

Van-e összefüggés az extra- és intravaszkuláris kalcifikáció között perifériás verőérbetegekben?

Doktori tézisek

Dr. Fehérvári Mátyás

Semmelweis Egyetem
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Konzulens:

Dr. Szeberin Zoltán, Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók:

Prof. Dr. Soltész Pál, Ds.C., egyetemi tanár

Dr. Szász A. Marcell, Ph.D., egyetemi tanársegéd

Szigorlati bizottság elnöke:

Prof. Dr. Szollár Lajos, Ds.C., prof. emeritus

Szigorlati bizottság tagjai:

Prof. Dr. Wéber György, Ds.C., egyetemi tanár

Dr. Pécsvárad Zsolt, Ph.D., főorvos

Budapest
2017

Bevezetés

Az érlemeszedés és szövödményei a vezető halál okok között szerepelnek a nyugati társadalmakban. A magas mortalitás mellett a betegségtől szenvedőknek az élet minősége is gyakran alacsony. Az elmúlt évtizedekben Magyarországon kimagasló javulást láttunk a coronaria betegségben szenvedők mortalitásában és morbiditásban. Perifériás érbetegek esetében azonban nem történt ilyen mértékű javulás, sőt, bizonyos szempontból a betegség kimenetelének romlását is tapasztalhattuk. Ezért nagyon fontosak az itt bemutatott kutatáshoz hasonló, a perifériás érbetegség szövödményeinek csökkentését eredményező vizsgálatok .

Célkitűzés

Kutatásaink során a csonton kívüli és a csontban kialakuló kalcifikáció közötti kapcsolatot

vizsgáltuk. Vizsgálatainkat a csontsűrűség és az arterioszklerózis között fennálló kapcsolat vizsgálatával kezdtük. Kíváncsiak voltunk az osteoporózis prevalenciájára ezen betegcsoportban, illetve választ kerestünk arra is, hogy mi okozza ezt a kapcsolatot. Ezt követően a csonton kívüli meszesedés és az alsó végtagi érbetegség klinikai képe közötti összefüggést vizsgáltuk. Meghatároztuk azt is, hogy bizonyos, kalcifikációért felelős paraméterek (komplement komponensek, Fetuin-a) hogyan befolyásolják a betegség kimenetelét és a kardiovaszkuláris halálozást. Ezen tényezők ismerete segítséget nyújthat a perifériás érbetegséghez kapcsolódó csonttritkulás megelőzésében, kezelésében illetve a további kardiovaszkuláris rizikó felmérésében.

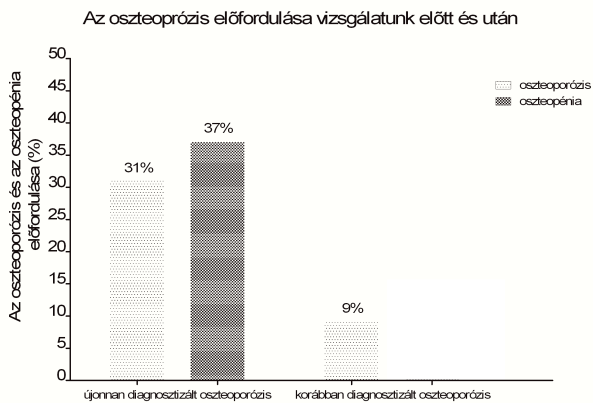
Módszerek

Keresztmetszeti illetve utánkövetéses vizsgálatokat végeztünk a Semmelweis Egyetem Ér és Szívsebészeti Klinikáján. Egymást követő, klinikai tünetekkel érsebészeti szakrendelésen jelentkező, perifériás érbetegeket vizsgáltunk. Laboratóriumi vizsgálatokat végeztünk (komplement komponens 3 és 4 (C3, C4), csont markerek, fetuin-A), érfestést, amely alapján Bollinger score-t (BS) számoltunk. A betegség klinikai paramétereit, úgymint kar boka indexet (ABI), illetve a Fontaine stádiumokat illetve a klinikailag szignifikáns szűkület helyét is rögzítettük. Az általános kalcifikáció mértékét ultrahang segítségével határoztuk meg. A csontsűrűséget (BMD) DEXA módszerrel mértük három különböző csonton, a lumbális 4-es és 5-ös csigolyán a combcsont és a radiusz fején. Betegeinket után követtük és regisztráltunk minden újabb kardiovaszkuláris

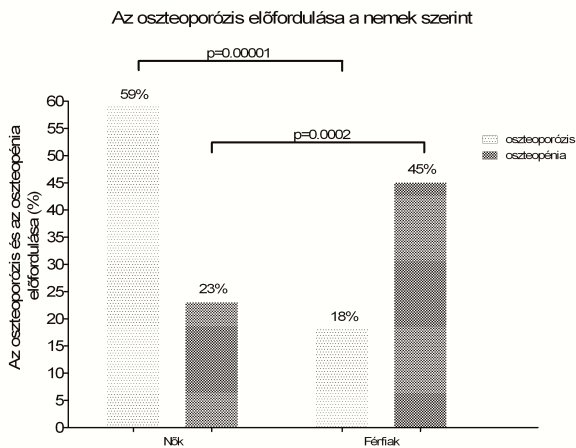
eseményt, úgymint szívinfarktus (AMI), embólia eredetű stroke és a perifériás érbetegség intervenciót igénylő romlása.

Eredmények

Betegeink 9%-át diagnosztizálták csontritkulással a vizsgálatba történt bevonásuk előtt. A csontsűrűség mérést követően pácienseink további 31%-át diagnosztizáltuk csontritkulással és 37%-ban mértünk kórosan csökkent csont tömeget (1. Ábra). Csontritkulást nő betegeink 59%-nál diagnosztizáltunk szemben a hasonló korú nem érbeteg populációban mért 40%-al. A férfiak esetében hasonló mértékben találtunk csontritkulást, amely 18% volt érbeteg pácienseink körében szembe az általánosan elfogadott 20%-al nem érbeteg populációban. Jelentősen csökkent csonttömegtől azonban férfi betegeink 45%-a szenvedett (2. Ábra).



1. Ábra Az oszteoporózis előfordulása a csont sűrűség mérése előtt és után.

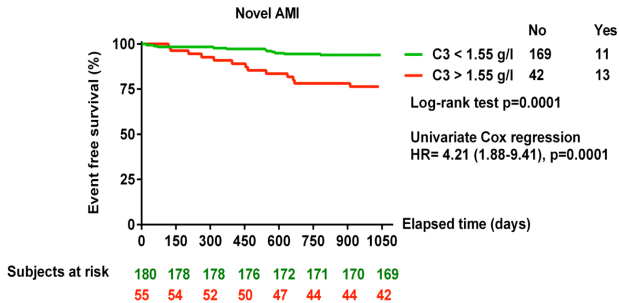


2. Ábra Az oszteoporózis előfordulása a nemek szerint

Egy adott csont nem megfelelő vérellátása esetén kapcsolatot találtunk az itt mért csont tömeg és az érbetegség között (lumbális BMD és BS $p=0.038$, $r=-0.467$, femorális BMD és BS $p=0.002$, $r=-0.642$). Megfelelő vérellátás esetén nem volt összefüggés az arterioszklerózis és a csont tömeg között (lumbális BMD és BS $p=0.514$, $r=0.118$, femorális BMD és BS $p=0.505$, $r=0.120$). Más korábban leírt mechanizmusok (alacsony D Vitamin szint, diszlipidémia) betegeink körében nem befolyásolta a két különböző kalcifikáció közti kapcsolatot. Az oszteoporózis markerei és az érlelmeszedés között nem volt összefüggés.

A medián követési idő 2,7 év volt. A C3-ról bizonyítottuk, hogy magas szintje összefügg a későbbi akut szívinfarktus kialakulásával (HR=1.56, $p=0.0001$). A C3 szint ROC analízissel meghatározott vágópontja alapján betegeinket egy alacsony és egy magas kockázatú csoportra osztottuk. Ezen csoportok túlélése között

szignifikáns különbséget találtunk ($p=0.0001$) (3. Ábra).



3. Ábra Kaplan Meier analízis. Alacsony és magas rizikójú betegek túlélése

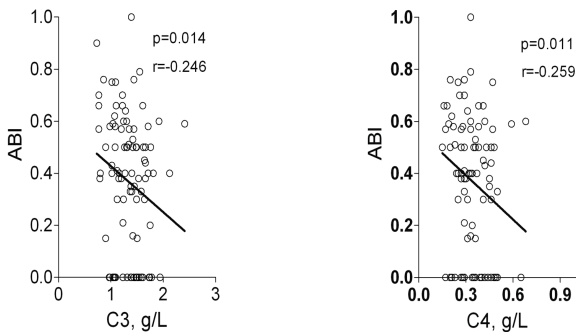
Regressziós analízis a C3 és az újonnan diagnosztizált AMI közötti kapcsolatot függetlennek írta le a CRP, Homocisztein illetve a kreatinin szintjétől (1. Táblázat).

A komplementek szintje ezenkívül összefüggött a perifériás érbetegség klinikai paramétereivel is (ABI és C3 $p=0.014$, $r=-0.246$, ABI és C4 $p=0.011$, $r=-0.259$, Bollinger Score és C3 $p=0.028$, $r=-0.357$) (4-5 Ábra).

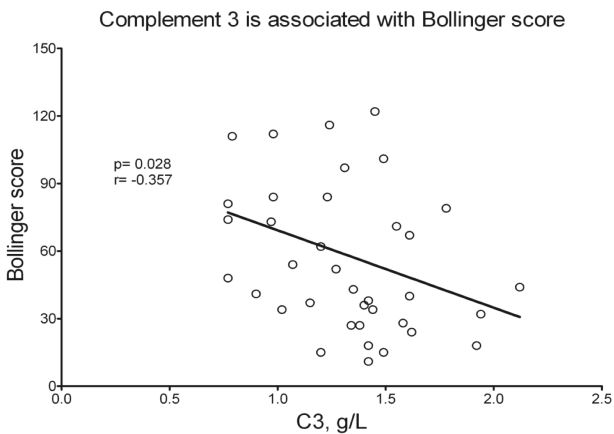
1. Táblázat Regressziós analízis. A C3 és az AMI közötti kapcsolat független a CRP, homocisztein és kreatinin szintjétől

	AMI (n=24)			
Model 1	HR	95% CI	χ^2	p
Kreatinin (umol/l)	1.17	0.82-1.66	0.81	0.36
Homocisztein (umol/l)	1.41	0.98-2.04	3.56	0.05
CRP (mg/l)	1.25	0.99-1.57	3.65	0.05
C3 (g/l)	1.59	1.11-2.27	6.54	0.01
Model 2	HR	95% CI	χ^2	p
Kreatinin (umol/l)	1.14	0.77-1.69	0.47	0.49
Homocisztein (umol/l)	1.39	0.95-2.01	2.99	0.08
CRP (mg/l)	1.26	0.99-1.60	3.79	0.05
C3 > 1.55 g/l	3.96	1.69-9.28	10.06	0.002

Association of C3,C4 and ankle-brachial Doppler index



4. Ábra A C3 és C4 szintje összefügg a boka-kar indexel.



5. Ábra A C3 összefügg a Bollinger score-ral

Következtetések

A csontritkulás előfordulása magasabb érbetegek körében mint a hasonló korú nem érbeteg populációban. A diagnosztizált osteoporózis aránya alacsony a valós előfordulásához képest. Az extra- és intravaszkuláris kalcifikáció közti kapcsolat az arterioszklerózis miatt a csonthoz érkező csökkent vérellátásának tulajdonítható. Elengedhetetlen a perifériás érbetegségben szenvedők rendszeres csontsűrűség vizsgálata, illetve a csont tömeg fenntartását elősegítő gyógyszeres és egyéb terápia.

Perifériás érbetegekben a komplement komponens 3 magas szintje független rizikó faktor a szívinfarktus kialakulásában. Szintje összefügg az arterioszklerózis klinikai súlyosságával alsóvégtagi érbetegekben. Megfontolandó a komplement 3 szint gyakoribb akár rendszeres mérése, mely

segítséget nyújthat a későbbi kardiovaszkuláris kockázat felmérésében.

Saját publikációk jegyzéke

Fehérvári M, Krepuska M , Széplaki G , Apor A ,
Sótonyi P , Prohászka Z , Acsády G , Szeberin Z
The level of complement C3 is associated with the
severity of atherosclerosis but not with arterial
calcification in peripheral artery disease.

INTERNATIONAL ANGIOLOGY 33:(1) pp. 35-
41. (2014) IF:0.833

Fehérvári M, Sarkadi H , Krepuska M , Sótonyi P ,
Acsády G , Entz L , Lakatos P , Szeberin Z
Bone Mineral Density is Associated with Site-
Specific Atherosclerosis in Patients with Severe
Peripheral Artery Disease

CALCIFIED TISSUE INTERNATIONAL 93:(1)
pp. 55-61. (2013) IF:2.748

Fehérvári M, Krepuska M , Csobay-Novák Cs,
Lakatos P, Oláh Z, Acsády G , Szeberin Z

A csontritkulás előfordulásának vizsgálata
perifériás verőérbetegekben
ORVOSI HETILAP 154:(10) pp. 369-375. (2013)
IF:0

Szeberin Z , Fehérvári M, Krepuska M , Apor A ,
Rimely E , Sarkadi H , Bíró G , Sótonyi P ,
Széplaki G , Szabolcs Z , Prohászka Z , Kalabay L ,
Acsády G
Fetuin-A serum levels in patients with aortic
aneurysms of Marfan syndrome and atherosclerosis
**EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL
INVESTIGATION** 41:(2) pp. 176-182. (2011)
IF: 3.018

Szeberin Z , Fehervari M, Krepuska M , Apor A ,
Rimely E , Sarkadi H , Szeplaki G , Prohaszka Z ,
Kalabay L , Acsady G
Serum fetuin-A levels inversely correlate with the
severity of arterial calcification in patients with

chronic lower extremity atherosclerosis without renal disease.

INTERNATIONAL ANGIOLOGY 30:(5) pp. 474-480. (2011) IF:1.652

Krepuska M , Szeberin Z , Sotonyi P , Sarkadi H , Fehervari M , Apor A , Rimely E , Prohaszka Z , Acsady G

Serum level of soluble Hsp70 is associated with vascular calcification

CELL STRESS & CHAPERONES 16:(3) pp. 257-265. (2011) IF:3.013

II. Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent – eredeti közlemények:

Szeberin Z , Dósa E , Fehérvári M , Csobay-Novák C , Pintér N , Entz L

Early- and long-term outcome after open surgical suprarenal aortic fenestration in patients with

complicated acute type B aortic dissection
***EUROPEAN JOURNAL OF VASCULAR AND
ENDOVASCULAR SURGERY*** 50:(1) pp. 44-50.
(2015) IF: 2.976

Kovács H , Fehérvári M , Forgó B , Gósi G , Oláh
Z , Csobay-Novák Cs , Entz L , Szeberin Z
Electiv infrarenalis aortaaneurysma sebészi
kezelésének korai és késői mortalitása és
morbiditya
MAGYAR SEBÉSZET 67:(5) pp. 297-303. (2014)
IF:0

Biro G , Szabo G , Fehervari M , Munch Z ,
Szeberin Z , Acsady G
Late outcome following open surgical management
of secondary aortoenteric fistula.
LANGENBECKS ARCHIVES OF SURGERY
396:(8) pp. 1221-1229. (2011)
IF:1.807

Szeberin Z , Münch Z , Fehérvári M, Bíró G , Entz
L , Acsády G

Ezüst-acetáttal bevont Dacron grafftal végzett
rekonstrukciós érmutétek középtávú eredményei

MAGYAR SEBÉSZET 63:(6) pp. 369-373. (2010)

IF:0