

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Gyermek és felnőtt hipertóniás populáció anyagcsere eltéréseinek vizsgálata adatbányászati módszerrel

Dr. Kovács Beáta

Témavezető: Prof. Dr. Páll Dénes



DEBRECENI EGYETEM

TÁPLÁLKOZÁS-ÉS ÉLELMISZERTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2024

GYERMEK ÉS FELNŐTT HIPERTÓNIA S POPULÁCIÓ ANYAGCSERE ELTÉRÉSEINEK VIZSGÁLATA ADATBÁNYÁSZATI MÓDSZERREL

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
az egészségtudományok tudományágban

Írta: Dr. Kovács Beáta okleveles általános orvos

Készült a Debreceni Egyetem Táplálkozás-és Élelmiszertudományi doktori iskolája
(Táplálkozástudományok PhD Doktori képzés) keretében

Témavezető: Prof. Dr. Páll Dénes, MTA doktora

Az értekezés bírálói:

Dr. Csiky Botond, PhD
Dr. Somodi Sándor, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Juhász Béla, PhD
tagok: Prof. Dr. Szabó Zoltán, MTA doktora
Prof. Dr. Járai Zoltán, PhD
Dr. Csiky Botond, PhD
Dr. Somodi Sándor, PhD

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK,
Szülészeti és Nőgyógyászati Intézet tanterme
2024. március 7., 11:00

Bevezetés

A magasvérnyomás-betegség világszerte jelentős népegészségügyi kihívást jelent érintse akár a gyermek, akár a felnőtt lakosságot. Felnőttkorban az agyi infarktusok 54%-a, a koszorúér-betegség 47%-a, míg az egyéb szív-érrendszeri betegségek 25%-a bizonyítottan a hipertóniának tulajdonítható. Mindezek mellett igaz, hogy a magasvérnyomás-betegség a szív-érrendszeri megbetegedések és a korai halálozás egyik leghatékonyabban megelőzhető kockázati tényezője. Globális felmérések azt mutatják, hogy az elmúlt négy évtizedben a hipertóniával élő betegek száma fokozatosan növekedett az alacsony és közepes jövedelmű országokban is, hátrányosan befolyásolva a rokkantsági és mortalitási mutatókat. A gyermekkorban diagnosztizált magasvérnyomás-betegség hasonlóan kiemelt népegészségügyi kérdés, mint a felnőttkori hipertónia. A gyermekkorban felismert magasvérnyomás-betegség 19% és 65% közé tehető prediktív értékkel a felnőttkori forma potens kockázati tényezője. Egyre valószínűbb, hogy egyes esetekben a felnőttkori hipertónia kialakulásának gyökerei már gyermekkorban tetten érhetőek (tracking phenomenon). A korai felismerés és kezelés így még jelentősebb súllyal bír. Sajnos egyértelműen megfigyelhető az a tendencia, hogy a hipertóniával diagnosztizált gyermekek száma is fokozatosan emelkedett az elmúlt évtizedekben. A növekedés oka legfőképpen a járványos méreteket öltő elhízás, a mozgásszegény életmód és részben a túlzott sófogyasztás, amely nem feltétlenül függ össze az adott ország gazdasági státuszával. Gyermekek és felnőttek körében is jellemző, hogy a hipertónia betegség szövődményeit, a globális kardiovaszkuláris rizikót komplex metabolikus folyamatok befolyásolják. Magyarországon a kardiovaszkuláris megbetegedések tekinthetőek a leggyakoribb haláloknak. Dokumentált, hogy országunkban a kardiovaszkuláris halálozási ráta kétszeresen meghaladja az Európai Unió átlagot. Ez a tény önmagában megerősíti azt a törekvést, hogy mind a gyermek, mind a felnőtt hipertóniás esetek korai felismerését, továbbá a rizikófaktorok és társbetegségek azonosítását a preventív tevékenység középpontjába kell helyezni. Az irodalmi adatok áttekintése alapján nem találtunk olyan nagy populációt érintő retrospektív vizsgálatot, mely a kelet-közép-európai felnőtt vagy akár gyermek lakosság körében átfogó képet adott volna a hipertóniás betegek komplex anyagcsere eltéréseiről. Az adatbányászat, bár nem megszokott formája az epidemiológiai adatfeldolgozásnak, de úttörő módszernek tekinthető, mely alkalmas nagy mennyiségű laboratóriumi és klinikai információ elemzésére. Az így nyerhető releváns statisztikai adat kétségkívül alapot biztosít a prevenció megszervezéséhez és alapvető fontosságú a terápiás döntéshozatal terén is.

Irodalmi áttekintés

Gyermek-és serdülőkori hipertónia

A magasvérnyomás-betegséget gyakran pubertás idején diagnosztizálják leginkább azon serdülők körében, akik túlsúlyosak vagy elhízottak. Etiológiai szempontból primer és szekunder formát különítünk el. A gyermekkori primer magasvérnyomás-betegség háttérében örökletes tényezők felmerülnek. Az öröklődési mintázat multifaktoriális, de a környezeti tényezők, mint az étrend, a feldolgozott élelmiszerek fogyasztása és a fokozott nátriumbevitel hátrányosan befolyásolják azt. Egy Magyarországon készült dietetikai tanulmány szerint hazánkban a nátriumbevitel meghaladja, míg a káliumbevitel nem éri el az étrendi ajánlásban meghatározott célértékeket. Korábbi multicentrikus tanulmány eredményei is azt bizonyították, hogy nyolc ország, köztük Magyarország gyermek lakosságát vizsgálva a napi energiabevétel felét elsősorban feldolgozott élelmiszerek biztosítják. Mindezen tényezőkből adódik, hogy gyermekek és serdülők körében is közismertté vált az elhízás és magas vérnyomás közötti szoros összefüggés. A felnőttekhez hasonlóan a nem kielégítő minőségű táplálkozás és fizikai inaktivitás következtében kialakuló obezitás a legfontosabb hajlamosító tényező a gyermekkori diagnosztizált anyagcsere-rendellenességek, köztük a diszlipidémia, a hiperinzulinémia és a hiperurikémia kialakulására. Az inzulinrezisztencia és hiperinzulinémia hozzájárulhat a vese fokozott nátrium reabszorpciójához és a szimpatikus idegrendszer túlzott aktivitásához is. Az étel összetevőinek a génexpresszióra vagy a fruktózbevitelnek a húgysavszintre gyakorolt hatása szintén összefüggésbe hozható a kóros anyagcsere változásokkal. Egy korábban publikált vizsgálat szerint pozitív a korreláció a húgysav, inzulin és triglicerid szintek, valamint a magas vérnyomás között elsősorban túlsúlyos és elhízott fiatalok körében. Néhány további tényező is növelheti a primer hipertónia kialakulásának kockázatát, mint az alacsony születési súly, a férfi nem, az öröklődés és akár az etnikum is. A legújabb adatok szerint a gyermek-és serdülőkori magasvérnyomás-betegség vezető formája a primer variáns, különösen serdülők körében. Serdülők esetében a primer forma előfordulása a hipertóniával diagnosztizáltak 85-95%-át jelenti, hasonlóan a felnőttkori adatokhoz. A szekunder hipertónia háttérében egyértelműen azonosítható ok áll. A másodlagos kórforma a csecsemők és kisgyermekek körében fordul elő nagyobb számban. Ebben az etiológiai csoportban a hipertónia okai életkoronként változnak. A veseartéria trombózisa vagy szűkülete, veleszületett renális rendellenességek, aorta koarktáció vagy különböző endokrinológiai kórformák, mint pheocromocytoma, pajzsmirigy túlműködés és hiperaldoszteronizmus állhatnak a háttérben, bár a veseszövetet érintő betegségek tekinthetőek vezető etiológiai faktornak. Serdülő lányok esetében az orális fogamzásgátló szedés is összefüggést mutat a

magasvérnyomás betegséggel, de meg kell említenünk egyes szimpatomimetikumok használatát és egyes étrendkiegészítő termékek kedvezőtlen hatását is. A gyermekkori hipertónia szűrésére mindenképpen nagyobb figyelmet kell fordítani, ugyanis a viszonylag alacsony prevalencia akár téves kórmeghatározáshoz is vezethet. A diagnózis megállapítása gyermekek és serdülők körében kihívást jelenthet, mivel a maturáció következtében a standardok és definíciók közötti összefüggések is változnak. A korábbi irányelvek eltérő álláspontjai miatt a gyermek és serdülőkori magasvérnyomás-betegség egységes meghatározása mindenképp körültekintést igényelt és bonyolulttá tette a hipertónia prevalencia globális szintű meghatározását ezekben a korcsoportban. Az Európai Hipertónia Társaság gyermek-és serdülőkori hipertóniával foglalkozó munkacsoportja a 2009-es irányelveit 2016-ban frissítette. Két évtizeddel ezelőtt a 230 000 lakossal rendelkező Debrecenben végzett keresztmetszeti, populáció alapú vizsgálat alapján a hipertónia prevalenciája 2,53%-nak adódott a serdülők (15-18 évesek) körében. Más vizsgálatok szerint azonban a gyermek-és serdülőkori magasvérnyomás-betegség legvalószínűbb prevalenciája 3,5%-ra becsülhető. Egy nemrégiben közzétett, 47 cikk anyagát feldolgozó metaanalízis a gyermekkori hipertónia együttes prevalenciáját 4,00%-ra (95% CI, 3,29-4,78%) teszi. Mindezek ellenére Kelet-Európában a gyermekkori hipertóniával kapcsolatban született felmérésekből viszonylag szerény adatmennyiség áll a rendelkezésünkre.

Felnőttkori hipertónia

A napi gyakorlatban, legyen szó az alapellátásról vagy fekvőbeteg intézményről, talán az egyik leggyakrabban előforduló diagnózis a magasvérnyomás-betegség. Hátterét tekintve itt is két fő csoportról beszélhetünk. A primer kórforma dominál, de a szekunder etiológia tisztázása mindenképpen elengedhetetlen, amennyiben felmerül. Az elhízás és magasvérnyomás-betegség közötti szoros korreláció széles körben dokumentált tény. Az epidemiológiai vizsgálatok következetesen bizonyították a testtömegindex (BMI, body mass index) és a vérnyomás emelkedés közötti küszöbértéket mellőző, szinte lineáris kapcsolatot. Korábban készült tanulmányok szignifikánsan magasabb BMI és haskörfogat értékekről számoltak be a hipertóniások között, mint magasvérnyomás-betegségben nem szenvedő egyének esetén. Az abdominális túlsúlyú elhízás befolyásolja az endokrin-és immunrendszert. Az elhízás és a magas vérnyomás közötti patológiás kölcsönhatásban számos meghatározó faktort ismerünk. Ezek közé tartoznak a hemodinamikai változások, az oxidatív stressz, a vesekárosodás, a hiperinzulinémia és az inzulinrezisztencia, az alvási apnoe szindróma és a leptin-melanokortin út vonal is. Mindezekon felül, bár ritkábban említjük meg, a genetika, az epigenetika és a

mitokondriális tényezők szerepe sem elhanyagolható. Sejtszinten a zsírszövet számos hormon és parakrin jel, az úgynevezett adipokinek kiválasztásával járul hozzá az endotél diszfunkcióhoz. Ezek a molekulák fontos élettani szerepet játszanak az érrendszeri tónus szabályozásában. Elhízás esetén a proinflammatorikus és vasoaktív adipokinek, mint az angiotenzinogén, az angiotenzin II, az aldoszteron szekréciója, valamint a plazma renin aktivitásának növekedése jellemző. Mindezekon felül a renin receptorok expressziója is fokozódik a humán zsigeri zsírszövetben. Az alvási apnoe is rendkívül gyakori az elhízott betegek körében, előfordulási gyakorisága 40% és 90% közé becsülhető. Az alvási apnoe a neurohormonális diszreguláció, az endotél diszfunkció, a gyulladás és az ismételt hipoxiás epizódok által megnöveli az endotelin szintjét, ami végül emelkedett vérnyomást okoz. A hiperlipidémia a hipertóniás betegek körében gyakran felismert anyagcsere eltérés. Az aterogén diszlipidémia esetén a magas triglicerid és alacsony high-density lipoprotein-koleszterin (HDL-C) értékek tekinthetőek jellegzetes eltérésnek, melyhez normál tartományban lévő, vagy enyhén emelkedett low-density lipoprotein koleszterin (LDL-C) szint társul a kicsi, sűrű LDL részecskék túlsúlyával. Ez a kóros állapot elsősorban túlsúlyhoz, elhízáshoz és a szénhidrát-anyagcsere zavaraihoz kapcsolható. Az emelkedett BMI és diabétesz mellitusz mellett a magas glükóz és HbA1c értékek gyakori laboreltérések a hipertóniás betegek leleteiben, melyek hozzájárulnak az aterogén diszlipidémia kialakulásához. A szakirodalom szerint mindezek mellett az emelkedett összkoleszterin szint és LDL-C szint is gyakori eltérés hipertóniás egyéneknél. Kiemelendő, hogy a magasvérnyomás-betegség és a diszlipidémia együttes előfordulása szinergista hatású mind a mortalitást, mind a kardiovaszkuláris megbetegedések létrejöttét illetően. Szignifikánsan magasabb kockázati tényezőt képvisel az említett két kórforma közösen, mint külön-külön. Az említett faktorokon kívül a metabolikus folyamatok további fontos résztvevője az emelkedett húgysav szint. Egyrészt hipertenzió esetén csökken a vese vérátáramlása, mely urát reabszorpciót eredményez. A tartósan magas vérnyomás értékek krónikus mikrovaszkuláris károsodást okoznak. A hipoxia következményeként lokális szövetkárosodás jön létre, mely összességében megemeli a húgysav szintet. Nem feledkezhünk meg a vérnyomáscsökkentő gyógyszeres terápia mellékhatásairól sem. A tiazid típusú diuretikumok a proximális tubulus reabszorpciójának serkentése révén járulnak hozzá a megemelkedett szérum húgysav szinthez. Másrészt az emelkedett húgysav aktiválja a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert és csökkenti a keringő nitrogén-oxid szintet, így idézve elő vazokonstriktiót. Mindezekon felül a magas húgysav szint a simaizom sejtproliferációt fokozza, ami a szekunder arterioszklerózis alapja. Utóbbi hátrányosan befolyásolja a vesén keresztüli elektrolittranszportot, mely a vérnyomás további emelkedéséhez vezet. A hipertónia

renális etiológiája elfogadott tény. A magas vérnyomás egyszerre oka és következménye a krónikus vesebetegségnek, és összefügg annak progressziójával. Krónikus vesebetegséggel élő egyénben a magas vérnyomás kialakulásáért szerteágazó patomechanizmus felel. Ide sorolható többek között a fokozott szimpatikus tónus, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer túlzott aktivitása, ami só-és vízvisszatartáshoz, fokozott sóérzékenységhez és endotél diszfunkcióhoz vezet, mely végül kifejezett érfalmerevséget eredményez. Miután a hipertónia már kialakult, ezt követően számos tényező, köztük a relatív vese hipoxia és fokozott oxidatív metabolizmus stimulálja a vesebetegség további romlását. Az elhízás vagy túlsúly, az inzulinrezisztencia, a 2-es típusú diabétesz mellitusz (T2DM), a magasvérnyomás-betegség és a hiperlipidémia gyakran társul nem alkoholos zsírmájbetegséggel (NAFLD). A glutamát-oxálacetát aszpartát aminotranszferáz (GOT), a glutamin-piruvát alanin-aminotranszferáz (GPT) és a gamma-glutamil-transzferáz (GGT) emelkedése a májsejtek károsodásának markere, és gyakori eltérés a májbetegségben szenvedő betegeknel, beleértve a NAFLD-t is. Mindezekre tekintettel hipertóniás egyéneknél ezen markerek követését sem lehet figyelmen kívül hagyni. A hipertónia kockázati tényezői közül vannak olyanok, amelyeket befolyásolhatunk, de léteznek nem módosítható tényezők is. Utóbbi kategóriába tartozik a nem, az életkor, az etnikai hovatartozás és a genetika. Ezzel szemben a módosítható kockázati tényezők közé soroljuk az elhízást és túlsúlyt, a só, kálium vagy telített zsírsav fogyasztást, az alkoholfogyasztást, a stresszt és a fizikai inaktivitást. A felnőttkori magasvérnyomás-betegség epidemiológiája relatíve jól dokumentált kronológiai és geográfiai szempontból is. Kilencven országból származó, 968 419 felnőttből álló, 135 népességalapú vizsgálat adatainak elemzése alapján 2010-ben a magas vérnyomás globális, életkorra standardizált prevalenciája 31,1% volt, mely férfiaknál némivel magasabbnak adódott (31,9%), mint a nőknél (30,1%). A legmagasabb prevalenciáról Kelet-Európában és Közép-Ázsiában (39,0%) számoltak be. A Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) tanulmány publikálása szerint 2003 és 2009 között gazdaságilag és földrajzilag különböző országok, 628 vidéki és városi közösségében a 35 és 70 év közé eső 153 996 embert felölelő vizsgálatban az alanyok 40,8%-nak volt magasvérnyomás-betegsége. Itt is megfigyelhető volt a férfiak javára írható magasabb prevalencia (41,4%) a nőkkel (37,7%) szemben. Amennyiben a magyarországi epidemiológiai adatokat szeretnénk elemezni, úgy a Magyar Hipertónia Regiszter és a Központi Statisztikai Hivatal információit vehetjük alapul. 2011-ben a hipertónia becsült prevalenciája Magyarországon 35% volt, a férfi/nő arány 47/53%. Magyarország csatlakozott a May Measurement Month (MMM) programhoz. Az MMM eredményei alapján 2766 magyar résztvevőből 1286 fő (46,5%) magasvérnyomás-betegségben szenvedett. Az Európai Kardiológiai Társaság adatbázisa szerint

2021-ben Magyarországon a hipertónia prevalenciája 30% volt, amihez az elhízás 26,4%-os prevalenciája társult. A 2018-as ESC/ESH és a Magyar Hipertónia Társaság szakmai irányelve a felnőttkori hipertóniabetegség diagnózisának felállításáról részletesen nyilatkozik.

Adatbányászat

Az adatbányászat (data mining) a tudomány azon szakterülete, mely nagy mennyiségű adathalmazokban rejlő egyértelmű összefüggések megkeresésére és elemzésére irányul. A módszert az 1980-as évek óta ismerik és használják, mely a klasszikus mesterséges intelligenciából származtatható gépi tanuláson nyugvó metódus. Számos területen hasznosított eljárás; ebbe a körbe tartozik a távközlés, genetika, orvosbiológia és a csillagászat is. Statisztikai alapokra épül, azonban míg a statisztikai elemzés középpontjában a fő kérdés, hogy mikor tekinthető a minta reprezentatívnak, addig adatbányászat során a nagy méretű információ már rendelkezésünkre áll. Utóbbi esetében a fő dilemma, hogy az elemzést milyen módszerrel végezzük annak érdekében, hogy releváns, a kutató számára értékes válaszokhoz juthassunk. Az irodalomban több közlemény fellelhető, mely alátámasztja, hogy a klinikai nagy adatokat feldolgozó adatbányászat olyan értékes tudást szolgáltat a szakembereknek, ami elengedhetetlen a pontos klinikai döntéshozatalhoz és a kockázatértékeléshez. Korábbi munkáink is bizonyították, hogy a tömeges egészségügyi adatok feldolgozására épült különböző adatbányászati módszerek ideálisak a hipertónia és akár más egészségügyi állapotok diagnózisának szűrésére.

Célkitűzések

- I.** Retrospektív vizsgálatunkban célul tűztük ki, hogy régiókban adatbányászati módszer segítségével mérjük fel jelentős nagyságú gyermek populáció körében
- a magasvérnyomás-betegség előfordulását,
 - a legjellemző társuló betegségek előfordulási arányát, és a
 - a hipertóniához társuló leggyakoribb anyagcsere rendellenességek gyakoriságát.

Emellett célul tűztük ki a kapott eredmények összevetése a nemzetközi irodalomban fellelhető adatokkal.

- II.** Továbbá az adatbányászatra támaszkodva nagy betegszámú felnőtt populációban célul tűztük ki, hogy
- felmérjük a hipertónia előfordulásának gyakoriságát,
 - elemezzük a társuló jellegzetes metabolikus eltéréseket,
 - dokumentáljuk a magasvérnyomás-betegséghez kapcsolódó kísérő betegségek arányát.

Mindezeken felül célunk volt a kapott eredmények klinikai gyakorlat szempontjából releváns értékelése.

Betegek és módszerek

Gyermek és serdülő vizsgálati populáció szűrése

A forrásadatok a klinikai központ teljes orvosi nyilvántartását tartalmazták 2007. január 1-től 2021. december 31-ig. A vizsgálatban minden egyes 3 és 18 év közötti gyermek adatait kiértékeljük, akik a Debreceni Egyetem Klinikai Központjába jártak az említett 15 éves vizsgálati periódus alatt (3-18-éves gyermekek összlétszáma $n = 92\,198$; fiúk/lányok: 44,255/47,943; 48/52%). A tanulmányt a Debreceni Egyetem Etikai Bizottsága, valamint a Tudományos és Kutatásetikai Bizottság jóváhagyta. A vizsgált betegpopuláció esetében a hipertónia klinikai diagnózisának felállítása gyermekgyógyászok segítségével történt, akik túlnyomórészt egyetemi klinikai központunk endokrinológiai és nefrológiai részlegén dolgozó szakorvosok. A kollégák a mindenkori elérhető nemzetközi útmutatások alapján állították fel a hipertónia diagnózisát. Szakorvosaink validált eszközökkel végezték a méréseket. A magasvérnyomás-betegség diagnózisát a forrásadatokban rögzített szöveges kórtörténeti adatokra (a „hipertónia” szóra és szinonimáira keresve) és a hipertónia diagnóziskódjaira (a Betegségek és az Egészséggel Kapcsolatos Problémák Nemzetközi Statisztikai Osztályozása 9. és 10. átdolgozott kiadás, WHO) alapozták.

Felnőtt vizsgálati populáció szűrése

A Debreceni Egyetem Klinikai Központja szoftverfejlesztés céljából hozzáférést biztosított az északkelet-magyarországi régióból származó anonim egészségügyi dokumentációhoz 2001. január 1. és 2021. december 31. közötti időszakban. A 20 éves vizsgálati időszak alatt fekvő- vagy járóbetegként kezelt 18 év feletti betegek adatait gyűjtöttük össze ($n=937\,249$; férfi/nő: 42,9/57,1%). A vizsgálatot a Debreceni Egyetem Etikai Bizottsága továbbá a Tudományos és Kutatásetikai Bizottság engedélyezte. A klinikánkon dolgozó szakemberek a magasvérnyomás-betegség diagnózisát a mindenkor érvényben lévő nemzetközi standardok alapján állították fel. A vérnyomás mérések az ajánlásban meghatározott, validált eszközökkel és módszerrel történtek. Az egészségügyi adatok feldolgozása kapcsán itt is az adatbányászatra támaszkodtunk. Az információ egyrészt a szöveges kórtörténeti adatokban rejtett. Ennek alapját ebben az esetben is a „magas vérnyomás” és szinonimáira irányuló keresés adta. Másrészt a hipertónia diagnózis kódjait vettük alapul a Betegségek Nemzetközi Osztályozása (BNO 10. verzió) szerint, mely szintén fellelhető a forrásdokumentumokban.

Adatbányászat – a módszer

Adatbázis generálás

Klinikusokból, informatikai szakemberekből és statisztikusokból álló együttműködés eredményeképpen született a tanulmányunk bázisát adó adatbányászati szoftver. A Debreceni Egyetem Klinikai Központján keresztül olyan anonim klinikai adatokhoz férünk hozzá, amelyeket Északkelet-Magyarországon gyűjtöttek szoftverfejlesztés céljából. A kutatócsoportunk és együttműködő partnerünk, a Black Horse Group Ltd., egy adatbányászati projektet indított, amelynek keretében engedélyt kaptunk a Black Horse “AescuLab” elnevezésű orvosi keretrendszerének használatára. Tekintettel arra, hogy mindkét vizsgálati populáció esetén a Debreceni Egyetem Klinikai Központjának több évtizednyi adatát dolgoztuk fel, elengedhetetlen volt az adatok egységesítése, a megfelelő formátumba történő átalakítása és ezt követően az adattisztítás. Mindezek nélkül nem lehetett volna az informatikai parancsokat és a tervezett algoritmusokat célravezetően alkalmazni. A klinikai nyilvántartásból kivont adatokat egy több lépéses eljárásnak vetettük alá, amelyben egyrészt biztosítottuk a névtelenséget a betegadatok védelmében, másrészt a meghatározott eset-és beteg információkat leválasztottuk a valós személyekről. Mivel az iratok fekvő-vagy járóbeteg ellátóktól származtak, számos egészségügyi szakember hozzáférhetett a betegek dokumentációihoz, akik módosíthatták az adattartalmat, új információkkal egészítették ki azt. Mindezek alapján a kihívást az jelentette, hogy egy betegre vonatkozóan előfordult információ duplikáció esetleg heterogén, nem egyértelműen értelmezhető adattartalom. A kidolgozott program ezekre a felmerülő problémákra is megoldást nyújtott. Ezen összetett feladatok megoldása nyílt forráskódú eszközök, név szerint <https://numpy.org/>; <http://pandas.pydata.org/> segítségével, valamint egyéb, adattisztításra és hiányzó vagy hibás adatok pótlására kidolgozott, saját gyártmányú szkriptekkel és megoldásokkal történt, amelyekkel az addig különálló adatokból a laboratóriumi eseteket, anamnéziseket, diagnóziskódokat és a páciensek statisztikai adatait tartalmazó teljes és integrált adatbázist építettünk fel. A hibásnak véleményezett elemeket javítottuk. A számokat számként, dátumokat UTS vagy python dátum formátumként, a szöveges adatokat “utf-8” kódolású szöveggként egységes formában tároltuk el. Az adatokat PostgreSQL 13.x adatbázis táblákban regisztráltuk az előfeldolgozási folyamat részeként.

Adatfeldolgozás

Az adatok további strukturálására volt szükség ahhoz, hogy pontos, megbízható információkkal tudjunk dolgozni. Az általunk megadott kifejezések azonosítása és megadott csoportba rendezése parsing, stemming, stop word szűrés, BOW modellezés és kifejezések rangsorolása (TF-IDF, W2V - Keras keretrendszer, <https://keras.io/>) útján történt. A keresett kifejezéseket és azok előfordulási gyakoriságát a BOW modellek hisztogramként definiálják, a szekvenciális szerkezetet nem veszik figyelembe. Ezzel ellentétben a szöveggörnyezetet és a szekvenciális rendszert a W2V modellek szem előtt tartják. Definíció szerint a kifejezések egy neurális háló által definiált vektortér elemeiként íródnak. Ez az egyértelmű nyelvi modell kontextuális kifejezések segítségével, a sorozat szerkezetének felhasználásával azonosítja a szekvencia elemeit. A két modell egyformán hatékonyan használható az adott szavak/kifejezések jelentőségének meghatározására, és IDF értékeik vagy perplexitásuk alapján rangsorolja őket. A még precízebb adattisztítás érdekében összeállítottunk egy szakmai szókészletekből álló listát és string-matching algoritmusok segítségével alkalmaztuk az elírások kezeléséhez és a sérült fogalmak töredékes adatokból való helyreállításához. Az így nyert adatok egy kifejezésekből álló véges halmazt eredményeztek, amelyben megjelent az egyes terminusok dokumentumonkénti előfordulási rátája, valamint egy másodlagos érték, amely a korábban elvégzett orvosi vizsgálatokat jelölte. Eredeti listánk először több millió elemre rúgott, de a részletezett módszerek használatával egy sokkal praktikusabb, 250 000 kifejezésből álló jegyzéket kaptunk. Az esetek, betegnyilvántartási adatok és diagnózisok összekapcsolásával a betegek anamnéziseit sikerült a betegekhez szorosan kötődő események időbeli sorozataiként megjeleníteni, amely formátum lehetővé tette a hipertóniában szenvedő betegek felismerését. Mivel az összeállított adathalmazok különféle adatszerkezetekkel bírtak, mindezek kívül egy statisztikai elemzést lehetővé tevő, közös reprezentációt hoztunk létre. Ezzel a szerkezettel biztosítható a specifikus „attribútumok” felfejtése. A hipertónia fogalma például különféle szavak vagy valós mérések paraméterei, illetve származékos adatai formájában is felbukkanhat a szövegalapú adathalmazban. Több különböző adatbányászati eszközt fejlesztettünk ki és futtattunk végig a forrásadatokon. Az adattisztítás újabb kihívást jelentett, hiszen ki kellett egészítenünk a hiányzó vagy hibás adattöredékeket, és minden egyes hibás adatot más-más módon kellett kezelni. Például a középértékkel rendelkező „hézagkitöltő” bináris változók használatának módszere nem hoz egyértelmű eredményt, ezért kerülendő volt, így tehát minden hasonló egyedi esetet normál kifejezésként értelmeztünk. A rendkívül nagy adatmennyiség kezelésére további szerializációs és streaming technikákat fejlesztettünk ki, így optimalizálva a végső lekérdező motort, amely képes a részleges adatok kezelésére és az attribútumok dedukció

útján történő azonosítására. Ezen módszerek között szerepelt a parsing (morfológiai elemzés), a stemming (szótövesítés), a stop-word (tartalmatlan szavak) szűrés és a kifejezések/szavak manuális tisztítását követő, unigrammokból és bigrammokból építkező szótáralkotás. A TF-IDF (kifejezés gyakoriság/fordított dokumentum gyakoriság) és szóbeágyazásos technikák használatával felszínre hoztuk a kifejezéseket tartalmazó adatokat. A magyar nyelvű szóbeágyazások hagyományos korpuszokon alapultak, ezért további nyelvi feldolgozást kellett végrehajtanunk részben a saját magunk által tanított nyelvi modellek, részben már ismert nyelvi modellek segítségével. Ehhez a részfeladathoz az NLTK (3.x verzió) Python könyvtárat használtuk. Saját nyelvi modellekhez a BERT (Bidirectional Encoder Representations from Transformers) valamint a GRU (Gated Recurrent Unit) modelleket alkalmaztuk. A GRU egy olyan visszacsatolt neurális hálózat, amelyben a megtisztított unigrammok és bigrammok szótárakat alkotnak. Végül az adatokat egy mátrixba rendeztük, mely a vizsgált jellemzőket és azokhoz tartozó folytonos (pl. laborérték) és diszkrét (pl. hipertónia – igen/nem) változókat adott beteghez/esethez rendelte. Egy adott szabályos kifejezés akkor került azonosításra vagy kapott magas valószínűségű megjelölést, ha a nyelvi modell kifejezésként vagy a laboratóriumi mérési adatként értelmezte.

Laboratóriumi analízis

A rutin laboratóriumi paramétereket, mint glükóz, urea, kreatinin, húgysav, GOT, GPT és GGT a Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetében standard laboratóriumi módszerekkel határozták meg Cobas c501 és Cobas c600 típusú analizátorokkal (Roche Ltd, Mannheim, Németország). A szérum összkoleszterin és triglicerid koncentráció meghatározása enzimátikus, kolorimetriás módszerrel, a HDL-C és az LDL-C esetében homogén, enzimátikus módszerrel (Roche HDL-C plus 3rd generation és Roche LDL-C plus 2nd generation) történt. Az ApoA1 és az ApoB100 és értékét immunoturbidimetriás módszerrel mérték (Tina-quant Apolipoprotein A-1 ver.2, Tina-quant Apolipoprotein B ver.2). A HbA1c mérését nagy nyomású kationcserélő folyadékromatográfia-HPLC segítségével végezték. A vizsgálatok minden esetben a gyártó által megadott ajánlás szerint történtek.

Statisztikai módszerek

A statisztikai számítások alapjául szolgáló anonim beteg adatokat a Debreceni Egyetem Klinikai Központjának számítógépes rendszeréből nyertük. Partnerünk biztosította a HL7 formátumú adatforráshoz való hozzáférést; továbbá megtisztította és előre feldolgozta az

adatokat, melyek így alkalmassá váltak az adatbányászati és gépi tanulási projektben történő felhasználásra. Az adatbázis racionalizálásával kiküszöböltük az eredeti adatrögzítési módszerből eredő potenciális rendszerhibákat, mely több évre visszamenőleg a Klinikai Központ betegnyilvántartó adatbázisának teljes egészét érintette, beleértve az összes szöveges, különféle diagnosztikai és laboratóriumi adatot. Az adatokat a PostgreSQL 13.x adatbázisból kérdeztük le. Az így kapott nagyméretű szöveges fájlokat a későbbi statisztikai elemzéshez kiinduló adatbázisaként értelmeztük. A statisztikai elemzést Python által támogatott adatbányászati csomagokkal végeztük. A Python 3.8, IPython 7.29, Cython 0.29, Pandas 0.23 és Numpy 1.22 operációs rendszereket használtuk Conda 4.10 környezetben, Daskkal az adattisztítási és feldolgozási fázisokban. A klinikai relevanciával bíró adatok összegyűjtése és az összetett szöveges elemzés gépi tanulással történt, a SciKit-Learn 1.0 és a Pytorch 1.09 segítségével. Nem páros t -próbával történt a szignifikancia számítása, ahol 95%-os szignifikancia szintet határoztunk meg. A statisztikai ábrákat a Matplotlib 3.5-ös szoftvercsomaggal és kapcsolódó könyvtárak segítségével állítottuk össze.

Eredmények

Gyermek populáció

Hipertóniás gyermekek és serdülők azonosítása

A szöveges anamnéziseket, diagnóziskódokat, laboratóriumi paramétereket és statisztikai beteg adatokat tartalmazó adatforrás alapján a 15 éves vizsgálati időszakban minden 3 és 18 év közötti gyermeket számításba vettük (összlétszám $n = 92\,198$; fiúk/lányok: 44,255/47,943; 48/52%). Összesen 3687 hipertóniás gyermeket azonosítottunk (2107 fiút és 1580 lányt), ami azt jelenti, hogy a hipertónia kalkulált prevalenciája a vizsgált populáció egészére vetítve 4%, magasabb prevalenciával a fiúk (4,7%) és alacsonyabb a lányok (3,2%) esetében. A vizsgált populációt öt korcsoportra osztottuk (3-6 évesek; 6-9 évesek; 9-12 évesek; 12-15 évesek és 15-18 évesek). A 3-6 éves korcsoportba definíciónk szerint a 3 éves kor fölötti és 6 éves kor alatti gyermekek kerültek. Növekvő prevalenciát észleltünk az egymást követő korcsoportokban a vizsgált populáció egészében (1,54; 2,64; 4,0; 5,49 és 5,56%), és a fiúknál (1,66; 2,6; 4,57; 6,48 és 8,22%), míg a lányoknál a legmagasabb prevalencia értéket a 12-15-éves korcsoportban találtuk (1,39; 2,69; 3,4; 4,6 és 3,8%).

Exponenciális összefüggés jelentkezett a hipertóniával diagnosztizált gyermekek kora és száma között a vizsgált populáció egészében ($R^2 = 0,93$), a fiúknál ($R^2 = 0,91$) és a lányoknál ($R^2 = 0,93$) egyaránt. Hasonló korrelációt észleltünk a különböző korcsoportokba tartozó,

hipertóniával diagnosztizált gyermekek összlétszámában a teljes vizsgált populációra vetítve ($R^2 = 0,97$), a fiúk esetében ($R^2 = 0,98$), míg a lányok esetében ($R^2 = 0,96$).

Társbetegségek

A legjelentősebb társbetegségek prevalenciáját is értékeltük. A hipertóniás gyermekek körében a normotenzívekhez képest szignifikánsan magasabb volt az elhízás (49,7 vs. 6,16%), a cukorbetegség (7,17 vs. 1,27%), a vesebetegségek (2,81 vs. 0,51%) és a pajzsmirigy betegségek (8,74 vs. 6,22%) aránya. Minden betegcsoportban az elhízás számított a leggyakrabban társuló kórképnek, melynek legmagasabb prevalencia értékei a 6-9 éves és a 9-12 éves korcsoportokban (65%) mérhetőek. Továbbá minden vizsgált betegcsoportban magasabb BMI értékeket észleltünk a hipertóniás gyermekek körében a normotenzívekhez képest (25,6; 26,7; 28,1 és 29,7 vs. 20,1; 21,4; 22,6 és 24,6 kg/m² a 6-9 éves, 9-12 éves, 12-15 éves és 15-18 éves korcsoportokban).

Szérum glükóz, lipid, húgysav és vesefunkciós paraméterek vizsgálata

Szignifikánsan magasabb összkoleszterin ($4,27 \pm 0,95$ vs. $4,17 \pm 0,88$ mmol/L), LDL-C ($2,62 \pm 0,79$ vs. $2,44 \pm 0,74$ mmol/L) és triglicerid ($1,2(0,85-1,69)$ vs. $0,94(0,7-1,33)$ mmol/L), és alacsonyabb HDL-C ($1,2 \pm 0,3$ vs. $1,42 \pm 0,39$ mmol/L) szinteket találtunk a hipertóniás gyermekeknél a normotenzívekhez képest a vizsgált populáció egészében és minden korcsoportban. A 3 és 6 éves korcsoport kivételével mindenhol magasabb összkoleszterin szint mérhető a hipertenzíveknel a normotenzív csoporthoz képest. Szignifikánsan magasabb szérum húgysav szint mutatkozott a hipertóniás gyermekeknél ($299,2 \pm 86,1$ vs. $259,9 \pm 73,3$ mmol/L). A glükóz, urea és kreatinin szintekben nem detektáltunk érdemleges eltéréseket a hipertóniások egyetlen korcsoportjában sem a normotenzívekhez képest.

A gyermekkori hipertónia szekunder okainak (pajzsmirigy túlműködés, hiperaldoszteronizmus, Cushing-kór, pheochromocytoma, hyperparathyreosis, krónikus vesebetegség) prevalenciája kissé magasabb volt a hipertenzív korcsoportokban, de az esetek ritka előfordulása miatt nem lehetett statisztikai elemzést végezni. Megjegyzendő, hogy a szekunder hipertónia ritka etiológiai faktorainak nyilvántartása hiányosnak tűnt a rendelkezésre álló adatok alapján.

Felnőtt populáció

Hipertóniás felnőttek azonosítása

Vizsgálatunk során összesen 937 249, 18 év feletti felnőtt egészségügyi adatait dolgoztuk fel, akik a 20 éves vizsgálati periódus alatt a Debreceni Egyetem Klinikai Központjában megjelentek (férfiak/nők 42,9/57,1%). Összesen 292 561 magasvérnyomás-betegségben szenvedő felnőttet azonosítottunk (férfi/nő: 45,4/54,6%). A hipertónia számított prevalenciája a teljes vizsgált populációban 31,2% volt. A férfiaknál (33%) a prevalencia magasabbnak adódott, mint a nőknél (29,9%) esetében. Az egymást követő korcsoportokban mind a férfiaknál, mind a nőknél 80 éves korig növekvő előfordulási arányt találtunk. A magasvérnyomás-betegségben szenvedő férfiak aránya 18 és 65 éves kor között magasabb volt, míg 65 éves kor felett alacsonyabb.

Testtömeg-index

A teljes vizsgálati populációban a hipertóniás betegek körében jelentősen magasabb testtömeg-index (BMI) értékeket találtunk a nem hipertóniásokhoz viszonyítva ($29,5 \pm 6,3$ vs. $26,57 \pm 5,6$ kg/m², $p < 0,001$). Minden korcsoportban megfigyeltük ezt a tendenciát egészen 80 éves korig, a legmagasabb átlagértéket a 35-49 éves korcsoportban ($30,92 \pm 7,3$ kg/m²).

Lipid paraméterek

A teljes felnőtt betegpopulációban nem találtunk szignifikáns különbségeket az összkoleszterin és az LDL-C szintekben ($5,1 \pm 1,2$ vs. $5,0 \pm 1,2$ mmol/l és $3,1 \pm 0,99$ vs. $3,1 \pm 1,0$ mmol/l). Megfigyeltük, hogy a 35-49 éves, az 50-64 éves és a 65-79 éves korcsoportokban szignifikánsan alacsonyabb szérumszintű összkoleszterin és LDL-C szintet dokumentáltak a hipertóniásoknál, mint normotóniás társaiknál. A szérumszintű összkoleszterin szint szignifikánsan magasabb volt a 80 év feletti hipertóniások között a normotenzív egyénekhez képest. A teljes felnőtt vizsgálati populációban a hipertóniások körében szignifikánsan magasabb volt a szérumszintű triglicerid szint a nem hipertóniásokhoz képest ($1,46(1,06-2,07)$ vs. $1,19(0,82-1,73)$ mmol/l, $p < 0,001$). Az egymást követő korcsoportokat illetően a triglicerid szintek 18 és 80 éves kor között bizonyultak magasabbnak. A szérumszintű HDL-C-szintek a teljes vizsgálati populációban szignifikánsan alacsonyabbak voltak a hipertóniásoknál a normotenzívekhez képest ($1,36 \pm 0,4$ vs. $1,46 \pm 0,6$ mmol/l, $p < 0,001$). Továbbá minden korcsoportban alacsonyabb szérumszintű HDL-szintet mértünk. A teljes vizsgált populációban szignifikánsan magasabb volt az ApoB100 szint a hipertóniás felnőtteknél a nem hipertóniásokhoz képest ($0,99 \pm 0,3$ vs. $0,93 \pm 0,33$ g/L,

$p < 0,001$). Kor szerinti megoszlás alapján a legtöbb csoportban (18 és 80 év között) magasabb volt a mért ApoB100. A szérumban ApoA1 szintek a teljes vizsgálati populációban szignifikánsan alacsonyabbak voltak a hipertóniás alanyokban a normotenzívekhez képest. A 65-79 éves korcsoport kivételével minden korosztályban alacsonyabb szérumban ApoA1-et dokumentáltunk.

A testtömeg-index és lipid paraméterek közötti korreláció

A szérumban triglicerid és ApoB100 szintje szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a BMI-vel ($R=0,18$; $p < 0,001$, illetve $R=0,05$; $p < 0,01$), míg a HDL-C és az ApoA1 szintek esetén szignifikáns negatív korreláció igazolódott a BMI-vel a teljes hipertóniás populációban ($R=-0,24$; $p < 0,001$ illetve $R=-0,15$; $p < 0,001$).

Sztatint szedők aránya a vizsgálati populációban

Adataink alapján a sztatint gyógyszeres terápiában részesülő egyének aránya a hipertóniások körében minden korcsoportban jelentősen magasabb volt a normotenzívekhez képest.

Szérumban glükóz, hemoglobin A1c és húgysav szintek, vesefunkciós és májfunkciós paraméterek vizsgálata

Szignifikánsan magasabb szérumban glükóz szintet (5,8 (5,2-6,9) vs. 4,7 (4,6-5,8) mmol/l, $p < 0,001$) találtunk a hipertóniában szenvedő alanyoknál a nem hipertóniás alanyokhoz képest a teljes vizsgálati populációban, valamint minden korcsoportban. A HbA1c szintek szintén szignifikánsan magasabbak voltak a hipertóniásokban minden betegcsoportban, kivéve a 65-79 éves életkori kategóriában. Továbbá a szérumban húgysav szintek szignifikánsan magasabbnak adódtak ($321 \pm 96,6$ vs. $278 \pm 88,2$ $\mu\text{mol/l}$, $p < 0,001$) a magas vérnyomásban szenvedő alanyokban a nem hipertóniás egyénekhez képest a teljes vizsgálati populációban, valamint minden korcsoportban. Szignifikánsan magasabb urea és kreatinin szintet detektáltunk a hipertóniás csoportban a normotenzívekhez képest (5,78 (4,6-7,5) vs. 4,6 (3,7-5,7) mmol/l, $p < 0,001$ és 76 (64-92) vs. 69 (59-81) $\mu\text{mol/l}$, $p < 0,001$); és a legtöbb korcsoportban megfigyeltük ezt a tendenciát. A GOT csak a 18-34 éves korcsoportban volt szignifikánsan magasabb a hipertóniás betegeknél a normotenzív egyénekhez képest. A GPT szignifikánsan magasabb volt a legtöbb korcsoportban; míg a GGT minden korcsoportban magasabb volt a magas vérnyomással élők körében.

Kísérő betegségek és érrendszeri szövődmények

Az elhízás, a cukorbetegség és a vesebetegségek előfordulási aránya jelentősen emelkedettebbnek bizonyult a magasvérnyomás-betegségben szenvedő betegek között, mint a nem hipertóniás egyéneknél. Továbbá az ateroszklerotikus érrendszeri szövődmények (kardiovaszkuláris, cerebrovaszkuláris és perifériás artériás betegségek) prevalenciája is szignifikánsan magasabbnak mutatkozott a hipertóniás betegeknél, mint a normotenzíveknél. A hipertóniás betegeknél a 35-49 éves és az 51-65 éves korcsoportban volt a legmagasabb az elhízás előfordulásának aránya (37,2 és 37%), a legalacsonyabb pedig a 80 év feletti korcsoportban (21,4%) volt. A cukorbetegség prevalenciája a 65-74 éves korcsoportban volt a legmagasabb (22,8%), míg a legalacsonyabb a 18-34 évesek körében (5,1%). A kardiovaszkuláris betegségek aránya fokozatos növekedést mutatott az egymást követő korcsoportokban 17,8-ről 53,4%-ra. A cerebrovaszkuláris betegségek dominanciára tettek szert az idős betegek körében (26,9 és 29,8% a 65-79 éves, illetve a >80 éves korosztályban). A dokumentált perifériás artériás betegség előfordulása viszonylag alacsony volt minden korcsoportban, 2,2% és 6,2% között mozgott. Érdekes megfigyelés, hogy a legmagasabb prevalenciát a 35-49 éves korcsoportban találtuk. A vesebetegségek aránya az egymást követő korcsoportokban 4,4% és 24,8% között fokozatosan emelkedett. Hasonló tendenciákat találtunk a nem hipertóniás egyének körében is, de a prevalencia értékek körülbelül tízszer alacsonyabbak voltak a magas vérnyomással élő betegekhez képest.

A vizsgálati populáció laboratóriumi paramétereinek megoszlása a magas vérnyomás súlyossági fokozatai alapján

A hipertóniás betegeket három fő csoportba sorolhatjuk súlyossági fokozata alapján. A fokozatokat az artériás hipertónia kezelésére vonatkozó 2018-as ESC/ESH-irányelvek szerint határoztuk meg. Az 1. fokozat 140-159 Hgmm szisztolés vérnyomás (SBP) és/vagy 90-99 Hgmm diasztolés vérnyomás (DBP); a 2. fokozat 160-179 Hgmm SBP és/vagy 100-109 Hgmm DBP; a 3. fokozat SBP \geq 180 Hgmm és/vagy DBP \geq 110 Hgmm volt. Számos metabolikus paraméter, beleértve a triglicerid, glükóz és húgysav szintet szignifikánsan nagyobbak adódtak a magasabb grádusú hipertónia esetén. A vesefunkció egyértelmű romlást mutatott az egymást követő fokozati kategóriákban.

Az új eredmények összefoglalása

Adatbányászati módszerrel első alkalommal vizsgáltuk a gyermekkori hipertónia és társbetegségeinek, valamint a jellemző metabolikus eltérések előfordulásának gyakoriságát.

Eredményeink alapján:

- A gyermekkori magasvérnyomás-betegség előfordulási gyakorisága régióinkban 4%.
- A serdülő korú fiúknál (15-18 éves kor között) a hipertónia diagnózisa több mint kétszerese volt a régiós átlagnak (8,22%), ezért ez a korcsoport kiemelendő a magas vérnyomás szűrése szempontjából.
- Szignifikánsan magasabb szérum triglicerid szinteket mértünk minden gyermek hipertóniás korcsoportban, alacsonyabb HDL-C és magasabb LDL-C szinttel, ami a komplex zsírsanyagcsere-zavar korai kialakulására utal.
- Az adatok alapján látható, hogy a gyermek hipertónia szekunder okainak dokumentálása az orvosi nyilvántartásokban mindenképp nagyobb figyelmet érdemel.

A kelet-közép-európai régióban adatbányászati módszerrel első alkalommal mértük fel a felnőtt magasvérnyomás-betegség komplex anyagcsere hátterét egy igen nagy populációban.

Eredményeink alapján:

- Régióinkban a felnőttkori hipertónia kalkulált prevalenciája 31,2%.
- Eredményeink egyértelműen alátámasztják a kardiovaszkuláris kockázati tényezők társulását a felnőtt hipertóniás betegek esetében.
- Eredményeink igazolták a kardiovaszkuláris megbetegedések gyakori előfordulását a hipertóniás betegek esetén.
- Eredményeink alapján az adatbányászatot érdemes lehet alkalmazni a mindennapi klinikai kutatásban nemcsak a prevalencia adatok meghatározására, hanem specifikus elváltozásokkal való komplex összefüggések feltárására is.

Megbeszélés

Gyermek és serdülő populáció

Az adatbányászati technikák az utóbbi években fokozatosan teret nyertek a klinikai diagnosztikában, emiatt ma már számos egyéb területen is felhasználhatjuk ezeket, beleértve a különböző orvosbiológiai és egészségügyi kutatásokat. Tekintettel arra, hogy a kelet-európai térségben kevés adat állt rendelkezésre a gyermek-és serdülőkori hipertóniával kapcsolatban, kutatásunk célja egy nagy gyermekgyógyászati betegpopuláció adatbányászati módszerekkel való vizsgálata volt 15 éves időszakra kiterjedően. Munkák céljaként tűztük ki, hogy régióinkban megbecsüljük a gyermekkori hipertónia és társbetegségeinek, valamint a betegsége legjellemzőbb metabolikus eltérések előfordulásának gyakoriságát. Adataink arra engednek következtetni, hogy a gyermekkori magasvérnyomás-betegség előfordulási gyakorisága régióinkban 4%. Az eredmény összevethető más európai országokban mért adatokkal, és megfelel egy nemrégiben elvégzett metaanalízis eredményének is. Az irodalmi adatokkal összehangban a magasvérnyomás-betegség gyakorisága az életkorral 1,54%-ról 5,56%-ra emelkedett, nemek közötti különbségeket mutatva. A fiúk körében a hipertónia jelentősen magasabb arányban fordult elő. A serdülő korú fiúknál (15-18 éves kor között) a magasvérnyomás-betegség diagnózisa több mint kétszerese volt az átlagnak (8,22%). A kapott adat egyértelműen rávilágít a szűrés fontosságára ebben az alpopulációban. A hipertónia etiológiáját tekintve hagyományosan az elsődleges és másodlagos kategóriák között teszünk különbséget. A primer gyermekkori hipertónia öröklési mintája multifaktoriális és befolyásolják a környezeti tényezők és az étrend, például a jelentősen feldolgozott élelmiszerek és a nátriumbevitel. Az elemzésünk az adathalmaz hiányosságai miatt sajnos nem nyert információt ezekre a paraméterekre vonatkozóan. Az elhízás és a hipertónia közötti egyértelmű korreláció már a gyermekeknél is széles körben dokumentált tény. Kutatásunk adatai szintén megerősítették az elhízás jelentős szerepét ebben a betegpopulációban. Szignifikánsan magasabb BMI értékeket találtunk a magas vérnyomással élők körében és az obezitás jelenléte kirívóan magasabb volt a hipertóniás gyermekek esetében. Csakúgy, mint a felnőtteknél, a gyermekkori anyagcsere rendellenességek, például a diszlipidémia, hiperinzulinémia és hiperurikémia esetében is a nem megfelelő összetételű étrend és mozgásszegény életmód miatti elhízás a legfontosabb hajlamosító tényező. A diabétesz jelenléte szignifikánsan magasabb valószínűséggel fordult elő a magas vérnyomással élő gyermekek minden korcsoportjában. Az étrendi összetevők, mint a fruktóz bevitel húgysav szintre kifejtett hatása szintén ártalmas metabolikus változásokhoz vezethet. Habár nem volt adatunk a vizsgált populáció étrendi összetevőit illetően, jelentősen magasabb szérumban húgysav szinteket észleltünk a hipertóniás

csoporthal a normotenzívekhez képest. Részleteztük a bizonyított összefüggést a szérumból hígysav, a vérnyomás, az inzulin és a triglicerid szintek között túlsúllyal küzdő gyermekek esetében. Kutatásunk kapcsán is szignifikánsan magasabb szérumból triglicerid szinteket mértünk minden hipertóniás korcsoportban, alacsonyabb HDL-C és magasabb LDL-C szinttel, ami egyértelműen a komplex zsírsavcsere-zavar számlájára írható. Míg a diszlipidémia felnőttkorban igen gyakori, főként a túlsúlyos és elhízott populációban, a gyermekkori hipertóniával összefüggő, korai megjelenése meglepő és riasztó. Jelzi, mennyire nélkülözhetetlen a diagnózist követő azonnali laboratóriumi szűrés. Habár a gyermekkori diszlipidémia gyógyszeres kezelését csak különleges esetekben alkalmazzák, az életmódváltást bármely életkorban forszírozni kell. A szekunder hipertónia oka tisztázható és viszonylag gyakori a csecsemők és fiatal gyermekek körében, kiemelendők a vese abnormalitásai. Adataink is a vese betegségeinek magasabb prevalenciáját igazolták a hipertóniás gyermekeknel. Bár a betegdokumentációkban nem azonosítottunk egyértelműen veseverőér elzáródást/szűkületet vagy aortaszűkületet, számos endokrin zavar előfordulási valószínűsége szignifikánsan magasabb volt a hipertóniás csoportokban, ami lehetséges szerepükre utal a magas vérnyomás kialakulásában. A fogamzásgátló tablettákat szedő serdülő nők körében előforduló magasvérnyomás-betegség is kiegészítő információt adhatott volna az etiológiai kérdésekkel kapcsolatban, ám a vizsgálatba bevont serdülők gyógyszereszedési rutinjáról nem álltak rendelkezésre megbízható adatok. Megjegyzendő, hogy a vizsgálatunknak vannak bizonyos korlátai. A kórházi kezelték, olyan közösséget képviselnek, amely eltér az átlagos populációtól. Ennek megfelelően számításaink talán túlbecsülhetik a hipertónia prevalenciáját, például egyes szekunder okok gyakoriságát. A Debreceni Egyetem Klinikai Központja a gyermek endokrinológia és nefrológia regionális központja, amely magas szintű, multidiszciplináris ellátást biztosít az endokrin és vesebetegségekkel küzdő gyermekeknek és serdülőknek. Igaz, hogy relatíve nagy gyermekcsoportot vizsgáltunk, ami kétségkívül hasznos adatokkal szolgált, mégsem feltétlenül reprezentálta közvetlenül régióink teljes gyermekgyógyászati populációját. A vizsgálat átfogó jellege ellenére nem álltak rendelkezésünkre adatok a betegek családjában korábban előforduló eseteket, a betegek étrendjét és életmódját illetően. Ezen felül még nagyobb populáció vizsgálata volna szükséges ahhoz, hogy meghatározhassuk a másodlagos okok pontos szerepét a gyermekkori hipertóniában. A szekunder kórformák dokumentálása úgy tűnik, hogy az orvosi nyilvántartásokban hiányos. A betegek vérnyomáscsökkentő gyógyszeres kezeléséről is gyűjtöttünk adatokat, csak hogy mindössze néhány, vérnyomáscsökkentő szerekkel kezelt egyént találtunk. Evidenciák alapján a gyermekgyógyászok elsősorban életmód változtatást

javasoltak, a súlyosabb esetekben általában béta-blokkolókat és ACE-gátlókat írtak fel. A minta kis számából következően erről nem készíthettünk adekvát statisztikai elemzést. Ennek ellenére úgy véljük, adatbányászati módszerünk igazolta a fenti tényezők gyermekkori hipertónia diagnosztikai folyamatára gyakorolt hatását. Nem lehet elégszer hangsúlyozni, hogy a növekvő prevalenciájú gyermekkori hipertónia kiemelt figyelmet érdemlő probléma. A gyermekkori magasvérnyomás-betegség nem csupán egy magas vérnyomás értékekkel jellemezhető állapot, hanem már a jelentkezésekor egy metabolikus szövődményekkel társult krónikus betegség. Ezért a korai anyagcsere rendellenességekkel kapcsolatos szövődmények időben történő azonosítása és mielőbbi hatékony kezelése alapvető fontosságú a jövőbeli betegségek és a halálozás megakadályozása érdekében.

Felnőtt populáció

A felnőtt hipertóniás egyének körében végzett vizsgálatunk egyedinek tekinthető, amennyiben a kelet-közép-európai régióban igen nagy populáció körében mérte fel a magas vérnyomásos betegek komplex anyagcsere állapotát 20 éves periódust felölelve. Eredményeink bizonyítják a kardiovaszkuláris kockázati tényezők, köztük a metabolikus változások egyértelmű társulását a már ismert szövődményekkel élő betegek esetében, de már tetten érhetőek a krónikus következményekkel még nem diagnosztizált személyeknél is. Vizsgálatunk kezdetén megfogalmazott hipotézis szerint régióinkban előforduló magasvérnyomás-betegség gyakorisága a nemzetközi adatokkal korrelál. A csekélynek mondható egészségtudatosság miatt azonban a kísérő anyagcserezavarok viszonylag magas prevalenciájára számítottunk, ami magyarázatot adhat a hazánkban előforduló kiemelkedő kardiovaszkuláris morbiditási és mortalitási mutatókra. Vizsgálatunk alapján a hipertónia számított prevalenciája megegyezik a nemzetközi eredményekkel, és összhangban van néhány korábbi, magyarországi regiszterben talált adattal. Amennyiben összehasonlítjuk tanulmányunk kimenetelét az Európai Kardiológiai Társaság (ESC) 2021-es kardiovaszkuláris betegségekre vonatkozó statisztikáival, 2015-ben a felnőttek körében a magas vérnyomás életkorra standardizált prevalenciájának mediánja hazánkban 30% volt. A tanulmányunkban meghatározott 20 éves vizsgálati időszak alatt a 937 249 kórházi betegből összesen 292 561 felnőtt esetben bizonyított a kórkép, mely alapján a hipertónia kalkulált prevalenciája 31,2%. A 2015-ös adatok azt támasztották alá, hogy a magasvérnyomás-betegség előfordulásának aránya az ESC valamennyi tagországában alacsonyabb volt a nőknél, mint a férfiaknál. A statisztikák szerint mi is magasabb prevalenciát dokumentáltunk a férfiaknál (33%) a nőkhöz (29,9%) képest. Előzetes kutatási tervünk része volt, de nem tudtuk minden eredményünket összehasonlítani az ESC adataival az eltérő

vizsgálati módszer miatt. Ettől függetlenül áll a feltevés, miszerint a nemzetközi adatokkal nagy számban korreláló saját eredmények alapján az adatbányászat megbízható statisztikai elemző módszernek minősül. A progresszíven növekvő BMI, elhízás és magasvérnyomás-betegség közötti pozitív összefüggésről számos publikációban olvashattunk. A mi adataink is alátámasztották az említett megfigyeléseket. A hipertóniás betegek átlagos testtömeg indexe $26,9 \text{ kg/m}^2$ volt egy 2019-es hazai program adatai szerint. Az általunk dokumentált értékek ennél jelentősen magasabbnak adódtak. Ez alapján egyértelműen érzékelhető az évről-évre növekvő obezitás pandémia hazai hatása. A hipertónia, az aterogén diszlipidémia, az emelkedett testtömeg-index és diabétesz mellitusz, mind egy egymással kölcsönösen összefüggő mátrix főszereplői, melyek jellegzetes laboreltérésekkel jellemezhetőek. Emelkedett összkoleszterin és LDL-C szinteket gyakran mérnek magasvérnyomás-betegségben. Ez utóbbi paraméterekben azonban nem találtunk szignifikáns különbséget a hipertóniás és a nem hipertóniás betegek tekintetében a teljes populáció szintjén. Bár valóban, a koleszterin és az LDL-C szintje alacsonyabb volt a hipertóniás betegeknél a normotóniás egyénekhez képest, de csak a 35-79 éves életkori csoportokban. Nem különbözött szignifikánsan az egyéb életkori csoportokban és a teljes populációban. Az ApoB100-at tartalmazó VLDL-részecskék magasabb szintje (amit a magasabb trigliceridszintek jeleznek) magyarázhatja a hipertóniás betegek magasabb ApoB100 szérumszintjét a hasonló LDL-C-szintek ellenére. Az alacsonyabb LDL-C-szintek nagy valószínűséggel a sztatin szedés meglepően eltérő arányából adódnak a hipertóniás betegek javára. A magasvérnyomás-betegség gyakran küzdenek szív-és érrendszeri társbetegségekkel, melyek bázisterápiájának része a sztatinok. Ezzel a jelenséggel magyarázható az alacsonyabb összkoleszterin-és LDL-C szint. Ráadásul a szoros beteggondozás, a jobb adherencia és talán a sztatin tartalmú, fix dózisú kombinált vérnyomáscsökkentő terápia elterjedése is hozzájárulhatott ahhoz, hogy a lipid szintek a hipertóniások körében nagyobb arányban megközelítették az elvárt értékeket. Az összkoleszterin szint összességében alacsonyabbnak bizonyult, mint a Magyar Hipertónia Regiszterben korábban megjelent $5,5 \text{ mmol/L}$ -es érték. A vizsgálati populációból kiemelendő a 80 év feletti korcsoport. Ebben az esetben az összkoleszterin szint magasabb volt a hipertóniás betegeknél, mint a normotenzíveknél. Egyrészt a sztatin szedés aránya nagyon alacsony volt ebben a korcsoportban, és azt is feltételezzük, hogy a sztatin adherencia is alacsonyabb lehetett, mivel az életkor kulcsfontosságú tényező a terápiához való csatlakozás szempontjából. Másrészt az összkoleszterin szint mind a hipertóniás, mind a normotóniás személyeknél alacsonyabb volt a 80 év feletti korcsoportban a fiatalabb betegcsoportokhoz képest. Ezeknek az idős betegeknek már a testtömeg-indexe is alacsonyabb, ami magyarázhatja az alacsonyabb

összkoleszterin szintet. Az idős populációkban detektált nem szándékos testsúlycsökkenés jól dokumentált az irodalomban. A testsúly csökkenésért általában nem rosszindulatú betegségek okolhatóak, de nem lehet figyelmen kívül hagyni, hogy malignus kórképek állhatnak a nem szándékos súlyvesztés egyharmadának háttérében. Továbbá a gyógyszerhasználat és a polifarmácia is megzavarhatja az ízérzékelést vagy hányingert idézhet elő, következményként pedig fogyást. Szociális tényezők, mint az elszigeteltség és az anyagi megszorítások szintén vezethetnek az idősek nem szándékos súlyvesztéséhez. Mindezekon kívül a magasabb összkoleszterin szintű betegek fiatalabb korban hunynak el kardiovaszkuláris megbetegedések következtében. Szignifikánsan magasabb triglicerid szintet és szignifikánsan alacsonyabb HDL-C szintet mértünk a hipertóniás egyéneknél a nem hipertóniásokhoz viszonyítva, mely összhangban állt a nemzetközi adatokkal. Ez a tény önmagában kiemeli a hipertrigliceridémia kezelésének jelentőségét, továbbá a háttérben álló obezitás és diabétesz mellitus hatékony terápiájának kardinális fontosságát is. Az emelkedett triglicerid, LDL-C és alacsony HDL-C szint az aterogén diszlipidémia jellemző faktorai, mely ma a szív-érrendszeri betegségek kezelése és megelőzése szempontjából kiemelt figyelmet igénylő terület. A kardiovaszkuláris események kialakulásának esélyét az optimálisan beállított vérnyomás megközelítően 25%-kal csökkenti, míg a hatékony lipidszint csökkentés még ennél is pontesebb előnyt hozhat. Mindezek alapján a kardiovaszkuláris események megelőzésének stratégiája kapcsán a fő cél egyértelműen a hipertónia és diszlipidémia együttes kezelésének optimalizálása. A vizsgálati populációban mérhető alacsonyabb ApoA1 szintek nem hoztak új eredményt, ugyanis az ApoA1 a HDL fő struktúrfehérjéje, mely arányos a HDL részecskék számával. A testtömeg-index és az életkor bizonyítottan a legnagyobb mértékben befolyásolja a hipertónia és a hiperlipidémia együttes előfordulásának esélyét. Eredményeink alapján a triglicerid, a HDL-C szintjének BMI-vel való korrelációja pedig kiemeli a fizikai aktivitás és az optimális testsúly megtartásának és a betegek korrekt edukációjának egyértelmű pozitív szerepét. Az általunk mért triglicerid és HDL-C szintek korrelálnak Magyar Hipertónia Regiszter korábbi adataival. Az emelkedett húgysav szint többféle patomechanizmus útján oka és következménye is a magasvérnyomás betegség kialakulásának. Az irodalomi eredményekkel korrelálva a vizsgálati populációinkban is szignifikánsan magasabb szérum húgysavszintet mértünk a hipertóniában szenvedő alanyoknál. A kölcsönös ok-okozati összefüggés a vesebetegségek és hipertónia között szintén széles körben kutatott témakör. A vesebetegség progressziója kedvezőtlen hatással bír a vérnyomásértékekre; a nem optimálisan beállított vérnyomás előbb-utóbb renális funkció romláshoz vezet. Vizsgálatunkban szignifikánsan magasabb urea és kreatinin szintet találtunk a hipertóniás csoportban a normotenzívekhez képest. Továbbá a vesebetegségek

magasabb prevalenciáját is igazoltuk a magasvérnyomás-betegséggel élők körében a normotenzív populációval szemben. Az inzulinrezisztencia, T2DM, magasvérnyomás-betegség, hiperlipidémia, elhízás vagy túlsúly és a nem alkoholos zsírmájbetegség (NAFLD) mindegyike olyan patológiai eltérésekkel jellemezhető állapot, mely a betegpopuláció nagy százalékában akár egyszerre is kimutatható. A vizsgálati eredményeink itt is korreláltak a korábban publikált összefüggésekkel; különösen a GGT szintek voltak szignifikánsan magasabbak a hipertóniásoknál a normotenzívekhez képest. A NAFLD olyan metabolikus rendellenesség, amely a vizsgált populációban a magasvérnyomás-betegséggel társulhat, így a jövőben a betegek ezirányú szűrésének megszervezése is előnyös lehetne. Egy korábbi tanulmány eredményével egyezően mi is azt állapítottuk meg, hogy súlyosabb fokozati kategóriába tartozó magas vérnyomás esetén a teljes metabolikus állapot, beleértve a vese- és májfunkciót progresszíven romlik. A fentiekben részletezett összetett anyagcsere változások miatt az ateroszklerotikus érszövődmények előfordulása elkerülhetetlenül szignifikánsan magasabbnak adódott a hipertóniás személyek körében a normotenzívekhez képest. Ezek a különbségek a kardiovaszkuláris betegségek előfordulásában is megmutatkoztak, amely következképpen minden korcsoportban megfigyelhető volt. A cerebrovaszkuláris betegségek rendkívül magas prevalenciával képviseltették magukat, különösen az idős hipertóniás populációban. Az utóbbi eredmény a hipertónia és többek között a zsíryanagcsere-zavar szinergista hatásának tulajdonítható. A PAD váratlanul alacsony prevalenciája a szűrés hiányosságaira utalhat. Ez a tendencia sajnos világszerte jellemző, mivel a PAD-ot az egészségügyi szakemberek és a betegek is méltatlanul alulértékelik.

Adatbányászat – a módszer értékelése

Az adatbányászat a nagy információhalmazból származó adatok komplex elemzésének folyamata, amely eredményeképpen tekintélyes adatbázisokba nyerhetünk betekintést. Újszerű osztályozási módussal addig nem ismert kapcsolatokat tárhatunk fel egy óriási adathalmazban, mely racionális adatösszegzéshez vezet. A módszer alapját egyértelműen az informatika területén bekövetkezett fejlődés teremtette meg. Az adatbányászattal a gyermek és felnőtt populációk vizsgálata esetén orvosi adatokat használtunk fel a keresett minták azonosításához. Így olyan prediktív jellegű modellek születtek, melyek segítségével szolgálhatnak a klinikai döntéshozatal és kezelés területén is. A módszernek a klinikai kutatásokban egyértelmű helye van. Ennek legmeggyőzőbb érve, hogy az adatbányászatot már eddig is sikeresen alkalmazták nemcsak a hipertónia, de a hiperlipidémia és a metabolikus szindróma esetén előforduló anyagcsere eltérések feltárására. Meg kell jegyezni, hogy az

adatbányászat nem tekinthető "felsőbbrendű" módszernek az epidemiológiai vizsgálatokhoz képest, hanem inkább kiegészítő lehetőség arra, hogy a tömeges adatokból még több releváns információhoz juthassunk.

Összefoglalás

A gyermek-és serdülőkori hipertónia mielőbbi felismerése és helyes kezelése a hosszú távú kardiovaszkuláris kimenetelt alapjaiban meghatározó feladat. Ezekben a korcsoportokban a magasvérnyomás-betegség prevalenciája fokozatosan növekszik. Ezért tanulmányunk első célkitűzése volt, hogy adatbányászati módszerekkel tárjuk fel a gyermek-és serdülőkori magasvérnyomás-betegség és az azt kísérő anyagcsere-rendellenességek gyakoriságát. A Debreceni Egyetem Klinikai Központját felkereső összesen 92 198 gyermekek adatait dolgoztuk fel 15 éves retrospektív vizsgálat kapcsán. Összesen 3687 magas vérnyomásban szenvedő gyermeket azonosítottunk. A teljes populációban a magas vérnyomás 4%-os számított prevalenciája igazolódott, a fiúk körében nagyobb gyakorisággal. A hipertóniás gyermekeknél a normotenzív egyénekhez képest minden korcsoportban jelentősen magasabb BMI-értékeket találtunk. Ezenkívül szignifikánsan magasabb összkoleszterin és triglicerid, valamint alacsonyabb HDL-C szintet mértünk a hipertóniás gyermekeknél. Szignifikánsan magasabb szérumszintet dokumentáltunk hipertóniások körében, míg a glükóz értékek nem különböztek jelentősen a vizsgálati csoportokban. Ezen kívül összegeztük a legjellemzőbb metabolikus paraméterek megoszlási arányát az egyes korcsoportokban.

A felnőtt populáció körében vezető halálok a szív-és érrendszeri megbetegedések köre, melynek prevenciójában az optimális vérnyomásértékek elérése és a társuló anyagcsere-zavar kezelése kulcsfontosságú kérdés. Korábban nem született olyan átfogó tanulmány, mely a kelet-közép-európai hipertóniás betegek komplex metabolikus állapotát vizsgálta volna. Munkánk másik célkitűzése volt, hogy adatbányászati módszerekkel mérjük fel a hipertónia és a kapcsolódó anyagcsere-rendellenességek prevalenciáját régióinkban. A 20 évet felölelő vizsgálati időszak alatt 937 249 beteg adatait elemeztük, közülük 292 561 hipertóniás beteget detektáltunk. A hipertónia számított prevalenciája összesen 31,2% volt. A hipertóniás betegeknek a nem hipertóniásokhoz képest jelentősen magasabb testtömegindex-értékeket találtunk. A 18 és 80 év közötti felnőtteknél szignifikánsan magasabb triglicerid és alacsonyabb HDL-C-szintet mértünk. Továbbá szignifikánsan magasabb szérumszintet mértünk a hipertóniás betegeknek. Mindezekon kívül felmértük a lipid paraméterek és BMI közötti korrelációt, a társbetegségek gyakoriságát, a sztatin szedés arányát a vizsgálati

alanyaink között, továbbá a legjellemzőbb laboreltérések megoszlását a hipertónia súlyossági fokozatiban és a teljes populáció körében is.

Tanulmányunk azt sugallja, hogy a magasvérnyomás-betegség és azzal együtt járó anyagcsere-rendellenességek számított gyakorisága mind gyermekek, mind felnőttek esetében összehasonlítható a nemzetközi eredményekkel, és rávilágít a kórkép háttérében álló változatos anyagcsere-rendellenességekre. A megbízható országos statisztikai adatok megléte alapvető fontosságú a regionális népegészségügyi stratégiák megtervezéséhez és az erőforrások elosztásának optimalizálásához. Megalapozza a betegek szűrésére és felvilágosítására irányuló törekvéseket, és segíti a mindennapi klinikai döntéshozatali stratégiákat. Az adatbányászat egy úttörő, de egyelőre nem széles körben elterjedt módszer, amelyet a prevalencia meghatározására használnak nagy betegcsoportokban. Hiánypótló eszköznek tekinthető, melynek segítségével pontos statisztikai adatokhoz juthatunk betegeink alap-és komorbiditásaival, metabolikus állapotával és különböző kockázati tényezőivel kapcsolatban. A statisztikai elemzés ezen újszerű módjának alkalmazása nemcsak a regionális klinikai gyakorlat, hanem az országos stratégiák szempontjából is előnyös lehet. Lehetőséget adhat egy közös közép-európai döntéshozatali és szűrési kezdeményezésre is. Eredményeink bizonyítják, hogy a hipertóniához gyakran társuló kardiometabolikus kockázati tényezők korai felismerése és azonnali kezelése minden korcsoportban elengedhetetlen, mely hozzájárulhat a magasvérnyomás-betegségben szenvedő betegek életminőségének javításához és várható élettartamának meghosszabbításához.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek, Dr. Páll Dénes Professzor Úrnak, aki kitüntető bizalmával irányította tudományos munkámat, előremutató tanácsaival segített a vizsgálatok megtervezésében és a felmerülő kérdések megválaszolásában.

Hálával tartozom Dr. Harangi Mariann Professzornőnek, aki bevezetett a kutatás világába és mind a közlemények, mind a disszertáció megírásakor támogatott kiemelkedő szakmai tudásával, tapasztalatával és megtisztelő türelmével.

Köszönöm Dr. Balla József Professzor Úrnak, a DE KK Belgyógyászati Klinika igazgatójának és Dr. Paragh György Professzor Úrnak, a DE ÁOK Belgyógyászati Intézet Anyagcsere Betegségek Tanszék vezetőjének, hogy lehetővé tették az intézetben folytatott tudományos munkában való részvételemet.

Köszönettel tartozom a tudományos közleményeim társszerzőinek, akik munkámat hasznos szakmai tanácsokkal támogatták. Szeretném kiemelni Németh Ákos segítségét, aki nélkül a kutatás alapjául szolgáló adatbányászati szoftver nem jöhetett volna létre. Fáradhatatlan lelkesedésével hozzájárult munkánk eredményességéhez.

Végül szeretnék köszönetet mondani családomnak, barátaimnak és munkatársaimnak, akik támogató és biztató közeget teremtettek a mindennapi és tudományos munkám folytatásához. Vizsgálatainkat a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alap (OTKA K142273) támogatta.



Nyilvántartási szám: DEENK/508/2023.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Kovács Beáta

Doktori Iskola: Táplálkozás- és Élelmiszertudományi Doktori Iskola. Táplálkozástudományi Doktori Program

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Kovács, B.**, Németh, Á., Daróczy, B., Karányi, Z., Maroda, L., Diószegi, Á., Harangi, M., Páll, D.:
Assessment of Hypertensive Patients' Complex Metabolic Status Using Data Mining Methods.
J. Cardiovasc. Dev. Dis. 10 (8), 1-14, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jcdd10080345>
IF: 2.4 (2022)
2. **Kovács, B.**, Németh, Á., Daróczy, B., Karányi, Z., Maroda, L., Diószegi, Á., Nádró, B., Szabó, T., Harangi, M., Páll, D.: Determining the prevalence of childhood hypertension and its concomitant metabolic abnormalities using data mining methods in the Northeastern region of Hungary.
Front. Cardiovasc. Med. 9, 1-10, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2022.1081986>
IF: 3.6 (2022)

További közlemények

3. Harangi, M., **Kovács, B.**: Lipidcsökkentő kezelés hypertóniában: mit, mennyit, mikor?
Hyperton. nephrol. 27 (4), 166-170, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.33668/hn.27.022>
4. **Kovács, B.**, Cseprekál, O., Diószegi, Á., Lengyel, S., Maroda, L., Paragh, G., Harangi, M., Páll, D.: The Importance of Arterial Stiffness Assessment in Patients with Familial Hypercholesterolemia.
J Clin Med. 11 (10), 1-14, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm11102872>
IF: 3.9





5. Nádró, B., Diószegi, Á., **Kovács, B.**, Paragh, G., Páll, D., Harangi, M.: A magasvérnyomás-betegség előfordulása és kezelése frissen diagnosztizált familiáris hypercholesterinaemiás betegekben.
Hyperton. nephrol. 25 (1), 7-11, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.33668/hn.25.001>
6. Diószegi, Á., **Kovács, B.**, Lengyel, S., Szántó, S., Kocsis, E., Páll, D., Harangi, M.: Az artériás érfali merevség és a rendszeres testmozgás kapcsolata.
Orv. hetil. 162 (16), 615-622, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2021.32057>
IF: 0.707
7. Juhász, L., Balogh, I., Madar, L., **Kovács, B.**, Harangi, M.: A Rare Double Heterozygous Mutation in Low-Density Lipoprotein Receptor and Apolipoprotein B-100 Genes in a Severely Affected Familial Hypercholesterolaemia Patient.
Cureus. 12 (12), 1-5, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.12184>
8. Zsíros, N., **Kovács, B.**, Paragh, G., Balla, J., Harangi, M.: Successful plasmapheresis treatment of severe hypertriglyceridemia during late pregnancy.
Vessel Plus. 3 (6), 1-6, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.20517/2574-1209.2018.78>

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 10,607

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapján szolgáló közleményekre): 6

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2023.11.13.

