

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**A HOMOCISZTEIN SZEREPE A NATÍV KORONÁRIÁK ÉS A VÉNA
GRAFTOK ATEROSZKLEROTIKUS MEGBETEGEDÉSEIBEN**

Dr. Balogh Emília

Témavezető: Dr. Kőszegi Zsolt



**DEBRECENI EGYETEM
LAKI KÁLMÁN DOKTORI ISKOLA**

Debrecen, 2016

A HOMOCISZTEIN SZEREPE A NATÍV KORONÁRIÁK ÉS A VÉNA GRAFTOK ATÉROSKLEROTIKUS MEGBETEGEDÉSEIBEN

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében

a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Balogh Emília okleveles orvos

Készült a Debreceni Egyetem Laki Kálmán doktori iskolája

(Kardiovaszkuláris megbetegedések programja) keretében

Témavezető: Dr. Kőszegi Zsolt, PhD

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Kiss Csongor, az MTA doktora

tagok: Prof. Dr. Virág László, az MTA doktora

Dr. Nyolczas Noémi, PhD

A doktori szigorlat időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK,
Gyermekgyógyászati Intézet, Gyermek Hemato-
onkológiai Tanszék oktatóterme
(Belgyógyászati Intézet „B” tömb)
2016. szeptember 27. 11 óra

Az értekezés bírálói:

Dr. Komócsi András, PhD

Dr. Szentmiklósi József, kandidátus

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Kiss Csongor, az MTA doktora

tagok: Prof. Dr. Virág László, az MTA doktora

Dr. Komócsi András, PhD

Dr. Nyolczas Noémi, PhD

Dr. Szentmiklósi József, kandidátus

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet
„A” tömb tanterme, 2016. szeptember 27. 13 óra

TARTALOMJEGYZÉK

Rövidítések és mozaikszavak jegyzéke	3
1. BEVEZETÉS	
1.1. A témaválasztás indoklása	5
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	
2.1. Koronáriák ateroszklerotikus megbetegedései	5
2.2. Véna graftok degeneratív megbetegedései	6
2.3. A homocisztein anyagcsere.....	7
2.4. Hiperhomociszteinémia	
2.4.1. Hiperhomociszteinémia etiológiája	9
2.4.2. Hiperhomociszteinémia patológiája.....	10
2.4.3. Hiperhomociszteinémia kapcsolata az ateroszklerózissal	11
2.4.4. Hiperhomociszteinémia kapcsolata a kardiovaszkuláris betegségekkel, vitaminprevenciós vizsgálatok.....	11
2.4.5. Hiperhomociszteinémia kapcsolata más kardiovaszkuláris rizikófaktorokkal.....	13
2.5. Célkitűzések	14
3. ANYAGOK és MÓDSZEREK	
3.1. Vizsgálat típusa	14
3.1.1. Vizsgálat típusa natív koronáriák esetén	14
3.1.2. Vizsgálat típusa véna graftok esetében	16
3.2. Etikai alapelvek, beteg-beleegyezés, adatvédelem	15
3.3. Beteg kiválasztás	15
3.3.1. Beteg kiválasztás natív koronáriák esetében.....	15
3.3.2. Beteg kiválasztás véna graft betegek esetében.....	15
3.4. Felhasznált adatok	15
3.4.1. Anamnesztikus adatok	15
3.4.2. Demográfiai adatok, vitális paraméterek, balkamra funkció	16
3.4.3. Koronária-, illetve véna graft státusz meghatározása	17
3.4.4. Biológiai minták	18
3.4.5. Gyógyszeres kezelés adatai	18
3.4.6. Adatgyűjtési időszak	
3.4.6.1. Adatgyűjtési időszak natív koronáriák esetében	19
3.4.6.2. Adatgyűjtési időszak véna graftok esetében	19
3.5. Adatelemzés módszertana, szoftverek	
3.5.1. Adatelemzés natív koronáriák esetében	19
3.5.2. Adatelemzés véna graftok esetében	21
3.6. Adatok archiválása.....	22
4. EREDMÉNYEK	
4.1. Koronária betegek jellemzői	22
4.2. A homocisztein lehetséges prediktív szerepe CAD/MI szempontjából.....	27
4.3. Véna graft betegek jellemzői	28
4.4. Új eredmények	
4.4.1. Koronária betegek új eredményei	33
4.4.2. Véna graft betegek új eredményei.....	33

5.. MEGBESZÉLÉS

5.1. Koronária betegség homociszteinhez kapcsolódó jellemzői	33
5.2. Homocisztein más rizikófaktorokkal való kapcsolata koronária betegségben	34
5.3. Véna graft betegség homocisztein hez kapcsolódó jellemzői	35
5.4. Homocisztein más rizikófaktorokkal való kapcsolata véna graft betegségben	36
5.5. Homocisztein lehetséges szerepe a progresszió-becslésben és a prevencióban	37
5.6. A vizsgálat korlátai	38

6. ÖSSZEFOGLALÁS

6.1. magyar nyelvű összefoglaló	40
6.2. angol nyelvű összefoglaló	41

7. IRODALOMJEGYZÉK

7.1. Az értekezésben hivatkozott közlemények listája	42
7.2. Az értekezés alapjául szolgáló saját közlemények listája	48

8. TÁRGYSZAVAK

8.1. magyar nyelvű tárgyszavak	51
8.2. angol nyelvű tárgyszavak	51

9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

52

10. FÜGGELÉK: Értekezés alapjául szolgáló publikációk.....

53

Rövidítések, mozaikszavak

ACE	angiotenzin konvertáló enzim
ALL	akut limfoid leukémia
ANOVA	analysis of variance
ARB	angiotenzin receptor blokkoló
ASA	acetilszalicilsav
ATP	adenozin-trifoszfát
BMI	testtömeg-index (body-mass-index)
CABG	koronária áthidaló műtét (coronary artery bypass grafting)
CAD	koronária betegség (coronary artery disease)
CBS	cisztation-béta-szintetáz
CH ₂	metil-csoport
CI	konfidencia intervallum (confidence interval)
CRP	C-reaktív protein
CT	komputer tomográf
CV	kardiovaszkuláris
CX	körbefutó (circumflex) koronária
DE KK	Debreceni Egyetem Klinikai Központ
DNS	dezoxi-ribonukleinsav
EF	bal kamrai lökettérfogat (ejection fraction)
F	férfi
HCy	homocisztein
HDL	magas denzitású lipoprotein (high density lipoprotein)
ICA	belső fejverőér (internal carotis artery)
ICH-GCP	Nemzetközi Egységesítési Konferencia - Helyes Klinikai Gyakorlat (International conference of harmonisation - Good Clinical Practice)
LAD	bal elülső leszálló (left anterior descending) koronária
LDL	alacsony denzitású lipoprotein (low density lipoprotein)
Lp(a)	lipoprotein(a)
MAT	metionil-adenozil-transzferáz
MI	miokardiális infarktus
MTHFR	metilén-tetrahidrofolát-reduktáz
MTX	metotrexat
N	nő
n	elemszám (number of items)
NS	nem szignifikáns (non significant)
OR	esélyhányados (Odds Ratio)
PAE	perifériás artériás érbetegség
PTCA	perkután transzluminális koronária angioplasztika
p-value	szignifikancia értéke
r	korrelációs koefficiens
RCA	jobb koronária artéria (right coronary artery)
RNS	ribonukleinsav
ROC	Receiver Operating Characteristic
SAMHMT	S-adenozil-metionin-homocisztein-metil transzferáz

SCF	alacsony koronária áramlás (slow coronary flow)
SD	standard deviáció
SLE	szisztémás lupusz eritematosus
SVG	saphena véna graft
TAJ	Társadalombiztosítási Azonosító Jel
TG	triglicerid
THF	tetrahydrofolát
TXA ₂	tromboxán-A ₂
UH	ultrahang
Vd	érátmérő (vessel diameter)
vit B ₆	B ₆ -vitamin
vit B ₁₂	B ₁₂ -vitamin
Zn	cink

1. BEVEZETÉS

1.1. A témaválasztás indoklása

Jelen értekezés tárgya a homocisztein natív koronária artériák valamint véna graftok hosszú távon kialakuló ateroszklerotikus elváltozásaiban betöltött szerepének vizsgálata iszkémiás szívbetegség körében. Az ateroszklerózis az erek degeneratív elváltozásainak legjelentősebb formája. A szív- és érrendszeri betegség súlyos manifesztációi és azok szövődményei a fejlett társadalmak természetes és korai halálozásának első számú okai. Az Amerikai Szív Társaság (American Heart Association) által 2011-ben közölt epidemiológiai tanulmány szerint a kardiovaszkuláris betegségek prevalenciája a következő 20 évben várhatóan tovább fog növekedni (1). 2013-ban az Európai Unióban közel 1 millió koronária angioplasztikát és 190 ezer koronária áthidaló (coronary artery bypass grafting; CABG) műtétet végeztek (2). Jogos az igény arra, hogy az intervenciók megelőzése többet jelentsen a „veszélyes” érszakaszok mechanikai revaszkularizációjánál. A koronária betegség diagnosztikájával együtt a progresszió esélyét is szeretnénk tudni. A magas rizikójú betegek minél korábbi azonosítása és sikeres megelőzése a XXI. század egyre terheltebb egészségügyi ellátórendszerében kiemelt fontosságú (3).

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1. Koronáriák ateroszklerotikus megbetegedései

Koronáriszklerózison (coronary artery disease, CAD) a szív fő epikardiális artériáinak különböző mértékű szűkületét, vagy elzáródását értjük (4). Patomechanizmusa a vaszkuláris endotél káros behatásokra fellépő válaszreakciókban manifesztálódó krónikus folyamat (5). Az erek belső falát borító több száz négyzetméternyi endotél mechanikai védő-, és barrier szerepén túl sok egyéb funkciót betöltő egysége szervezetünknek. Az erek lumen felőli felülete a vaszkulátúra hemodinamikai és biokémiai homeosztázis változásának elsődleges szenzora, s kulcsfontosságú szerepe van a szervezet egészének homeosztázisában (6, 7).

Az endotél diszfunkció az ateroszklerózis manifesztációjának első ismert eleme. Lokálisan vazóaktív- és sejtadhéziós molekulák felszabadulását triggereli, melyek hatására a vérben keringő sejtek több csoportja aktiválódik, például a monociták az érfalba migrálva tovább differenciálódnak, lokális sejtes beszűrődést, valamint komplex celluláris és humorális immunválasszal kísért gyulladást váltanak ki (8, 9). Az aktivált makrofágok különböző mediátorokat bocsátanak ki, oxidációs folyamatokat triggerelnek, szuperoxid anionok

keletkeznek, LDL-partikulumokat kebeleznek be, majd “habos” sejtekké alakulva az endotél lézióknak megfelelően a szubendotelialis térbe deponálódnak és zsír-csíkszerű lézióikat, úgynevezett „fatty streak”-eket alkotnak (10). A keringő angiotenzin II, az endotelin, a szuperoxid anion, bizonyos növekedési faktorok a lézióknak megfelelően az érfali simaizomsejtekre proliferációt indukáló hatással bírnak, ami a falszerkezet átalakulását, úgynevezett remodellinget váltanak ki (11).

A progresszív, kaszkádszerű reakciók eredményeképpen a sérült endotél területet oxidált lipoproteinekben és lipidekben gazdag, nekrotikus sejtörmelékű mag és azt körbevevő fibrotikus sapka fedi be. A lézió ezután lassan kalcifikálódik, széli területei azonban gyulladással tartósan infiltráltak maradnak (12).

Mivel az endotél maga jelentős hatással van a véráramlás több elemére, így például a trombin képződésre, a fibrinolízisre és a trombocita funkcióra, az endotel plakkok aktivált sejtei (makrofágok, T-sejtek, natural killer és dendritikus sejtek) a prokoaguláns és antikoaguláns hatás egyensúlyát megbontva hemosztázis zavart okozhatnak (13).

Az ateroszklerotikus léziók gyakran hemodinamikailag zavart (lassult, turbulens, vagy oszcilláló véráramlású) területekhez kapcsolódnak, másrészt a lumenbe domborodó, növekvő plakk is rontja a lokális keringést, azaz “circulus vitiosus” az ateroszklerózis számára (14).

2.2. Véna graftok degeneratív megbetegedései

A saphena véna graftok számbeli és méretbeli változatosságuk, könnyű hozzáférhetőségük és technikailag könnyebb előkészíthetőségük miatt - a bal elülső leszálló koronária artéria (left anterior descending, LAD) területétől eltekintve - széles körben használtak a súlyos szűkületek sebészi áthidalására. Hosszú távú nyitvamaradásuk azonban elmarad az artériás graftokétól: míg a középtávon (1-5 év) átjárhatóságuk közel azonos az artériás graftokéval (80-95%), addig hosszabb távon (> 5év) a véna graftok csupán 50-60%-a marad funkcióképes (15). A véna graft ateromák szerkezetükben eltérnek a natív artériák hasonló lézióitól: diffúzabbak, körkörös megjelenésűek, kisebb a mélytartalmuk, fibrin sapkájuk pedig vékonyabb, vagy hiányzik, ezáltal rupturára és embolus képződésre is hajlamosabbak (16). Experimentális modellek szerint nemcsak génregulációs-, vagy génexpressziós mechanizmusában, de a gyulladás által kiváltott válaszreakcióiban is különbség van az artériák, illetve vénák között (17). A véna graftok hosszútávon kialakuló degenerációjában a vaszkuláris trombózisnak a natív erek hasonló folyamataihoz képest nagyobb szerepe van (18).

2.3. A homocisztein anyagcsere jellemzői

A homocisztein (Hcy) a cisztein aminosav szerkezeti analógja, egy metilén-csoporttal tartalmaz többet nála. 1932-ben izolálta du Vigneaud, de biológiai szerepe csak az 1970-es évek közepére vált ismertté (19). A Hcy három igen jelentős, egymással kapcsolódó sejt folyamatban játszik szerepet (1. Ábra). A folát-, és metionin ciklus metil-csoporttal és egy szénatomos töredékekkel látja el a szervezetet a DNS-, RNS-, illetve a saját fehérjék szintéziséhez, és ezen útvonalhoz kapcsolódik a redox-folyamatokat katalizáló enzimek-közös kofaktorának, a glutationnak szintézise (20). A Hcy kéntartalmú szulfhidril csoportja által kovalens kötést tud létesíteni más molekulákkal, ami enzimeknek és egyéb kémiai behatásoknak is ellenálló, stabil szerkezetet biztosít a számára (21).

A *folát ciklusban* a redukált folsav koenzimmel működő reduktáz enzim által dihidro-foláttól tetrahydrofolát keletkezik, ami egy szénatomos töredékeket szállít, elsősorban a nukleotidok szintéziséhez, de a metilcsoportot átadhatja a Hcy-nek is, ami ezután a B₁₂ vitamin kofaktorral működő metionin szintetáz (MS) enzim segítségével metioninná alakulhat (re-metilálódik). Ez a metionin nem épül be fehérjébe, hanem elhasználódik a metilcsoport szállítása során.

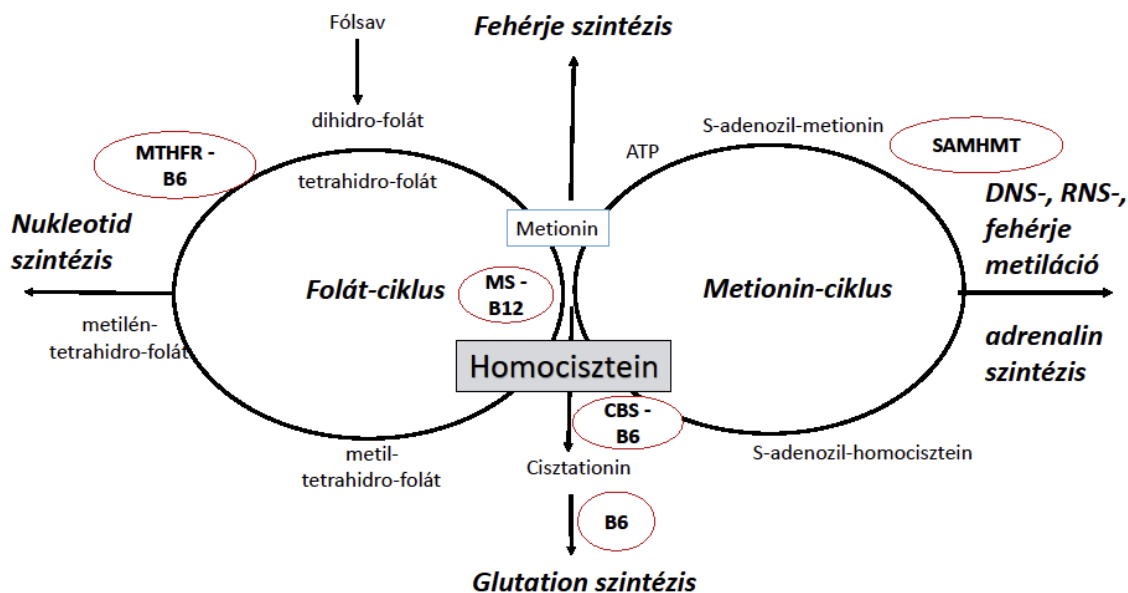
A *metionin-ciklusban* a metionin adenzin-trifoszfáttól (ATP) három foszfátcsoport vesz át. A reakciót a metionil-adenozil transzferáz (MAT) enzim katalizálja. A keletkező S-adenozil-metionint fontos egy szénatomos „töredék” szállító. A terminális metil-csoportot akceptor molekuláknak leadva az S-adenozil-homocisztein metiltranszferáz enzim (SAHMT) segítségével S-adenozil-homocisztein keletkezik, mely egy hidroláz enzim által homociszteinné és adenzin nukleoziddá hidrolizál. A Hcy ismét metilcsoportot tud átvenni a tetrahydro-foláttól, amivel újra kezdődik a ciklus.

A *glutation* a homociszteinből cisztation-on keresztül, több lépéses, úgynevezett transz-szulfurációs reakcióban keletkezik. A folyamat első lépését a cisztation-béta-szintetáz (CBS) enzim katalizálja, melynek pridoxin (B₆-vitamin) a kofaktora. Ez az útvonal azonban csak egyirányú, a cisztation visszafelé nem lehet a metionin prekuzora.

A Hcy anyagcsere-útvonalaiban a szervezet folsav-, B₆- és B₁₂-vitamin ellátottságának fontos szerepe van, mert a Hcy átalakulásaihoz szükséges enzimek közül többnek is kofaktorai (22). Egészséges emberben a Hcy csak igen kis mennyiségben kerül a vizeletbe (23). Keletkezésének és átalakulásának főbb lépéseit, enzimeit és azok kofaktorait az 1. sz. ábra mutatja.

1. Ábra. A homocisztein szintézisének és metabolizmusának elemei, enzimei és kofaktorai

(eredeti forrás: R Baker: Role of homocysteine in the metabolic pathway. http://www.drew-scientific.com/ds30_keynote2.htm alapján, módosítva)



Rövidítések: ATP, adozin-trifoszfát; B6, B₆- vitamin; B12, B₁₂- vitamin, DNS; deoxiribonukleinsav; CBS, cisztation-béta-szintetáz; MS, metionin szintetáz; MTHFR, metil-tetrahidro-folát reduktáz; RNS, ribonukleinsav; SAMHMT, S-adenozil-metionin-homocisztein-metil-transzferáz; Zn, cink.

Ameddig nem álltak rendelkezésre korszerű fehérje/aminósav analizáló berendezések, a kutatók úgy vélték, hogy a Hcy egészséges emberben nem jelenik meg a vérplazmában és a vizeletben. Gupta 1978-ban igazolta, hogy a Hcy főleg homocisztein-cisztein összetett diszulfid formájában található meg a vérplazmában, s kisebb része ciszteinként kering (24), majd 1986-ban közölte Kang, hogy a Hcy kb. 70%-ban fehérjéhez (döntően albuminhoz) kapcsolódik (25). A szabad Hcy és plazmafehérjék között összetett kapcsolat van, a cisztein jelentős szerepet játszik a plazma homocisztein eloszlásában.

Az 1990-es évektől - a korszerű fehérje/aminósav analizátorok elterjedésével párhuzamosan - a Hcy meghatározás mind szélesebb populációs körben vált lehetségessé. Experimentális és klinikai vizsgálatok alapján ismertté vált, hogy a Hcy anyagcserét – ezáltal a plazma Hcy tartalmát – számos exogén és endogén tényező befolyásolhatja.

A plazma teljes Hcy szintje egészséges felnőttekben 7-14 $\mu\text{mol/L}$, ami rasszonként, nem és életkor függvényében is eltér (26). Általánosságban <30 év: 4.6-8.1 $\mu\text{mol/L}$, 30-59 év között: 6.3-11.2 $\mu\text{mol/L}$ (férfiakban); 4-5-7.9 $\mu\text{mol/L}$ (nőknél), > 59 év: 5.8-11.9 $\mu\text{mol/L}$. A férfiak és nők közti Hcy-szint különbség menopauza után csökken (27).

2.4. Hiperhomociszteinémia

2.4.1. Hiperhomociszteinémia etiológiája

A plazma homocisztein-szint a folát-, vagy metionin-ciklus, a glutation-szintézis enzimeinek hiánya/csökkent működése, illetve kofaktorainak elégtelen mennyisége esetén emelkedhet meg (22). Patológiai szerepe jelen ismereteink szerint a $>15 \mu\text{mol/L}$ feletti plazma Hcy-nek van, amit mérsékelt- ($15\text{-}30 \mu\text{mol/L}$), közepesen súlyos ($30\text{-}100 \mu\text{mol/L}$) és súlyos ($>100 \mu\text{mol/L}$) hiper-homociszteinémia (hHcy) kategóriákba sorolható. A homocisztein a vizeletben csak kis mennyiségben jelenik meg, exkréciója mintegy $3,5\text{-}10 \mu\text{mol}/24\text{h}$, ami a vese kreatinin klírenszenek csupán $0,3\text{-}1,0\%$ -a (23). A plazma Hcy-szint megemelkedésének jelentősebb okai a következők (28):

- Örökletes betegségek

A legnagyobb Hcy-szint emelkedést és tartós homociszteinúriát okoz a *Cisztation-Béta-Szintetáz enzim (CBS) deficienciája*: Ritka kórkép. A párhuzamos metionin többlet mentális retardációt, míg a csökkent cisztein-szint miatti glutation hiány szembetegséget okoz (29).

- Életmód tényezők

Egyoldalú táplálkozás miatt elégtelen B_6 -, B_{12} -, folsav bevitel, vagy fokozott metionin bevitel, alkoholizmus, dohányzás, túlzott kávéfogyasztás, inaktív életmód. A B_{12} -vitamin hiány igen jelentős plazma Hcy-szint emelkedést okoz (a plazma Hcy-szint a kieső/nem megfelelő B_{12} -funkciónak érzékenyebb jelzője, mint a plazma B_{12} -vitamin szint. A folsav hiány szintén jelentős Hcy-szint emelkedést okoz (30).

- Különböző kórképek

Anyagcsere betegségek, pl. diabétesz, daganatos betegségek (emlő-, ovárium-, pankreaszkarcinoma, ALL), veseelégtelenség, bizonyos bőrbetegségek, pl. pszoriázis, SLE, reumatoid artritisz, hipotireozis, egyes neurológiai betegségek (pl. demencia) általában közepes fokú Hcy-szint emelkedést okoznak. (26)

- Iatrogén faktorok

Gyógyszerek: MTX, ciklosporin, trimetoprim, antikoncipiensek, folsav-, B_6 -, B_{12} antagonisták, antikonvulzív szerek, thiazid diuretikumok, nitrogén-oxid, fibrátok, metformin (26).

2.4.2. Hiperhomociszteinémia patológiája

A hiperhomociszteinémiát (hHcy) veleszületett idegrendszeri fejlődési rendellenességben szenvedő gyermek anyagcseréjét tanulmányozva írta le 1962-ben Carson (31), illetve velük párhuzamosan Gerritsen (32). A későbbiekben sorra jelentek meg publikációk a hHcy különböző kórképekkel való kapcsolódásáról. Az emelkedett homocisztein eddig feltárt patológiai szerepének néhány eleme a következő:

- oxidációjából származó hidrogén-peroxid direkt toxikus hatást fejt ki az érendotélre (33)
- membránfehérjéket-, lipideket károsító reaktív oxigén gyökök képződését indukálja, következményes eNO csökkenést okoz (34).
- fehérjék N-homociszteinilációja által thrombogén és aterogén hatása van (35)
- endothel simaizomsejtek proliferációját fokozza (36)
- Hcy-tiolakton tiol-csoportja révén fehérjékkel (enzimekkel, sejtalkotókkal diszulfidkötés) kapcsolatba lépve befolyásolhatja a trombocitaaggregációt- és adhéziót, TXA₂ szintet növelheti, prosztaciklin szintet csökkentheti, az endogén fibrinolízis egyensúlyát megváltoztathatja, fibrin dugók fibrinolízissel szembeni ellenállását növelheti – mindezek által növelni tudja a vaszkuláris trombózis kockázatát (37).
- hatására oxidálódó LDL, illetve koleszterin- észterek endotél sérülésekbe való deponálódása fokozódik (37)
- befolyásolja az endothelium szerkezetet és funkcióját (pl. vazodilatációt) (37)
- fehérjékbe épülve autoimmun választ generál (38),
- gátolja az elasztin és kollagén szintézist és csökkenti a prosztaglandin szintézist a vérlemezkékben (39),
- fehérjékbe épülve változást idéz elő a proteoglikán mátrix struktúrájában és vaszkuláris gyulladást indukál (40)
- interferál transzkripciós faktorokkal (41)
- oxidatív hatása révén érendotélre direkt toxikus hidrogénperoxid keletkezéséhez járul hozzá (42)

2.4.3. Hiperhomociszteinémia kapcsolata az ateroszklerózissal

A hiperhomociszteinémia korai érlemezéssel, illetve tromboembóliákkal való társulását Gibson és kollégái 1964-ben publikálták (43). 1964-ben Finkelstein igazolta a súlyos fokú homocisztinúria egyik okaként a cisztation-béta-szintetáz enzim autoszóm-recesszívén öröklődő hiányát/csökkent működését (44). Ezen betegek 25%-a 30 éves kora előtt meghalt szív-és érrendszeri szövődényekben. McCully mentálisan retardált, előrehaladott érlemezés tüneteit mutató elhunyt gyermekek szövettani mintái alapján feltételezte, hogy hHcy kapcsolatban áll a korai vaszkuláris degenerációval (45) Wilsonnal együtt 1975-ben publikálták az ateroszklerózis “protein-teóriáját” (a Hcy és az ateroszklerózis feltételezett oki kapcsolatáról), és a vitamin prevenciójával kapcsolatos elgondolásaikat (46). A szakma teljes elutasítással fogadta őket, McCully-t fel is függesztették Harvard Egyetemi állásából. Azt, hogy a hHcy az egészséges populáció „natív” ateroszklerózisával is összefügg, 1978-ban Wilcken közölte (47), ugyanakkor McCully téziseit továbbra sem támogatták, de a kérdés nem merült feledésbe.

2.4.4. Hiperhomociszteinémia kapcsolata a kardiovaszkuláris betegségekkel, vitamin prevenciók vizsgálatok

Az 1990-es évek közepe óta több mint 200 klinikai vizsgálat adatait publikálták a PubMed-en a hHcy és a CAD kapcsolatáról. Obszervációs és prospektív vizsgálatok egyaránt igazolták atero-trombotikus, illetve kardiovaszkuláris kórképekben a hHcy független rizikófaktor szerepét, azonban a kombinált vitaminkezelés kardiovaszkuláris betegségek előfordulására, valamint CV halálzásra kifejtett hatásának kutatása ellentmondásos eredményeket hozott (48).

Kétszázöt, PTCA-n átesett, valamint ötszázötvenhárom CAD beteg részvételével szervezett Swiss Heart vizsgálat folsav-, B₆- és B₁₂-vitamin adása mellett szignifikáns mértékű Hcy-szint csökkenést és szignifikánsan kevesebb resztenózis, illetve revaszkularizáció előfordulását igazolta (49). A több mint ötezer kardiovaszkuláris beteg öt éven át tartó prospektív vizsgálatában, kombinált vitaminprevenció mellett a vénás tromboembóliás szövődények előfordulásának szignifikáns csökkenését találták (50). Egy másik vizsgálatban, melyben 60 hiperhomociszteinémiás CAD beteg nyolc hétig folsavat, illetve B₆-vitamint, vagy placebo-t kapott, az endotél funkció javulását észlelték (51). A norvég VENBIT tanulmány alcsoportja a vitamin prevenciók kezelés hatására 9, illetve 24 hónap után a koronária flow szignifikáns javulását mutatta a kontroll csoporthoz képest (52).

A Norvégiában több mint háromezer CAD-, illetve aorta szűkületben szenvedő beteget három éven át kombinált vitaminkezelés mellett kísérték figyelemmel. A placebo kontrollált vizsgálat nem igazolta a vitaminprevenció kardiovaszkuláris mortalitást csökkentő hatását (53). Carvajal-, illetve Li és kollégái nagy publikációs adatbázisok vizsgálatának metanalízise során nem tudták a vitamin kezelés kardiovaszkuláris betegségekre kifejtett kedvező hatását megerősíteni (54-55).

Az ötszázhat, hiperhomociszteinémiás kardiovaszkuláris beteg több mint három évig tartó, placebo kontrollált, randomizált elrendezésű vizsgálata során a B-vitamin kezelés hatására elért Hcy-szint csökkenés mellett a nyaki verőér intima megvastagodásának szignifikánsan kisebb előfordulási arányát találták (56). Ehhez hasonló eredmény hozott a százhárom, legalább egy kardiovaszkuláris rizikófaktorral rendelkező személy 18 hónapig tartó, folsavval végzett prevenció vizsgálat (57).

Az egy évig placebo kontroll mellett folsavpótlásban részesült ötvenegy szív-transzplantált beteg esetében a több mint öt évnyi követési idő során a kardiovaszkuláris halálozás nem változott érdemben a kontroll csoporthoz képest, azonban a vitaminnal kezelt csoportban a daganatok szignifikánsan alacsonyabb előfordulását találták (58).

Az USA-ban 5442, nagy kockázatú CAD beteg nő kombinált folsav-, B₆-, illetve B₁₂-vitamin kezelését követték több mint hét éven át placebo kontrollált, randomizált, kettős vak elrendezésű vizsgálatban. A szignifikánsan csökkent Hcy-szint ellenére a kombinált elsődleges végpontok (kardiovaszkuláris halálozás, stroke) előfordulása a kezelt csoportban érdemben nem változott (59).

Randomizált, placebo kontrollós vitamin prevenció vizsgálatok legtöbbször szerint B₆-, B₁₂-vitamin és folsav adással elért Hcy-szint csökkenés nem javítja a kardiovaszkuláris betegség kimenetelét, de a másodlagos végpontok tekintetében több kedvező változás is ismertté vált (60). A vitaminprevenció vizsgálatokban részt vevő populációk jelentős része (például USA, Kanada) tartós folátpótlásban részesült a vizsgálatokat megelőzően, emellett legtöbbször a kiindulási Hcy-szintet a randomizációnál nem vették figyelembe, illetve a relatíve rövid követési időt az ateroszklerózisra kifejtett hatás értékelésénél nem vették számításba (61).

A homocisztein paradoxon kulcsa a hozzá kapcsolódó fiziológiás és patológiás folyamatok megértése. A homocisztein szerepe a szervezetben összetett: a remetilációs és transzszulfurációs átalakulások, a metionin-homocisztein ciklus köré kapcsolt aminosav-anyagcsere, illetve a redox-átalakulásokkal működő folyamatok meghatározó eleme (62-63).

Az említett útvonalak zavara több ponton kapcsolódik az ateroszklerózis patomechanizmusának elemeihez (64-66) A redukált-, total-Hcy egyensúlyát tanulmányozó experimentális kutatások által vált például az is ismertté, hogy a B-vitamin/folsav bevitellel elért plazma Hcy-szint csökkenés a cellularis redox-rendszerek zavarát nem képes rendezni. Hasonlót figyeltek meg a folsavadással elért endotélfunkció (flow-mediált vazodilatáció) javulás esetében CAD betegeknél. A változás nem a plazma total-Hcy-szint változáshoz kötődött (67).

2.4.5. A hiperhomociszteinémia kapcsolata más kardiovaszkuláris rizikófaktorokkal

Graham és kutatócsoportja 1997-ben az emelkedett plazma Hcy szint és az úgynevezett klasszikus rizikófaktorok (magasvérnyomás illetve dohányzás) között nőknél additív hatást feltételezett (68). A táplálkozási faktorok és a gének közötti interakciók szerepéről is közöltek korábban adatokat a hiperhomociszteinémia patológiás szerepével kapcsolatosan (70).

A homocisztein és a lipoprotein(a) (rövidítve Lp(a)) közötti kölcsönhatás lehetősége már az 1990-es évek elején felmerült (71). Ismert, hogy a megnövekedett Hcy az Lp(a)-val kapcsolatba lépve leválasztja az Apo(a)-t az Lp(a)-ról, miáltal az a fiziológiásnál erősebben kötődik a fibrinhez.

Foody és kollégái eredményeihez (72) hasonlóan kutatócsoportunk miokardiális infarktust szenvedett betegekre vonatkozóan közölt adatokat korábban arra vonatkozóan, hogy az emelkedett Hcy és az Lp(a) közötti interakció nők körében nagyobb kockázatot jelez a koronária betegség/miokardiális infarktus előfordulására (73).

Evrengul és munkacsoportja által 2007-ben úgynevezett meglassult koronária áramlás („slow coronary flow”; SCF) tüneteit mutató betegek Hcy-, és pajzsmirigy hormonszintjeinek tanulmányozása alapján arra a megfigyelésre jutott, hogy a két faktor közötti interakció szerepet játszhat a SCF hátterében kimutatható fokozott mikrovaszkuláris érellenállás, illetve endotéldiszfunkció kialakulásában (74).

Az eddig publikált tudományos kutatások adatai alapján azonban az emelkedett Hcy szint nem elsődleges oka, hanem csupán biomarkere az ateroszklerózisnak.

2.5. Célkitűzések

Kutatásunk célja a natív koronária artériák degenerációjának (CAD), illetve a saphena véna graft (SVG) betegség hosszú távú manifesztációjának, jellegzetességeinek, rizikófaktorainak feltérképezése. Vizsgálódásainkat a metionin anyagcsere során keletkező homocisztein lehetséges szerepére fókuszáltam, ismert ellentmondásos szerepe további tisztázására. A megfogalmazott kérdéseink a következők voltak:

- Milyen Hcy-hez kapcsolódó jellemzői vannak közép-, és hosszú távon a natív koronáriák, illetve a vénagraftok ateroszklerotikus manifesztációinak?
- Van-e Hcy-nek más rizikófaktorral kapcsolata a natív koronáriák, illetve a véna graftok ateroszklerotikus manifesztációi esetén?
- Van-e, lehet-e szerepe a Hcy-nek a natív koronáriák és SVG-k progresszió-bebecslésében?

3. ANYAGOK és MÓDSZEREK

3.1. Vizsgálat típusa

3.1.1. Vizsgálat típusa natív koronáriák esetében

Eset-kontroll vizsgálat (case-control study): melyben CAD betegeket, illetve CABG-SVG alcsoportjukat hasonlítottam össze koronarográfia alapján „negatív” kontrollokkal. Azt vizsgáltam, hogy milyen tényezők vagy rizikófaktorok voltak a betegcsoportokban illetve hiányoztak a kontroll csoportokban, a lehetséges tényezőket vagy rizikófaktorokat klinikai adatbázisból keresve vissza. Célunk volt, hogy a kontroll csoport csak az adott betegség CAD, illetve SVG betegség) fennállása tekintetében különbözzön a beteg csoporttól. Mivel a koronária artériák állapotának felméréséhez szükséges szívkatéterezést etikai indokkal egészségeseken nem kezdeményeztük, így a kontroll csoportot olyan betegek képezték, akik CAD gyanúja miatt kerültek felvételre, azonban a koronária artériák tekintetében érdemi elváltozás nem volt igazolható.

3.1.2. Vizsgálat típusa véna graftok esetében

Korreláció vizsgálat CABG műtéten átesett, és annak során legalább egy véna graftot kapó CAD betegek körében a véna graft státusz közép-, hosszútávú változása, illetve a betegeknél fellelhető rizikófaktorok között. A koronarográfias vizsgálatok legalább egy évvel a szívműtét után, klinikai indikáció alapján történtek.

3.2. Etikai alapelvek, beteg-beleegyezés, adatvédelem

A kutatás 2001-2013 között zajlott, egyetlen centrumban, a Debreceni Egyetem Kardiológiai Klinikáján, a Helsinki Deklaráció és a hazai előírások figyelembevételével. A kutatás az Etikai Bizottsághoz bejelentésre került. A vizsgálatba kerülő betegek előzetes írásos és szóbeli tájékoztatást kaptak adataik kutatásban való feldolgozásának lehetőségéről. Mindannyian írásos hozzájárulásukat adták, ami klinikai dokumentációjukkal együtt került archiválásra.

A betegazonosítókat és személyes adatokat az ICH-GCP illetve a hatályos jogszabályi előírások szerint használtam. A Debreceni Egyetem Klinikai Központ (DE KK) Kardiológiai Intézet elektronikus adatbázisában (Med-Solution) tárolt adatok kerültek felhasználásra az Intézetvezető előzetes engedélye alapján. A betegek azonosító adatait (név, születési dátum, ill. TAJ szám) a statisztikai elemzésben kóddal helyettesítve használtam. A fizikális vizsgálatot és az adatgyűjtést valamennyi bevont betegnél osztályos orvosként, egyedül végeztem.

3.3. Betegkiválasztás

3.3.1. Betegkiválasztás natív koronáriák esetében

A tanulmányba 1010 (egyezer tíz) főt választottunk be azok közül, akik 2001-2002 folyamán a DE KK Kardiológiai Intézetébe kerültek kivizsgálásra CAD betegség gyanúja miatt, ami során szelektív koronarográfiás vizsgálatuk történt.

3.3.2. Betegkiválasztás véna graft betegek esetében

A tanulmányba 237 (kétszázharminchét) főt választottunk be azok közül, akik 2001-2002 folyamán a DE KK Kardiológiai Intézetébe kerültek kivizsgálásra, majd CABG történt, mely során legalább egy saphena véna graftot kaptak.

3.4. Felhasznált adatok

3.4.1. Anamnesztikus adatok

A bevont betegekre vonatkozóan az alábbi anamnesztikus adatokat kerestem:

- családi anamnézis atheroszklerózisra/szövődményeire
- korábbi *miokardiális infarktus* (MI; csak azon beteg adatait rögzítettük, aki a vizsgálatba kerülés előtt legalább 3 hónappal szenvedett MI-t).
- *hiperlipidemia*: aki ezen diagnózissal lipidcsökkentő kezelés alatt állt.

- *dohányzási szokás*: a betegeket a következő csoportokba soroltam: sosem dohányzott, korábbi dohányos (legalább 100 cigarettát elszívott életében), aktív dohányos (előző 6 hónapban több mint 10 szál/nap cigarettát szívott)
- *Magasvérnyomás*: aki hipertónia miatt kezelés alatt állt.
- *Cukorbeteg*: aki ezen diagnózissal antidiabetikus kezelés alatt állt.
- *Nyaki érszűkület*: diagnózist igazoló dokumentáció a következők egyike alapján: doppler UH, CT, vagy angiográfia alapján meghatározott 50% feletti lumenszűkület a belső fejverőér (ICA) egyik oldali ágán, illetve korábbi revaszkularizáció (sztent, vagy műtét) esetén ezen erek valamelyikén.
- *Perifériás artériás érbetegség*: diagnózist igazoló dokumentáció alapján: 50%-nál nagyobb fokú (UH-val, vagy angiográfiával igazolt) szűkület az alsó végtagi (comb) artériák valamelyik fő ágán, vagy ismert klaudikációs tünetek 0.9 alatti boka/kar index mellett, illetve korábbi műtét (sztent vagy revaszkularizáció) ezen lokalizációban.
- nők hormonális statusa alapján 2 csoportra osztottam: menopauza előtt/alatt áll, illetve menopauza után (posztmenopauza = legalább 1 éve nincs menstruációja és nem terhes)

3.4.2. Demográfiai adatok, vitális paraméterek, balkamra funkció

Vizsgálatunkhoz az alábbi demográfiai adatokat rögzítettem a betegeknél: életkor (év), biológiai nem, testsúly (kg), testmagasság (méter), kalkulátorral testtömegindexet (body mass index; BMI) számítottam az alábbi képlet alapján:

$$\text{BMI} = \frac{\text{testtömeg [kg]}}{\text{testmagasság}^2 \text{ [m}^2\text{]}}$$

A fizikális vizsgálat során meghatározott vitális paraméterek közül a higanyos szfigmomanométerrel/digitális eszközzel standard körülmények között minimum 2 alkalommal mért *szisztolés és diasztolés vérnyomás* (Hgmm) értékek kerültek rögzítésre. A 140/90Hgmm vagy afeletti tenzióértékek esetén magasvérnyomást diagnosztizáltunk.

A *bal kamrai szívfunkció* meghatározása standard 2-dimenziós ekhokardiográfias mérés során megállapított *ejekciós frakció* (EF) által került meghatározásra, a normál bal kamra funkció alsó határértéke 50% volt.

3.4.3. Koronária-, illetve véna graft státusz meghatározása

A szelektív angiográfias vizsgálatokat és azok értékelését Intézetünk jól képzett, tapasztalt kardiológusai végezték. A vizsgálat standard metodika szerint a jobb artéria femoralis (sikertelen felhatolás esetén opcionálisan az arteria radialis) Judkins féle perkután punkciójával történt, a jobb és bal koronáriákat/azokra varrt graftokat felvételenként 5-10 ml kontraszt anyaggal feltöltve. A bal koronária/graft ágakról legalább három, a jobb oldaliakról általában két standard nézetből készült felvétel 12,5 frame/sec sebességgel Philips Integris típusú rtg géppel (Inturis Suite ViewerLite v1.0, Philips, The Netherlands).

A koronária státusz értékelése az észlelt lumen átmérő szűkület lokalizációjának és mértékének (%) megadásával történt. A véna graft betegeknél a graftok száma, az észlelhető szűkületek, azok lokalizációja, valamint a graft intervenciók kerültek dokumentálásra.

A véna graftok értékelése során a CABG-t követő egy éven belüli vizsgálatok kihagyásával zártam ki a műtéttechnikai hibákat, illetve az egyéb etiológiájú, korai grafttrombózist okozó elváltozásokat. Bár a graftelzáródás betegenként egyedileg, gyakran többféle, vagy eltérő faktorok eredőjeként manifesztálódhat, irodalmi adatok alapján (75) tudjuk, hogy a korai (<1 év) graftelzáródások háttérének döntően perioperatív okai vannak.

Az SVG státusz változását időarányosan értékeltük az utánkövetés során. Ezzel a módszerrel számításba tudtam venni a graft degeneráció azon eseteit is amikor egy betegen belüli azonos fiziológiai állapot eltérő manifesztálódásának jeleit mutatta. Húsz százaléknál kisebb mértékű lumen csökkenést a nagy, randomizált klinikai vizsgálatokhoz hasonlóan “intakt”-nak, 20-99% között “szűkült”-nek, míg a 100%-os graft szűkületet elzáródottnak minősítettük. Azon korábbi kutatási eredmények alapján, miszerint a krónikus lumen elzáródások döntően trombotikus háttérű folyamatok következményei (13-14), melyek kialakulásának pontos időpontja nem határozható meg, az elzáródott SV graftok adatait kihagytam az elemzésből.

SV graftok elemzése beteg-, és graft-szinten történt. Azon betegek, akiknek több SV graftjuk volt melyek az utánkövetés során különböző “lumen státuszt” mutattak, a “jelentősebb” graft szűkület szerint kerültek besorolásra a fent említett csoportokba. A graft lumen átmérő csökkenés abszolút értéke (beteg szinten) átlagolásra került. Azon graftok, melyeken intervenció történt, kizárásra került a feldolgozásból.

3.4.4. Biológiai minták

A betegek vérmintái minimum 12 órás éjszakai éhezés után kerültek levételre, a megfelelő vérvételi csövekbe, jég között azonnal hűtésre és 2 órán belül centrifugálásra (15 perc, +2-8 fok, 1500G). A plazmát további felhasználásig mínusz 20 fokon tároltuk. A mérések a Klinikai Központ Laboratóriumi Medicina Intézetében történtek. Az elemzett paraméterek feldolgozása az alábbi, standard módszerekkel történt:

- **Homocisztein-t** fluoreszcens polarizációs immunoesszé (FPIA) vizsgálattal, AxSYM immunkémiai analizátoron (Abbott, Abbott Park, USA). A módszer elve: antigén-antitest reakción alapuló érzékeny és specifikus módszer mellyel kis koncentrációban jelenlévő molekulák mennyisége pontosan meghatározható. A fluoreszcens polarizációs jelölőanyag által, a minta kvantitatív meghatározása spektrofotometriai módszerrel történik. Reagensok: a ditiotreitolt A Hcy-t szabad tiollá redukálva leválasztja a plazma albuminról, az egyéb kismolekulákról és diszulfidokról. Adenozint hozzáadva az S-adenozil-homocisztein-hidroláz a Hcy-t S-adenozil-homociszteinné alakítja. Ezt követően specifikus monoklonális antitestet és fluoreszcens S-adenozil-homocisztein analóg hordozót adtunk a rendszerhez. Az össz Hcy mennyiséget standard kalibrációs görbe segítségével számoltuk ki.
- B₁₂ vitamin-t microparticulate enzim immunoassay vizsgálattal AxSYM immunkémiai analizátoron a gyártó előírásai szerint (Abbott, USA).
- folsavat ion capture assay vizsgálattal AxSYM analizátoron a gyártó előírásai szerint (Abbott, Abbott Park, USA),
- Lp(a) szintet immuno-turbidimetriás módszerrel Tina-quant[®] Lp(a) reagenssel,
- össz-koleszterint, az LDL-t, a HDL-koleszterint, a triglicerid-et, az apoA1-et, az apoB-t rutin labor diagnosztikai módszerekkel Integra 700 labor analizátoron (Roche Diagnostics, Mannheim, Németország),
- nagy érzékenységű C-reaktív protein-t (high sensitive; hs-CRP) Roche Integra 400 klinikai kémiai analizátoron.

Az egyes paraméterek normál értékei minden minta esetében az eredményben feltüntetésre kerültek.

3.4.5. Gyógyszeres kezelés adatai

A betegek gyógyszeres terápiájának adatait az alábbi hatóanyagcsoportokba sorolva rögzítettem: béta-blokkoló, kalcium-antagonista, ACE-gátló ARB, trombocita aggregáció

gátló, acetil-szalicilsav (ASA), lipidszint csökkentő. A kombinált készítményeket használók adatait a megfelelő csoportok mindegyikébe bevitettem.

3.4.6. Adatgyűjtési időszak

3.4.6.1. Adatgyűjtési időszak natív koronáriák esetében

A *biológiai minták* a szelektív koronarográfiával párhuzamosan kerültek meghatározásra. A koronarográfiás vizsgálatokat minden esetben klinikai indokból készültek. A *natív koronáriákra* vonatkozóan 2001-2002 folyamán rögzítettük az adatokat. Az interveniált (stent, PTCA, CABG), koronáriákat kihagytam az elemzésből.

3.4.6.2. Adatgyűjtési időszak véna graftok esetében

A *biológiai minták* a szelektív koronarográfiával párhuzamosan, a CABG előtt 1-6 hónappal kerültek meghatározásra. Az *SVG-k státuszára* vonatkozóan 2001-2013 között, klinikai indikáció alapján végzett koronarográfiás adatokat gyűjtöttük össze (átlagos követési idő 67,6±36,8 hó).

Mindkét csoport esetében az adatokat Excel (Office '97, Microsoft) programban, valamint egy általunk kidolgozott Microsoft Access alapú adatbázis-regiszterben gyűjtöttük (76).

3.5. Adatelemzések módszertana, szoftverek

3.5.1. Adatelemzés natív koronáriák esetében

Összesen 955 beteg (578 férfi/377 nő) adatait elemeztük *a natív koronária betegség szempontjából*. A betegeket az adatgyűjtési időszak alatt (2001-2002) készült szelektív koronarográfiás vizsgálataik eredménye, illetve miokardiális infarktus megtörténte alapján minősítettük:

- CAD (+) beteg: legalább 1 db 50%-ot elérő lumen átmérő szűkület. Egy, két, illetve három koronária ér betegséget $\geq 50\%$ szűkület jelenléte igazolta valamelyik fő-, vagy nagyobb koronária mellékágon.
- CAD (-) beteg: akinél $< 50\%$ szűkület volt jelen, azokat CAD(-)-nak minősítettük.
- MI (+) beteg: miokardiális infarktusa volt.
- MI (-) beteg: nem volt miokardiális infarktusa.

Az 50%-os CAD+ határérték (cut-off point) kijelölésekor az alábbiakra támaszkodtunk: nagyszámú CAD beteg körében végzett eredmények alapján a diagnosztikus vizsgálatokkal (dobutamin terheléssel, vagy kerékpár-ergométeres vizsgálattal) igazolható definitív

miokardiális iszkémia a legalább 50%-os, míg mások szerint legalább 70%-os szűkület esetén várható (77). Az 50% alatti szűkületek non-szignifikáns voltát az erős prognosztikai értéket is képviselő intrakoronáriás nyomásmérésen (fractional flow reserve; FFR) alapuló fiziológiai mérések is alátámasztják: pozitív FFR értéket adó, 50% alatti szűkület csak kivételesen képzelhető el (78). Mindezek alapján az 50%-nál kisebb mértékű lumen-átmérő szűkületet mutató betegek CAD(-) csoportba való besorolása érdemben nem torzította az adatokat. A 40-49% között érátmérő szűkülettel rendelkező betegek aránya a CAD(-) csoportnak csupán mintegy 10% volt.

A fenti paramétereket egymáshoz kapcsolva az alábbi 2 betegcsoportot képeztük:

- natív koronária beteg: CAD+MI+ vagy CAD-MI+ vagy CAD+MI-;
- (klinikai) Kontroll: CAD-MI-: 302 főt, akiknek nem volt korábban miokardiális infarktuszuk és szignifikáns koronária szűkület sem igazolódott legalább 1 év utánkövetés során.

A koronarográfiás vizsgálat során diagnosztizált koronária státuszt a Kardiológiai Intézetben kifejlesztett 16 balkamrai szegmentum értékelésén alapuló “koronária poláris térképen (polár map) is rögzítettük (79).

A paraméterek normal eloszlását Kolmogorov-Smirnov teszttel vizsgáltuk. A triglicerid, HDL-koleszterin, Lp(a), és Hcy adatokat logaritmikus alakban tüntettük fel, hogy normalizált eloszlást kapjunk. Az eredményeket átlagként (konfidencia intervallum 95%), a logaritmikus formában feltüntetett adatokat pedig számtani átlagként és log (-) 95% CI-ként tüntettük fel. A Hcy-hez, Lp(a)-hoz illetve a folsavhoz függetlenül kapcsolódó paramétereket többváltozós regressziós analízissel szelektáltuk ki. A biológiai nem, a triglicerid, a fibrinogén, életkor, CRP és kreatinin függetlenül kapcsolódtak a Hcy-nel, ezért őket, mint ko-változókat illesztettük az ANOVA modellbe, hogy megkapjuk az illesztett értékeket. A B₁₂ vitamint illesztettük az apoA, a HDL-koleszterin-, a fibrinogén értékhez és az életkorhoz; míg a folsavat a diabéteszhez, a dohányzáshoz, a HDL-koleszterinhez, a B₁₂ vitaminhoz; az Lp(a) szinteket pedig a trigliceridhez, a Hcy-hez, az össz-, és LDL-koleszterinhez igazítottuk. A Hcy-, Lp(a)-, B₁₂ vitamin-, valamint folsav átlagértékek közötti különbség szignifikanciáját ANOVA teszttel vizsgáltuk, Bonferroni korrekcióval többszörös összehasonlítások esetén. A kategórikus változók eloszlásának különbségeit chí négyzet (χ^2) próbával elemeztük. Az emelkedett Hcy és Lp(a) szintek CAD-ra és MI-re kifejtett kockázatát regressziós elemzéssel végeztük és az eredményeket odds ratio (OR) valamint 95% CI-ként jelenítettük meg. A Hcy és Lp(a) közötti interakciót Wald χ^2 teszttel vizsgáltuk. A szignifikancia-küszöböt $p < 0,05$ -ként határoztuk meg.

Minden elemzést az IBM Social Sciences (SPSS v11.5), Chicago. IL, USA számítógépes programmal végeztük.

3.5.2. Adatelemzés véna graftok esetében

A 955 beteg 75 fős (54 férfi/21 nő) alcsoportját elemeztük az **SVG betegség szempontjából** minimum 1 évvel CABG után (2001-2013 között) készült koronarográfiáik adatai alapján, *beteg- és graft-szinten is* az alábbiak szerint:

a) a **75 beteget** az alábbi 3 csoport egyikébe soroltam:

- „Intakt” SVG-s beteg: nincs 20%-ot elérő lumenátmérő szűkület az SVG-n
- „Szűkületet mutató” SVG-s beteg: 20-99% lumen átmérő szűkület 1 vagy több SVG-n
- „Elzáródott” SVG-s beteg: legalább 1 olyan SVG-vel rendelkezik, amelyikben nem látható áramlás.

b) A 75 beteg SVG-jeit (133 db) az alábbi 3 csoport egyikébe soroltam:

- Intakt SVG: <20% lumen átmérő szűkület
- Szűkületet mutató SVG: 20-99% lumen átmérő szűkület
- Elzáródott SVG: nincs látható lumen.

Az SVG-k elemzése beteg-, és graft-szinten történt. Ezzel a módszerrel számításba tudtam venni a graft degeneráció azon eseteit is amikor egy betegen belüli azonos fiziológiai állapot eltérő manifesztálódásának jeleit mutatta. A CABG utáni, úgynevezett “kiindulási” véna graft statuszt az elemzések során intaktnak tekintettük. Az interveniált natív koronáriákat/graftokat (stent, PTCA), valamint 1 éven belül elzáródások eseteit kivettük a feldolgozásból. A súlyosan csökkent vesefunkciójú betegeket (szérum kreatinin>160 μ mol/L), az ismert diabéteszes ketoacidózisban szenvedő, vagy súlyosan csökkent balkamrafunkciójú betegeket (EF \leq 35%), illetve az interveniált SV-graftokat kihagytam a feldolgozásból. Az SVG státusz változását időarányosan értékeltük az utánkövetés során. Húsz százaléknál kisebb mértékű lumen csökkenést a nagy, randomizált klinikai vizsgálatok metodikájához igazodva minősítettük “intakt”-nak. Azon betegek, akiknek több SVG-jük volt melyek az utánkövetés során különböző “lumen státuszt” mutattak, a “jelentősebb” graft szűkület szerint kerültek besorolásra a fent említett csoportokba. A graft lumen átmérő csökkenés abszolút értéke átlagolásra került. Azon graftok, melyeken intervenció történt, kizárásra került a feldolgozásból. Azon korábbi kutatási eredmények alapján, miszerint a krónikus lumen elzáródások döntően trombotikus háttérű folyamatok következményei (13-14), melyek kialakulásának pontos időpontja nem volt megállapítható, az elzáródott SVG-k adatait

kihagytam az elemzésből. A betegeket BMI értékeik alapján a következő kategóriákba soroltam: BMI 18.5 alatt: sovány, BMI 18.5-25 között: normál, BMI 25-30 között: túlsúlyos, BMI 30 felett: elhízott (80).

Excel táblázatba rendeztük a gyűjtött paramétereket. Azon betegeket, akiknek Hcy, vagy ismételt koronarográfia eredménye nem állt rendelkezésre kivettük az elemzésből. A feldolgozásokat Excel (Office '97, Microsoft), SPSS és egy saját magunk által kifejlesztett HCC adatbázis regiszter programban (81-82) végeztük.

A kategórikus változókat százalékos értéként, míg átlaga folyamatos változókat átlag \pm szórás (standard deviation, SD) tüntettük fel. A normal eloszlást Kolmogorov-Smirnov teszttel, míg a csoportok homogenitását ANOVA módszerrel elemeztük. Az emelkedett Hcy SVG degenerációra kifejtett hatását „stepwise forward linear” regressziós analízissel vizsgáltuk, a szignifikancia-szint 0,05 volt. Az elemzéseket Social Sciences (IBM SPSS Statistics software v20.0.0), USA típusú programmal végeztük.

3.6. Adatok archiválása

A vizsgálatban résztvevő betegek személyi, anamnesztikus, klinikai adatait, beleértve a biológiai mintákat, az eszközös vizsgálatokét (szív ultrahang vagy angiográfia), a CABG adatait, a Klinikai Központ MedSolution adatbázisa tárolja előírás szerinti módon és időtartamig. Az elemzéshez kigyűjtött betegparamétereket a rész- és végleges eredményeket CD-n archiváltam.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Koronária betegek jellemzői

A 955 fős betegcsoportban 578 férfi és 377 nő szerepelt, átlagéletkoruk 56.5 \pm 12 év volt. A miokardiális infarktus (MI), illetve a koronária betegség (CAD +/-) jelenléte alapján képzett négy betegcsoport klinikai paramétereit az 1. Táblázat mutatja. A nemek aránya az egyes betegség és a kontroll csoportokban eltért. A CAD+ csoportokban szignifikánsan idősebbek voltak a betegek. A hipertóniások aránya a három betegcsoportból kettőben (CAD-MI+; CAD+MI-) magasabb volt, a diabéteszesek aránya a kontroll csoportot kivéve a többi csoportban magasabb, míg a balkamra diszfunkció előfordulási aránya a miokardiális infarktust szenvedett csoportokban szignifikánsan nagyobb volt. A HDL-C, valamint az ApoAI értékek átlaga szignifikánsan kisebb, míg a triglicerid átlaga szignifikánsan magasabb volt a miokardiális infarktust szenvedett csoportokban. Meg kell jegyezni azonban, hogy a CAD-MI+ csoport alacsony elemszáma miatt az itt kapott eredmények klinikai relevanciája korlátozott.

1. Táblázat – Az egyes betegcsoportok főbb klinikai jellemzői

Betegek	CAD-MI-*	CAD-MI+	CAD+MI-	CAD+MI+
n = 955	n=302	n=34	n=312	n=307
Nem (Férfi/Nő)	124 (41%)/178 (59%)	23 (68%)/11 (32%)†	200 (64%)/112 (36%)‡	231 (75%)/76 (25%)‡
Kor (év)	55.5 (54.4-56.7)	55.4 (51.8-59.0)	60.8 (59.7-61.9)‡	58.6 (57.4-59.8)†
Testtömeg Index (N/T/O/E)	153 (51%)/15 (5%)/39 (13%)/95(31%)	22 (64%) / 1 (3%) / 6 (18%) 5 (15%)	164 (53%)/10 (3%)/56 (18%)/82(26%)	163 (53%)/11 (4%) /49 (16%)/84(27%)
Nők hormon státusza (P/M/MH)	46 (26%)/117 (66%) /15 (8%)	1 (9%) /9 (82%) / 1 (9%)	12 (11%)/94 (84%)/6 (5%)	10 (13%)/63 (83%) /3 (4%)
Dohányzás (-/+)	261 (86%)/41 (14%)	30 (88%)/4 (12%)	275 (88%)/37 (12%)	264 (86%)/43 (14%)
Hipertónia (-/+)	122 (40%)/180 (60%)	20 (59%)/14 (41%)*	78 (25%)/234 (75%)‡	113 (37%)/194 (63%)
Diabétesz (-/+)	278 (92%)/24 (8%)	27 (79%)/7 (21%)*	253 (81%)/59 (19%)‡	237 (77%)/70 (23%)‡
Stroke (-/+)	293 (97%)/9 (3%)	31 (91%)/3 (9%)	295 (95%)/17 (5%)	295 (96%)/12 (4%)
Karotisz szűkület (-/+)	298 (99%)/4 (1%)	34 (100%)/0	299 (96%)/13 (4%)	289 (94%)/18 (6%)
PAE (-/+)	299 (99%)/3 (1%)	33 (97%)/1 (3%)	296 (95%)/16 (5%)	281 (92%)/26 (8%)
CAD (1/2/3ér)	-----	-----	133 (43%)/84 (27%) /95 (30%)	103 (34%)/88 (29%) /116 (37%)
BK diszf. (-/+)	286 (95%)/16 (5%)	26 (76%)/8 (24%)‡	303 (97%)/9 (3%)	267 (87%)/40 (13%)†
Koleszterin mmol/L	5.54 (5.41-5.66)	5.67 (5.24-6.10)	5.60 (5.45-5.74)	5.38 (5.26-5.51)
LDL mmol/L	3.45 (3.34-3.56)	3.59 (3.22-3.96)	3.54 (3.41-3.66)	3.35 (3.24-3.45)
HDL mmol/L	1.22 (1.19-1.26)	1.16 (1.06-1.25)	1.15 (1.11-1.18)†	1.08 (1.05-1.11)‡
Apo B g/L	1.04 (1.01-1.07)	1.08 (0.99-1.18)	1.08 (1.05-1.12)	1.05 (1.02-1.08)
Apo AI g/L	1.43 (1.40-1.46)	1.38 (1.29-1.46)	1.38 (1.35-1.42)*	1.32 (1.29-1.34)‡
Triglicerid mmol/L	1.53 (1.44-1.63)	1.70 (1.42-2.05)	1.70 (1.62-1.80)†	1.79 (1.69-1.89)‡
Fibrinogén g/L	3.82 (3.71-3.94)	3.67 (3.26-4.14)	3.90 (3.79-4.02)	3.99 3.86-4.13)

*klinikai kontrollok (CAD-MI-) vs különböző betegcsoportok; **Rövidítések:** BK diszf., balkamrai diszfunkció; CAD, koronária betegség; MI, korábbi miokardiális infarktus; PAE, perifériás artériás érbetegség; Testtömeg Index: N/T/O/E, normál/túlsúlyos/obez/extrém obez; nők hormon státusza: P, premenopauza; M, menopauza; MH, menopauzában hormonpótlás. A HDL-koleszterin (HDL-C), triglicerid és fibrinogén-szintek zárójelben feltüntetve átlag-értékként, a többi folyamatos változó átlag és szórás (SD) feltüntetve. *p<0.05, †p<0.01, ‡p<0.001 a klinikai kontrollal összevetve.

Az egyes betegcsoportokban észlelt átlag homocisztein, B₁₂-vitamin, folsav és Lp(a) értékeket a 2. Táblázat mutatja. A Hcy- illetve az Lp(a) szintek, valamint a CAD kiterjedése (1-2-3 ér beteg) és a MI jelenléte között nem találtunk érdemi összefüggést (az adatok nem utaltak rá), bár CAD+MI+ nők szignifikánsan magasabb Hcy szintekkel rendelkeztek a kontroll csoporthoz képest, továbbá a CAD(-) nőknek alacsonyabb Hcy szintjeik voltak mint a CAD(-) férfiaknak. A CAD+ csoportban a nemek között különbség már nem volt megfigyelhető. A kontroll nőknél észlelt alacsonyabb Hcy szintek magasabb vitamin B₁₂ szintekkel kapcsolódtak ($r=-0.289$, $p<0.0001$). Nőknél a CAD+MI+ csoportban megfigyelt magasabb Hcy értékek a szignifikánsan alacsonyabb B₁₂-vitamin szintek következményeinek voltak valószínűsíthetők ($r= -0.369$, $p<0.0001$). Az Lp(a) szintek a CAD+MI+ csoportban összességében, valamint azon belül csak a nők között voltak szignifikánsan emelkedettek.

2.. Táblázat – Homocisztein, B₁₂-vitamin, folsav és Lp(a) szintek az egyes betegcsoportokban

változó	CAD-MI-*	CAD-MI+		CAD+MI-		CAD+MI+	
n (F/N)	átlag (95% CI) 302 (124/178)	átlag (95% CI) 34 (23/11)	p- érték*	átlag (95% CI) 312 (200/112)	p- érték*	átlag (95% CI) 307 (231/76)	p- érték*
HCy (μmol/L)							
össz	13.6 (12.6-14.7)	13.8 (10.8-16.7)	0.921	14.3 (13.1-15.4)	0.408	14.5 (13.4-15.7)	0.249
férfi	14.6 (12.7-16.5)	14.9 (10.8-18.9)	0.895	14.8 (13.2-16.4)	0.881	14.7 (13.3-16.1)	0.906
nő	12.8 (12.0-13.7)	11.9 (8.5-15.3)	0.611	13.2 (12.0-14.4)	0.584	14.7 (13.3-16.1)	0.028
B₁₂ vitamin (pmol/L)							
össz	236 (224-250)	241 (204-283)	0.843	236 (222-250)	0.969	221 (209-234)	0.106
férfi	213 (196-232)	247 (203-302)	0.177	237 (221-256)	0.065	225 (211-240)	0.341
nő	256 (238-275)	225 (167-303)	0.406	231 (209-256)	0.118	204 (180-232)	0.003
Folsav (nmol/L)							
össz	11.5 (10.8-12.3)	11.3 (9.7-13.0)	0.732	11.5 (10.8-12.2)	0.845	11.4 (10.7-12.0)	0.631
férfi	11.4 (10.4-12.4)	11.3 (9.4-13.6)	0.946	11.5 (10.7-12.3)	0.898	11.4 (10.6-12.1)	0.954
nő	11.1 (10.0-12.3)	10.5 (8.2-13.5)	0.673	10.9 (9.8-12.2)	0.783	10.8 (9.5-12.3)	0.660
Lp(a) (mg/L)							
össz	195.0 (174.7-217.7)	161.3 (116.6-222.7)	0.274	212.5 (191.1-236.3)	0.269	257.2 (230.9-286.3)	0.001
férfi	195.6 (165.5-231.1)	171.4 (116.1-252.9)	0.541	206.0 (181.0-234.6)	0.625	239.1 (211.9-269.9)	0.056
nő	198.3 (171.4-230.0)	140.6 (78.6-251.4)	0.261	223.0 (185.1-268.5)	0.339	312.0 (248.6-391.5)	0.001

*klinikai kontrollok (CAD-MI-) vs különböző betegcsoportok; Hcy illetve a következőkhöz: nem, triglicerid, fibrinogén, kor, CRP, kreatinin; B₁₂ illetve a következőkhöz: apoA, HDL-koleszterol, fibrinogén, kor; Folsav illetve a következőkhöz: diabétesz melitusz, dohányzás, HDL-koleszterin, B₁₂; Lp(a) igazítva a következőkhöz: triglicerid, Hcy, koleszterin, and LDL-koleszterin. **Rövidítések:** F, férfi; N, nő; Lp(a), lipoprotein(a); CAD, koronária betegség; CI, konfidencia intervallum; MI, miokardiális infarktus; B₁₂., B₁₂- vitamin

Az emelkedett Hcy (>15 μmol/L)-, illetve emelkedett Lipoprotein(a) (>300 mg/L) szint és a CAD/MI elemzése a következő eredményeket mutatta (3. Táblázat). Az emelkedett Hcy szint nőknél a többi rizikófaktortól függetlenül kapcsolódott a koronária betegség (CAD+; OR: 2.27; CI: 1.36-3.80) és az anamnesztikus miokardiális infarktus jelenlétével (MI; OR: 2.52; CI: 1.36-

4.67). Hasonló eredményeket kaptunk emelkedett Lp(a)-szint esetén is: az OR ez esetben 1.64-nak (CI: 1,03-2.61) adódott a CAD, és 1.89-nek (CI: 1.06-3.38) az MI vonatkozásában.

3. Táblázat – Emelkedett Hcy illetve emelkedett Lp(a) kapcsolódása CAD-hoz és MI-hez az egyes betegcsoportokban

változó	Hcy>15 µmol/L				Lp(a) >300 mg/L			
	CAD+ vs CAD-MI-		MI+ vs CAD-MI-		CAD+ vs CAD-MI-		MI+ vs CAD-MI-	
n	239 (167/72) vs		132(98/34) vs		225 (148/77) vs		124(89/35) vs	
férfi/nő	72(40/32)		72(40/32)		97(42/55)		97(42/55)	
OR/p	OR (95% CI)	p-érték	OR (95% CI)	p-érték	OR (95% CI)	p-érték	OR (95% CI)	p-érték
össz	1.426 (1.032-1.969)	0.031	1.642 (1.122-2.401)	0.011	1.448 (1.047-2.002)	0.025	1.601 (1.104-2.321)	0.013
nő	2.272 (1.361-3.796)	0.002	2.521 (1.362-4.665)	0.003	1.637 (1.027-2.611)	0.038	1.892 (1.059-3.380)	0.031
férfi	1.236 (0.793-1.927)	0.350	1.254 (0.780-2.017)	0.349	1.282 (0.815-2.015)	0.282	1.432 (0.877-2.339)	0.151

Hcy és Lp(a) illetve a következőkhöz: nem, diabétesz melitusz, koleszterin, apoB, kor; **Rövidítések:** n: betegszám, CAD: koronária betegség; CI: konfidencia intervallum; MI: miokardiális infarktus, Lp(a), Lipoprotein(a); OR, esélyhányados;

Miután az emelkedett Hcy szinttel rendelkező betegek 34%-nak az Lp(a) szintje is emelkedett volt, ez alapján felmerült a két paraméter közötti interakció lehetősége. Emiatt az izolált (4. Táblázat), illetve a szimultán emelkedett eseteket is vizsgálat alá vettük (5. Táblázat).

Izolált Hcy emelkedést (>15 µmol/L, Lp(a) <300 mg/L) találtunk a nők 29%, 49% és 19%-nál, míg a férfiak 39%, 41% és 34%-nál a CAD+MI-, CAD+MI+ és a kontroll csoportban. Eredményeink szerint az izoláltan magasabb Hcy szint a MI jelenlététől függetlenül emelte a CAD kockázatát. Nőknél ez nem volt megfigyelhető, viszont a CAD+MI+ csoportban az emelkedett Hcy nagyobb kockázatot, OR 2.03 (CI: 0.91-4.52) jelzett a kontroll csoporthoz képest.

Izolált Lp(a) emelkedést (Lp(a)>300 mg/L, Hcy <12.5 µmol/L) tapasztaltunk a nők 32%-, 42%- és 31%-ában, míg ugyanez férfiaknál 33%, 39% illetve 31%-ban fordult elő a CAD+MI, CAD+MI+ illetve a kontroll csoportokban. Az izolált Lp(a) emelkedés emelte a MI valamint a CAD és MI kockázatát, azonban önmagában a CAD-ét nem. CAD betegeknel az Lp(a) izolált emelkedése esetén a MI kockázata csak az 56 év felettek nők között emelkedett: OR: 2.45 (CI: 1.10-5.47). Ugyan ez férfiak között nem volt megfigyelhető. Nőknél az emelkedett Lp(a) nem fokozta a CAD kockázatát, azonban a CAD+MI+ csoportban a kockázat OR 2.43-nak adódott (CI: 0,99-5,93). Ha a CAD+MI+ nőket összevetettük a CAD+MI- nőekkel, a kockázat

magasabbnak és szignifikánsnak mutatkozott OR: 2.90 (CI: 1.04-8.07), az idősebb korúak között hangsúlyozottabban.

4.. Táblázat – Izolált Hcy-, vagy Lp(a)-szintemelkedés összefüggése CAD/MI-vel az egyes betegcsoportokban

változó	CAD+MI- vs CAD-MI-			CAD+MI+ vs CAD-MI-			CAD+MI+ vs CAD+MI-		
	OR (95% CI)	p-érték	n	OR (95% CI)	p-érték	n	OR (95% CI)	p-érték	n
összes	1.24 (0.78-1.97)	0.358	73/130 vs 53/156	1.54 (0.96-2.48)	0.075	77/111 vs 53/156	1.25 (0.82-1.92)	0.300	77/111 vs 73/130
nő	1.24 (0.60-2.57)	0.563	20/48 vs 24/100	2.03 (0.91-4.52)	0.084	26/17 vs 24/100	1.59 (0.70-3.62)	0.269	26/17 vs 20/48
férfi	1.209 (0.66-2.20)	0.534	53/82 vs 29/56	1.34 (0.74-2.40)	0.332	60/85 vs 29/56	1.17 (0.71-1.92)	0.536	60/85 vs 53/82

Illesztve a következőkhöz: nem, diabétesz melitusz, koleszterin, apoB, kor **Rövidítések:** Lp(a): lipoprotein(a); Hcy: homocisztein; CAD: koronária betegség; CI: konfidencia intervallum; MI: miokardiális infarktusz; OR: esélyhányados; n: betegek száma

A Hcy és Lp(a) együttes emelkedése OR: 2,05 mutatott CAD-ra a teljes betegcsoportban, míg nőknél ez OR: 3,59 adódott. A CAD+MI+ kockázata közel háromszoros volt a Hcy és Lp(a) emelkedett csoportban. Tovább elemezve láthatóvá vált, hogy ez a kapcsolat fiatalabb nőknél (<55 év) különösen erős, OR: 11,09 (CI: 2,43-50,6). Amikor a CAD+MI+ és CAD+MI(-) nőket vetettük össze, a MI-re kalkulált OR: 5,80 (CI: 1,01-33,48) adódott. Az együttesen emelkedett Hcy és Lp(a) által adott CAD kockázat nőknél a két rizikófaktor összegzett kockázatánál is erősebbnek bizonyult. A Wald χ^2 teszt szignifikáns interakciót jelzett.

5.. Táblázat - Szimultán Hcy-Lp(a) szintemelkedés kapcsolódása CAD-, és MI-vel az egyes betegcsoportokban

(Hcy>15 µmol/L) és (Lp(a)>300 mg/L versus Hcy<15 µmol/L és Lp(a)<300 mg/L)

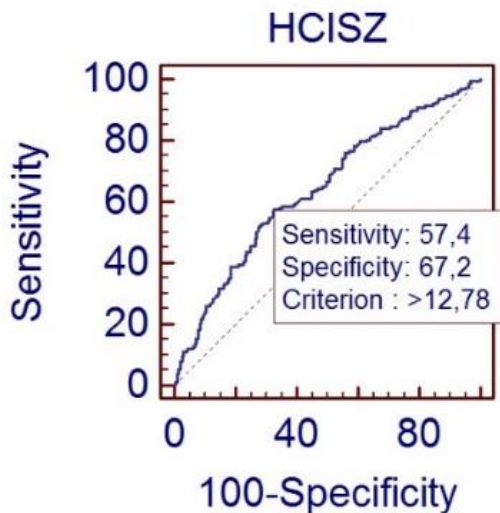
változó	CAD+MI- vs CAD-MI-			CAD+MI+ vs CAD-MI-			CAD+MI+ vs CAD+MI-		
	OR (95% CI)	p-érték	n	OR (95% CI)	p-érték	n	OR (95% CI)	p-érték	n
összes	2.05 (1.06-3.80)	0.033	46/130 vs 19/156	3.14(1.61-6.12)	0.001	42/111 vs 19/156	1.50 (0.88-2.55)	0.139	42/111 vs 46/130
≤ 55 év	1.72 (0.59-5.05)	0.321	9/44 vs 8/90	3.51 (1.24-9.97)	0.018	12/52 vs 8/90	1.53 (0.57-4.10)	0.400	9/44 vs 15/37
≥ 56 év	2.21 (1.00-4.90)	0.050	37/86 vs 11/66	2.91 (1.23-6.88)	0.015	30/59 vs 11/66	1.44 (0.77-2.69)	0.260	37/86 vs 54/48
nő	3.59 (1.40-9.24)	0.008	21/48 vs 8/100	7.05 (2.58-19.24)	0.000	14/26 vs 8/100	1.61 (0.68-3.83)	0.282	14/26 vs 21/48
≤ 55 év	2.38 (0.36-15.6)	0.367	2/13 vs 3/57	11.09 (2.43-50.6)	0.002	6/10 vs 3/57	5.80 (1.01-33.48)	0.049	6/10 vs 2/13
≥ 56 év	4.13 (1.37-12.41)	0.011	19/35 vs 5/43	5.07 (1.44-17.89)	0.012	8/16 vs 5/43	1.05 (0.39-2.86)	0.925	8/16 vs 19/35
férfi	1.25 (0.53-2.92)	0.614	25/82 vs 11/56	1.77 (0.77-4.11)	0.181	28/85 vs 11/56	1.41 (0.73-2.73)	0.305	28/85 vs 25/82
≤ 55 év	1.55 (0.44-5.45)	0.493	7/31 vs 5/33	1.30 (0.34-4.93)	0.697	6/42 vs 5/33	0.73(0.22-2.42)	0.601	6/42 vs 7/31
≥ 56 év	1.07(0.36-3.12)	0.907	18/51 vs 6/23	2.03(0.70-5.84)	0.191	22/43 vs 6/23	1.76 (0.82-3.81)	0.150	22/43 vs 18/51

Illesztve a következőkhöz: nem, diabétesz melitusz, koleszterin, apoB, kor **Rövidítések:** Lp(a): lipoprotein(a); Hcy: homocisztein; CAD: koronária betegség; CI: konfidencia intervallum; MI: miokardiális infarktus; OR: esélyhányados; n: betegek száma

4.2. A homocisztein lehetséges prediktív szerepe CAD/MI szempontjából

A kardiovaszkuláris betegség különböző manifesztációi (CAD, MI) esetében a homociszteinszint meghatározás diagnosztikus hatékonyságát ROC-analízissel vizsgáltam. A teljes betegpopulációban (n=955) a homocisztein cut-off érték 12,80 µmol/l Hcy-nak adódott. A különböző CAD, MI alcsoportokban is a legtöbb esetben szignifikáns volt az eredmény a Hcyszint és az egyes betegségtípus előrejelzését illetően, azonban az ún. „area under the curve” (AUC) értékek alacsonynak mutatkoztak. A teljes populációban az AUC: 0,61 volt (95% CI: 0,59-0,65). A legmagasabb AUC értéket a koronáriabeteg (CAD+) nőkre vonatkoztatva kaptam. Itt az AUC 0,65-nek adódott (95% CI: 0,59-0,69); küszöbérték: 12,78 µmol/l (2. ábra). Ezeket az eredményeket az irodalmi adatokkal megegyezően (83) mi is úgy értékeltük, hogy a Hcy nem megfelelő diagnosztikus biomarker a kardiovaszkuláris betegségek diagnosztikájára.

2 . Ábra – Koronária beteg nők homocisztein értékeinek ROC elemzése az ISZB fennállásának szempontjából (n=188)



módszer: ROC analízis. Ábramagyarázat: sensitivity: érzékenység, specificity: fajlagosság, Hcisz: homocisztein ($\mu\text{mol/L}$); criterion: határérték

4.3. Véna graft betegek jellemzői

A 955 fő közül CABG-n műtéten átesett és annak során legalább 1 SVG-t kapott 75 fős betegcsoportban 54 férfi és 21 nő szerepelt; átlagéletkoruk 57.5 ± 10 év, követési idejük több mint 5 év (67.6 ± 36.8 hónap) volt, ami az egyes betegcsoportok között érdemben nem különbözött. Klinikai paramétereik és anamnesztikus adataik jellemzőit a 6. Táblázat összesíti.

6. Táblázat - SVG betegcsoportok klinikai adatai (n=75)

<i>Változók</i>	per patient*			
	Intakt^a	Szűkült^b	Elzáródott^c	p érték
össz betegszám; n = 75;	23	24	28	--
kor, évek; (átlag ±SD)	59.4±10.2	53.5±8.8	59.1±10.1	NS
Férfi, n, (%)	13 (56.5)	22 (91.7)	19 (67.8)	NS
Diabétesz, n, (%)	9 (39.1)	3 (12.5)	14 (50.0)	NS
Hipertenzió, n, (%)	16 (69.5)	16 (66.7)	21 (75.0)	NS
Hiperlipidémia, n, (%)	17 (73.9)	19 (79.2)	26 (92.8)	NS
Miokardiális infarktus, n, (%)	14 (60.8)	15 (62.5)	20 (71.4)	NS
Stroke, n, (%)	2 (8.7)	2 (8.3)	3 (10.7)	NS
Perifériás érbetegség, n, (%)	7 (30.4)	3 (12.5)	9 (32.1)	NS
Dohányzás, n, (%)	3 (13.0)	5 (20.8)	7 (25.0)	NS
EF; (%; átlag ±SD)	52.6±9.5	48.6±10.0	48.0±10.7	NS
Szisztolés vérnyomás (Hgmm; átlag ±SD)	136.1±16.8	136.7±14.9	133.8±13.0	NS
Diasztolés vérnyomás (Hgmm; átlag ±SD)	80.9±12.5	83.1±10.8	79.6±5.9	NS
Kreatinin (µmol/l; átlag ±SD)	85.7±15.3	88.4±20.4	87.7±17.3	NS
HDL (mmol/L; átlag ±SD)	1.1±0.2	1.0±0.2	1.1±0.3	NS
LDL (mmol/L; átlag ±SD)	3.1±0.6	3.4±0.9	3.3±0.6	NS
össz-koleszterin (mmol/L; átlag ±SD)	5.1±0.7	5.3±1.0	5.4±0.8	NS
TG (mmol/L; átlag ±SD)	1.9±0.7	2.0±1.6	2.2±1.4	NS
Lipoprotein(a) (nmol/L; átlag ±SD)	421.4±590.4	494.6±514.7	521.9±593.1	NS
CRP (mg/L; átlag ±SD)	5.1±4.7	5.5±5.0	4.5±3.6	NS
Homocisztein (µmol/L; átlag ±SD)	15.9±7.6	16.0±15.2	15.1±4.7	NS
Folsav (nmol/L; átlag ±SD)	13.9±7.6	11.0±4.3	12.2±3.6	NS
Vitamin B ₁₂ (pmol/L; átlag ±SD)	232.6±129.0	251.1±111.2	248.2±103.4	NS
követési idő (hónap; átlag ±SD)	70.1±33.5	74,6±39.1	64.1±38.9	NS
graftok lokalizációja; n, (%)	---	---	---	NS
LAD-hoz	7 (30.4)	7 (29.2)	8 (28.6)	NS
CX-hez	9 (39.2)	16 (66.6)	14 (50.0)	NS
RCA-hoz	7 (30.4)	1 (4.2)	6 (21.4)	NS
poszt CABG koronarográfia indikációja	---	---	---	NS
stabil angina, (n, %)	15 (65.2)	15 (62.5)	20 (71.5)	NS
instabil angina, (n, %)	4 (17.4)	8 (33.3)	5 (17.8)	NS
akut koronária szindróma, (n, %)	1 (4.3)	1 (4.2)	0 (0.0)	NS
egyéb, (n, %)	3 (13.0)	0 (0.0)	3 (10.7)	NS

betegbesorolás*: >1 SVG esetén a súlyosabb graft szűkület szerint kerültek besorolásra; *meghatározások*: „Intakt**”: <20% SVG lumen átmérő csökkenés; „**Szűkült**”: 20-99% SVG lumen átmérő csökkenés; „**Elzáródott**”: zárt SVG lumen; **Rövidítések**: CABG; coronary artery bypass grafting, Chol, koleszterin; CRP, C-reaktív protein; CX, körbefutó koronária ág; EF, ejekcios frakció; Hcy, Homocisztein; HDL, High-density lipoprotein; LAD, bal elülső leszálló koronária; LDL, low-density lipoprotein; NS; nem szignifikáns, RCA, jobb koronária; SVG: saphena vena graft; TG, triglicerid;

A CABG utáni koronarográfiák fő indoka stabil angina pectoris volt. Az esetek több mint 2/3-nál mutatkozott SVG betegségre utaló kép, de nem találtunk szignifikáns különbséget az egyes betegcsoportok között az ANOVA próba során. A klinikai és angiográfiás paraméterek kapcsolatát illetően az “intakt” és a “szűkült” betegcsoportot egyváltozós regressziós próbával elemeztük (eredményeket a 7. Táblázat összegzi).

7. Táblázat – “Intakt” és “Szűkült” SVG csoportban a rizikófaktorok egymás közötti korrelációja (n= 47)

	SVG lumen szűkület (%)/hó	kor	Kreatinin	HDL	LDL	TG	CRP	Hcy	Folsav	B ₁₂	EF
SVG lumen szűkület (%)/hó											
kor	0.148 0.320										
Kreatinin	0.231 0.118	-0.017 0.907									
HDL	0.252 0.091	-0.082 0.586	-0.009 0.951								
LDL	-0.028 0.850	-0.053 0.721	0.098 0.514	-0.157 0.297							
TG	-0.002 0.989	-0.132 0.377	0.091 0.543	-0.336* 0.022	-0.092 0.538						
CRP	0.483** 0.0001	0.122 0.437	0.159 0.310	0.002 0.988	0.214 0.168	0.036 0.816					
Hcy	0.752** 0.0001	0.248 0.093	0.268 0.068	0.248 0.096	-0.092 0.539	0.015 0.923	0.509** 0.0001				
Folsav	-0.052 0.730	-0.117 0.438	0.166 0.270	0.188 0.216	-0.187 0.213	-0.205 0.171	-0.109 0.492	-0.012 0.935			
B ₁₂	-0.254 0.730	-0.235 0.117	-0.074 0.627	0.083 0.586	-0.191 0.204	-0.128 0.398	-0.167 0.289	-0.253 0.090	0.443** 0.0002		
EF	-0.055 0.713	0.134 0.371	-0.279 0.057	0.073 0.628	-0.163 0.273	-0.056 0.709	-0.048 0.762	0.020 0.895	-0.075 0.621	-0.70 0.645	

Módszer: Pearson korreláció elemzés. Az “r”-érték a felső, míg a “p”-érték az alsó a cellákban. A szignifikáns értékek vastagon szedve és csillaggal (*) jelölve: *p<0.05; **p<0.01. Az SVG-k az ismételt koronária angiográfia során a lumen-átmérő csökkenés (%) alapján a következő kategóriákba sorolva: “intakt”: ≤20%, “szűkült”: >20-99%.

Rövidítések: CRP, C-reaktív protein; EF, ejekciós frakció; Hcy, homocisztein; HDL, High-density lipoprotein; LDL, Low-density lipoprotein; SVG: saphena vena graft; TG, triglicerid; B₁₂; B₁₂-vitamin;

Szignifikáns, pozitív korreláció mutatkozott a következő paraméterek között:

- CRP és SVG betegség (lumen átmérő csökkenés; %/hó; p<0.01),
- Hcy és SVG betegség (p<0.01),
- CRP és Hcy (p<0.01),
- vitamin B₁₂ és folsav (p<0.01),
- szignifikáns (p<0.05), de negatív korreláció a triglicerid és HDL-koleszterin között.

Mivel a jelentősen csökkent (>160mmol/L) vesefunkciójú betegeket nem vettük be az elemzésbe, az emelkedett kreatinin Hcy-re kifejtett hatását döntően ki tudtam zárni. Stepwise Forward típusú, többváltozós lineáris regresszió analízis (8. Táblázat, illetve 2. Ábra.) alapján a betegek Hcy-szintje szignifikáns pozitív és független kapcsolatot mutatott az SVG betegség (lumen átmérő csökkenés, %) mértékével.

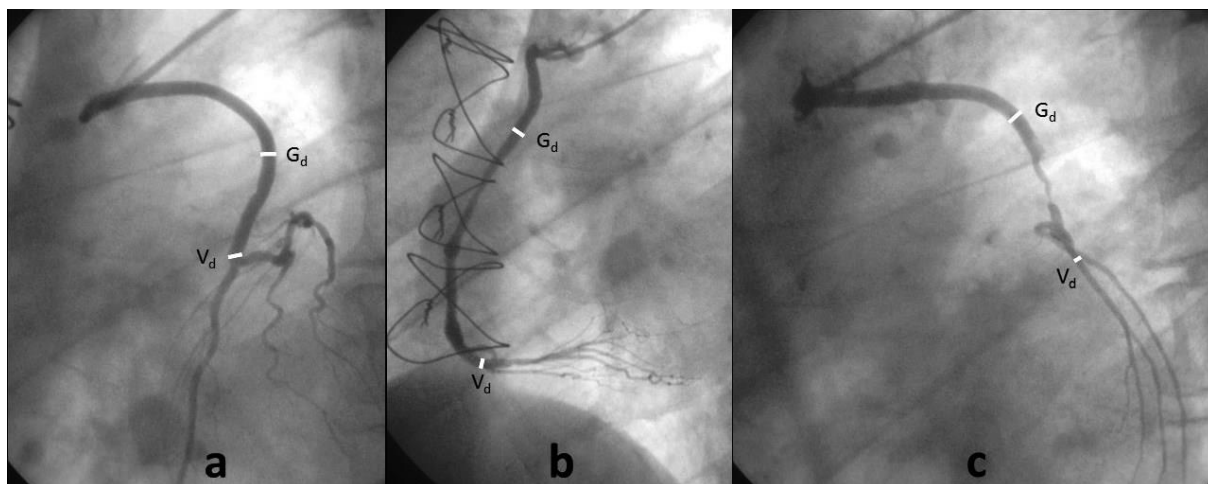
8. Táblázat. Az SVG progresszió meghatározó faktorai (függő változók) a „Szűkült” graft csoportban ($n= 37$)

Változó	Koefficiens	p-érték
kor	0.036	0.813
LDL	0.250	0.073
HDL	0.066	0.686
Triglicerid	0.027	0.851
Koleszterin	0.206	0.138
Kreatinin	0.158	0.276
EF	-0.157	0.272
CRP	0.098	0.537
Hcy	0.053	$p<0.01$
vit B ₁₂	0.075	0.632

Módszer: többváltozós regressziós elemzés; $r^2=0.428$; illeté $r^2=0.409$; progresszió számítás módja: = SVG lumen átmérő csökkenés (%) az eltelt idő (hó) arányában. SVG besorolás: „szűkült” igazolt 20-99% közötti lumen átmérő csökkenés az utánkötés alkalmával; **Rövidítések:** CRP, C-reaktív protein; EF, ejekciós frakció; Hcy, homocisztein; HDL, High-density lipoproteine; LDL, Low-density lipoproteine; SVG: saphena véna graft vit B₁₂, B₁₂-vitamin, szignifikancia határ $p<0,05$.

Egy $1\mu\text{mol/L}$ -nyi Hcy szintemelkedés 0.053% lumen átmérő szűkület növekedés/hó állt kapcsolatban az utánkötés alkalmával végzett koronarográfiák alapján ($r^2 = 0.428$; $p<0.01$). Teoretikusan ez azt jelenti, hogy $+10\mu\text{mol/L}$ -nyi Hcy-szint emelkedés miatt 5 év alatt $+32.1\%$ -nyi lumen átmérő csökkenést prognosztizál egy adott betegben. Egy saphena véna graftokkal rendelkező CABG beteg utánkötése látható a 3. Ábrán (a-c).

3. Ábra - különböző fokú véna graft degenerációk egy betegben (a-c)



Egy 63-éves férfi CABG műtéten esett át 1997-ben (SVG-LAD, SVG-RCA, SVG-CX OM). Rizikófaktorai: Hcy: $18,5\mu\text{mol/L}$, HDL: $1,1\text{ mmol/L}$, LDL: $3,7\text{ mmol/L}$, össz Koleszterin: $5,4\text{ mmol/L}$, Triglicerid: $1,4\text{ mmol/L}$. 2003-ban (követési idő: 69 hó; 5.75 év), elvégzett szelektív koronarográfia a következőket mutatta:

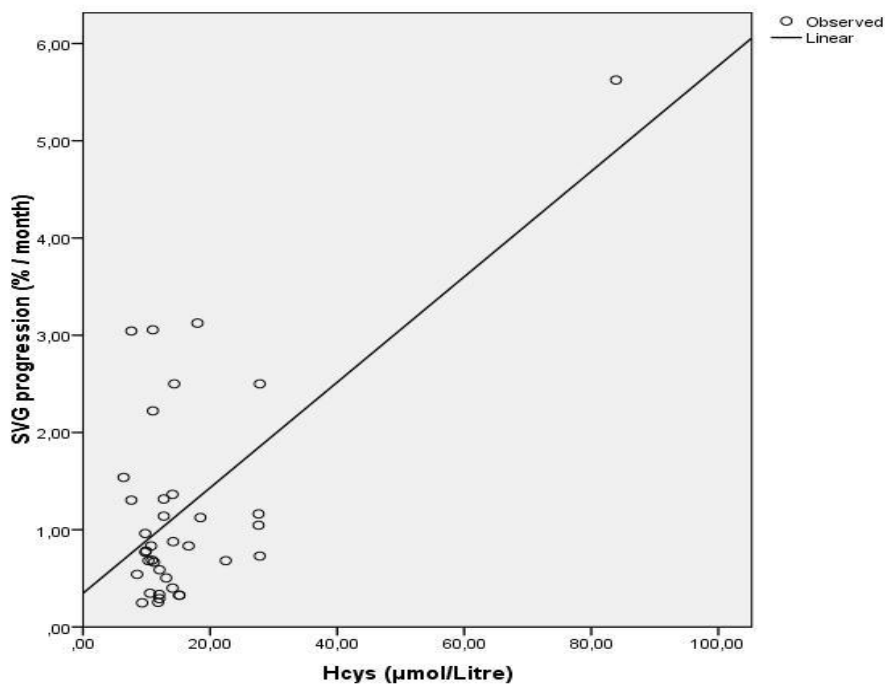
- intakt SVG a LAD-hoz. (a) kép),
- 50% lumen átmérő csökkenés az CRA-hoz vezető SVG középső szakaszán (b) kép),
- 95% lumen átmérő csökkenés a Cx-hez vezető SVG-n (c) kép)

A natív- és graft átmérők (V_d/G_d) hányadosai 0,81; 0,67. A nagy (1.0-hez közeli) V_d/G_d hányados egyenletesebb áramlást jelez, nagyobb nyíróerővel a graft belsejében, míg a graft és a kiáramlási pálya közötti érdemi különbség esetén (kis V_d/G_d hányados) ez kisebb nyíróerőt jelent a graftban. Ez az eset illusztrálja azt a helyzetet, amikor a lokális áramlási adottságok miatt egy betegen belül különbözhet a graftok kimenetele.

A valamilyen fokú átmérő szűkületet mutató SVG csoportban a homocisztein-szint és a véna graft progresszió kapcsolatának többváltozós regresszió analízise alapján az SVG betegek Hcy-szintje és a graft progresszió egymással kapcsolatban áll: $1\mu\text{mol/L}$ -nyi Hcy-szint emelkedés 0,053% lumen átmérő szűkület-növekedés/hó-val állt kapcsolatban (4. Ábra).

4. Ábra. A plazma homocisztein-szint és a véna graft progresszió kapcsolat regressziós analízise a „szűkült” graft csoportban (n= 37)

SVG progresszió (y) = $0,356 + 0,053$ * Hcy (x); $r^2=0,428$; illesztett $r^2=0,409$;



4.4. Új eredmények

4.4.1. Koronária betegek új eredményei

- Az emelkedett ($>15 \mu\text{mol/L}$) Hcy-szint nőknél a többi rizikófaktortól függetlenül kapcsolódott a koronária betegség és az anamnesztikus miokardiális infarktus jelenlétével
- Az izoláltan magasabb Hcy szint a MI jelenlététől függetlenül emelte a CAD kockázatát.
- Az izolált Lp(a) emelkedés emelte a MI valamint a CAD és MI kockázatát, azonban önmagában a CAD-ét nem.
- CAD betegeknél az Lp(a) izolált emelkedése esetén a MI kockázata csak az 55 év feletti nők között emelkedett.
- Hcy és az Lp(a) együttes megemelkedése kétszeres kockázatot ad CAD-ra a teljes betegcsoportban, viszont több mint 3.5-szorosát nőknél
- A CAD+MI+ kockázata közel háromszoros volt a Hcy-Lp(a) emelkedett csoportban, míg a MI+ kockázata majdnem hatszoros az <55 év nőknél.

4.4.2. Véna graft betegek új eredményei

- A Hcy-szint szignifikáns pozitív és független kapcsolatot mutatott az SVG betegség (lumen átmérő csökkenés %) mértékével.
- Egy $1 \mu\text{mol/L}$ -nyi Hcy szintemelkedés $0,053\%$ lumen átmérő szűkület-növekedéssel/hó állt kapcsolatban

4. MEGBESZÉLÉS

Kutatásom során natív koronária-, illetve véna grafttal rendelkező betegeket vizsgáltam. A munka célkitűzése néhány biomarker ateroszklerózis manifesztációra kifejtett hatásának, illetve egymás közötti kapcsolatainak vizsgálata volt. A 2001-2013 között végzett kutatásaink eredményeit az alább részletezett nemzetközi és hazai ismeretanyagba illesztve publikáltam.

5.1. A koronária betegség homociszteinhez kapcsolódó jellemzői

Az ateroszklerózis manifesztációját szisztémás és lokális faktorok határozzák meg. Közel ezer beteg adatainak feldolgozásakor nem találtunk szignifikáns különbséget az egyes betegcsoportok homocisztein-szintjei között: a teljes betegpopuláció, az egyes betegcsoportok és a CAD(-) kontroll személyek 24% -ának is emelkedett volt a Hcy-értéke ($>15 \mu\text{mol/L}$) (84). Megjegyezzük, hogy ez a magyar populáció ismert, általánosságban alacsony folsav- és B₁₂-

vitamin szintjével függhet össze (85). Magyarországon nem általános a lakossági fogyasztású gabonatermékek alapanyagainak B₆-vitaminnal, illetve folsavval való kiegészítése. Az emelkedett Hcy-szint szignifikáns, negatív kapcsolatot mutatott a vizsgálatba bevont személyek B₁₂-vitamin szintjével, hasonlóan Shadeghian és munkatársai vizsgálataihoz, akik emelkedett Hcy-szint esetén szintén alacsonyabb B₁₂-vitamin szinteket találtak (86). A fentiek miatt nem találtunk adatot a hHcy és a CAD független kapcsolódására vonatkozóan, azonban az elemzést különböző alcsoportokban is elvégeztük. A hHcy és CAD összefüggésére vonatkozóan nemekre bontott kockázatot kevesen közöltek (48). A hHcy nőknél – bár statisztikailag nem szignifikánsan, – és fiatalabb korban (<55év) kifejezettebben kapcsolódott a CAD-val. Ezen megfigyelésünkhöz hasonlóan néhány korábbi prospektív klinikai vizsgálat alapján, melybe relatíve nagyszámú nőt vontak be, az emelkedett Hcy (>15μmol/L) jelenléte szignifikánsan emelte a CAD kockázatát (87-90).

Eredményeink illeszkednek Humphrey és kollégáinak több vizsgálat metaanalízisével nyert adataihoz, mely szerint férfiaknál nem, vagy csak igen gyenge a kapcsolat a hHcy és a CAD között (91). Ezzel ellentétben Foody és kutatótársai szerint a Hcy emelkedés (17μmol/L határérték) önmagában csak férfiaknál emeli a CAD kockázatát (72).

5.2. A homocisztein más rizikófaktorokkal való kapcsolata koronáriabetegségben

A CAD-val kapcsolatban több korábbi tanulmány is közölt interakciót a rizikófaktorok között: például Kamstrup és kollégái a Copenhagen City Heart vizsgálatban az Lp(a) és az LDL-koleszterin között (92), illetve Kiechl munkacsoportja Bruneck vizsgálatban az apo-B és az Lp(a) illetve az oxidált foszfolipidek/apo-B, Lp-PLA₂ aktivitás között a kardiovaszkuláris kockázat tekintetében (93).

Több korábbi kutatás eredményéhez hasonlóan (94-96) az emelkedett Lp(a)-t mi is független pozitív prediktornak találtam nőknél, és emellett a CAD és az MI előfordulására is: CAD-ra az OR: 1.64-nek, míg MI-re 1.89-nek adódott. Emellett betegeink esetében az izolált Lp(a)-szintemelkedés 55 év feletti nőknél kapcsolódott erősebben a CAD/MI jelenlétével: OR: 2.72, illetve 2,90. Az együttesen emelkedett Hcy és Lp(a) szintek a nőknél tovább növelték az infarktussal társuló CAD kockázatát. Hopkins és munkatársai már 1997-ben jelezték a Lipoprotein(a) lipidekkel és egyéb rizikófaktorokkal való interakciójának előfordulását fiatalabb korban manifesztálódó familiáris CAD betegek körében (71).

Ezt erősítették Foody és munkatársai másik vizsgálatának eredményei, miszerint az Lp(a)-Hcy interakció nőknél jelentősebb hatású: OR: 4,8 vs 2,0 a CAD kockázatára (72). Ezzel szemben

Baños-González és kutatótársai az Lp(a) - Hcy interakció CAD-ban betöltött szerepét férfiaknál találták jelentősebbnek (97). Dhamija illetve Hopkins és munkatársai is pozitív kapcsolatot igazoltak az emelkedett Hcy és az Lp(a) között betegeiknél, bár ők a férfiakat és a nőket külön nem elemezték (98, 71). Az Lp(a) és a Hcy interakció lehetséges biokémiai háttere nem ismert minden részletében. Eddigi kutatási adatok alapján Hcy hatására az apo(a) disszociál lipoproteinjéről, erősítve az apo(a) plazminhoz való kötődése a fibrinolízis során (99-100). Emellett a plazmában keringő „főlös” Hcy könnyen kapcsolódik a plazmin által módosított fibrinhez is, ami növeli az Lp(a) aterogén potenciálját (72). Bár több vizsgálat demonstrálta már az Lp(a) és a Hcy közötti kölcsönhatást különböző atherotrombotikus kórképekben, például miokardiális infarktussal szövődő CAD esetén, az eddig irodalmi adatok alapján felmerül, hogy a hemosztázist befolyásoló rizikófaktorok szerepe, jelentősége nem egyforma a két biológiai nemnél (71-72, 96-97). Banos-González tapasztalataival (96) szemben mi úgy véljük, hogy a két biomarker közötti interakciónak nőknél valószínűbb a szerepe, ami magyarázata lehet gyakran súlyosabb CAD tüneteiknek és rosszabb terápiás válaszuknak (100-102), azonban ezen felvetés tisztázására, illetve a pontos patomechanizmus felderítésére további kutatási adatok szükségesek.

Tapasztalataink további példái lehetnek a CAD rizikófaktorok nonspecifikus különbségeinek, újabb bizonyítékként a férfiakra és nőkre való meghatározás fontosságának. Természetesen további hasonló, más betegpopulációkban végzett, illetve prospektív klinikai vizsgálatok indokoltak jelen eredményeink validálására. Tudjuk, hogy a különböző rizikófaktorok nem azonos mértékben manifesztálódnak férfiakban és nőkben és azt is, hogy a menopauza ehhez kapcsolódóan is változást eredményez nőkben: hiszen míg fiatalabb nőkben az ateroszklerotikus plakkok erózív degenerációja, addig a menopauza után a plakkok ruptúrája figyelhető meg gyakrabban (99-100). Az eredmények alapján azonban fontosnak véljük CAD nők Hcy és Lp(a) értékeinek felmérését is.

5.3. Véna graft betegség homociszteinhez kapcsolódó jellemzői

A hetvenöt, szignifikáns szűkületek miatt koronária áthidaló műtéten (CABG) átesett betegünknel az SV graftok nyitvamaradási arányát 74.4%-nak találtam az átlagosan több mint 5 évnyi követési időszak alatt. A korábbi nemzetközi adatokkal összevetve ez az arány nagyobb, mint Sabik és kollégái eredményei (106; 65%); viszont kevesebb Hayward, vagy Collins által közölteknel (106-107; 86% illetve 86.4%).

A natív koronáriákkal szemben a homocisztein SVG degenerációjában betöltött szerepéről kevés irodalmi adat áll rendelkezésre (108). Ambrosi és munkacsoportja szívtranszplantált

betegek körében az emelkedett Hcy-szintet a graftdegeneráció független rizikófaktorának találta (109). A Hcy humán umbilikális véna endotélre kifejtett aterotrombogén hatásáról már az 1990-es években publikáltak experimentális adatokat (110). Később Iwama 40 beteg 6 évnyi, valamint Shammas és kollégái 77 beteg 2 évnyi utánkövetése során a plazma Hcy-et a CABG utáni középtávú graftdegeneráció független prognosztikus faktorának találták (111, 108). Többváltozós regressziós elemzések alapján betegeinkben plazma emelkedett Hcy-szintje szignifikáns összefüggést mutatott az SVG szűkület fokával (%), ha azt a CABG utáni angiográfiáig eltelt időre normalizáltuk (/hó): $1\mu\text{mol/L}$ Hcy-szintemelkedés $0,053\%/hó$ graftátmérő csökkenéshez volt kapcsolható ($p<0,01$; $r^2= 0,428$). Teoretikusan ezt továbbgondolva $10\mu\text{mol/L}$ Hcy-szintemelkedés öt év távlatában $32,1\%$ -nyi lumenátmérő csökkenést prognosztizálhat az adott graftban.

Mindezek mellett tudjuk, hogy a hemodinamikai paraméterek lokálisan hatással vannak a vaszkuláris degenerációra, a megtartott véráramlás protektív tényező (14). Ennek szemléletes példája volt azon emelkedett Hcy-szintű betegünk esete is, akinek a CABG során felvarrt saphena véna graftjain azonos idő alatt eltérő mértékű átmérőszűkületek alakultak ki (2. ábra). Feltételezzük, hogy az adott graftban a fiziológiás áramlási nyíróerő (csúszási feszültség: shear stress) fiziológiás protektív hatása “lassította” a beteg emelkedett homocisztein szintjének aterogén potenciálját. Mindennek háttere igen összetett. Korábban kutatók, például Chong és munkatársai közölték, hogy a megtartott véráramlású erekben ható nyíróerő vazodilatátor hatású, illetve vazokonstriktiót gátló mediátorokat szabadít fel (112). A normál érszakaszok pulzatis áramlása gyulladás- és trombózis ellenes atero-protektív hatást fejt ki, s az ateroszklerózis legtöbbször olyan helyeken alakul ki, ahol az áramlás „megtörik”, vagy egyenetlenné válik, ami pro-inflammatórikus hatású az érendotélre (113-115).

5.4. A homocisztein más rizikófaktorral való kapcsolata véna graft betegségben

Harris korábban összefüggést talált a plazma Hcy és az LDL szintek között 77 CAD beteg 2 éves követése során CABG után (116). Mi ezt betegeink átlagosan 5 évnyi követése során nem tudtam megerősíteni, azonban a lipidekre vonatkozó egyéb adataink összhangban voltak azokkal a megfigyelésekkel, miszerint CAD betegek jelentős részének lipidparaméterei nincsenek a terápiás tartományban (117). Betegeink standard statin terápiában részesültek, az össz-koleszterin szintjük azonban mindegyik betegcsoportban emelkedett volt, de csoportok között nem volt szignifikáns a különbség. A statin kezeléssel kapcsolatban azonban ismert, hogy vérplazmaszinttől függetlenül lassíthatja az ateroszklerózis progresszióját, ami a statinok pleiotróp hatásával magyarázható (118). Egyebekben szignifikáns, pozitív összefüggést

találtunk a CRP, illetve a Hcy és az SVG degeneráció időarányos előremenetele között, valamint a CRP és Hcy között, utóbbit korábban mások is tanulmányozták: Girelli és kollégái 350 CABG beteg közel 5 éves követése során a Hcy a CABG-t követő halálozás független prognosztikus faktorának bizonyult és pozitív korrelációban volt a CRP szintekkel (119). Pang és kollégái állatmodelles kísérleteikben arra a következtetésre jutottak, hogy Hcy fokozza a CRP szintézist, ezáltal gyulladást generál (120). Eredményeinkkel összhangban preklinikai és klinikai kutatások igazolták a CRP szerepét az SVG betegség patogenezisében (121-122), bár más kutatók, pl. Auer vagy Friso CAD betegek körében nem találtak kapcsolatot az emelkedett CRP-szint és a Hcy között (123-124).

5.5. A homocisztein meghatározás lehetséges szerepe a progresszió-becslésben és a prevencióban

A kardiovaszkuláris betegség kockázatát az egyénben fellelhető rizikófaktorok egyedi hatása mellett azok egymásra hatásának eredője adja, az egyes rizikótényezők különböző jelentőséggel bírhatnak az egyes betegcsoportokban. Veeranna és kollégái a homocisztein kardiovaszkuláris kockázat-meghatározó értékét elemezték két nagy vizsgálat: a MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) és a NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) adatai alapján, több mint 12 ezer betegnél. Következtetésük alapján a homocisztein bevonása a Framingham Risk Score mellé a kockázat felmérésbe szignifikánsan növelte a kardiovaszkuláris események előre-jelezhetőségét. Adataik szerint a homociszteinnel együtt számolt kockázat a „közepes” kardiovaszkuláris kockázatúnak becsült egyének 20%-nál módosította a korábbi kockázati kategóriát (125). Ruijter és kollégáinak 2008-ban a British Medical Journalban jelent meg kutatása, ami 5 éven át, több mint 300 személynél gyűjtötte majd elemezte a klasszikus rizikófaktorok és biomarkerek adatait a kardiovaszkuláris halálozás tekintetében. Eredményeik alapján azon igen idős betegeknél, akiknél az anamnézisben korábban nem szerepelt kardiovaszkuláris betegség, a homocisztein önmagában prognosztizálta a magas kockázatúakat, míg a Framingham kockázatbecslésből ismert klasszikus rizikófaktorok nem (126). Az American Heart Association korábban három esetben javasolta homocisztein meghatározást:

1. homocisztinuria diagnosztikai vizsgálatának részeként
2. B₁₂-vitamin, illetve folsav hiány kivizsgálás részeként
3. kardiovaszkuláris rizikó pontosabb kalkulációjához

a betegek, illetve hozzátartozóik kockázatfelméréseként korai (<45 év) fellépő trombotikus események, vagy azok alapos gyanúja esetén, különösen, ha az un. klasszikus rizikófaktorok nincsenek jelen, vagy a háttérben genetikai okok feltételezhetőek (127).

Az Európai Kardiológus Társaság kardiovaszkuláris prevencióra vonatkozó aktuális irányelve a homociszteint másodvonalbeli rizikófaktorokként tartja nyilván (128).

Eredményeink a homocisztein nemspecifikus szerepét és az egyedi értékelés fontosságát jelzik natív koronária és véna graft betegek körében, mert az emelkedett homocisztein mindkét értípus ateroszklerotikus degererációjának fokozott kockázatát jelzi. Az átlagnál nagyobb mértékben veszélyeztetettek azonosítása (például az 55 év alatti nők körében), és célzott preventív kezelése a hosszú távú, trombólízis háttérű szövődmények kivédésére adhat lehetőséget.

5.6. A vizsgálat korlátai

Vizsgálatunk egyik korlátozó tényezője natív koronáriák vizsgálata során, hogy a kontroll csoportot is kardiovaszkuláris tünetekkel rendelkező betegek képezték. Miután azonban a résztvevők mindegyike azonos metódusú koronarográfiás vizsgálaton esett át, így az egyes csoportokba való besorolás objektív adatokon alapult. Korlátozó tényező lehet a B₆-vitamin értékekre vonatkozó adatok hiánya. Meg kell jegyeznünk, hogy a Magyarországon hiányzó folsav/B-vitamin szupplementáció feltételezhető oka a betegpopulációnkban mért emelkedett homocisztein szintnek, illetve az említett vitaminok alacsonyabb szintjeinek.

Korlátozó tényezők között említhető még a vizsgálat retrospektív volta. Nem fér kétség ahhoz, hogy a koronáriák közép-hosszútávú progresszióját befolyásoló tényezők egyértelmű megítélésére prospektív, randomizált, invazív vizsgálatok adnának igazán pontos lehetőséget.

A *natív koszorúér betegség* és a Hcy-szint közötti elemzéseim során egyetlen koronarográfia eredménye alapján soroltam a vizsgáltakat jelentős koszorú-érbeteg (CAD+; $\geq 50\%$ -os epikardiális szűkület), illetve a kontroll (CAD-; $< 50\%$ -os epikardiális szűkület) csoportba, így csak az adott időpontban észlelt eltéréssel való összefüggés megítélésére adott alkalmat a feldolgozás. Emiatt vizsgáltam külön korcsoportokban is az összefüggéseket. Az elemzés alapján a miokardiális infarktus kockázata az < 55 éves nőknél volt a legnagyobb (hatszoros) Hcy- és Lp(a) együttes emelkedése esetén. Ezen adatokhoz újabb invazív vizsgálat végzése már nem adott volna plusz információt.

Az *SVG betegcsoportban* - annak ellenére, hogy a betegek egy részében a CABG műtét után több koszorúérfestés is történt - csak a legfrissebb katéterezés eredményét vettem figyelembe. Így kaptam a lehető leghosszabb utánkövetési időt. Miután CABG során „ateroszklerozis

mentes” graft felvarrására törekszik a szívsebész, ez lehetőséget adott a graftban kialakuló szűkület kinetikájának utánkövetési időre történő normalizálására. Ezen módszerrel kaptam egyik fő következtetésemet arról, hogy “a Hcy-szint szignifikáns pozitív és független kapcsolatot mutatott az SVG betegség mértékével”.

A véna graft vizsgálatba bevont betegek száma relatíve alacsony (75 beteg), ezért az elemzési módszereit a létszám figyelembe véve választottuk ki és kiegészítő elemzéseket, pl. hipotézisvizsgálatot (paraméteres statisztikai próba) végeztünk, ami megerősített az elsődleges eredmények helyességét. Másrészt az elemzéseket nemcsak betegekre, hanem graftokra vonatkoztatva is elvégeztük nagyobb elemszám mellett (n=133), mely módszer során az előzővel egyező eredményeket kaptunk. A többváltozós regressziós analízis erősen szignifikáns volta eredményünk véletlenszerűségét igen alacsony valószínűségűnek mutatja. Ugyanakkor a 0,428 R² érték (az „effect size” mutató) azt jelentette, hogy a Hcy-szint változás (emelkedése) csak kb. 42%-ban magyarázza az SVG graftokon talált szűkületek mértékének varianciáját (a varianca 58%-át egyéb tényezők határozzák meg).

Bár a “kiindulási” koronarográfiától való eltekintés a vizsgálatunk jelentős korlátja, de a retrospektív adatgyűjtés kritériumait körültekintően összeállítva mindent megtettünk, hogy a műtéttechnikai okokból fellépő korai graftszűkületeket, illetve elzáródásokat kizárhassuk. Mivel a graftok utánkövetéséhez végzett koronarográfiákat mindegyik esetben klinikai tüneteket indikáltak, emiatt a prospektív vizsgálatok adataival szemben a véna graft betegség jelenlétét esetenként túlbecsülhettük.

Azon betegeket, akik több, különböző státuszú véna grafttal rendelkeztek az utánkövetés során, a súlyosabb graft státusza alapján soroltam be a megfelelő betegcsoportba. A CABG után 1 éven belül történt koronarográfiák kihagyása jelentősen csökkentette a betegpopulációt, azonban ezzel vált lehetségessé a rövid távú SVG degeneráció kizárása. Az SVG progressziót befolyásoló további zavaró faktorok jelenléte előfordulhat.

6. ÖSSZEFOGLALÁS

6.1. Magyar nyelvű összefoglaló

A koronária betegség (CAD) súlyos manifesztációi és azok szövődményei a fejlett társadalmak természetes és korai halálzásának jelentős okai. Az egyre nagyobb egészségügyi kiadások miatt elvárt, hogy a kardiológiai intervenció/prevenció többet jelentsen a „veszélyes” érszakaszok mechanikai revaszkularizációjánál. A széles körben elérhető korszerű gyógyszeres és intervenciók technikák ellenére a natív koronáriák/graftok degeneratív elváltozásai, illetve szövődményei az életkilátás jelentős korlátozói. Ismert rizikófaktorainak, illetve társbetegségeinek jelentősége nem ritkán alábecsült, illetve kezelésük hatékonysága elégtelen. *Natív- és véna graftolt koronária betegek* rizikófaktorai szerepének vizsgálatát tűztem ki kutatásom céljául.

Kilencszázötvenöt CAD beteg adatait gyűjtöttük és elemeztük 1999-től 2007-ig, illetve 75 fős CABG-SVG (koronária áthidaló műtét saphena véna grafttal) alcsoport adatait 2013-ig: társbetegségeiket, rizikófaktoraikat, legalább 12 hónap után ismételt szelektív koronária angiográfiás vizsgálataik eredményeit rögzítettük és elemeztük. A *natív koronária betegeket* szignifikáns koronária szűkület/korábbi miokardiális infarktus (MI) jelenléte/hiánya alapján 4 csoportba soroltam, szignifikáns szűkület és MI negatív személyek képezték a kontroll csoportot. A 75 fős, CABG során *véna graftot* (SVG) kapott *betegeket* az SVG utánkötéskori státusza szerint “intact” (<20%); “szűkült” (20-99%) és elzáródott csoportba soroltam.

Eredményeink alapján *natív koronária betegek* körében az emelkedett Hcy-szint nőknél függetlenül kapcsolódott a CAD jelenlétéhez, míg az emelkedett Lp(a) pedig az MI, vagy a CAD és MI előfordulásához. A Hcy és az Lp(a) együttes emelkedése további kockázat növekedést mutatott CAD-ra a teljes betegcsoportban, a legnagyobbat (több mint 3.5-szoros kockázat növekedést) nőknél. A CAD és MI együtt előfordulása közel háromszoros volt a Hcy- és Lp(a) emelkedett csoportban, míg az MI kockázata majdnem hatszoros az <55 év nőknél.

Az SVG betegek körében a Hcy-szint szignifikáns pozitív és független kapcsolatot mutatott az SVG betegség (lumen átmérő csökkenés, %) jelenlét mértékével. Egy 1 $\mu\text{mol/L}$ -nyi Hcy szintemelkedés 0,053% lumen átmérő szűkületnövekedéssel/hó állt kapcsolatban, ami teoretikusan +10 $\mu\text{mol/L}$ magasabb Hcy-szint esetén 5 év alatt 32,1% lumen átmérő csökkenést prognosztizál.

Az emelkedett Hcy-szintű betegek az átlagnál jelentősebb kockázattal bírnak a vaszkuláris degenerációra. A vizsgálatunkban tapasztaltak alátámasztják szelektált CAD betegek (natív koronária intervenció/CABG-n átesettek) körében további kutatások végzését, például a homocisztein-szint csökkentő kezelés hatásának felderítésére.

6.2. Angol nyelvű összefoglaló

Serious manifestations and complications of coronary artery disease (CAD) are the major cause of natural and premature deaths in developed societies. Due to increasing health care costs, cardiac intervention/prevention is expected to provide more than a mechanical revascularization of affected vascular segments. Despite the widely available sophisticated therapeutic options and medicines degenerative transformations of native coronary arteries/grfts and their complications are serious limitations of life expectancy. Importance of risk factors or comorbidities is often underestimated or their management is ineffective or inadequate. The objective of my research was to examine the role of novel risk factors on *native coronary/saphenous venous graft* degeneration among CAD *patients*.

Data of nine hundred and fifty-five CAD patients were collected and analyzed from 1999 to 2007 and in a subgroup of 75 CABG-SVG (coronary artery bypass surgery, saphenous venous graft) patients till 2013: data of comorbidities, risk factors, results of repeat selective coronary angiographies were recorded and evaluated. *Native coronary artery patients* were divided into 4 subgroups based on presence or absence of significant coronary artery stenosis/previous myocardial infarction (MI), patient without significant coronary artery stenosis and MI formed the control group. Seventy-five patients receiving CABG-SVG were divided into subgroups according to their graft status as "intact" (<20%); classified "narrowed" (20-99%) and blocked SVG group at follow-up.

Results showed independent relationship in female *native coronary patients* between elevated Hcy and presence of CAD, while elevated Lp(a) was associated with the presence of MI or MI and CAD together. Combined Hcy and Lp(a) elevation showed higher risk for CAD in the whole patient group, the highest (more than 3.5 fold risk) in women. Presence of CAD and MI was nearly three-fold increased in the Hcy-, and Lp(a) elevated group, whereas risk of MI was almost six-fold increased in women <55 years.

Regarding *SVG patients* Hcy-level has showed significant positive and independent correlation with the presence of SVG disease (lumen diameter reduction,%). 1 μ mol/L elevation of Hcy was related to 0.053% increase of lumen diameter stenosis per month, which theoretically means that +10 μ mol/L higher Hcy level relates to 32.1% decrease in lumen diameter over 5 years.

Patients with elevated Hcy have greater risk of vascular degeneration. Experiences of our study may support the need of further researches among selected CAD patients, collecting further results regarding effect on progression of Hcy-lowering treatment.

7. IRODALOMJEGYZÉK

7.1. Az értekezésben hivatkozott közlemények listája

1. Heidenreich PA et al. Forecasting the Future of Cardiovascular Disease in the United States – *Circulation* 2011;123:933-4
2. The European Commission. EUROSTAT: Cardiovascular diseases statistics. http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Cardiovascular_diseases_statistics
3. Health at a Glance 2015: OECD Indicators, OECD Publishing, Paris. http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2015-en
4. Libby P et al. Pathophysiology of Coronary Artery Disease *Circulation* 2005;111:348-88
5. Ross R et al. Response to injury and atherogenesis. *Am J Pathol* 1977;86:675–84
6. Mühlfeld C Quantitative morphology of the vascularisation of organs: A stereological approach illustrated using the cardiac circulation. *Ann Anat* 2014;196:12-9
7. Vane JR et al. Regulatory Functions of the Vascular Endothelium *N Engl J Med* 1990; 323:27-36
8. Apostolakis S et al. Chemokines in vascular pathology. *Int J Molecular Medicine* 2006;17:691-01
9. Smith G et al. Reactive Protein and Cardiovascular Disease Risk: Still an Unknown Quantity? *Annals of Internal Medicine* 2006;145:70-2
10. Sary H et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 1994;14:840-56
11. Hayashi K et al. Variations in atherosclerosis and remodeling patterns in aorta and carotids. *J Cardiovasc Magn Res* 2010;12:10-3
12. Huszar D et al. Atherosclerosis and Lipoproteins. *Arterioscl Thro and Vasc Biol* 2000;20:1068-73
13. Hansson GK et al. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol.*2006;6:508–19
14. Nguyen ND et al. Effect of hemodynamic factors on atherosclerosis in the abdominal aorta. *Atherosclerosis.*1990;84:33-9
15. Bourassa MG et al. Long-term fate of bypass grafts: The Coronary Artery Surgery Study (CASS) *Circulation* 1985;72:71–88
16. Parang P et al. Coronary vein graft disease: Pathogenesis and prevention. *Can J Cardiol.*2009;25:57–62
17. Cui X et al. Venous Endothelial Marker COUP-TFII Regulates the Distinct Pathologic Potentials of Adult Arteries and Veins. *Sci Rep.* 2015;5:16193
18. Harskamp RE et al. Saphenous vein graft failure after coronary artery bypass surgery: pathophysiology, management, and future directions. *Ann Surg.* 2013;257:824-33
19. De Vigneaud V. Trail of research in sulfur chemistry and metabolism, and related fields; Ithaca, N.Y., Cornell University Press, 1952
20. Olszewski AJ et al. Homocysteine metabolism and the oxidative modification of proteins and lipids. *Free Rad Biol and Med.*1993;14:683-93
21. Wirtz M et al. Synthesis of the sulfur amino acids: cysteine and methionine. *Photos Res* 2006;86:345-62
22. Ubbink JB. The role of vitamins in the pathogenesis and treatment of hyperhomocyst(e)inaemia *J Inher Met Dis.* 1997;20:316-25

23. Kaniowska E et al. Urinary excretion measurement of cysteine and homocysteine in the form of their S-pyridinium derivatives by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J Chrom* 1998;798:27-35
24. Gupta VJ et al. The detection of cysteine-homocysteine mixed disulphide in plasma of normal fasting man. *Eur J Clin Invest.* 1978;8:205-07
25. Kang SS et al. Protein-bound homocyst(e)ine. A possible risk factor for coronary artery disease. *J Clin Invest.* 1986;77:1482-6
26. Ueland PM et al. Plasma homocysteine, a risk factor for premature vascular disease. Plasma levels in healthy persons; during pathologic conditions and drug therapy. *Nord Med.* 1989;104:293-8
27. Ridker PM et al. Homocysteine and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women; *JAMA* 1999;281.1817-21
28. Bereczky Zs et al. Homocisztein anyagcsere laboratóriumi vizsgálata és klinikai jelentősége a thrombosis hajlam megítélése szempontjából: II. Öröklött és szerzett hyperhomocysteinaemiák. *Klinikai és Kísérletes Laboratóriumi Medicina.* 1999;26:54-63
29. Smolin LA et al. Accumulation of homocyst(e)ine in vitamin B-6 deficiency: a model for the study of cystathionine beta-synthase deficiency. *J Nutr* 1982;112:1264-72
30. Das M et al. A community based study of the relationship between homocysteine and some of the life style factors. *Indian J Clin Biochem.* 2010;25:295-01
31. Carson NAJ et al. Metabolic abnormalities detected in a survey of mentaly backward individuals in Northern Ireland. *Arch Dis Childh* 1962;37:505-13
32. Gerritsen T et al. The identification of homocysteine in the urine. *Biochem Biophys Res Comm* 1962;9:493-6
33. de Groot PG et al. Endothelial cell dysfunction in homocystinuria. *Eur J Clin Invest.* 1983;10:405-10
34. Jones BG et al. Lipid peroxidation and homocysteine induced toxicity. *Atherosclerosis.* 1994;105:165-70
35. Zhou LJ et al. The effect of homocysteine on fibrinolytic system in human umbilical vein endothelial cells. 2005;33:810-4
36. Tan H et al. Hyperhomocysteinemia promotes vascular remodeling in vein graph in mice. *Front Biosci* 2014;19:958-66
37. Kundu S et al. Endothelial dysfunction: the link between homocysteine and hydrogen sulfide. Pushpakumar S. *Curr Med Chem.* 2014;21:3662-72
38. Lazzarini PE et al. Hyperhomocysteinemia, inflammation and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2007;6:503-9
39. Graeber JE et al. Effect of homocysteine and homocystine on platelet and vascular arachidonic acid metabolism. *J. Pediatr Res.* 1982;16:490-3
40. Khan M et al. Homocysteine decreases chondrocyte-mediated matrix mineralization in differentiating chick limb-bud mesenchymal cell micro-mass cultures. *Bone.* 2001;28:387-98
41. Zhang D et al. Homocysteine activates vascular smooth muscle cells by DNA demethylation of platelet-derived growth factor in endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol.* 2012;53:487-96
42. Fujimi K et al. Homocysteine-induced oxidative stress upregulates chymase in mouse mastocytoma cells. *Hypertens Res.* 2010;33:149-54
43. Gibson JB et al. Pathological findings in homocystinuria. *J Clin Pathol,* 1964;17:427-37
44. Finkelstein JD et al. Homocystinuria due to cystation syntnhetase deficiency: the mode of inheritance *Science.* 1964 Nov 6;146:785-7

45. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol.* 1969;56:111-28
46. McCully et al. Homocysteine theory of arteriosclerosis. *Atherosclerosis.* 1975;22:215-27
47. Wilcken et al. The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism. *J Clin Invest.* 1976;57:1079-82
48. Balogh E et al. A homocisztein és a kardiovaszkuláris rizikó: a vitaminterápia szerepe. *Kardiovaszkuláris Prevenció és Rehabilitáció.* 2010;3:5-10
49. Schnyder G et al. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med.* 2001;345:1593-600
50. Ray JG et al. Homocysteine-lowering therapy and risk for venous thromboembolism: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146:761-7
51. Yilmaz H et al. Effects of folic acid and N-acetylcysteine on plasma homocysteine levels and endothelial function in patients with coronary artery disease. *Acta Cardiol.* 2007;62:579-85
52. Bleie Ø et al. Coronary blood flow in patients with stable coronary artery disease treated long term with folic acid and vitamin B₁₂. *Coron Artery Dis.* 2011;22:270-8
53. Ebbing M. Mortality and cardiovascular events in patients treated with homocysteine-lowering B vitamins after coronary angiography: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;300:795-804
54. Martí-Carvajal AJ et al. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;CD006612
55. Li J et al. Meta-analysis of clinical trials of folic acid, vitamin B₁₂ and B₆ supplementation on plasma homocysteine level and risk of cardiovascular disease. *Zhonghua Xin* 2015;43:554-61
56. Ntaios G et al. The effect of folic acid supplementation on carotid intima-media thickness in patients with cardiovascular risk: a randomized, placebo-controlled trial. *Int J Cardiol.* 2010;143:16-9
57. Hodis HN et al. High-dose B vitamin supplementation and progression of subclinical atherosclerosis: a randomized controlled trial. *Stroke.* 2009;40:730-6
58. Potena L et al. Long-term effect of folic acid therapy in heart transplant recipients: follow-up analysis of a randomized study. *Transplantation.* 2008;85:1146-50
59. Albert CM et al. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial. *JAMA.* 2008;299:2027-36
60. Vermeulen EG et al. Effect of homocysteine-lowering treatment with folic acid plus vitamin B₆ on progression of subclinical atherosclerosis: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2000;355:517-22
61. Saposnik G et al. Homocysteine-lowering therapy and stroke risk, severity, and disability: additional findings from the HOPE 2 trial. *Stroke.* 2009;40:1365-72
62. Mosharov E et al. The quantitatively important relationship between homocysteine metabolism and glutathione synthesis by the transsulfuration pathway and its regulation by redox changes. *Biochemistry* 2000;39:13005-11.
63. Fukagawa NK et al. Plasma methionine and cysteine kinetics in response to an intravenous glutathione infusion in adult humans. *Am. J. Physiol.* 1996;270:E209–E214
64. Wang X et al. Homocysteine induces cardiomyocyte dysfunction and apoptosis through p38 MAPK-mediated increase in oxidant stress. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2012;52:753-60
65. Rajasekaran NS et al. Human α B-crystallin mutation causes oxido-reductive stress and protein aggregation cardiomyopathy in mice. *Cell* 2007;130:427-39

66. Andersson A et al. Vitamin supplementation normalizes total plasma homocysteine concentration but not plasma homocysteine redox status in patients with acute coronary syndromes and hyperhomocysteinemia. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2002;40:554-58
67. Doshi SN et al. Folic acid improves endothelial function in coronary artery disease via mechanisms largely independent of homocysteine lowering. *Circulation.* 2002;105:22-6
68. Graham IM. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA.* 1997;277:1775-8
70. Kruger WD et al. The effect of dietary modulation of sulfur amino acids on cystathionine β synthase-deficient mice. *Ann NY Acad Sci* 2016;1363:80–90
71. Hopkins PN Lipoprotein(a) interactions with lipid and nonlipid risk factors in early familial coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*1997;17:2783-92
72. Foody JM et al. Homocysteine and lipoprotein(a) interact to increase CAD risk in young men and women. *Thromb Vasc Biol* 2000;20:493-9
73. Evrengul H et al. Interaction of plasma homocysteine and thyroid hormone concentrations in the pathogenesis of the slow coronary flow phenomenon. *Cardiology.* 2007;108:186-92
74. Une et al. Correlates of Saphenous Vein Graft Hyperplasia and Occlusion 1 Year After Coronary Artery Bypass Grafting. *Circulation.* 2013;128:S213-S218
75. Kőszegi et al. Holistic polar map for integrated evaluation of cardiac imaging results. *Computerized medical imaging and graphics: the official journal of the Computerized Med Imag Soc.* 2007;31:577-86
76. 1. Lipinski M. What percent luminal stenosis should be used to define angiographic coronary artery disease for noninvasive test evaluation? *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2002;7:98-105
77. Tonino PA Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol.* 2010;22:2816-21
78. Koszegi Z et al. Database management program for reporting cardiac imaging techniques in a “holistic” polar map display. *Understanding Cardiac Imaging techniques P. Marzullo (Ed.) IOS Press,* 2001: 201
79. Garrow JS et al. Quetelet’s index (W/H²) as a measure of fatness. *Int. J. Obes.* 1985;9:147–53
80. Koszegi Z et al. Database Management Expert Program for Integrated Evaluation of Non-Invasive and Invasive Results of Coronary Heart Disease. *Computers in Cardiology* 2003; 30:275-278
81. Koszegi Z et al. *Computerized medical imaging and graphics: The official journal of the Computerized Medical Imaging Society.* 2007;31:577-86
82. Veeranna V et al. Homocysteine and reclassification of cardiovascular disease risk. *A Am Coll Cardiol.* 2011;58:1025-33)
83. Czuriga I, Balogh E. Homocystein – kardiovaszkuláris betegségek – hazai helyzet. *J Am Coll Cardiol Magyar Kiadás* 2006;4:44-45
84. Czeizel E et al. Hyperhomocysteinemia szerepe az egyes érrendszeri betegségek kórereditében. *Orv Hetilap* 1998;37:2191-6
85. Sadeghian S et al. Homocysteine, vitamin B₁₂ and folate levels in premature coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Dis* 2006;6:38-44
86. Ridker PM et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43
87. Knekt P et al. Homocysteine and major coronary events: a prospective population study amongst women. *J Intern Med* 2001;249:461-5
88. Zylberstein DE et al. Serum homocysteine in relation to mortality and morbidity from coronary

heart disease. *Circulation* 2004;109:601-6

89. Page JH et al. Plasma total cysteine and total homocysteine and risk of myocardial infarction in women: A prospective study. *Am Heart J* 2010;159:599-04

90. Humphrey LL et al. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1203-12

91. Kamstrup PR et al. Extreme lipoprotein(a) levels and risk of myocardial infarction in the general population: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 2008;117:176-84

92. Kiechl S et al. Oxidized phospholipids, lipoprotein(a), lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and 10-year cardiovascular outcomes: prospective results from the Bruneck study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1788-95

93. Foody JM et al. Lipoprotein(a) associated with coronary artery disease in older women: age and gender analysis. *Atherosclerosis*. 2000;153:445-51

94. Willeit P; Discrimination and net reclassification of cardiovascular risk with lipoprotein(a): prospective 15-year outcomes in the Bruneck Study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:851-60

95. Costello BT et al. Lipoprotein(a) and Increased Cardiovascular Risk in Women. *Clin Cardiol*. 2016;39:96-102

96. Baños-González MA et al. Lipoprotein(a) and homocysteine potentiate the risk of coronary artery disease in male subjects. *Circ J*. 2012;76:1953-7

97. Dhamija RK et al. Homocysteine and lipoprotein (a) correlation in ischemic stroke patients. *J Neurol Sci* 2009;281:64-8

98. Sotiriou SN et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic plaques recruits inflammatory cells through interaction with Mac-1 integrin. *FASEB J* 2006;20:559-561

99. Nardulli M et al. Mechanism for the homocysteine-enhanced antifibrinolytic potential of lipoprotein(a) in human plasma. *Thromb Haemost*. 2005;94:75-81

100. Seeland U et al. Sex and gender differences in cardiovascular drug therapy. *Handb Exp Pharmacol*. 2012;214:211-36

101. Motivala AA et al. Cardiovascular risk, obesity, and myocardial blood flow in postmenopausal women. *J Nucl Cardiol*. 2008;15:510-7

102. Huxley RR et al. Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:198-206

103. Yahagi K et al. Sex differences in coronary artery disease: pathological observations. *Atherosclerosis*. 2015;239:260-7

104. Mirhosseini SJ et al. Intra-operative grading of coronary artery atherosclerosis associated with homocysteine levels in postmenopausal women undergoing elective off-pump CABG surgery. *Niger Med J*. 2012;53:192-5

105. Sabik JF et al. Comparison of saphenous vein and internal thoracic artery graft patency by coronary system. *Ann Thorac Surg* 2004;79:544-51

106. Hayward PA et al. Comparable patencies of the radial artery and right internal thoracic artery or saphenous vein beyond 5 years: results from the Radial Artery Patency and Clinical Outcomes trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:60-5

107. Collins P et al. Radial artery versus saphenous vein patency randomized trial: five-year angiographic follow-up. *Circulation* 2008;117:2859-64

108. Shammas NW et al. Elevated Levels of Homocysteine Predict Cardiovascular Death, Nonfatal Myocardial Infarction, and Symptomatic Bypass Graft Disease at 2-Year Follow-Up Following Coronary Artery Bypass Surgery. *Prev Cardiol* 2008;11:95-9

109. Ambrosi P. Association of mild hyperhomocysteinemia with cardiac graft vascular disease. *Atherosclerosis*.1998;138:347-50
110. Hayashi T et al. An atherogenic stimulus homocysteine inhibits cofactor activity of thrombomodulin and enhances thrombomodulin expression in human umbilical vein endothelial cells. *Blood*. 1992;79:2930-6
111. Iwama Y Elevated levels of plasma homocysteine related to saphenous vein graft disease after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiol*. 1998;32:357-62
112. Chong W et al. Comparison of flow characteristics and vascular reactivity of radial artery and long saphenous vein grafts. *J Cardiothorac Surg* 2006;1:4
113. Davies PF. Hemodynamic shear stress and the endothelium in cardiovascular pathophysiology. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009;6:16–26
114. Hsiai TK et al. Monocyte recruitment to endothelial cells in response to oscillatory shear stress. *FASEB J* 2003;17:1648–1657
115. Chiu JJ et al. Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives. *Physiol Rev* 2011;91:327–87
116. Harris M et al. Elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol, homocysteine, and lipoprotein(a) are associated with the occurrence of symptomatic bypass graft disease 1 year following coronary artery bypass graft surgery. *Prev Cardiol* 2004;7:106-8
117. Ghandehari H et al. Prevalence and extent of dyslipidemia and recommended lipid levels in US adults with and without cardiovascular comorbidities: the National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *Am Heart J* 2008;156:112–9
118. Domanski MJ et al. Prognostic factors for atherosclerosis progression in saphenous vein grafts: the postcoronary artery bypass graft (Post-CA BG) trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1877-83
119. Girelli D et al. Hyperhomocysteinemia and Mortality after Coronary Artery Bypass Grafting. *PLoS ONE* 2006;1:e83
120. Pang X et al. Homocysteine induces the expression of C-reactive protein via NMDAR-ROS-MAPK-NF- κ B signal pathway in rat vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 2014;236:73-81
121. Ho KJ et al. C-reactive protein and vein graft disease: evidence for a direct effect on smooth muscle cell phenotype via modulation of PDGF receptor-beta. *Am J Physiol* 2008;295:1132-40
122. Jabs WJ et al. Local generation of C-reactive protein in diseased coronary artery venous bypass grafts and normal vascular tissue. *Circulation* 2003;108:1428-31
123. Auer JW et al. Lack of Association of Increased C-Reactive Protein and Total Plasma Homocysteine *Circulation* 2001;104:e164
124. Friso S et al. Low circulating vitamin B₆ is associated with elevation of the inflammation marker C-reactive protein independently of plasma homocysteine levels. *Circulation* 2001;103:2788–91
125. Veeranna V et al. Homocysteine and reclassification of cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1025-33
126. de Ruijter W et al. Use of Framingham risk score and new biomarkers to predict cardiovascular mortality in older people: population based observational cohort study. *BMJ*. 2009; 338: a3083
127. United Nations Millennium Declaration. Resolution adopted by the General Assembly (A/55/L.2) 2000
128. J Perk et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice *Eur H Journal* 2012;33:1635–01

7.2. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények listája



DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR



Nyilvántartási szám: DEENK/97/2016.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

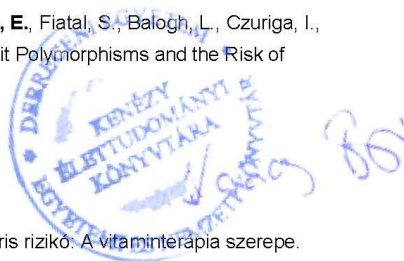
Jelölt: Balogh Emília
Neptun kód: NIXMG8
Doktori Iskola: Laki Kálmán Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Balogh, E.**, Maros, T., Daragó, A., Csapó, K., Herczegh, B., Nyul, B., Czuriga, I., Bereczky, Z., Édes, I., Kőszegi, Z.: Plasma homocysteine levels are related to medium-term venous graft degeneration in coronary artery bypass graft patients.
Anatol. J. Cardiol. "Accepted by Publisher" (2016)
DOI: <http://dx.doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2016.6738>
IF:0.927 (2014)
2. **Balogh, E.**, Bereczky, Z., Katona, É., Kőszegi, Z., Édes, I., Muszbek, L., Czuriga, I.: Interaction between homocysteine and lipoprotein(a) increases the prevalence of coronary artery disease/myocardial infarction in women: A case-control study.
Thromb. Res. 129 (2), 133-138, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2011.07.001>
IF:3.133

További közlemények

3. Mezei, Z.A., Bereczky, Z., Katona, É., Gindele, R., **Balogh, E.**, Fiatal, S., Balogh, L., Czuriga, I., Ádány, R., Édes, I., Muszbek, L.: Factor XIII B Subunit Polymorphisms and the Risk of Coronary Artery Disease.
Int. J. Mol. Sci. 16 (1), 1143-1159, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms16011143>
IF:2.862 (2014)
4. **Balogh E.**, Czuriga I.: A homocisztein és a kardiovaszkuláris rizikó: A vitaminterápia szerepe.
Kardiovaszk. Prev. Rehabil. 3 (1), 5-10, 2010.



Cím: 4032 Debrecen, Egyetem tér 1. □ Postacím: 4010 Debrecen, Pf. 39. □ Tel.: (52) 410-443
E-mail: publikaciok@lib.unideb.hu □ Honlap: www.lib.unideb.hu



DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR



5. Bereczky, Z., **Balogh, E.**, Katona, É., Czuriga, I., Kárpáti, L., Shemirani, A., Édes, I., Muszbek, L.:
Decreased factor XIII levels in factor XIII A subunit Leu34 homozygous patients with coronary artery disease.
Thromb. Res. 121 (4), 469-476, 2008.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2007.05.012>
IF:2.449
6. Kőszegi, Z., Balkay, L., Galuska, L., Varga, J., Hegedűs, I., Fülöp, T., **Balogh, E.**, Jenei, C., Szabó, G., Kolozsvári, R., Rácz, I., Édes, I.: Holistic polar map for integrated evaluation of cardiac imaging results.
Comput. Med. Imaging Graph. 31 (7), 577-586, 2007.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.compmedimag.2007.06.008>
IF:0.848
7. Bereczky, Z., **Balogh, E.**, Katona, É., Kárpáti, L., Czuriga, I., Édes, I., Muszbek, L.: Elevated factor XIII level and the risk of myocardial infarction in women.
Haematologica. 92 (2), 287-288, 2007.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.10647>
IF:5.516
8. Bereczky, Z., **Balogh, E.**, Katona, É., Pocsai, Z., Czuriga, I., Széles, G., Kárpáti, L., Ádány, R., Édes, I., Muszbek, L.: Modulation of the risk of coronary sclerosis/myocardial infarction by the interaction between factor XIII subunit A Val34Leu polymorphism and fibrinogen concentration in the high risk Hungarian population.
Thromb. Res. 120 (4), 567-573, 2007.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2006.12.013>
IF:2.038
9. **Balogh E.**, Czuriga I., Bereczky Z., Boda K., Kőszegi Z., Kónya C., Császár A., Muszbek L., Édes I., Ferdinándy P.: Magasabb homociszteinszint cardiovascularis betegségekben Magyarországon.
Orv. Hetil. 147 (35), 1685-1690, 2006.





DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR



10. Czuriga I., **Balogh E.**: Homocystein - kardiovaszkuláris betegségek - hazai helyzet.
J. Am. Coll. Cardiol. (Magyar kiad.) 4, 44-45, 2006.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 17,773

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapján szolgáló közleményekre):
4,06**

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, 2016.04.21.



8. TÁRGYSZAVAK

8.1. Tárgyszavak

ateroszklerózis progresszió

homocisztein

koronária betegség

koronária betegség nőkben

lipoprotein(a)

miokardiális infarktus

rizikófaktor interakció

saphena véna graft betegség

8.2. Keywords

atherosclerosis progression

CAD in women

coronary artery disease

homocysteine

Lipoprotein(a)

myocardial infarction

risk factor interaction

saphenous vein graft disease

9. KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Ezúton szeretném köszönetemet kifejezni mindazoknak, akik segítségemre voltak tudományos kutatómunkám végzése, valamint jelen egyetemi doktori értekezés elkészítése során.

Hálával gondolok Dr. Voith László tanár Úrra, aki egyetemista éveim alatt tudományos diákkörösének fogadott. Köszönöm Dr. Édes István professzor Úrnak, hogy a lehetőséget és a megfelelő feltételeket biztosította számomra. Köszönettel tartozom Dr. Czuriga István professzor Úrnak és Dr. Muszbek László professzor Úrnak a kutatási irány megtervezésében adott segítségükért, folyamatos szakmai támogatásukért, amik nagyban hozzásegítettek elért eredményeimhez. Köszönöm a szakmai együttműködést kutató társaimnak és társszerzőimnek: Dr. Bereczky Zsuzsanna med habil, egyetemi docens Asszonynak, Dr. Daragó Andrea egyetemi tanársegéd Asszonynak és Dr. Katona Éva PhD, tudományos főmunkatárs Asszonynak, Dr. Csapó Kálmán, PhD főorvos Úrnak és Dr. Herceg Béla főorvos Úrnak, Dr. Maros Tamás Miklós egyetemi tanársegéd Úrnak és Nyul Balázs egyetemi tanársegéd Úrnak.

Köszönettel tartozom a DE KK Kardiológiai Intézet, a Hemodinamikai Labor, valamint a DE KK Laboratóriumi Medicina Intézet Klinikai Laboratóriumi Kutató Tanszék dolgozóinak, akik támogattak és segítettek munkám során.

Köszönöm Dr. Balkay László, PhD Nukleáris Medicina Intézet tudományos főmunkatárs Úrnak a sok éves szakmai együttműködést a kutatás során is használt adatbázis-kezelő program létrehozásában.

Szeretném megköszönni témavezetőmnek Dr. Kőszegi Zsolt PhD, med. habil. egyetemi docens Úrnak a sokéves támogatást, biztatását, tanácsait és útmutatását, amivel vezetett tudományos munkám során.

Végezetül, de nem utolsó sorban hálával és szeretettel gondolok Családomra bátorítása és szeretete nélkül nem tudtam volna mindezt végigvinni.

10. FÜGGELÉK: Értekezés alapjául szolgáló publikációk