

# MAGYAR STROKE-BETEGEK VASZKULÁRIS RIZIKÓFAKTORAINAK ALAKULÁSA 1 ÉVES KÖVETÉS SORÁN

Molnár Sándor dr.,  
Csiba László dr.

DEOEC,  
Neurológiai Klinika,  
Debrecen

A stroke, koronáriszklerózis és perifériás érbetegség közös patofiziológiai alapja az ateroszklerózis, amelynek rizikófaktorait jól ismerjük, de a mai napig sok esetben nem megfelelően kezeljük. 2003-as WHO statisztikák szerint Magyarországon a kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris betegségek halálozása az európai átlag 2–2,5-szerese. A legfontosabb, jól befolyásolható kockázati tényezők kezelésének hatékonyságát vizsgáltuk 2203 stroke-ot szenvedett beteg 1 éves követéses vizsgálata során. A kiindulási értékekhez képest a lipidparaméterek, a vérnyomás valamint a vércukor átlagértékek is szignifikáns javulást mutattak. A céltartományba eső betegek aránya is jelentősen, 7-25%-kal nőtt. A rizikóparaméterek javulásával a rizikóstatusz is javult, a Framingham- és a SCORE értékek alacsonyabb tartományba tolódását figyeltük meg. Az egyéves követés során a korábbi magyarországi keresztmetszeti vizsgálat adataival összevetve a célértékeket szignifikánsan nagyobb arányban sikerült elérni.

A stroke világviszonylatban a második vezető halálok, a fejlett országokban a harmadik helyen áll. A világban évi 5,1 millió halálozás – az összhálózás 9,5%-a – írható a stroke számlájára. 2001-es nemzetközi és magyar adatok alapján az iszkémiás stroke 30 napon belüli halálozása 13-15%, a vérzéses stroke-ok esetében 42-51%, az összmortalitás 20% körüli országos átlagban, míg a stroke centrumokban 12,1% (2002-es adat) (1). Abszolút számokban Magyarországon évente 40-60.000 stroke fordul elő. 2003-as adatok alapján a cerebrovaszkuláris esemény miatt kórházba felvett betegek közül egy kisvárosnyi, kb. 18.000 beteget veszítettünk el agyi ér-katasztrófa következtében. A fejlett országokban az elmúlt 3 évtizedben a stroke eredetű halálozás a 90-es évekig folyamatosan és jelentősen csökkent, amit a hatásosabb prevencióval és kezeléssel magyarázhatunk. Magyarországon a 80-as évekig a halálozás a férfiaknál a nyugat-európai tendenciával ellentétben jelentősen nőtt, majd akkortól csökke-

nő tendenciát mutat. Jelenleg a fejlett nyugat-európai országokhoz képest Magyarországon a 65 év alattiak cerebrovaszkuláris ok miatti halálozásának valószínűsége 3-4-szeres, míg a 35–44 éves korosztályban akár 5-9-szeres is lehet (1). A WHO 2004-es statisztikai adatai szerint a magyar lakosság születéskori várható élettartama férfiak esetében 69 év, amely 8-10 évvel, a nőknél 77 év, amely 5-7 évvel marad el a legjobb európai adatoktól. A születéskor várható egészséges élettartam férfiaknál 61,5, nőknél 68,2 év, a lemaradás az előbb említettekhez hasonló mértékű. A stroke eredetű halálozáson túl igen nagy társadalmi és anyagi terhet jelent a túlélők kezelése, gondozása. A koronáriabetegekkel ellentétben – akiknek 70-80%-a képes a korábbi munkáját végezni – a stroke-ot túlélők 10-20%-a élete végéig teljes ellátásra, 30-40%-uk életvitelében segítségre szorul. Az európai stroke ellátás javítását célozták meg a Helsingborg deklarációban. A 2015-ig elérendő célokként az alábbiakat jelölték

meg: minden európai stroke-beteg számára elérhető legyen a folyamatos ellátás, a külön erre a célra szervezett stroke osztályokon, az akut fázis kezelésétől a megfelelő rehabilitáción át a másodlagos prevencióig. Az akut stroke 1 hónapos túlélése 85% fölötti legyen, a stroke után 3 hónappal a túlélők 70%-a önellátásra képes legyen. Minden akut stroke-beteg, aki akut specifikus terápiára alkalmas, a megfelelő technikai és szakmai feltételekkel rendelkező kórházba kerüljön. Prevenció céljai: a stroke mortalitás csökkentése 2005-höz képest legalább 20%-kal. Minden ország törekedjen a lakosság körében csökkenteni a stroke fő rizikófaktorainak előfordulását, különös tekintettel a hipertóniára és a dohányzásra. Minden beteg, aki átesett TIA-n vagy stroke-on, részesüljön megfelelő szekunder prevencióban (2).

A stroke – a koronáriabetegséghez hasonlóan – prevencióra kiválóan alkalmas, mivel nagy a prevalenciája, jól definiált, jól befolyásolható rizikófaktorai vannak.

Az iszkémiás stroke, a szívinfarktus és az alsó végtagi perifériás érbetegség közös patofiziológiai alapja az ateroszklerózis. A folyamat generalizált, megjelenési formája, eloszlása az érrendszeren belül egyénenként változik. Számos vizsgálat foglalkozott az egyes érterületekben található elváltozások és azok összefüggéseinek vizsgálatával, megállapítva, hogy az iszkémiás események prognózisa rosszabb azon betegekben, akiknek több érterületében is szignifikáns ateroszklerotikus elváltozások találhatók (3, 4). A stroke-betegek leggyakoribb halál oka a szívhalál a stroke utáni 6.–12. hónapok között. Az alsó végtagi érszűkületes betegek 1/3-ánál három éven belül kardiovaszkuláris esemény várható. Az egyes érterületekben mutató ateroszklerotikus folyamatok közötti szoros összefüggéseket számos vizsgálat eredményei bizonyítják (5–8). Ezek a tények is azt igazolják, hogy a vaszkuláris betegek kezelése, rizikóbecslése, gondozása egymástól szét nem választható, prevenciója multidiszciplináris team-munkát igényel.

## AZ ATEROSZKLERÓZIS FOLYAMATA ÉS ÖSSZEFÜGGÉSEI AZ ISMERT RIZIKÓFAKTOROKKAL

Az ateroszklerózis kialakulásában többféle folyamat – gyulladás, proliferatív folyamatok, szabadgyök-képződés – is szerepet játszik. A

kezdőlépés az endothelium működésének károsodása, amely mindegyik rizikófaktorral szoros kapcsolatban áll, azok közös támadáspontjaként is felfogható. Az endotheliális-diszfunkció az értónus-szabályozást a vazokonstriktió, a hemosztatikus rendszert a fokozott alvadékonyság irányába mozdítja el, valamint gyulladást és sejtproliferációt elősegítő változásokat indukál. Az endothel sérülése után a keringő LDL-cholesterol a sub-endothelialis térbe kerülhet, amelyet a makrofággá alakuló monocyták felvesznek, habos sejteket képezve. A sérült endothel miatt szabaddá váló subendothelialis kollagén thrombocytá adhéziót, a felszabaduló cytokinek következményes simaizomsejt migrációt és proliferációt indukálnak. A simaizomsejtek által termelt kollagénben gazdag kötőszöveti mátrix a lipidmaggal együtt fibrosus plakkot alakít ki. A fibrózus védőréteg elvékonyodása a plakk ruptúrájához, appozicionális thrombus kialakulásával komplikált plakk kialakulásához vezethet. Ez vagy elzárja az eret, vagy a thrombus szervülésével ugrásszerűen növeli a szűkület fokát. Az ateroszklerotikus plakkok kialakulásának helyét az áramlási viszonyok, elsősorban a turbulencia miatt lecsökkenő felületi nyíróerő (shear stress) által megváltozott endothel működés határozza meg (9, 10).

Az artériás hipertenzió a megnövekedett transzmurális nyomás által az érfali simaizomsejtek proliferációját, következményes kisér-tónus fokozódást, érfal vastagodást, remodellinget, károsodott agyi autoregulációt okoz. Diabetes mellitusban a főlegben lévő D-glükózmolekulák felnyílásával keletkező lineáris D-glükóz reaktív aldehid-csoportjával a makromolekulákhoz kötődve azokat megváltoztatja, ateroszklerózishoz vezető folyamatokat indukál. Hypercholesterolaemiában az emelkedett mennyiségű LDL-cholesterol oxidálódva endothel-diszfunkciót, gyulladást okozó folyamatot aktivációt, vazokonstriktiót és thrombocytá aktivációt, fokozott koagulációs és csökkent fibrinolitikus aktivitást okoz. Dohányosokban is igen kifejezett az endothel-károsodás. A krónikus fertőzések közül a periodontitist, a fertőző ágensek között a *Chlamydia pneumoniae*-t, *Helicobacter pylori*-t és a *Cytomegalovirust* hozzák összefüggésbe az ateroszklerózissal (9). A fenti klasszikus rizikófaktorok mellett újabban további rizikó indikátor paramétereket is azonosítottak. Ilyenek a C-reaktív protein (CRP), homocisztein, lipoprotein-A szintek.

A különböző tanulmányok adatai szerint a leggyakoribb kockázati tényező a hipertenzió a stroke-betegek 60-80%-ában van jelen. További, jelentős gyakoriságú rizikófaktorok még a hypercholesterinaemia (68%), dohányzás (30%), diabetes mellitus (15-30%) (1). A szisztolés és diasztolés vérnyomásértékek lineáris összefüggést mutatnak a stroke-rizikóval, amely a diasztolés vérnyomás 7,5 Hgmm-es emelkedése esetén megduplázódik. A diabetes mellitus átlagosan 3-szoros relatív rizikónövekedéssel jár, míg a dohányzás 2-szeresével. A vérsír értékek közül az LDL-C és a HDL-C értékek a vérnyomáshoz hasonlóan folyamatos összefüggést mutatnak a stroke-rizikóval.

## A SZÉRUM LIPID-PARAMÉTEREK SZEREPE A VASZKULÁRIS BETEGSÉGEK PREVENCIÓJÁBAN

Az ember normál koleszterinszintjének meghatározása nehéz feladat a mai civilizált világban. Kutatók megpróbálták a civilizációs ártalmak által érintetlen populációt keresni. Az emberi újszülöttek, a civilizált világon kívül élő törzsek és a felnőtt főemlősök összkoleszterin-szintjét mind 3,1 mmol/l körülnek, az LDL-koleszterint pedig 1,5 mmol/l körülnek találták (11). Ez, és további adatok alapján a 3,0-4,0 mmol/l közötti össz- és a 1,5-2,0 mmol/l közötti LDL-C-szint lehet a genetikailag meghatározott fiziológias tartomány (12, 13). Ehhez képest Magyarországon a jelenlegi népegészségügyi programban a 2010-ig kitűzött cél a felnőtt lakosság átlagos összkoleszterin-szintjének 7-10%-os csökkentése (5,7-ről 5,3 mmol/l-re) (14). Logikus tehát, hogy jelenleg a modern társadalmakban mérhető koleszterinszint civilizációs ártalomnak tekinthető.

Mind az obszervációs, mind az intervenciós vizsgálatok egyértelműen lineáris összefüggést találtak a kardiovaszkuláris rizikóval a teljes vizsgált koleszterin tartományban. Minél magasabb a szint, annál nagyobb a kardiovaszkuláris rizikó és fordítva is: minél nagyobb csökkenést sikerül elérni a különböző beavatkozásokkal, annál kifejezettebben csökken a kardiovaszkuláris események rizikója (15). Ráadásul az obszervációs és a placebokontrollos intervenciós vizsgálatok koleszterin-ISZB összefüggésének meredeksége is nagyon hasonló: 5 év alatt minden 0,6 mmol/l összkoleszterin csökkentésre 25-27%-os ISZB koc-

kázatsökkenés jut és fordítva (16). A kockázatsökkenés mértéke nem függ attól, hogy milyen módszerrel csökkentjük a koleszterinszintet, így szóba jön diéta, statin, fibrát, epe-savkötő-szerek, ileumrezekció (17, 18). A fenti lineáris összefüggés érvényesnek látszik a plakk progresszió-regresszió vonatkozásában is (19). Érdekesség, hogy a különböző tanulmányokban egybehangzóan nem találtak olyan alsó koleszterinszint határt, amely alá ne lenne érdemes menni a rizikócsökkentés érdekében. A „minél alacsonyabb, annál jobb” szabály érvényes tehát a jelenlegi tudásunk szerint a kardiovaszkuláris események prevenciójának vonatkozásában (15, 20).

A különböző statinokkal történt vizsgálatokban igen jelentős koleszterinszint csökkenést sikerült elérni a vizsgáltak jelentős – 75-99 – százalékában. A mindennapokban azonban – mind nemzetközi, mind hazai vizsgálatok szerint – a kezelt betegek maximum 25%-ánál sikerül elérni a tervezett cél LDL-C-értékeket (21-23). A jelenlegi ajánlásokban, szekunder prevencióban 2,6 mmol/l alatti LDL-C-értékeket javasolnak, amely érvényes a vaszkuláris eseményt még el nem szenvedett cukorbetegre is. A halmozott rizikójú betegeknél (tünetes ateroszklerotikus betegség és diabetes mellitus együtt) a cél LDL-C-érték  $\leq 1,8$  mmol/l. Közepes, illetve magas rizikójú betegeknél javasolják még a legalább 30-40%-os LDL-C csökkentést. Egyes vélemények szerint a szérum koleszterin és a stroke-rizikó összefüggése nem olyan egyértelmű, mint a koronáriabetegség esetében. A statinkezelés hatására bekövetkező stroke-rizikó csökkenést valószínűleg a statinok pleiotrop hatása magyarázza.

## MAGYARORSZÁGI HELYZET

Hazánk a nyugat-európai epidemiológiai viszonyokhoz képest jelentős lemaradásban van. A 2003-as WHO statisztikák szerint Magyarországon a keringési-, ezen belül a kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris betegségek halálozása az európai átlag 2-2,5-szerese. A rizikófaktorokra jellemző, hogy 6 hónappal egy súlyos érbetegség után (nem csak stroke) a betegek 20%-a még mindig dohányzik, 50%-ának vérnyomása nincs jól beállítva, 26%-uk túlsúlyos. Egy saját vizsgálatunkban egy hipermarketben végeztünk vérnyomásmérés. Az önként jelentkezők (2334 személy) 17%-ánál találtunk magasvérnyo-

1. táblázat:  
Kiindulási laboratóriumi és vizsgálati paraméterek

	NŐK	FÉRFIAK	P-ÉRTÉK
Összkoleszterin (mmol/l)	5,8±1,3	5,4±1,3	<0,0001
LDL (mmol/l)	3,6±1,1	3,3±0,9	<0,0001
HDL (mmol/l)	1,4±0,4	1,2±0,3	<0,0001
Triglicerid (mmol/l)	2,1±1,2	2,3±1,7	<0,0007
Vércukor (mmol/l)	6,1±2,2	6,5±2,5	<0,0001
Kreatinin (μmol/l)	78,7±20,8	91,4±24,1	<0,0001
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	142,7±19,6	145,1±20,3	<0,0001
Diasztolés vérnyomás (Hgmm)	85,8±10,7	87,1±10,1	<0,0001
Pulzus (beat/min)	77,5±9,2	77,8±10,3	0,1628
Haskőrfogat (cm)	100,7±14,7	102,4±13,2	0,3235
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,4±4,8	28,1±4,2	0,1135
Pulzusnyomás (Hgmm)	57,3±14,2	58,4±15,3	0,0184

mást, akik nem tudtak a betegségükről. Az összes vizsgált személy 23%-ának, – annak ellenére, hogy ismert hipertóniások voltak – vérnyomása nem volt megfelelően beállítva (az ismert hipertóniások 65%-a; 80%-a szedett rendszeresen gyógyszert).

Magyarországon a stroke-betegek atheroszklerózis rizikófaktorait kevesen vizsgálták, követéses vizsgálatról pedig nincs tudomásunk. Az egyik hasonló, de nem kizárólag stroke-betegeken történt keresztmetszeti tanulmányban a gondozó orvosok legalább 1 éve statinnal kezelt betegeiről készült felmérés. A családorvosok statint szedő betegeknek 22%-a, a kardiológusok és lipidológusok betegeknek 27%-a (átlag 24%) esetében volt az LDL az ajánlásokban szereplő szint alatt. Az ily módon nem megfelelően kezelt betegeknek csak kb. felénél történt terápia-módosítás (22).

## A STROKE-BETEGEK PROSPEKTÍV VIZSGÁLATÁNAK ÉS KEZELÉSÉNEK MAGYARORSZÁGI TAPASZTALATAI

A fenti adatok tükrében a vaszkuláris betegeket kezelő és gondozó magyar orvosok ki-

hívása igen nagy. Ennek tudatában a stroke-ot szenvedett betegek szekunder prevenciójának hatékonyságát tanulmányozandó, a Magyar Kardiológus Társaság Metabolikus Munkacsoportja, a Magyar Stroke Társaság és az EGIS Gyógyszergyár egy prospektív adatgyűjtést indított. 2004 és 2005 decemбере között 27 centrumban követték a stroke vagy TIA (átmeneti agyi keringészavar) miatt kezelt betegeket. Szív- és érrendszeri rizikóbecslést és laborvizsgálatokat végeztek. A vizsgálatokat egy év múlva újra elvégezték. Összesen 6471 beteget válogattak be, 2203 betegnek (990 férfi és 1213 nő) volt mind kezdő, mind befejező vizsgálata. A férfiak átlagéletkora 63,7±10,9 év, a nőké 64,7±11,7 év volt. A rizikófaktorok tekintetében kiindulási laboratóriumi és egyéb vizsgálati paramétereket az 1. táblázat tartalmazza.

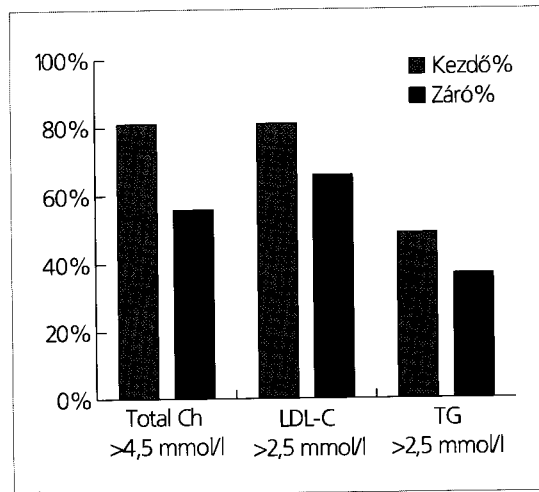
A labor- és vérnyomásértékek kevéssel, de szignifikánsan rosszabbak voltak a férfiak esetében, kivéve a koleszterin adatokat, amelyek a nőknél voltak kórosabbak. A haskőrfogat, BMI- és pulzusértékekben nem volt különbség a két nem között.

A vizsgált paraméterek az egyéves kontrollvizsgálatkor szignifikáns javulást mutattak a kiindulási értékekhez képest, kivéve a HDL-értékeket (2. táblázat). A javulás ellenére az

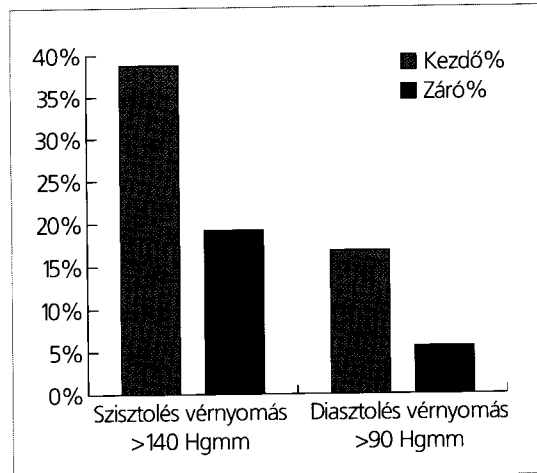
2. táblázat:  
Laboratóriumi és vizsgálati paraméterek kezdő- és záró értékei

	KEZDŐÉRTÉK (ÁTLAG±SD)	VÉGÉRTÉK (ÁTLAG±SD)	P-ÉRTÉK
Koleszterin (mmol/l)	5,6±1,20	4,89±0,99	<0,0001
LDL (mmol/l)	3,48±1,01	2,99±0,89	<0,0001
Triglicerid (mmol/l)	2,01±1,35	1,77±1,13	<0,0001
Vércukor (mmol/l)	5,99±2,23	5,77±1,82	<0,0001
Kreatinin (μmol/l)	86,45±22,48	85,42±24,92	<0,0461
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	141,94±18,42	135,43±13,41	<0,0001
Diasztolés vérnyomás (Hgmm)	86,05±10,51	83,59±7,46	<0,0001
Pulzus (beat/min)	76,17±8,08	74,41±7,37	<0,0001

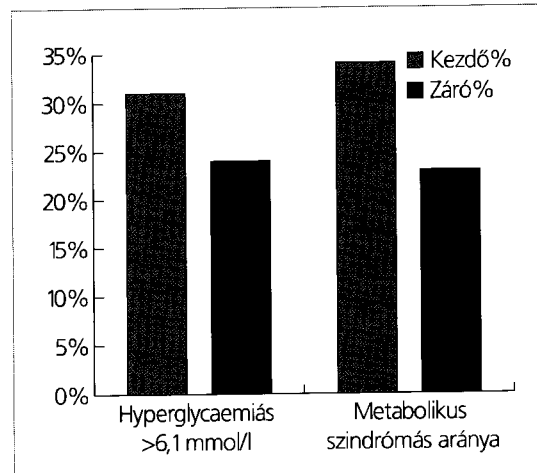
1. ábra:  
Lipid célértékeket el nem érő személyek aránya a vizsgálat kezdetén és zárásakor



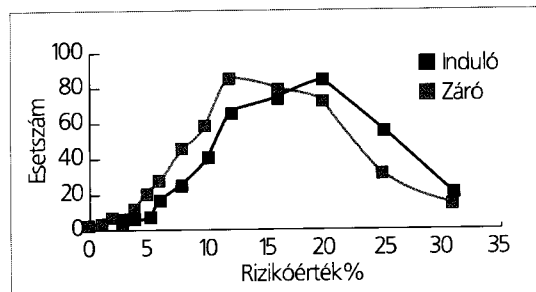
2. ábra:  
Vérnyomás céltartományt el nem érő személyek aránya a vizsgálat kezdetén és zárásakor



3. ábra:  
Hyperglycaemiás és metabolikus szindrómás személyek aránya a vizsgálat elején és végén



4. ábra:  
Framingham: Férfiak induló és záró 10 éves rizikó értékei (p=0,0005)



össz- és LDL-koleszterin átlagértékek továbbra sem kerültek céltartományba.

Az átlagértékek abszolút javulása mellett sokkal szembetűnőbb a céltartományba eső betegek arányának változása. A beválogatás-kor a betegek 81%-ának volt 4,5 mmol/l-nél magasabb összkoleszterinja, egy év múlva az arányuk 56%-ra csökkent (44% érte el a célértéket). Hasonló változásokat figyelhetünk meg az LDL-C esetében, 81%-ról 66%-ra csökkent a célérték fölöttiek aránya, a célértéket elérők aránya 19%-ról 34%-ra javult. A triglicerid esetében (49%-37%) a célértéket elérők aránya 51%-ról 63%-ra javult (1. ábra).

A kóros vérnyomásértékek gyakorisága is felére csökkent, kiinduláskor a betegek 39%-ának volt 140 Hgmm fölötti szisztolés értéke, egy év múlva 19%-nak. Hasonlóan javultak a diasztolés értékek is (17%-5,6%) (2. ábra). A kóros éhgyomri vércukor értékek aránya is a kezdeti 31%-ról 24%-ra, szignifikánsan csökkent. A metabolikus szindróma (3 vagy több rizikófaktor jelenléte) előfordulása 34%-ról 23%-ra csökkent (3. ábra).

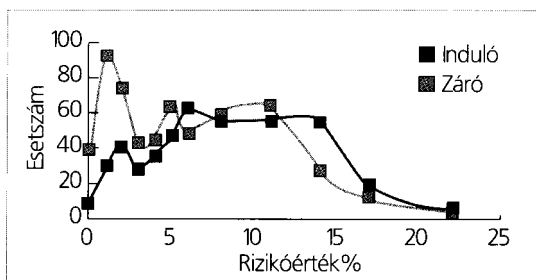
Ezen adatokból az következik, hogy a betegek vaszkuláris rizikóparaméterei javulásával rizikóstátuszuk is javult. Ezt a Framingham koronáriabetegség rizikóbecslő pontozóskálával kalkulált százalékos rizikóértékkel fejeztük ki, amely figyelembe veszi az LDL-C, a HDL-C, a vérnyomásértékeket, valamint a diabéteszt és a dohányzást is. A rizikóértékek alacsonyabb tartományba tolódása megfigyelhető mind a férfiaknál, mind a nőknél (4. és 5. ábra).

Hasonló tendencia volt megfigyelhető a SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) értékekben is. A kis rizikójú betegek száma relatíve nőtt, a görbe a kisebb rizikóértékek felé tolódott.

Az úgynevezett kemény végpontok (stroke, miokardiális infarktus, halálozás) vizsgálatára nem került sor, elsősorban az egyéves utánkövetés rövidege, másrészt az ilyen vizsgálatokhoz szükséges nagy betegpopuláció hiánya miatt.

Az egyéves követés alatt a betegek kezelőorvosai szabadon dönthettek a rizikófaktorok kezelésének módjáról és intenzitásáról. A korábbi magyarországi keresztmetszeti vizsgálat adataival összevetve a célértékeket szignifikánsan nagyobb arányban sikerült elérni (LDL-C esetében kb. 10%-kal magasabb arányban). A szokásos gondozási rutinhoz képest a különbség az volt, minden gondozó

5. ábra:  
Framingham: Nők  
induló és záró 10  
éves rizikó értékei  
( $p=0,0001$ )



orvos tudta, rövideken ismét laborvizsgálatra kerül sor, ezért valószínűleg gondosabb volt a követés. Magyar adatokkal igazolható tehát, hogy egy kardiovaszkuláris szempontból fokozottan veszélyeztetett szubpopulációban a kitüntetett figyelem (szűrés és gondozás) lényeges javulást okoz a szív- és érrendszeri rizikó vonatkozásában.

## IRODALOM

- Nagy Z. *Vaszkuláris Neurológia*. Budapest: B+V Kiadó; 2006.
- Kjellström T, Norrving B, Shatchkute A. Helsingborg Declaration 2006 on European stroke strategies. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23 (2-3): 231–241.
- Cirillo F, Renzulli A, Leonardo G. Associated vascular lesions in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Acta Cardiol* 2001; 56: 91–96.
- Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, et al. Manifestations of atherosclerosis in various vascular regions. Similarities and differences regarding epidemiology, etiology and prognosis. *Med Klin (Munich)* 2002; 97 (4): 221–228.
- Cerne A, Kranjec I. Atherosclerotic burden in coronary and peripheral arteries in patients with first clinical manifestation of coronary artery disease. *Heart Vessels* 2002; 16: 217–226.
- Lekakis JP, Papamichael CM, Cimponeriu AT, et al. Atherosclerotic changes of extracoronary arteries are associated with the extent of coronary atherosclerosis. *The Am J Cardiol* 2000; 85 (8): 949–952.
- Lekakis JP, Papamichael C, Papaioannou TG, et al. Intima-media thickness score from carotid and femoral arteries predicts the extent of coronary artery disease: intima-media thickness and CAD. *Int J Cardiovasc Imaging* 2005; 21 (5): 495–501.
- Lanzer P. Vascular multimorbidity in patients with a documented coronary artery disease. *Z Kardiol* 2003; 92: 650–659.
- Nagy Z. *Vaszkuláris Neurológia*. Budapest: B+V Kiadó; 2006.
- Gorelick PB. Stroke prevention therapy beyond anti-thrombotics: unifying mechanisms in ischaemic stroke pathogenesis and implications for therapy: an invited review. *Stroke* 2002; 33 (3): 862–875.
- O'Keefe JH Jr, Cordain L, Harris WH, et al. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2142–2146.
- Garmendia F, Brown AS, Reiber I, et al. Attaining United States and European guideline LDL-cholesterol levels with simvastatin in patients with coronary heart disease (the GOALLS study). *Cur Med Res Opin* 2000; 16: 208–219.
- Wissler RW, Vesselinovitch D. Studies of regression of advanced atherosclerosis in experimental animals and man. *Ann NY Acad Sci* 1976; 275: 363–378.
- Egészség Évtizedének Johan Béla Nemzeti Programja, 13. alprogram. Egészséges táplálkozás elterjesztése. Budapest, 2002. [http://www.antsz.hu/portal/portal/nep-egeszsegugyi-program\\_120.html?menuid=527dc341-1287-11db-b153-b7c4ef2ddc86](http://www.antsz.hu/portal/portal/nep-egeszsegugyi-program_120.html?menuid=527dc341-1287-11db-b153-b7c4ef2ddc86) (letöltve: 2008. január 27)
- Czuriga I, Édes I. Koleszterinszint-csökkentés: hol a határ? *Orv Hetil* 2006; 23:147: 1349–1356.
- Law MR, Wald NJ. Risk factor thresholds: their existence under scrutiny. *BMJ* 2002; 324: 1570–1576.
- Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, et al. Cholesterol reduction yields clinical benefit. A new look at old data. *Circulation* 1995; 91: 2274–2282.
- Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, et al. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation* 1998; 97: 946–952.
- Nissen SE, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556–1565.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebocontrolled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
- Pados Gy, et al. A Magyar Terápiás Konszenzus irányelvei gyakorlati megvalósításának vizsgálata és befolyásolása: a CÉL-program. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2005; 10: 226–231.
- Márk L, Zámolyi K, Pados Gy, et al. Célértékek elérése lipidcsökkentő kezelés során – Magyarország 2004. *Orv Hetil* 2005; 146: 147–152.
- Pearson T, Laurora IH, Chu, et al. The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP): A Multicenter Survey to Evaluate the Percentages of Dyslipidemic Patients Receiving Lipid-Lowering Therapy and Achieving Low-Density Lipoprotein Cholesterol Goals *Arch Intern Med* 2000; 160: 459–467.