickness in patients with hypertension: results of a 2-year, double-blind, randomized, controlled study. *Clinical Therapeutics*, 24: 1175-1193.
173. Papageorgiou N, Briasoulis A, Androulakis E, Tousoulis D. (2017) Imaging Subclinical Atherosclerosis: Where Do We Stand? *Curr Cardiol Rev*, 13: 47-55.
174. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Jr., Detrano R. (1990) Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*, 15: 827-832.
175. Alluri K, Joshi PH, Henry TS, Blumenthal RS, Nasir K, Blaha MJ. (2015) Scoring of coronary artery calcium scans: history, assumptions, current limitations, and future directions. *Atherosclerosis*, 239: 109-117.
176. Tinana A, Mintz GS, Weissman NJ. (2002) Volumetric intravascular ultrasound quantification of the amount of atherosclerosis and calcium in nonstenotic arterial segments. *Am J Cardiol*, 89: 757-760.
177. Haberl R, Becker A, Leber A, Knez A, Becker C, Lang C, Bruning R, Reiser M, Steinbeck G. (2001) Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients. *J Am Coll Cardiol*, 37: 451-457.
178. Okwuosa TM, Greenland P, Ning H, Liu K, Bild DE, Burke GL, Eng J, Lloyd-Jones DM. (2011) Distribution of coronary artery calcium scores by Framingham 10-year risk strata in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) potential implications for coronary risk assessment. *J Am Coll Cardiol*, 57: 1838-1845.

179. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, Liu K, Shea S, Szklo M, Bluemke DA, O'Leary DH, Tracy R, Watson K, Wong ND, Kronmal RA. (2008) Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med*, 358: 1336-1345.
180. Nasir K, Clouse M. (2012) Role of nonenhanced multidetector CT coronary artery calcium testing in asymptomatic and symptomatic individuals. *Radiology*, 264: 637-649.
181. Elias-Smale SE, Proenca RV, Koller MT, Kavousi M, van Rooij FJ, Hunink MG, Steyerberg EW, Hofman A, Oudkerk M, Witteman JC. (2010) Coronary calcium score improves classification of coronary heart disease risk in the elderly: the Rotterdam study. *J Am Coll Cardiol*, 56: 1407-1414.
182. McClelland RL, Jorgensen NW, Budoff M, Blaha MJ, Post WS, Kronmal RA, Bild DE, Shea S, Liu K, Watson KE, Folsom AR, Khera A, Ayers C, Mahabadi AA, Lehmann N, Jockel KH, Moebus S, Carr JJ, Erbel R, Burke GL. (2015) 10-Year Coronary Heart Disease Risk Prediction Using Coronary Artery Calcium and Traditional Risk Factors: Derivation in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) With Validation in the HNR (Heinz Nixdorf Recall) Study and the DHS (Dallas Heart Study). *J Am Coll Cardiol*, 66: 1643-1653.
183. Khera A, Budoff MJ, O'Donnell CJ, Ayers CA, Locke J, de Lemos JA, Massaro JM, McClelland RL, Taylor A, Levine BD. (2018) Astronaut Cardiovascular Health and Risk Modification (Astro-CHARM) Coronary Calcium Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Calculator. *Circulation*, 138: 1819-1827.
184. Bagyura Z, Kiss L, Edes E, Lux A, Polgar L, Soos P, Szenczi O, Szelid Z, Vadas R, Jozan P, Bagdy G, Merkely B. (2014) [Cardiovascular screening programme in the Central Hungarian region. The Budakalasz Study]. *Orv Hetil*, 155: 1344-1352.
185. Nuttall FQ. (2015) Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. *Nutr Today*, 50: 117-128.
186. (2014) Standards of Medical Care in Diabetes—2014. *Diabetes Care*, 37: S14-S80.



187. Biostatistics Center M. Statistical considerations for clinical trials and scientific experiments. [http://hedwig.mgh.harvard.edu/sample\\_size/size.html#assoc](http://hedwig.mgh.harvard.edu/sample_size/size.html#assoc): accessed 2016/2010/2010.
188. Lopez-Jimenez F, Batsis JA, Roger VL, Brekke L, Ting HH, Somers VK. (2009) Trends in 10-year predicted risk of cardiovascular disease in the United States, 1976 to 2004. *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes*, 2: 443-450.
189. Eisenberg S, Ehrenfeld M, Friedman G, Friedlander Y. (1981) Risk factors for coronary artery disease in patients with acute myocardial infarction. Effects of age, sex and ethnicity. *Isr J Med Sci*, 17: 309-317.
190. Hazzard WR. (1985) Atherogenesis: why women live longer than men. *Geriatrics*, 40: 42-51, 54.
191. Winkler G, Hidvégi T, Vándorfi G, Balogh S, Jermendy G. (2013) Prevalence of undiagnosed abnormal glucose tolerance in adult patients cared for by general practitioners in Hungary. Results of a risk-stratified screening based on FINDRISC questionnaire. *Med Sci Monit*, 19: 67-72.
192. Saaristo T, Peltonen M, Lindstrom J, Saarikoski L, Sundvall J, Eriksson JG, Tuomilehto J. (2005) Cross-sectional evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score: a tool to identify undetected type 2 diabetes, abnormal glucose tolerance and metabolic syndrome. *Diab Vasc Dis Res*, 2: 67-72.
193. Cselko Z, Kovacs G. (2013) [Smoking habits in Hungary: analysis based on surveys of the past decade]. *Orv Hetil*, 154: 1454-1468.
194. Rurik I, Torzsa P, Szidor J, Móczár C, Iski G, Albók É, Ungvári T, Jancsó Z, Sándor J. (2014) A public health threat in Hungary: obesity, 2013. *BMC Public Health*, 14: 1-7.
195. Kiss I, Kekes E. (2014) [Hungarian Hypertension Registry]. *Orv Hetil*, 155: 764-768.
196. Onal ZE, Soydan L, Ozturk HE, Sag C, Gurbuz T, Nuhoglu C, Simsek MM. (2015) Carotid intima media thickness in obese children: is there an association with hyperlipidemia? *J Pediatr Endocrinol Metab*.
197. Shah AS, Dabelea D, Fino NF, Dolan LM, Wadwa RP, D'Agostino R, Jr., Hamman R, Marcovina S, Daniels SR, Urbina EM. (2015) Predictors of

- Increased Carotid Intima Media Thickness in Youth With Type 1 Diabetes: The SEARCH CVD Study. *Diabetes Care*.
198. Shen H, Xu L, Lu J, Hao T, Ma C, Yang H, Lu Z, Gu Y, Zhu T, Shen G. (2015) Correlation between small dense low-density lipoprotein cholesterol and carotid artery intima-media thickness in a healthy Chinese population. *Lipids Health Dis*, 14.
  199. Yang C, Sun Z, Li Y, Ai J, Sun Q, Tian Y. (2014) The correlation between serum lipid profile with carotid intima-media thickness and plaque. *BMC Cardiovascular Disorders*, 14: 181.
  200. Gerber PA, Thalhammer C, Schmied C, Spring S, Amann-Vesti B, Spinas GA, Berneis K. (2013) Small, dense LDL particles predict changes in intima media thickness and insulin resistance in men with type 2 diabetes and prediabetes--a prospective cohort study. *PLoS One*, 8: e72763.
  201. Lamprea-Montealegre JA, Astor BC, McClelland RL, de Boer IH, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, Sharrett AR, Szklo M. (2012) CKD, plasma lipids, and common carotid intima-media thickness: results from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 7: 1777-1785.
  202. Zhao B, Liu Y, Zhang Y, Chen Y, Yang Z, Zhu Y, Zhan W. (2012) Gender difference in carotid intima-media thickness in type 2 diabetic patients: a 4-year follow-up study. *Cardiovasc Diabetol*, 11: 51.
  203. Grundy SM. (2012) Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*, 59: 635-643.
  204. Aronson D, Rayfield EJ. (2002) How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms. *Cardiovasc Diabetol*, 1: 1.
  205. Di Pino A, Urbano F, Zagami RM, Filippello A, Di Mauro S, Piro S, Purrello F, Rabuazzo AM. (2016) Low Endogenous Secretory Receptor for Advanced Glycation End-Products Levels Are Associated With Inflammation and Carotid Atherosclerosis in Prediabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 101: 1701-1709.
  206. Mori S, Takemoto M, Yokote K, Asami S, Saito Y. Hyperglycemia-induced alteration of vascular smooth muscle phenotype. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 16: 65-68.

207. Schulze MB. (2008) Determinants for the effectiveness of lifestyle intervention in the Finnish Diabetes Prevention Study: response to Lindstrom et al. *Diabetes Care*, 31: e87; author reply e88.
208. Schwarz PE, Li J, Reimann M, Schutte AE, Bergmann A, Hanefeld M, Bornstein SR, Schulze J, Tuomilehto J, Lindstrom J. (2009) The Finnish Diabetes Risk Score is associated with insulin resistance and progression towards type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 94: 920-926.
209. Zhuo X, Zhang P, Selvin E, Hoerger TJ, Ackermann RT, Li R, Bullard KM, Gregg EW. (2012) Alternative HbA1c Cutoffs to Identify High-Risk Adults for Diabetes Prevention. *American Journal of Preventive Medicine*, 42: 374-381.
210. Zhang Y, Hu G, Zhang L, Mayo R, Chen L. (2015) A Novel Testing Model for Opportunistic Screening of Pre-Diabetes and Diabetes among U.S. Adults. *PLoS One*, 10.
211. Mostaza JM, Lahoz C, Salinero-Fort MA, de Burgos-Lunar C, Laguna F, Estirado E, Garcia-Iglesias F, Gonzalez-Alegre T, Cornejo-Del-Rio V, Sabin C, Lopez S. (2015) Carotid atherosclerosis severity in relation to glycemic status: A cross-sectional population study. *Atherosclerosis*, 242: 377-382.
212. Kiss C, Poor G, Donath J, Gergely P, Jr., Paksy A, Zajkas G, Antal M. (2003) Prevalence of obesity in an elderly Hungarian population. *Eur J Epidemiol*, 18: 653-657.
213. Gu D, Ding Y, Zhao Y, Miao S, Qu Q. (2018) Positively increased visceral adiposity index in hyperuricemia free of metabolic syndrome. *Lipids Health Dis*, 17: 101.
214. Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H. (2002) Effect of aging on serum uric acid levels: longitudinal changes in a large Japanese population group. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 57: M660-664.
215. Sundstrom J, Sullivan L, D'Agostino RB, Levy D, Kannel WB, Vasan RS. (2005) Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension*, 45: 28-33.
216. Chen L, Zhu W, Chen Z, Dai H, Ren J, Chen J, Chen L, Fang L. (2007) Relationship between hyperuricemia and metabolic syndrome. *J Zhejiang Univ Sci B*, 8: 593-598.

217. Cibickova L, Langova K, Vaverkova H, Kubickova V, Karasek D. (2017) Correlation of uric acid levels and parameters of metabolic syndrome. *Physiol Res*, 66: 481-487.
218. Krishnan E, Pandya BJ, Chung L, Dabbous O. (2011) Hyperuricemia and the risk for subclinical coronary atherosclerosis - data from a prospective observational cohort study. *Arthritis Res Ther*, 13: R66.
219. Mitsutake R, Miura S-i, Saku K. (2007) Association between Coronary Artery Calcification Score as Assessed by Multi-detector Row Computed Tomography and Upstroke Time of Pulse Wave. *Internal Medicine*, 46: 1833-1836.
220. Coutinho Tde A, Turner ST, Peyser PA, Bielak LF, Sheedy PF, 2nd, Kullo IJ. (2007) Associations of serum uric acid with markers of inflammation, metabolic syndrome, and subclinical coronary atherosclerosis. *Am J Hypertens*, 20: 83-89.
221. Neogi T, Terkeltaub R, Ellison RC, Hunt S, Zhang Y. (2011) Serum Urate Is Not Associated with Coronary Artery Calcification: The NHLBI Family Heart Study. *The Journal of rheumatology*, 38: 111-117.
222. Grossman C, Shemesh J, Koren-Morag N, Bornstein G, Ben-Zvi I, Grossman E. (2014) Serum uric acid is associated with coronary artery calcification. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 16: 424-428.
223. Bjornstad P, Maahs DM, Rivard CJ, Pyle L, Rewers M, Johnson RJ, Snell-Bergeon JK. (2014) Serum uric acid predicts vascular complications in adults with type 1 diabetes: the coronary artery calcification in type 1 diabetes study. *Acta Diabetol*, 51: 783-791.
224. Calvo RY, Araneta MR, Kritz-Silverstein D, Laughlin GA, Barrett-Connor E. (2014) Relation of serum uric acid to severity and progression of coronary artery calcium in postmenopausal White and Filipino women (from the Rancho Bernardo study). *Am J Cardiol*, 113: 1153-1158.
225. Sharaf El Din UAA, Salem MM, Abdulazim DO. (2017) Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: A review. *J Adv Res*, 8: 537-548.
226. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. (2008) Uric Acid and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med*, 359: 1811-1821.

227. Reschke LD, Miller ER, 3rd, Fadrowski JJ, Loeffler LF, Holmes KW, Appel LJ, Brady TM. (2015) Elevated uric acid and obesity-related cardiovascular disease risk factors among hypertensive youth. *Pediatr Nephrol*, 30: 2169-2176.
228. Li Y, Lu J, Wu X, Yang C. (2014) Serum uric acid concentration and asymptomatic hyperuricemia with subclinical organ damage in general population. *Angiology*, 65: 634-640.
229. Li Q, Zhou Y, Dong K, Wang A, Yang X, Zhang C, Zhu Y, Wu S, Zhao X. (2015) The Association between Serum Uric Acid Levels and the Prevalence of Vulnerable Atherosclerotic Carotid Plaque: A Cross-sectional Study. *Sci Rep*, 5: 10003.
230. Geraci G, Mulè G, Morreale M, Cusumano C, Castiglia A, Gervasi F, D'Ignoto F, Mogavero M, Geraci C, Cottone S. (2016) Association between uric acid and renal function in hypertensive patients: which role for systemic vascular involvement? *Journal of the American Society of Hypertension*, 10: 559-569.e553.
231. Kushiyama A, Nakatsu Y, Matsunaga Y, Yamamotoya T, Mori K, Ueda K, Inoue Y, Sakoda H, Fujishiro M, Ono H, Asano T. (2016) Role of Uric Acid Metabolism-Related Inflammation in the Pathogenesis of Metabolic Syndrome Components Such as Atherosclerosis and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Mediators Inflamm*, 2016.
232. Busso N, So A. (2010) Gout. Mechanisms of inflammation in gout. *Arthritis Research & Therapy*, 12: 206-206.
233. Velican C, Velican D. (1983) Progression of coronary atherosclerosis from adolescents to mature adults. *Atherosclerosis*, 47: 131-144.

## 10. Saját publikációk jegyzéke

### 10.1. Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények:

1. **Kiss LZ**, Bagyura Z, Csobay-Novák C, Lux Á, Polgár L, Jermendy Á, Soós P, Szelid Z, Maurovich-Horvat P, Becker D, Merkely B. (2019) Serum Uric Acid Is Independently Associated with Coronary Calcification in an Asymptomatic Population. *J Cardiovasc Trans Res* 12(3): 204–210. IF 2, 756

2. **Kiss LZ**, Bagyura Z, Vadas R, Polgár L, Lux Á, Édes E, Szenczi O, Soós P, Szelid Z, Becker D, Jermendy G, Merkely B. (2017) Signs of subclinical atherosclerosis in asymptomatic patients at increased risk of type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*, 31:1293-1298. IF 2,792

3. Bagyura Z, **Kiss L**, Edes E, Lux A, Polgar L, Soos P, Szenczi O, Szelid Z, Vadas R, Jozan P, Bagdy G, Merkely B. (2014) Cardiovascularis szűrőprogram a közép-magyarországi régióban. *Budakalász Vizsgálat. Orv Hetil*, 155: 1344-1352.

### 10.2. Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent – eredeti közlemények:

1. Simon J, Nemeth E, Nemes A, Husveth-Toth M, Radovits T, Foldes G, **Kiss L**, Bagyura Z, Skopal J, Merkely B, Gara E. (2019) Circulating Relaxin-1 Level Is a Surrogate Marker of Myocardial Fibrosis in HFrEF. *Front Physiol* 10:2019:690. IF 3,201

2. Bagyura Z, **Kiss L**, Hirschberg K, Berta B, Széplaki G, Lux A, Szelid Z, Soós P, Merkely B. (2017) Association between VEGF Gene Polymorphisms and In-Stent Restenosis after Coronary Intervention Treated with Bare Metal Stent. *Dis Markers* 2017:1-7. IF 2,949

3. Bagyura Z, **Kiss L**, Berta B, Szilágyi A, Hirschberg K, Széplaki G, Lux A, Szelid Z, Soós P, Merkely B. (2017) High rate of in-stent restenosis after coronary intervention in

carriers of the mutant mannose-binding lectin allele. *BMC Cardiovasc Disord* 17: 1-4. IF 1,812

4. Szelid Z, Lux A, Kolossvary M, Toth A, Vago H, Lendvai Z, **Kiss L**, Maurovich-Horvat P, Bagyura Z, Merkely B. (2015) Right Ventricular Adaptation Is Associated with the Glu298Asp Variant of the NOS3 Gene in Elite Athletes. *PLoS One* 10: e0141680. IF 3,057

## 11. Köszönetnyilvánítás

Köszönöm Prof. Dr. Merkely Béla tanár úrnak, hogy a Semmelweis Egyetem PhD hallgatójaként részt vehettem a Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika kutatómunkájában.

Köszönöm Dr. Bagyura Zsolt kutatótársamnak, hogy áldozatos munkájával, tanácsaival, ötleteivel mindvégig segítette kutatásaimat, és mindig készen állt kérdéseim megválaszolására.

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőimnek, Dr. Becker Dávidnak és Dr. Szelid Zsoltnak, akik nagy türelemmel kísérték végig munkámat.

Köszönet illeti a Budakalász Vizsgálatban résztvevő további orvosokat és asszisztenseket, név szerint Dr. Polgár Líviát, Dr. Szenczi Orsolyát, Dr. Édes Esztert, Dr. Lux Árpádot, Dr. Vadas Rékát, Dr. Soós Pált, Abonyi Nórát, Fórizs Évát, Vargáné Budai Erikát és Grinyi Anikót, akik nélkül az ebben a dolgozatban bemutatott eredmények nem jöhettek volna létre.

Végül, de nem utolsó sorban szeretnék köszönetet mondani családomnak, amiért szeretetükkel végig támogattak.