

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

**A HOMOCISZTEIN SZEREPE A NATÍV
KORONÁRIÁK ÉS A VÉNAGRAFTOK
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 ATEROSZKLEROTIKUS 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

BEVEZETÉS és IRODALMI ÁTTEKINTÉS

Kutatómunkám során a Homocisztein (Hcy) szerepét vizsgáltam natív koronária artériák- és vénagraftok ateroszklerotikus elváltozásaiban.

A koronária betegség (coronary artery disease; CAD) súlyos manifesztációi és azok szövődményei a fejlett társadalmak természetes és korai halálozásának jelentős okai.

Natív koronária artériák ateroszklerotikus megbetegedései

Az ateroszklerózis a vaszkuláris endotelt ért káros behatásra fellépő progresszív, kaszkádszerű reakciók sorozata, melynek eredményeképpen a sérült endotel területét oxidált lipoproteinekben gazdag, nekrotikus sejtörmelékű mag és azt körbevevő fibrotikus sapka fedi be. A lézió ezután lassan kalcifikálódik, széli területe azonban gyulladásoos sejtekkel tartósan infiltrált marad.

Véna graftok degeneratív megbetegedései

A szaféna vénagraftok - a balelülső leszálló koronária artéria területétől eltekintve – ma is széles körben használtak a súlyos koronáriaszűkületek sebészi áthidalására. Hosszútávú nyitvamaradásuk azonban jelentősen korlátozotta. Tíz év után a véna graftok csupán 50-60%-a marad funkcióképes. A vénagraft ateromák számos tekintetben különböznek a natív artériák hasonló lézióitól:

diffuzabbak, körkörösek, kisebb a mésztartalmuk, fibrin sapkájuk vékonyabb vagy hiányzik, rupturára és embolus képzésre is hajlamosabbak, a vaszkuláris trombózisnak náluk bizonyítottan nagyobb szerepe van. Experimentalis adatok alapján génregulációs és génexpressziós mechanizmusaikban, valamint a gyulladás által kiváltott válaszreakciókban is különbség van az artériák, illetve vénák között.

A homocisztein fiziológiája

A homocisztein egy kéntartalmú aminosav, emlősök szervezetében a fehérje metabolizmus egyik köztiterméke. Az aminosav-anyagcsere útvonalainak három, elemét: a folát- és a metionin ciklust, mely egy szénatomos „elemekkel” látja el a szervezetet a DNS-, RNS-, és fehérje szintéziséhez, valamint a redox-folyamatokat katalizáló enzimek közös kofaktorának, a glutationnak szintézisét kapcsolja össze. A plazma teljes Hcy szintje kortól, nemtől és rassztól függően változik, egészséges felnőttekben 7-14 $\mu\text{mol/L}$.

Hiperhomociszteinémia

Patológiai szerepe jelen ismereteink szerint csak a 15 $\mu\text{mol/L}$ feletti plazma Hcy-nek van, amit mérsékelt- (15-30 $\mu\text{mol/L}$), közepesen súlyos- (30-100 $\mu\text{mol/L}$), és súlyos hiperhomociszteinémia (hHcy; >100 $\mu\text{mol/L}$) kategóriákba sorolunk.

A Hcy anyagcserét számos exogén és endogén tényező befolyásolja. A legnagyobb Hcy szint-emelkedést a homocisztein-metionin

átalakulásért felelős *cisztation-béta-szintetáz* (CBS) enzim örökletes deficienciája okoz. Az emelkedett Hcy-szint további okai lehetnek az egyoldalú táplálkozás miatti B₆-, B₁₂-vitamin-, folsavhiány, fokozott metionin bevitel, alkoholizmus, dohányzás, túlzott kávéfogyasztás, tartósan inaktív életmód. Emelik a Hcy-szintet bizonyos anyagcsere betegségek, pl. diabétesz, egyes daganatos betegségek (pl. emlő-, ovárium-, pankreaszkarcinoma, acut limfoid leukemia), veseelégtelenség, pszoriázis, SLE, reumatoid arthritisz, hipotireozis, egyes neurológiai betegségek (pl. demencia), valamint bizonyos gyógyszerek: például MTX, ciklosporin, trimetoprim, antikoncipiensek, folsav-, B₆-, B₁₂-vitamin antagonisták, antikonvulzív szerek, tiazid diuretikumok, nitrogén-oxid, fibrátok, metformin.

A „fölös” homocisztein enzimekkel, sejtalkotókkal diszulfidkötést képez, befolyásolja a trombocitaaggregációt- és az adhéziót és vaszkuláris gyulladást indukál. Az endogén fibrinolízis egyensúlyát megváltoztatva a hHcy növeli a fibrinogén fibrinolízissel szembeni ellenállását, fokozza a vaszkuláris trombózis kockázatát. A hHcy hatására növekszik az oxidált-LDL-, illetve koleszterin- észterek képződése és az endotel sérülésekbe való lerakódása és fehérjékbe épülve autoimmun választ generálhat.

Hiperhomociszteinémia és kardiovaszkuláris betegség kapcsolata, vitamin prevenció vizsgálatok

Az 1960-as években McCully kutatásai alapján vált ismertté a hHcy ateroszklerózissal, illetve tromboembóliákkal való kapcsolata, 1975-ben Wilsonnal együtt közölte az ateroszklerózis “protein-teóriáját” a hHcy és az ateroszklerózis feltételezett oki kapcsolatáról, valamint a kórkép lehetséges vitamin prevenciójáról. Az 1990-es évek közepétől végzett klinikai vizsgálatok igazolták a hHcy független rizikófaktor szerepét atero-trombotikus, illetve kardiovaszkuláris kórképekben, azonban a kombinált vitaminkezelés kardiovaszkuláris betegségek előfordulására, valamint halálózásra kifejtett hatásának kutatása ellentmondásos eredményeket hozott. A randomizált, kontrollált vizsgálatok legtöbbször szerint B₆-, B₁₂-vitamin és folsav pótlással elért plazma Hcy-szint csökkenés nem javítja a kardiovaszkuláris betegség kimenetelét. A Hcy-paradoxon megértéséhez összetett biokémiai szerepének megismerése lehet a kulcs.

Homocisztein és más kardiovaszkuláris rizikófaktorok kapcsolata

Irodalmi adatok alapján ismert, hogy a hHcy hipertóniával, illetve dohányzással együtt nőknél nagyobb kockázatot prognosztizál a kardiovaszkuláris betegségekre. A hHcy és a lipoprotein(a) közötti interakció pedig fokozza a koszorúér betegség/miokardiális infarktus kockázatát. Lassult koronária áramlás („slow coronar flow”; SCF)

hátterében lévő mikrovaszkuláris érelenállás, illetve endoteldiszfunkció létrejöttében a plazma hHcy- és a pajzsmirigy hormonok interakciója is felmerült. Az eddigi kutatási eredmények alapján a vérplazma emelkedett Hcy szintje csupán biomarkere az ateroszklerózisnak.

CÉLKITŰZÉSEK

Tudományos munkám során az alábbi célkitűzéseket fogalmaztam meg:

1-2. Milyen homociszteinhez kapcsolódó jellemzői vannak a natív koronária ateroszklerózis, illetve véna graft degeneráció közép-hosszú távú manifesztációinak?

3-4. Van-e a homociszteinnek más rizikófaktorral kapcsolata ezekben a kórképekben?

5. Lehet-e szerepe a homociszteinnek a koronária-, illetve a véna graft betegség progresszió-becslésben, a szekunder prevenció hatékonyságának javítása érdekében?

MÓDSZEREK

Vizsgálat típusa natív koronáriák esetében

Eset-kontroll vizsgálat (case-control study): melyben koronária betegség és korábbi miokardiális infarktus jelenléte vagy hiánya szerint csoportosított betegeket hasonlítottam össze anamnesztikus adataik, rizikófaktoraik és biológiai paramétereik alapján retrospektív adatfeldolgozással. A kontroll csoportot olyan betegek képezték, akik CAD gyanúja miatt kerültek felvételre, azonban a koronária artériák tekintetében érdemi elváltozás nem volt igazolható.

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 koronarográfiás vizsgálatok legalább egy évvel a szívműtét után, klinikai indikáció alapján történtek.

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 (MedSolution) 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.

Betegkiválasztás natív koronáriák esetében

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

Betegkiválasztás véna graft betegek esetében

A tanulmányba 237 (kétszázharminchét) főt választottam be azok közül, akik 2001-2002 folyamán a DE KK Kardiológiai Intézetébe kerültek kivizsgálásra, majd CABG történt, mely során legalább 1 saphena véna graftot kaptak.

Rögzített adatok

A bevont betegekre vonatkozóan az alábbi adatokat rögzítettem: családi anamnézis atheroszklerózisra/szövődményeire, korábbi miokardiális infarktus, hiperlipidemia, dohányzási anamnézis és szokás, magasvérnyomás, cukorbetegség, nyaki érszűkület, perifériás arteriás érbetegség, nők hormonális statusa. Az alábbi demográfiai adatokat rögzítettem a betegeknél: életkor (év), biológiai nem, testsúly (kg), testmagasság (méter), testtömegindex, vitális paraméterek, valamint bal kamrai szívfunkcióán megállapított ejekciós frakció.

Koronária-, illetve véna graft státusz meghatározás

A szelektív angiográfias vizsgálatokat és azok értékelését Intézetünk 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 kontrasztanyaggal 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 kik a műtéttechnikai hibákat, illetve az egyéb etiológiájú, korai grafttrombózist okozó elváltozásokat. A graftelzáródás betegenként egyedileg, gyakran többféle, vagy eltérő faktorok eredőjeként manifesztálódhat, Irodalmi adatok alapján tudjuk, hogy a korai

(<1 év) graftelzáródások háttérének döntően perioperatív okai vannak..

Az SVG státusz változását időarányosan értékeltük az utánkövetés során. 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, 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 átlagolásra került. Azon graftok, melyeken intervenció történt, kizárásra került a feldolgozásból.

EREDMÉNYEK

Natív koronária betegek jellemzői

A plazma átlag Hcy szint mindegyik csoportban emelkedett volt (>15 $\mu\text{mol/L}$), azonban a szignifikáns koronária szűkület nélküli nők alacsonyabb Hcy szintekkel rendelkeztek a hasonló adottságú férfiaknál, a koronária beteg csoportban (CAD+) azonban nem volt különbség a nemek között. A koronária beteg és korábban miokardiális infarktust is szenvedett (CAD+MI+) nők szignifikánsan magasabb Hcy szintekkel rendelkeztek a kontroll csoporthoz képest. Az emelkedett Hcy-szint nőknél függetlenül kapcsolódott a CAD és a MI jelenlétéhez. Az emelkedett Lp(a) (>300 mg/L) ezekre hasonló, de kisebb mértékű kockázatot jelzett. Miután az emelkedett Hcy szinttel rendelkezők 34%-nak az Lp(a) szintje is magasabb volt, felmerült köztük az interakció lehetősége, így az *izolált és a szimultán* emelkedett Hcy/Lp(a) eseteket is elemeztük. Izolált Hcy emelkedés a MI-től független, fokozott kockázatot mutatott CAD-ra a teljes betegcsoportban, míg nőknél csak a CAD+MI+ csoportban, a kontroll csoporthoz képest. Izolált Lp(a) emelkedés szignifikáns kockázat növekedést mutatott nőknél MI-re, valamint a CAD + MI társulására, viszont önmagában a CAD-ra nem. A Hcy- és Lp(a) szint *szimultán* emelkedése a teljes populációban kétszeres, míg nőknél 3,5-szeres kockázatot jelzett CAD(+)-ra. A CAD és MI együttes előfordulásának kockázata Hcy és Lp(a) emelkedett betegek között háromszoros míg az 55 évnél fiatalabb nők között 11-szeres volt.

SVG betegek jellemzői

A 955 fő közül CABG-n műtéten átesett és annak során legalább egy véna graftot 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. A CABG utáni koronarográfiák fő indoka stabil angina pectoris volt. Az esetek több mint kétharmadánál találtam véna graft betegségre utaló képet, viszont nem volt szignifikáns a különbség egy egyes betegcsoportok között. Szignifikáns, *pozitív korrelációt* találtam a következő paraméterek között: CRP valamint a Hcy és az SVG kimenetel (lumen átmérő csökkenés; %/hó), a CRP és a Hcy, a vitamin B₁₂ és a folsav, míg szignifikáns, és *negatív korrelációt* a triglicerid és a HDL-koleszterin között. Többváltozós lineáris regresszió analízis alapján Hcy-szint szignifikáns, pozitív, független kapcsolatot mutatott az SVG lumen változással (lumen átmérő csökkenés, %). Egy $1 \mu\text{mol/L}$ -nyi Hcy szint emelkedés 0.053% -nyi lumen átmérő szűkület növekedés/hó állt kapcsolatban az utánkövetés alkalmával végzett koronarográfiák alapján. Teoretikusan ez azt jelentette, hogy $+10 \mu\text{mol/L}$ -nyi Hcy-szint emelkedés miatt 5 év alatt $+32.1\%$ -nyi lumen átmérő csökkenést prognosztizálhat.

MEGBESZÉLÉS

A natív koronáribetegség homociszteinhez kapcsolódó jellemzői

Az ateroszklerózis manifesztációját szisztémás és lokális faktorok eredője határozza meg. Közel ezer beteg adatainak feldolgozása során mindegyik csoportban emelkedett Hcy-értékeket találtam, ami a magyar populáció ismert, alacsony folsav- és B₁₂- vitamin szintjével függhet össze. Magyarországon ugyanis nem általános a lakossági fogyasztású gabonatermékek alapanyagainak B₆- vitaminnal, illetve folsavval való kiegészítése. Az emelkedett Hcy vizsgálatomban csak nőknél emelte a CAD kockázatát, néhány korábbi prospektív klinikai vizsgálat, illetve metaanalízis (ahol relatíve nagyszámú nőt vontak be) eredményeivel megegyezően, bár nemekre megadott kockázatot kevesen publikáltak.

Hcy más rizikófaktorokkal való kapcsolatát korábban is vizsgálták már. Kutatócsoportom emelkedett Homocisztein és az Lp(a) együttes jelenléte esetén nőknél az additív hatásánál is nagyobb kockázatot talált a CAD infarktussal való társulására. Hopkins és munkatársai már 1997-ben jelezték a Lipoprotein(a) lipidekkel és egyéb rizikófaktorokkal való interakciójának előfordulását fiatalabb korban manifesztálódó familiáris CAD betegek körében. Kamstrup és kollégái a Copenhagen City Heart vizsgálatban pedig az Lp(a) és az LDL-koleszterin között, 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. Eredményeink összhangban vannak más kutatócsoportok, például Foody és kollégái adataival, miszerint az Lp(a)-Hcy interakció nőknél nagyobb kockázatot ad CAD-ra, mint férfiaknál. Ezzel szemben Baños-González és kutatótársai az Lp(a)-Hcy interakció CAD-ban betöltött szerepét férfiaknál találták jelentősebbnek. 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. 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. Emellett a plazmában keringő „fölös” Hcy könnyen kapcsolódik a plazmin által módosított fibrinhez is, ami növeli az Lp(a) aterogén potenciálját. Eredményeink és az eddig irodalmi adatok alapján is felmerül, hogy aterotrombotikus kórképekben, például miokardiális infarktussal szövődő CAD esetén a hemosztázist befolyásoló rizikófaktorok szerepe nem egyforma a két biológiai nemnél. Banos-González tapasztalataival szemben mi úgy véljük, hogy e két biomarker közötti interakciónak nőknél valószínűbb a szerepe, ami magyarázata lehet gyakran súlyosabb CAD tüneteiknek és rosszabb terápiás válaszáknak, azonban ezen felvetés tisztázására, illetve a pontos patomechanizmus felderítésére további kutatási adatok szükségesek.

A véna graft betegség homociszteinhez kapcsolódó jellemzői

A hetvenöt, szignifikáns szűkületek miatt koronária báypassz műtéten átesett betegünknel a saphena 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 (65%); viszont kevesebb Hayward, vagy Collins és munkacsoportjai által közölték (86% illetve 86.4%). A natív koronáriákkal és az artériás graftokkal szemben a Homocisztein SVG degenerációjában betöltött szerepéről kevés irodalmi adat áll rendelkezésre, bár a Hcy humán umbilikális véna endotelre kifejtett aterotrombogén hatásáról már az 1990-es években publikáltak experimentális adatokat. Később Iwama 40 beteg 6 évnyi, valamint Shammás és kollégái pedig 77 beteg 2 évnyi utánkövetése során a plazma Hcy-et a CABG utáni középtávú graftdegeneráció független prognosztikus factorának találták. Ambrosi és munkacsoportja szívtranszplantáltak körében az emelkedett Hcy-szintet a graftdegeneráció független rizikófaktorának találta. Betegeinknél az emelkedett Hcy-szint szignifikáns pozitív kockázatot prognosztizált az SVG kimenetelre (graftátmérő csökkenés (%)/hó): $1\mu\text{mol/L}$ Hcy-szintemelkedés $0.053\%/hó$ graftátmérő csökkenéshez volt kapcsolható Teoretikusan továbbgondolva: $+10\mu\text{mol/L}$ Hcy-szintemelkedés öt év távlatában 32.1%-nyi lumenátmérő csökkenést prognosztizálhat.

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-jelvezhetőségét. Adataik szerint a homociszteinnel együtt számolt kockázat a „közepes” kardiovaszkuláris kockázatúnak becsült egyének 20%-nál módosította a korábbi kockázati kategóriát. 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. 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.

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

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 degerenciójának fokozott kockázatát jelzi. Az átlagosnál nagyobb mértékben veszélyeztetettek azonosítása (például az 55 év alatti nők körében), és célzott preventív kezelése a hosszú távú, trombózisos hátterű szövődmények kivédésére adhat lehetőséget.

ÖSSZEFOGLALÁS

A koronária betegség (CAD) súlyos manifesztációi és azok szövődményei a fejlett társadalmak természetes és korai halálozásának jelentős okai. A natív koronária- és véna graft betegség rizikófaktorainak vizsgálata volt jelen kutatás célja.

Vizsgálatom során az alábbi új megállapításokat tettem: 1) az emelkedett plazma homocisztein-szint többi rizikófaktortól függetlenül kapcsolódik a koronária betegség és az anamnesztikus miokardiális infarktus jelenlétével; 2) az emelkedett plazma homocisztein és lipoprotein(a) között interakció feltételezhető; 3) az emelkedett plazma homocisztein és lipoprotein(a) együttes előfordulása kétszeres, nőknél pedig három és félszeres kockázatot jelez a koronária betegség kialakulására; 4) az emelkedett plazma homocisztein és lipoprotein(a) együttes előfordulása esetén a fiatalabb (<55év) nők nagyobb kockázattal bírnak miokardiális infarktusra; 5) a plazma homocisztein megemelkedése hosszú távon (> 5 év) figyelemreméltó mértékű véna graft átmérő csökkenést prognosztizál.

Az emelkedett Hcy-szintű betegek az átlagnál jelentősebb kockázattal bírnak a vaszkuláris degenerációra. Tapasztalataink további kutatások szükségességét vetik fel koronária intervenció/CABG-n átesett betegek körében a homocisztein-szint csökkentő kezelés hatásának felderítésére.

PUBLIKÁCIÓK



DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR



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

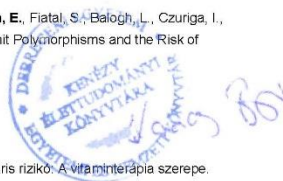
Jelölt: Balogh Emília
Neptun kód: NIXMG8
Doktori Iskola: Laki Kálmán Doktori Iskola

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.**, Fjatal, 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



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.





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 alapjául szolgáló közleményekre):
4,06**

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

Debrecen, 2016.04.21.



KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Ezúton szeretném köszönetemet kifejezni mindazoknak, akik segítségemre voltak tudományos kutatómunkám idején és jelen doktori értekezés elkészítése során.

Hálával gondolok Dr. Voith Lászlóra, aki még egyetemista éveim alatt a Szív és Tüdőgyógyászati Klinikán tudományos diákkörösének fogadott; a kardiológia iránti elhivatottságomnak ő volt az elindítója.

Köszönöm prof. Dr. Édes Istvánnak, hogy kutatásomhoz lehetőséget és feltételeket is biztosított a számomra.

Köszönettel tartozom prof. Dr. Czuriga Istvánnak és prof. Dr. Muszbek Lászlónak önzetlen segítségükért és szakmai támogatásukért, amik nagyban hozzásegítettek elért eredményeimhez.

Hálásan köszönöm Dr. Bereczky Zsuzsannának és Dr. Katona Évának a szakmai együttműködést, mely nélkül e kutatás nem valósulhatott volna meg, valamint Nyul Balázsnak a graft betegekkel kapcsolatos elemzések elkészítésében.

Szeretném megköszönni témavezetőmnek Dr. Kőszegi Zsoltnak a sokéves támogatást, biztatását, tanácsait és útmutatását, amivel végig mellettem volt.

Köszönöm a több éves közös munkát a speciális adatbáziskezelő program létrehozásában Dr. Balkay Lászlónak és Wacha Zoltánnak,

az adatregiszterek feltöltésében nyújtott segítségét Ráczné Csiha Erzsébetnek és Károlyi Gábornak.

Köszönöm a Kardiológiai Intézet (és a korábbi Szív és Tüdőgyógyászati Klinika), a Szívsebészeti Tanszék, a Hemodinamikai Labor, valamint a Laboratóriumi Medicina Intézet és a Klinikai Laboratóriumi Kutató Tanszék dolgozóinak, hogy együtt dolgozhattunk.

Végezetül, legnagyobb hálával és szeretettel gondolok szüleimre és családomra, akik bátorítása és szeretete nélkül nem jutottam volna idáig.