

A szubklinikus ateroszklerózis és rizikófaktorainak populációs szintű vizsgálata

Doktori tézisek

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

1. BEVEZETÉS

Hazánkban a halálozás csaknem fele kardiovaszkuláris (CV) ok miatt következik be, és ennek 42%-áért az ateroszklerózis a felelős. Míg a nyugat-európai országokban a mortalitás és a morbiditás is csökkent, Magyarország az utóbbi tekintetében elmarad.

1.1 Ateroszklerózis

A kardiovaszkuláris megbetegedések jelentős hányada ateroszklerózis eredetű, így annak kiemelt szerepe van a prevencióban. Az ateroszklerózis az artériák intimájának jellegzetes elváltozása, mely lipidek, kötőszöveti elemek és véralkotórészek változó arányú göccs lerakódásával jár, amihez rostos szövetképződés, meszesedés és a media károsodása társul. Fontos lépései: habos sejtek képződése, zsíros infiltráció („zsíros csík”), fibrózus plakk, kalcifikáció, komplikált lézió. Az ateroszklerózis kialakulásában kiemelt szerepe van az endotél diszfunkciónak. Ennek kapcsán ugyanis az endotél által termelt NO szintézise, elérhetősége és hatékonysága csökken, eliminációja fokozódik, az endotél felszíne elveszíti antikoaguláns bevonatát, barrier-funkciója károsodik, a trombociták és fehérvérsejtek iránti adhezivitása nő.

Az ateroszklerózis szövődményeként plakkruptúra, aterotrombózis alakulhat ki, melynek klinikai megjelenési formái lehetnek az akut miokardiális infarktus, az instabil angina, a tranzienis iszkémiás attack (TIA), és a sztrók.

Az ateroszklerózis rizikófaktorait a Framingham tanulmányban definiálták először. Nem befolyásolható faktorok a kor, a nem, a genetikai háttér, míg befolyásolható faktorok a dohányzás, hipertónia, hiperlipidémia, obesitás, diabétesz, pszichoszociális tényezők és egyéb faktorok (CRP, húgysav).

1.2 Diabétesz mellitusz

A 2-es típusú diabétesz mellitusz az egyik legnagyobb súlyú faktor. Prevalenciája 8% körüli, a prediabétesz előfordulása 20-35% közötti. A 2TDM betegeknel a halálozás 70-80%-a kardiovaszkuláris eredetű. A diagnózis felállításakor már jelen lehetnek a szövödmények (makrovaszkuláris 30%-ban, mikrovaszkuláris 12%-ban). Ez alapján felvetődik, hogy már azoknál is nagyobb eséllyel találunk ateroszklerózist, akiknek fokozott a hajlama diabéteszre, tehát például emelkedett a Finnish Diabetes RiskScore (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 a kérdőív kitöltése alapján meghatározott pontszám alapján adható meg. Ha ez 7 alatt van, a cukorbetegség kialakulásának esélye igen alacsony. Enyhén fokozott kockázatot jelent a 7–11 közötti pontszám, (kb. 4% esetben várható cukorbetegség kialakulása 10 éven belül). Mérsékelt kockázat-fokozódást jelent a 12–14 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).

1.3 Húgysav

A húgysav a purin xantin-oxidáz általi lebontása során keletkezik. A purin egy része endogén szintetizálódik, más része a táplálékkal exogén jut be. A húgysav kiválasztódik a vizeletbe, kis része a bétartalommal ürül. A szérum húgysavszint (SUA) tehát a termelt és bevitt mennyiség és a kiválasztás egyensúlyától függ. Ha fokozódik az előállítás, vagy csökken az exkréciója, akkor az hiperurikémiához vezethet. Férfiakban általában magasabb a húgysavszint,

bennük 416 $\mu\text{mol/l}$ alatt tekinthető normálisnak, míg nőkben alacsonyabb, 375 $\mu\text{mol/l}$ a határ. A hiperurikémia gyakorisága 5-20% közötti. Az emelkedett szérum húgysavszint összefüggést mutat több kardiovaszkuláris rizikófaktoral és betegséggel. Például hipertóniával, diabétesz mellitusszal és a metabolikus szindrómával. Egy tanulmányban a magasabb húgysavszint összefüggött a kardiovaszkuláris okú hospitalizációval és halálózással. Szerepe, mint kardiovaszkuláris rizikófaktor intenzíven kutatott, ám nem egyértelmű, hogy az összefüggés független-e egyéb rizikófaktoralról.

1.4. A szubklinikus ateroszklerózis jelentősége

A CV betegségek elleni küzdelem legfontosabb lépése a megelőzés, mind az egyén, mind a társadalom szintjén. Mivel az egészségügyben a rendelkezésre álló, különösen a prevencióra bevethető erőforrások korlátozottak, így nagy jelentősége van a szűrendő, követendő, kezelendő csoportok kijelölésének. A szubklinikus ateroszklerózis vizsgálata hasznos lehet a terápiás döntésben. Felderítésének módszerei lehetnek a boka-kar-index mérés, a karotisz ultrahanggal a plakkok vizsgálata, a karotisz intima-media vastagság (CIMT) mérése és a koronária CT.

Az artéria karotisz kommunisz ultrahang képén az érfal rétegei kettős-sáv rajzolatként jelennek meg. Összefüggést mutattak ki az intima-media vastagság és a szövettani mintákon látott ateroszklerózis között, így felmerül, hogy ez alapján következtetni lehet a teljes érrendszer állapotára. Kórosnak tekintendő a 0,9 mm-t meghaladó CIMT érték. Úgy tűnik, hogy kardiovaszkuláris betegségekkel való összefüggése nem lineáris, de fokozatos. A 2012-es ESC irányelv szerint megfontolandó használata a rizikóbecslésben, míg a 2016-os ESC irányelvben ezt nem javasolják.

A koronária kalcifikáció (CAC) alacsony sugárterhelésű, egy légzésvisszatartás alatt prospektív EKG-triggereléssel végzett natív szív CT felvételen mérhető. A kalcifikáció mértékét az Agatston pontszám fejezi ki, mely a kalcifikált terület és egy denzitási együttható szorzata. A CAC arányos a teljes plakk terheltséggel. A 0 pontszám negatív prediktív értéke kiemelkedően magas. Számos tanulmányban leírták összefüggését a kardiovaszkuláris rizikóval. A 300 vagy afeletti, illetve a 75-öspercentilist meghaladó CAC érték fokozott rizikóval jár. A 2016-os ESC irányelv szerint alkalmazása megfontolható (IIb), ha a számított SCORE pontszám az 5%-os vagy 10 %-os küszöb közelében van, ám rutinszerű alkalmazása nem javasolt.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Vizsgálatom során egy közép-magyarországi lakossági csoport kardiovaszkuláris rizikójának meghatározását tűztem ki célul. 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.

Célom volt:

1. vizsgálni az egyes kardiovaszkuláris rizikófaktorok prevalenciáját, a rejtett morbiditást, és az egészségtudatosság mutatóit.
2. vizsgálni a kóros mértékű karotisz intima-média megvastagodás előfordulásának, illetve annak összefüggését az emelkedett HbA1c% szinttel és a magas Findrisk pontszámmal, valamint a hagyományos rizikófaktorokkal.

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

4. vizsgálni a súlyos, magas kockázatú koronária kalcifikáció előfordulását és annak összefüggését a szérumban a húgysavszinttel és egyéb hagyományos rizikófaktorokkal.

3. MÓDSZEREK

3.1. A vizsgálat résztvevői

A Budakalász Vizsgálat egy önkéntes alapú, kardiovaszkuláris fókuszú szűrőprogram, mely a kisváros felnőtt lakosságát célozta. A keresztmetszeti populáció vizsgálata 2011-2013 között zajlott, 2420 fő részvételével (30,3%). A gyűjtött adatok és minták a SE Városmajori Biobankban kerültek tárolásra.

3.2 Kérdőív, orvosi, eszközös és laborvizsgálatok

A vizsgálat része volt egy kérdőíves felmérés, melynek alapja az Európai Lakossági Egészség Felmérés (ELEF), amely ki let egészítve CV fókuszú kérdésekkel. Fő témái: szociális faktorok (pl.: végzettség, anyagi helyzet, családi állapot); egészségügyi ellátás igénybevétele; életmód, egészség-, betegség-tudat (pl. dohányzás, alkoholfogyasztás, lakókörnyezet jellege); pszichés faktorok és életminőséget befolyásoló tényezők. Ezt orvosi anamnézis-felvétel, antropometriai mérések (BMI, haskörfogat), 12 elvezetéses EKG, vénás vérvétel (nem éhomi), szívultrahang, karotisz duplex vizsgálat, vérnyomásmérés, mindkét karon és lábon 10 perces nyugalmi állapot után fekvő helyzetben, a 140 Hgmm feletti szisztolés és/vagy a 90 Hgmm feletti diasztolés értéket tekintettük magasnak. A vérmintákból a Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika laboratóriumában komplett nagyrutin vér- és vizeletvizsgálati panel (vérkép, máj-, vesefunkció,

ionok, összfehérje, húgysav albumin, glukóz, LDL-, HDL-koleszterin, TG) mellett meghatározásra került a hs-CRP szint. A húgysavszint mérése kolorimetrikus elemzéssel, szigorú minőség kontroll mellett zajlott, a HbA1c-szint hemolizált teljes vérből immunturbidimetriás módszerrel (TinaquantHbA1c) került meghatározásra. A HbA1c-t mmol/mol és HbA1c%-ban adja meg a készülék. Az 5,7-6,4% közötti HbA1c% szintet prediabétesznek, a 6,5% vagy afeletti értékkel rendelkező személyeket új keletű diabéteszesnek tekintettük.

3.3 A karotiszintima-media vastagság mérése

A CIMT mérése során a Mannheimi Konszenzus 2012-es ajánlását követtük. A nyaki ultrahang vizsgálat kiértékelését utólag, szemi-automatikus módon GE EchoPac programmal (General Electric Healthcare, Chicago, Illinois, Egyesült Államok) végeztük el 1475 fő felvételén. A mérést mindkét oldali a. karotisz kommunisz (CCA), longitudinális metszetében végeztük a bifurkációtól kb. 1 cm távolságra proximálisan. Egy 200 mérési pontból (± 10) álló plakkmentes szakaszt (~ 10 mm) kijelölve a szoftver kalkulálta a CIMT értékeket (maximum, minimum, átlag) Normálisnak tekintettük a 0,9 mm alatti CIMT értéket.

3.4. Szív CT vizsgálat

A 35 év feletti férfiak és a 40 év feletti nők önkéntes alapon vehettek részt a koronária kalcifikáció CT-vel való vizsgálatában (Brilliance iCT, Philips Healthcare, Best, The Netherlands). 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 széleskörben elterjedt szoftverrel történt (Calcium scoring, Heartbeat-CS, Philips Healthcare). A

szoftver minden 1 mm² –es, vagy annál nagyobb területű és 130 Hounsfield egységnél (HU) magasabb denzitású koronáriaplakkot azonosított. Ezek után egy expert vizsgáló válogatta ki manuálisan a valós plakkokat. Ezek alapján a szemiautomatikus szoftver kalkulálta az Agatston pontszámot, a kalcifikált területet és térfogatot. Az analízisekben vágási pontnak a 0 és a 300 értékeket választottuk.

3.5 Vizsgálati csoportok

A szubklinikus ateroszklerózisra vonatkozó elemzésekből kizártuk a pozitív CV anamnézisűeket (miokardiális infarktus, PCI, koronária bypass graft (CABG), szívlégtelenség, kardiomiopátia, sztrók, TIA és perifériás érbetegség), a veseelégtelenségben szenvedőket, továbbá a prediabéteszes vizsgálatból az ismert diabéteszeseket, a húgysavas vizsgálatból pedig az allopurinolt szedőket.

A CIMT-prediabéteszes vizsgálatban az alábbi négy HbA1c és Findrisk (FR) alapján képzett csoportot hasonlítottuk össze: *kontroll* (HbA1c%<5,7%,FR<12), *HbA1c*(HbA1c%≥5,7%,FR<12), *Findrisk*(HbA1c%<5,7%,FR≥12) és *kombinált* (HbA1c%≥5,7%,FR≥12).

A koronária-kalcifikáció-húgysav vizsgálatban három csoportot hasonlítottunk össze, melyeket a résztvevők húgysavszint alapján nemenként történő tercilisekre bontásával képeztünk.

3.6. Statisztikai módszerek

Microsoft Excel és PASW Statistics 18 szoftvereket használtunk. A folyamatos változókat eloszlásnak megfelelően átlag és standard deviáció vagy medián és interkvartilis tartományként adtuk meg, míg a kategorikus változókat %-os arányban fejeztük ki. Alkalmazott tesztek: varianciaanalízis, Kruskal-Wallis teszt, Jonckheere-Terpstra teszt, Chi-négyzet

teszt és Cochran-Armitage teszt, Spearman korreláció, multivariáns regresszió analízis, power analízis (CAC-SUA). Szignifikancia szintnek a $p < 0,05$ -t tekintettük.

4. EREDMÉNYEK

4.1 A Budakalász Vizsgálat eredményei

A Budakalász Vizsgálatban résztvevők átlagos életkora $54,8 \pm 14,8$ év volt. A férfiak aránya: 41,2%. Az egészség szubjektív megítélése 56,8%-ban „jó”, vagy „nagyon jó” volt. A résztvevők 70,3%-nak 25 feletti (nők: 64%, férfiak: 79,4%), 31,7%-nak 30 feletti a testtömegindexe. Az elhízottak 12,9%-a a kérdőív alapján nem tartja magát annak. A hipertónia előfordulása az anamnézisben 47,7% volt, 89,2%-uk kezelt volt. Emelkedett vérnyomást 45,5%-ban mértünk, a kezelt esetek 63,5%-ában. A kérdőívben a nem kezelt hipertóniások 38,2%-a, a kezelt csoport 6,5%-a válaszolta azt, hogy nincs hipertóniája. A hiperlipidémia előfordulása az anamnézisben 27,3% volt, ebből 50,8% kezelt. Emelkedett LDL-szintet 44,1%-ban mértünk, a kezelt esetek 25,6%-ában. A nők lipi-profilja kedvezőbb volt. A vizsgálatkor a résztvevők 15,2%-a volt aktív dohányzó.

4.2. A CIMT-diabétesz vizsgálat eredményei

Az 1475 résztvevő átlagos Findrisk pontszáma $8,7 \pm 4,6$ (férfiak: $8,9 \pm 4,5$, nők: $8,3 \pm 4,6$, $p = 0,007$) volt, 27,3%-ban volt a Findrisk12 vagy afeletti. Az átlagos HbA1c% szint $5,6 \pm 0,5$ volt. Emelkedett HbA1c szintet 39,5%-ban (férfiak: 34,7%, nők: 42,1%, $p = 0,014$) mértünk. A HbA1c% szint szignifikánsan nőtt az egyes Findrisk kategóriákban ($p < 0,001$),

valamint a prediabetes (HbA1c% 5,7-6,4) és az “új keletű” diabetes ($\geq 6,5$) előfordulása szignifikánsan magasabb volt a magasabb FR rizikócsoportokban. Új keletű diabetes mellitus: 52 esetben (3,6%) találtunk.

Az átlagos életkor szignifikánsan magasabb volt a rosszabb glikémiás státuszú csoportokban. A férfiak aránya a normál csoportban volt a legmagasabb és a kombináltban 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. A résztvevők jellemzőit az 1. táblázatban tüntettem fel.

1. táblázat – A résztvevők jellemzői a négy csoportban

Rizikófaktor, n (%) / átlag (SD)	kontroll 711 (48,2%)	HbA1c 360 (24,4%)	Findrisk 190 (12,8%)	kombinált 214 (14,5%)	p
Nem (férfi)	316 (44,4%)	135 (37,5%)	75 (39,3%)	75 (35,0%)	0,033
Kor (év)	45,5 (13,6)	55,8 (13,2)	57,5 (11,7)	62,1 (9,3)	<0,001
Dohányzás	288 (40,6%)	134 (37,2%)	74 (38,9%)	92 (43,0%)	0,546
Emelkedett vérnyomás	191 (26,9%)	146 (40,6%)	82 (43,2%)	104 (48,6%)	<0,001
Hiperlipidémia	145 (20,4%)	118 (32,8%)	68 (35,8%)	92 (43,0%)	<0,001
BMI, kg/m²	25,1 (3,8)	27,3 (4,4)	30,6 (4,8)	32,8 (5,1)	<0,001
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	130 (17,3)	138,3 (18,8)	137,5 (16,1)	141,8 (17,3)	<0,001
HDL- koleszterin (mmol/l)	1,55 (0,46)	1,50 (0,47)	1,41 (0,39)	1,40 (0,45)	<0,001
LDL- koleszterin (mmol/l)	3,22 (0,9)	3,58 (1,07)	3,45 (0,87)	3,46 (0,93)	<0,001
HbA1c%	5,31 (0,23)	6,0 (0,51)	5,35 (0,25)	6,06 (0,51)	<0,001
Findrisk	6,0 (3,2)	7,8 (2,9)	14,2 (2,4)	14,4 (2,6)	<0,001

A HbA1c% és Findrisk szerinti négy csoportban mind az átlag, mind a maximum CIMT értékek növekvő tendenciát mutattak ($p < 0,001$). A patológiás CIMTátlag és CIMTmax előfordulási gyakorisága szintén szignifikánsan különbözött, gyakoribb volt a magasabb rizikójú csoportokban. Mind a HbA1c, 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). Multivariáns logisztikus regressziót végeztünk egy a FR-ben nem szereplő hagyományos rizikófaktorokra (nem, dohányzás, magas vérnyomás, kezelt vagy kezeletlen hiperlipidémia adjusztált modellben. Az analízis eredményeként mind az emelkedett HbA1c, mind a 12 feletti FR pontszám a kóros CIMT független prediktorának bizonyult.

4.3. A koronária kalcifikáció-szérum húgysav vizsgálat eredményei

Az analízisben 281 fő eredményeit dolgoztuk fel. Az életkor, BMI, hipertónia, HDL szint, triglicerid és kreatinin szint 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 hármasban volt a legmagasabb. A szisztolés vérnyomás, valamint a triglicerid-szint az első tercilis csoportban volt a legalacsonyabb, és hasonlóan magas volt a kettes és hármas csoportokban. A nemek megoszlása nem különbözött szignifikánsan a három csoportban. A résztvevők jellemzőit a 2. táblázatban tüntettem fel.

2.táblázat- A résztvevők jellemzői a három csoportban

Rizikófaktorok n(%), átlag (SD)	1. SUAtercilis (n=93)	2. SUAtercilis (n=94)	3. SUAtercilis (n=94)	p
Kor	57,22 (11,67)	60,54 (11,21)	62,30 (9,10)	0,005
Nem (férfi)	38 (40,9%)	39 (41,5%)	39 (41,5%)	0,995
BMI	25,81 (3,92)	28,23 (5,19)	29,55 (4,96)	<0,001
Hipertónia	32 (34,4%)	47 (50,0%)	63 (67,0%)	<0,001
Hiperlipidémia	36 (38,7%)	35 (37,2%)	42 (42,7%)	0,545
Diabétesz mellitusz	7 (7,5%)	13 (13,8%)	8 (8,5%)	0,301
Aktív dohányos	17 (18,3%)	10 (11,6%)	7 (7,4%)	0,066
Szisztolés vérnyomás	132,8 (16)	138,9 (18)	137,1 (17,0)	0,046
Diasztolés vérnyomás	79,3 (9,1)	81 (8,9)	80,6 (9,9)	0,214
LDL- koleszterin	3,39 (1,00)	3,54 (0,98)	3,62 (1,01)	0,269
HDL- koleszterin	1,65 (0,49)	1,53 (0,49)	1,49 (0,46)	0,049
Triglicerid	1,97 (1,31)	2,49 (1,56)	2,48 (1,39)	0,019
Összkoleszterin	5,59 (1,14)	5,79 (1,07)	5,84 (1,16)	0,287
Szérum kreatinin	73,45 (14,01)	74,41 (15,28)	81,50 (17,56)	0,001

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 szérum húgysavszint szignifikáns pozitív korrelációt mutatott az összesített koronária kalcium pontszámmal ($r=0,281$, $p < 0,001$). 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.) A többváltozós analízis során a hagyományos rizikófaktorokra (nem, kor, BMI, hipertónia, hiperlipidémia, diabétesz mellitusz, dohányzás) és a kreatinin szintre adjusztáltuk a modellt, a SUA tercilisek szerepeltek kovariánsként.

Az 1-es modellben függő változónak a koronária kalcifikáció jelenlétét (Agatston pontszám >0), míg a 2-es modellben a magas rizikójú kalcifikáció meglétét (Agatston pontszám >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 kerülés független prediktora súlyos, magas rizikójú koronária kalcifikáció CAC > 300) meglétének (OR: 5,17; $p=0,010$) (CAC > 300).

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.

5. KÖVETKEZTETÉSEK

Tünetmentes, közepes rizikójú egyének esetén a szubklinikus ateroszklerózis vizsgálata alkalmas lehet a rizikóbecslés kiegészítésére, segítheti a terápiás döntést, felhívhatja a figyelmet az aktuális érrendszeri érintettségre, ezzel segítve az orvos-beteg együttműködést. Saját vizsgálatunkban a prediabéteszes állapot, vagy fokozott diabétesz rizikó, valamint a húgysavszint egyéb rizikófaktoroktól független összefüggést mutattak a szubklinikus ateroszklerózissal.

1. A kardiovaszkuláris rizikófaktorok előfordulása a vártak megfelelően jelentős mértékű, kivéve a dohányzás tekintetében, ugyanakkor a lakosság tájékozottsága nem kellő szintű.

2. A HbA1c%-szint és a Frindrisk pontszám alapján magasabb diabétesz-rizikójúakban a kóros mértékű karotiszintima-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 független összefüggést mutatott a szérum húgysavszinttel és egyéb hagyományos rizikófaktorokkal (kor, férfi nem, hipertónia, dohányzás).

6. PUBLIKÁCIÓK

A disszertációhoz kapcsolódó 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 szűrőprograma közép-magyarországi régióban. *Budakalász Vizsgálat. Orv Hetil*, 155: 1344-1352.

Egyéb, a disszertációhoz nem kapcsolódó 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