

HAGYOMÁNYOS ÉS ÚJ KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓFAKTOROK A KLINIKAI GYAKORLATBAN

Dr. Szauder Ipoly

Kardiológiai Diagnosztikai és Hypertonia Központ, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A legújabb nemzetközi (európai és amerikai) és hazai irányelvek-ajánlások és szakirodalmi források alapján széles körű tájékoztatást ad a szerző a kardiovaszkuláris betegségek (CVD) rizikótényezőiről, a megfelelő prevenció és kezelési eljárásokról. A hagyományos, klasszikusnak is nevezett rizikófaktorok mellett (atherosclerosis, hyperlipidaemia, hypertonia, obesitas, dohányzás, diabetes mellitus, életkor, életmód, családi kórelőzmény), bemutatja azokat az új, kevésbé ismerteket, amelyeknek éppolyan fontos szerepük van, mint a hagyományos rizikófaktoroknak. Ezek a következők: etnikai különbségek, biomarkerek, húgysav, homocisztein, gyulladáscsökkentő és egyéb tényezők, C-reaktív proteín. Betegségek, klinikai állapotok, amelyek növelik a szív- és érrendszeri betegségek valószínűségét: krónikus vesebetegség (CKD), krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD), daganatos, hematológiai gasztroenterológiai betegségek. Fertőzések: COVID-19, HIV, influenza, periodontális betegség. A rosszabb klinikai prognózishoz kapcsolódó tényezők: alvászavarok és obstruktív alvási apnoe, pajzsmirigy betegségek, környezeti expozíció, társadalmi-gazdasági tényezők, családi anamnézis, törékenység, gyengeség.

Kulcsszavak: hagyományos és új kardiovaszkuláris rizikófaktorok, kardiovaszkuláris betegségek megelőzése, prevenció eljárások, kezelési stratégiák a gyakorlatban

Szauder I: TRADITIONAL AND NEW CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN THE CLINICAL PRACTICE

SUMMARY: Based on the latest international (European and American) and domestic guideline recommendations and literature sources, the author provides extensive information on the risk factors of cardiovascular diseases (CVD) and the prevention options. In addition to the traditional, also known as classic risk factors (atherosclerosis, hyperlipidaemia, hypertension, obesity, smoking, diabetes mellitus, age, lifestyle, family history), we present the new, lesser-known, which play an equally important role as the traditional risk factors. These include ethnic differences, biomarkers, uric acid, homocysteine, inflammatory and other factors, C-reactive protein. Diseases, clinical conditions that increase the likelihood of cardiovascular diseases: chronic kidney disease (CKD), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), neoplastic, haematological, gastroenterology diseases. Infections: COVID 19, HIV, influenza, periodontal disease. Factors associated with worse clinical prognosis: sleep disorders and obstructive sleep apnea, thyroid diseases, environmental exposure, socioeconomic factors, family history, frailty, weakness.

Keywords: traditional and new cardiovascular risk factors, prevention of cardiovascular diseases, preventive procedures, treatment strategies in clinical practice

Magy Belorv Arch 2024; 77: 12–32.

Levelező szerző: Dr. Szauder Ipoly
Kardiológiai Diagnosztikai és Hypertonia Központ
1015 Budapest, Ostrom u. 27.
E-mail: drszauderipoly@gmail.com

DOI: 10.59063/mba.2024.77.1.2

Bevezetés

A kardiovaszkuláris rizikótényezők nem csak önmagukban, hanem gyakran más rizikótényezőkkel együttesen állhatnak fenn, ezek additív hatásai következté-

ben a kockázatok mértéke jelentősen megnövekedhet. Ezért minden esetben személyre szabottan, lehetőség szerint az összes kockázat felmérése után ezek mindegyike kezelést igényel. Az írás célja a legújabb nemzetközi (európai és amerikai) és hazai irányelvek-aján-

lások és szakirodalmi források alapján széleskörű tájékoztatást adni a kardiovaszkuláris betegségek rizikótényezőiről, a megfelelő prevenció és kezelési eljárásokkal történő hatékony megelőzés lehetőségeiről. A hagyományos, klasszikusnak is nevezett rizikófaktorkok mellett bemutatja azokat az új, még kevésbé ismerteket, amelyeknek éppolyan fontos szerepük van, mint a „hagyományos” rizikófaktoroknak, mind a populációs szintű, mind az egyéni rizikófelmérs és kezelés tekintetében.

Kiindulópontként a kardiovaszkuláris betegségek, a coronariabetegségek (beleértve a klinikai gyakorlatban még mindig alulreprezentált microvascularis coronariabetegségeket is) kockázati tényezőit és kezelését az Európai Kardiológiai Társaság (ESC) irányelvei¹⁻⁴ és az American College of Cardiology (ACC) és az American Heart Association (AHA) irányelvei^{5, 6} alapján vettem figyelembe, kiegészítve a releváns szakirodalmi adatokkal.

Az irányelvek tekintetében megjegyzendő, hogy amíg az ESC irányelvei az európai gyakorlaton alapulnak (csak az európai, kaukázusi rasszra vonatkoznak), addig az ACC/AHA irányelvek szélesebb körűek, az Egyesült Államok különböző etnikumaira, pl. afro-amerikai, karibi, dél-ázsiai stb. rasszokra is vonatkoznak, világszerte jobban alkalmazhatóak. Ezért a hazai gyakorlatra ajánlott ESC-MKT-MHT irányelvek mellett ezeket is ismertetjük.

Kérdés azonban, hogy ha ugyanarról a témáról az irányelvek némileg eltérnek, melyiket válasszuk? Mi indokolja jó választásunkat? Döntésünk helyességét egyértelműen a napi gyakorlat erősítheti meg, ahol – mint a gyógyítás minden területén – a betegek egyéni sajátosságainak figyelembevétele szükséges, ezzel kiegészítve az általánosan bevált sémák alkalmazását.

A kardiovaszkuláris betegségek megelőzési lehetőségei

Elsődleges megelőzés (primer prevenció)

Kockázatsökkentő terápiák olyan betegeknél, akiknek kórelőzményében kardiovaszkuláris betegség (CVD) nem szerepel. Mivel a szív- és érrendszeri betegségek hosszú, tünetmentes, látens periódussal rendelkeznek, ez lehetőséget ad a korai megelőző beavatkozásokra.

Másodlagos megelőzés (szekunder prevenció)

Kockázatsökkentő terápiák ismert vagy dokumentált kardiovaszkuláris betegségekben: coronariabetegségek, perifériás artériás betegség, cerebrovaszkuláris betegség, hasi aortaaneurysma. E betegek többségénél a szív- és érrendszeri halálozás várhatóan kb. 80%, míg csak 40% azokban, akiknek nincsen ismert kardiovaszkuláris betegsége.¹⁻⁹

Globális szív- és érrendszeri kockázatok (rizikófaktorkok) és jelentőségük, különös tekintettel a microvascularis coronariabetegsége

A kardiovaszkuláris rizikófaktorkok olyan tényezők, amelyek ok-okozati összefüggésben állnak a kardiovaszkuláris betegséggel, míg néhány rizikófaktork a kardiovaszkuláris kockázat előrejelzésére is használható. Minden egyes kockázati tényezőnél fontos tudni, hogy módosítható-e, milyen kezeléssel érhető el ez, valamint, hogy a kezelés kockázatsökkentéssel jár-e, és ez milyen szinten bizonyítható, milyen költséggel és lehetséges egyéb kockázatokkal jár. Hangsúlyozandó, hogy a kardiovaszkuláris rizikótényezők nem csak önmagukban, hanem gyakran más rizikótényezőkkel együttesen állhatnak fenn, ilyen esetekben pedig ezek additív hatásai következtében a kockázatok mértéke jelentősen megnövekedhet. Ezért minden esetben személyre szabottan, lehetőség szerint az összes kockázat felmérése után ezek mindegyike egyidejű kezelést igényel. A globális kardiovaszkuláris kockázat értékelése után ismertetem – a sajnálatosan még mindig alulreprezentált kórkép – a microvascularis coronariabetegség rizikófaktorkait és kezelésüket.¹⁻¹¹ A coronariabetegségek rizikófaktorkainak kategóriáit az 1. táblázat mutatja be.

Kockázatjelzők (rizikómarkerek)

Az úgynevezett kockázatjelzők (markerek) tünetmentes betegekben célszervi károsodásra utalhatnak, leggyakrabban például fel nem ismert és nem kezelt hypertonia, hyperlipidaemia, diabetes mellitus esetén. A kockázat jelző nem okozati összefüggésben áll egy betegség vagy más meghatározott kimenetel kockázatával, nem oksági tényező, hanem a kockázat jelzésére, használható. A célszervkárosodás kockázati markerekkel történő azonosítása segíthet kiszűrni a nagy kardiovaszkuláris kockázatú csoportokat, egyéneket, hatékonyabb terápiás stratégiákhoz vezethet, ezáltal csökkentheti a jövőbeni kardiovaszkuláris eseményeket. Ezeket a kockázati markereket tünetmentes felnőtteknél a 2. táblázat tartalmazza.

A coronaria microvascularis diszfunkció (CMD), microvascularis coronariabetegség (CMVD) és nem obstruktív koszorúérrel járó ischaemiás coronariabetegség (INOCA) rizikófaktorkai

A coronariabetegségek (CAD) kilenc gyakori, módosítható kardiovaszkuláris rizikófaktorka: dohányzás, hyperlipidaemia, hypertonia, diabetes mellitus, obesitas, fizikai inaktivitás, kedvezőtlen életmód, kevés gyümölcs- és zöldségfogyasztás, túlzott alkoholfogyasztás, kedvezőtlen pszichoszociális tényezők.

A coronaria microvascularis diszfunkció (CMD), microvascularis coronariabetegség (CMVD) sok hasonló kockázati tényezővel rendelkezik, mint az epi-

1. táblázat. A módosítható és a nem módosítható kockázati tényezők¹⁻¹¹

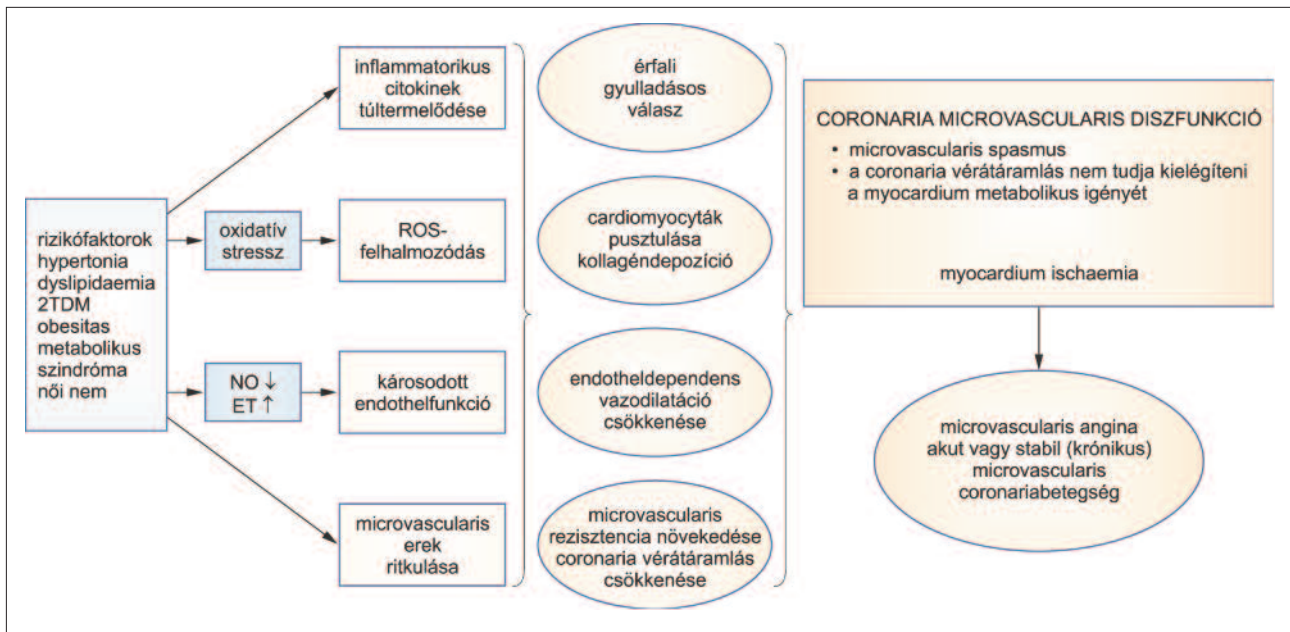
A coronariabetegségek rizikófaktorai	
<p>Nem teljeskörűen megalapozott-bizonyított vagy kialakulóban lévő rizikófaktorok</p> <ul style="list-style-type: none"> • speciális genetikai polimorfizmus • rossz szociális-gazdasági körülmények <p>Megalapozottan bizonyított rizikófaktorok</p> <p><i>Nem módosíthatóak</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • férfi nem • családi anamnézisben szereplő korábbi CAD • korábbi CVD (coronariabetegség, cerebrovascularis vagy perifériás megbetegedés, hasi aortaaneurysma) • krónikus vesebetegség, krónikus obstruktív tüdőbetegség, daganatos, hematológiai betegségek 	<p>Módosíthatóak vagy potenciálisan módosíthatóak</p> <ul style="list-style-type: none"> • hypertonia • diabetes mellitus • dohányzás • dyslipidaemia: magas összkoleszterin, LDL-, non-HDL-koleszterinszint. Egyéb típusok: magas lipoprotein (a), trigliceridszint, csökkent HDL koleszterinszint • obesitas/metabolikus szindróma/inzulinrezisztencia/paediabetes • magas homociszteinszint • gyulladás/oxidatív stressz • menopausa • fizikai inaktivitás • alkohol-, drogfogyasztás • kevés gyümölcs- és zöldségfogyasztás • kedvezőtlen pszichoszociális tényezők • mentális stressz, személyiségtípus
<p>Rövidítések: CAD coronary artery disease; CVD cardiovascular disease¹⁻¹¹</p>	

2. táblázat. A kardiovaszkuláris kockázatjelzők (markerek) és értékelésük tünetmentes felnőtteknél^{1, 2, 3, 8, 9}

A kardiovaszkuláris kockázat jelzők és értékelésük tünetmentes felnőtteknél		
Vizsgáló eljárások	Markerek	Ajánlások
EKG	balkamra-hypertrophia	hypertonia vagy diabetes, minden tünetmentes egyénnél
echokardiográfia	balkamra-hypertrophia szisztolés vagy diasztolés diszfunkció, falmozgási zavarok	hypertonia ischaemiás szívbetegség
biokémia	magas szenzitívitású C-reaktív protein microalbuminuria	közepes rizikónál hypertonia vagy diabetes
atherosclerosis képalkotó módszerekkel	coronaria kalcium score, coronariastenosis, plakkok, carotis intima media vastagodása, stenosisa, plakkok, aorta atherosclerosis-plakkok, aorta pulzushullám sebessége aorta merevsége (stiffness)	közepes vagy kis-közepes rizikónál közepes rizikónál
boka-kar index	perifériás végtagartériák sclerosisa	terheléses EKG közepes rizikónál
ischaemia funkcionális vizsgálatai	stressz-echokardiográfia myocardium perfúziós képalkotó vizsgálatok (SPECT, CCTA-SPECT, PET-CT, CMR)	diabetes vagy CVD a családi anamnézisben
<p>Rövidítések: SPECT: szivizotóp-vizsgálat; CCTA: cardio CT; PET-CT: pozitron emissziós komputer tomográfia; CMR: cardio mágnes rezonanciás képalkotás, CVD: szív érrendszeri betegség</p>		

cardialis coronariabetegség. Az életkor, a magas vérnyomás, a dohányzás, a cukorbetegség és a dyslipidaemia CMD-t is okozhat, de kialakulásához INOCA-ban új kockázati tényezők járulnak, mint a proinflammato-

rikus markerek és az inflammatorikus rizikófaktorok, a gyulladásos betegségek – különösen menopausa után – például a szisztémás lupus erythematosus és a rheumatoid arthritis nőbetegeknél. Mindezek hozzájárulnak



1. ábra. A kardiovaszkuláris rizikófaktorok, ezek szerepe a koszorúér microvaszularis diszfunkciójában
 Rövidítések: NO: nitrogén-monoxid, ET1: endothelin-1, ROS: reaktív oxigén fajok, 2TDM: 2-es típusú diabetes mellitus

nőkben a CMD gyakoribb előfordulásához, valamint a magasabb a hiperszenzitív C-reaktív protein (hsCRP) és a homociszteinszint, alacsonyabb a monocyta- és eosinophilszám, a pszichoszociális stressz szerepe is nagyobb¹⁻¹¹. A kardiovaszkuláris rizikófaktorokat, ezek szerepét a koszorúér microvaszularis diszfunkciójában összefoglalóan az 1. ábra ismerteti.

A kardiovaszkuláris kockázatot növelő tényezők rövid összefoglalása

A részletes ismertetések előtt a 3. táblázat összefoglalja a kardiovaszkuláris kockázatot növelő tényezőket.

A globális kardiovaszkuláris rizikó felmérése: kockázati kategóriák, rizikókalkulátorok (rizikó score-ok)

A tudományos társaságok irányelvei egyetértenek abban, hogy az egyén abszolút CV-kockázatát a megfelelő kezelés előtt egy vagy lehetőleg több kockázati tényezőre vonatkozóan mindig fel kell mérni. Bármely kezelés hatékonysága (a költséghatékonyság szempontjából is) az abszolút kockázat mértékétől függően változik, minél nagyobb a kockázat, annál hatékonyabb lehet a kezelés. A 10 éves ASCVD kockázati besorolást 4. táblázat mutatja be.

A fent leírt kockázati tényezők közül bármelyik fennállása esetén, ha CVD nem ismert, akkor a CV kockázat előrejelzését, a különböző pontszámok (rizikó score-ok) segítségével értékelik. Az elsődleges prevenció optimalizálása érdekében rizikó score-okat kell

alkalmazni minden olyan tünetmentes felnőtt esetében, akinek a kórelőzményében CAD szerepel.

A legnépszerűbb rizikó score-ok: a Framingham Risk Score (FRS) és a Reynolds Risk Score (RRS) kockázati pontszámai az Egyesült Államok népességére vonatkoznak.⁵⁻⁹ Az European Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) az európai populációkra vonatkozik az egyes nagy és kis kockázatú országok esetében.² A legújabb SCORE2-t és SCORE2-OP-t az európai országspecifikus szív- és érrendszeri halálozási arányok alapján határozták meg, az európai országok négy földrajzi kockázati régiójára kalibrálták (kis, közepes, nagy és nagyon nagy CVD-kockázat), amelyeket az ESC által közzétett nemzeti szív- és érrendszeri halálozási arányok alapján csoportosítottak. A modelleket újralibrálták az egyes régiókra a régióspecifikus becsült CVD előfordulási arányok és kockázati tényezők-eloszlások felhasználásával.^{2, 10, 17}

A FRS-ral összehasonlítva a RRS a szívbetegségek egyéb kockázati tényezőit is tartalmazza, mint például a C-reaktív proteint (CRP), ami nöbetegeknél jelentős gyulladásos marker a vérben, valamint a családban előfordult szívbetegségeket. A tanulmányok alapján a RRS jobban kalibrált, mint a FRS, és ezért ebben a nagy külső validációs kohorszban a RRS használata a FRS-ban részt vevő nők több mint 40%-ánál átsorolást igényelt.^{2, 5, 6, 8, 9, 10, 16, 17, 18}

Az újabb ESC-irányelv² frissített SCORE-algoritmus (SCORE2) a halálos és nem halálos kimenetelű CVD-események (szívizominfarktus, stroke) 10 éves rizikóját becsüli meg a látszólag egészséges, 40–69 éves, kockázati tényezőkkel rendelkező, kezeletlen,

3. táblázat. A kardiovaszkuláris kockázatnövelő tényezők rövid összefoglalása^{1, 2, 3, 5, 6, 8, 9}

Elsődlegesek

- családban előfordult korai ASCVD (férfiaknál 55 év alatt, nőknél 65 év alatt)
- hyperlipidaemia, primer hypercholesterinaemia, hypertriglyceridaemia
- hypertonia
- diabetes mellitus
- metabolikus szindróma (az alábbiakból három tényező fennállása határozza meg a diagnózist):
 - megnövekedett derékkörfogat (az etnikailag megfelelő értékekkel)
 - emelkedett trigliceridszint 1,7 mmol/l (nem éhgyomorra)
 - alacsony HDL <1,0 mmol/l férfiaknál; <1,3 mmol/l nőknél
 - emelkedett vérnyomás, hypertonia
 - emelkedett vércukorszint, inzulinrezisztencia, diabetes mellitus

Másodlagos tényezők

Betegségek:

- krónikus vesebetegség (eGFR 15–59 ml/perc/1,73 m², albuminúriával vagy a nélkül; nem dialízissel vagy vesetranszplantációval kezelt)
- krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD)
- daganatos, hematológiai, gasztroenterológiai betegségek
- fertőzések: COVID 19, HIV, influenza, periodontális betegség
- krónikus gyulladásos állapotok, pikkelysömör, RA, SLE vagy HIV/AIDS
- terhességgel összefüggő állapotok, amelyek növelik a későbbi ASCVD kockázatát, például praeclampsia

Roszbabb klinikai prognózishoz kapcsolódó tényezők:

- dohányzás
- alkoholfogyasztás
- drogfogyasztás
- alvászavarok és obstruktív alvási apnoe
- pajzsmirigy-betegségek
- kedvezőtlen életmód: fizikai inaktivitás, kevés gyümölcs- és zöldségfogyasztás
- pszichiátriai rendellenességek, betegségek
- fokozott szimpatikus tónus – stressz-pánikzavarok
- nagy kockázatú rassz/etnikai hovatartozás (pl. dél-ázsiai rassz)
- szociális-társadalmi-gazdasági állapot
- környezeti expozíció
- törékenység, gyengeség

Rövidítések: AIDS: szerzett immunhiányos szindróma; apoB: apolipoprotein B; ASCVD: atheroscleroticus kardiovaszkuláris betegség; eGFR: becsült glomeruláris filtrációs ráta; HDL: nagy sűrűségű lipoprotein koleszterin; HIV: humán immunhiány vírus; Lp(a): lipoprotein (a) RA: rheumatoid arthritis

stabil állapotú egyéneknél, valamint a már kialakult atheroscleroticus szívbetegségben vagy diabetes mellitusban is. Információt ad a kezelési célok lépésenkénti megközelítésében a személyre szabott kezelések tekintetében. Az úgynevezett „maradék” (reziduális) CVD-kockázat a kezdeti életmódváltás és a rizikófaktorkezelés utáni becsült kockázat, és többnyire a megállapított ASCVD-ben szenvedő betegeknél alkalmazzák.

Az idős emberek szív- és érrendszeri betegségek kockázatának becsülésére speciális megfontolások vonatkoznak. Egyrészt a klasszikus kockázati tényezők, például a lipidek és a vérnyomás közötti összefüggések megváltozása az idősebb életkorban a szív- és érrendszeri betegségek kockázatának csökkenésével járhat.

Másrészt, az életkor növekedésével a CVD-mentes túlélés fokozatosan elválik a teljes túléléstől – mivel a nem CVD-ből eredő, a nem szív- és érrendszeri betegségek eredetű mortalitás kockázata növekszik, ez az

ún. „versengő kockázat”. Ezen okok miatt a hagyományos kockázati modellek, amelyek nem veszik figyelembe a nem szív- és érrendszeri eredetű mortalitás versengő kockázatát, hajlamosak túlbecsülni a CVD tényleges 10 éves kockázatát, és így túlbecsülik a kezelés lehetséges előnyeit.

A SCORE2-OP (OP = Old Person = öreg ember) az 5 és 10 éves halálos és nem halálos CVD-eseményeket (szívizominfarktus, stroke) becsüli meg az együttes kockázatokhoz igazítva a látszólag egészséges, 70 év feletti embereknél.¹⁷

A rizikókalkulátorok (rizikó score-ok) és internetes forrásai

Számos CV rizikókalkulátor (pontozásos kockázatbecslő táblázat) létezik, ezek az interneten is elérhetőek és letölthetőek. A kockázatfelmérés megkönnyítése

4. táblázat. Az atheroscleroticus kardiovaszkuláris betegség (ASCVD) kockázati kategóriái^{5, 6, 8, 9}

10 éves ASCVD kockázat az ESC ajánlása szerint

	<50 év	50-69 év	≥70 év
Kis-mérsékelt rizikó	<2,5%	<5%	<7,5%
Nagy rizikó	2,5 - <7,5%	5 - <10%	7,5 - <15%
Nagyon nagy rizikó ^{1, 2}	≥7,5%	≥10%	≥15%

10 éves ASCVD kockázat az ACC/AHA ajánlása szerint:

- kis rizikó: <5%
- határérték rizikó: 5-7,5%
- közepes rizikó: 7,5-20%
- nagy rizikó: ≥20%

érdekében az alábbiakban összefoglalom a jelenleg (akár mobiltelefonon is) elérhető kardiológiai kalkulátorokat, amelyek jelentős segítséget nyújtanak a napi munkában (gyors elérhetőségük miatt érdemes a linkjüket kitenni számítógépünk vagy mobilunk felületére).

Kardiovaszkuláris rizikókalkulátorok (score-ok)

Források: www.acc.org; www.qxmd.com/calculate/; www.ash-us.org; www.heart.org; www.nice.org.uk; www.ish-world.com.

FRAMINGHAM Risk Score (FRS)

https://www.qxmd.com/calculate/calculator_253/framingham-risk-score-atp-iii

REYNOLDS Risk Score (RRS)

<https://www.mdcalc.com/calculator/3932/reynolds-risk-score-cardiovascular-risk-women>

AHA CV Risk Calculator

https://www.qxmd.com/calculate/calculator_37/acc-aha-cv-risk-calculator-2013

ACC/AHA ASCVD Risk Calculator

<https://www.cvriskcalculator.com/>
SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation)
<https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts>

SCORE2 (Risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe).

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309>

SCORE2-OP (Risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions).

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab312>

A globális kardiovaszkuláris kockázat értékelése**Javasolt lépések a globális CV-kockázat felmérésére**

Az egyes betegek kockázatértékelésének kezdeti lépése a globális kockázat megállapítása és az atheroscleroticus CVD családi anamnézisének tisztázása egy megfelelő, korszerű rizikókalkulátor alkalmazásával, ami az egyént egy szélesebb körű, előzetes kockázati kategóriába sorolja. Megjegyzés: ha a megállapított rizikót a hagyományos kockázatkalkulátor nem jelzi, akkor az újabb, korszerű rizikókalkulátor segítségével az egyént át kell sorolni. Ha a terápiás döntés bizonytalan marad a klinikus számára, érdemes alkalmazni a coronaria arteria kalcium (CAC) vagy az artériás életkor-kalkulátort (ezeket lásd később az Atherosclerosis részben), a terápiás döntés segítésére.^{2, 5, 6, 7, 8, 9}

Prevenációs célok a teljes népesség számára

Látzólag egészséges embereknél

10 éves CVD-kockázat

Ismert ASCVD esetében

Fennmaradó (reziduális) CVD-kockázat. (A reziduális CVD-kockázat: azoknak a CVD eseményeknek a kockázata, amik a kockázati tényezők megfelelő kockázatkezeléssel történő csökkentése után is fennmaradnak például a hypertonia, hyperlipidaemia, diabetes mellitus kezelésekor, vagy a célértékek elérése ellenére is fennállnak (felméréseket lásd előzőekben).

Speciális kockázati lehetőségek:

- hypertonia,
- diabetes mellitus,
- hyperlipidaemia – familiaris hypercholesterinaemia,
- krónikus vesebetegség.

A CVD kockázat becslésének ajánlott lépései

1. Kockázatomódosítók felmérése

- etnikai hovatartozás,
- pszichoszociális stressz,
- képzőmódosító módszerekkel nyert információk.

Társbetegségek:

- COPD,
- CKD,
- daganatos, hematológiai, gasztroenerológiai, fertőző betegségek,
- gyulladási betegségek,
- mentális zavarok.

2. Betegtájékoztató megbeszélés, adherencia

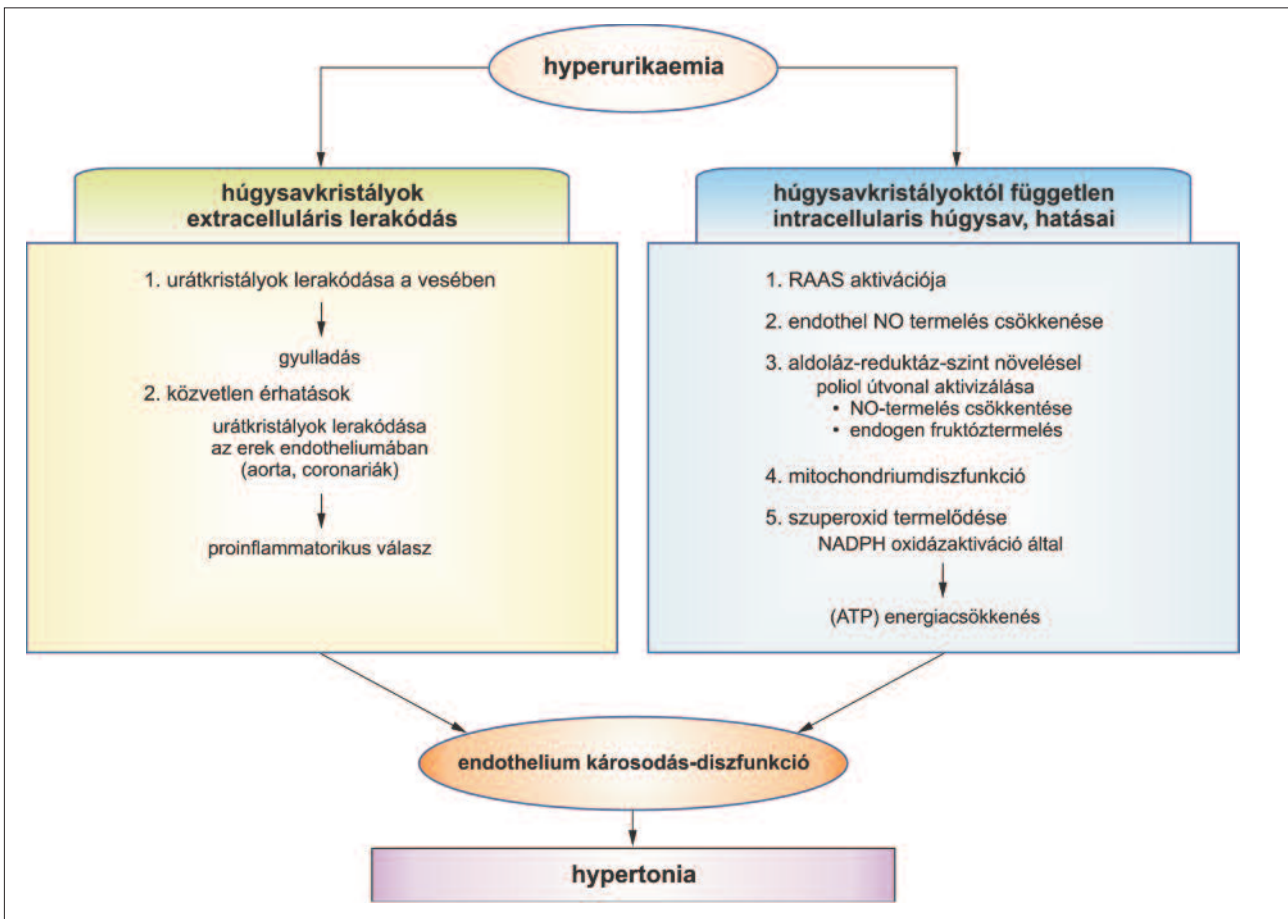
3. Kockázati tényezők kezelése

- fizikai aktivitás, testsúly, táplálkozás,
- hypertonia,
- diabetes mellitus,
- lipidek,
- dohányzás,
- antithrombotikus terápia,
- pszichoszociális tényezők,
- betegség-specifikus beavatkozások.²

Az adherencia (terápiához – terápian maradás) optimalizálásának lehetőségei. Az orvos-beteg kommunikáció jelentősége a kockázatokról és kezelésük előnyeiről

A tartós gyógyszeres kezelésre szoruló krónikus betegek a javasolt gyógyszereiknek csupán 50%-át alkalmazzák előírás szerűen. A gyógyszeres adherencia az elsődleges ASCVD-prevencióban 50%-ig, a másodlagos megelőzésben 66%-ig terjed. Okok: sok gyógyszer szedése, az adagolási rend összetettsége, a nem megfelelő orvos-beteg kapcsolat, a betegségek elfogadásának hiánya, a mellékhatásokkal kapcsolatos hiedelmek, intellektuális/kognitív képességek, mentális zavarok, fizikai korlátok, pénzügyi szempontok és életvitel közül bármelyik, akár önmagában is. A kockázatokról és előnyökről szóló egyértelmű kommunikáció döntő fontosságú a kezelés megkezdése előtt.

A klinikusoknak személyre szabott útmutatót kell adni és megértetni a rizikófaktorok mibenlétét, a kezelés fontosságát, az életmódváltás ösztönzése és a gyógyszeres terápia betartása érdekében. Hasznosak az olyan kommunikációs stratégiák, mint a motivációs interjú.



2. ábra. A hyperurikaemia hypertóniát okozó patomechanizmusa

A konzultációkon családtag vagy barát is részt vehet, ez különösen előnyös idősebb betegek esetében.^{2, 6, 8, 19, 20}

A szív- és érrendszeri megbetegedések kockázati tényezői

Húgysav

A szérumban a húgysavszint és a magas vérnyomás közötti összefüggés bizonyított: a tünetmentes hyperurikaemia esetében, társbetegségek nélkül is kialakulhat a magas vérnyomás. A szérumban a húgysavszintjének minden 1 mg/dl-es növekedése 20%-kal növeli a hipertonia előfordulását. Ezek alapján a hyperurikaemia nem csak rizikófaktor, hanem a hipertonia egyik oki tényezője lehet.^{21, 22, 24, 25, 26}

A húgysav erős antioxidáns vegyületként működik az extracelluláris környezetben, de az intracelluláris környezetben gyulladáskeltő hatással bír. Ismeretes, hogy a microvascularis károsodás krónikus fázisa hosszasan tartó hyperurikaemia után következik be. Ennek alapján feltételezhető, hogy hozzájárul az afferens arteriolopathiához és a vérnyomás emelkedéséhez, amely idővel nem reagál a húgysavcsökkentő terápiákra. A hyperurikaemia hipertoniát okozó patomechanizmusa látható a 2. ábrán.

Homocisztein

Káros hatású a vaszkuláris endotheliumra és a simaizomsejtekre, kedvezőtlen funkcionális és strukturális változásokat okozhat. Megemelheti a vérnyomást azáltal, hogy károsítja a vaszkuláris endothel integritását, növeli az artériák merevségét és csökkenti az értágító kapacitást.

A magas homociszteinszint (hyperhomocisteinaemia) okai

- Nem elegendő folsav, B₆-vitamin, B₁₂-vitamin, betain, B₂-vitamin és magnézium bevitel
- Gyógyszerek: kolesztiramin, kolesztipol, fenofibrát, levodopa, metformin, metotrexát, nagy dózisú niacin, dinitrogén-oxid, pemetrexed, fenitoin, szulfaszalazin.
- Magas metionintartalmú étrend (beleértve a vörös húst és a tejtermékeket)
- Dohányzás
- Túlzott kávéfogyasztás
- Alkoholfogyasztás
- Obesitas
- Előrehaladott életkor
- Genetikai tényező

A homociszteinszint optimális tartománya <8 µmol/l, ami sokkal alacsonyabb, mint a jelenleg elfogadott <15 µmol/l. Vita tárgyát képezi, hogy a homociszteinszint folsav, valamint B₆- és B₁₂-vitamin adásával történő csökkentése összefügg-e az érrendszeri kockázat jelentős csökkenésével.^{1, 2, 4, 5, 6, 23}

Hypertonia

Becslések szerint világszerte 1,28 milliárd 30–79 éves felnőtt szenved magas vérnyomásban, többségük (két-harmada) alacsony és közepes jövedelmű országokban él, a hazai lakosság 34–37%-át érinti.^{17, 24} A hipertonia a kardiovaszkuláris események legnagyobb független rizikófaktoraként jelentősen növeli a szív-, agy-, vese- és egyéb betegségek kockázatát-előfordulását, a korai halálozást, ezért gyakran oki tényező, több mint rizikófaktor. Randomizált tanulmányok, metaanalízisek szerint a megfelelő antihipertenzív kezelés kardioprotektív hatású lehet, javítja a kardiovaszkuláris prognózist és csökkentheti a szövődményeket is.

A hipertonia igen jelentős incidenciája miatt itt a leggyakoribbak a szív szövődmények: a hipertenzív szívbetegség és a manifesztációjaként előforduló macro- és microvascularis coronariabetegség. A betegek mintegy 46%-a nincs tudatában a hipertonia betegségnek, és az érintettek kevesebb, mint felét (42%) diagnosztizálják és csak mintegy 21%-ának megfelelően kontrollált-kezelt a vérnyomása. A kevésbé hatékony kezelés fő oka a sematikus (rutin) kezelés, amely nem veszi figyelembe az egyéni sajátosságokat, a hipertonia endotípusát, napi ritmusát, ami alapján a leghatékonyabb, személyre szabott, kronofarmakológiai szempontú kezeléssel érhető el minden napszakban a célérték.

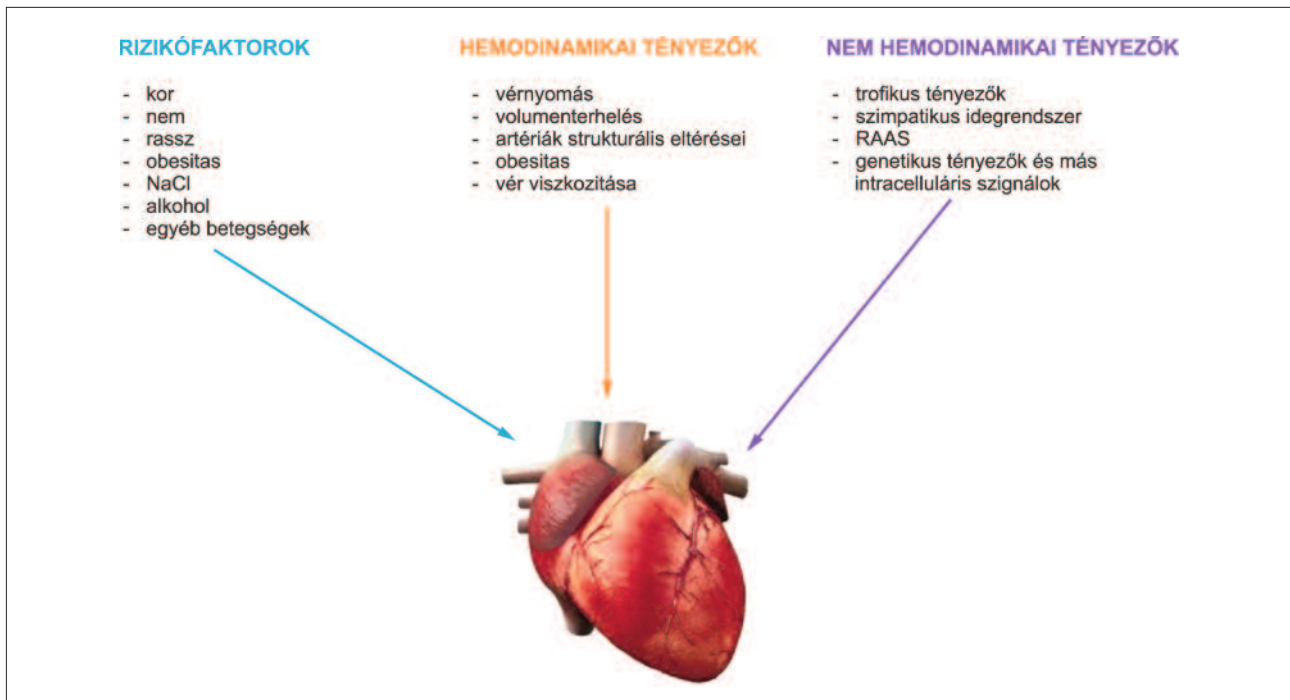
Ezek tekintetében ajánljuk a vonatkozó ACC/AHA,²⁵ ESC/ESH^{26, 27}, a MHT²⁸ irányelveket, valamint a vonatkozó tanulmányok és metaanalíziseket a gyakorlati tapasztalati tényeinek megerősítésével-figyelembevételével, hiszen köztudott, hogy a vizsgálatok relevanciáját mindig a hosszú távú gyakorlat határozza meg.^{1-6, 24-28}

A hipertoniás szívbetegség fogalma, jelentősége

A hipertonia szövődményeként kialakuló hipertoniás szívbetegség a leggyakoribb szívbetegség. A hipertonia igen magas incidenciájából származóan a szívbetegségek leggyakoribb oki tényezője. Ugyanakkor a hipertonia és a hipertoniás szívbetegség diagnosztikája még mindig nem teljes értékű, alulreprezentált. Ennek oka részben az, hogy kardiológiai szempontból nem számít igazán kardiológiai betegségnek, részben pedig a kardiológiai eltérések észlelésekor gyakran nem vetődik fel a hipertonia lehetősége, kóroki szerepe.

Közismert, hogy a hipertonia még tünetmentes stádiumban történő felismerésével – például a tünetmentes hipertonia által közvetített szervkárosodás (HMOD) kockázati markerei felismerésével-kezelésével, szekunder prevencióval, bizonyítottan hatásos kardioprotektív gyógyszerekkel a jelentős kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás csökkenthető, mely nemcsak egyéni, hanem társadalmi (gazdasági) érdek is.

A „hipertoniás szívbetegség” ma már önálló klinikai kép. Az addigi, a rész-tüneteket önmagukban tekintő és tárgyaló szemlélet helyett ezek egységbe foglalá-



3. ábra. A hipertenzív szívbetegség – a balkamra-hypertrophia kialakulásának tényezői

sát, a kardiológiai aspektuson túlmenően a betegség multidiszciplináris megközelítését, kezelését (a kórképet súlyosbító, additív tényezőket: atherosclerosis, diabetes mellitus, hyperlipidaemia, endokrin, nefrológiai és egyéb belgyógyászati betegségek) szükséges hangsúlyozni, kiemelve az alulreprezentált microvascularis diszfunkciót-coronariabetegséget. Ezen tényezőknek tulajdoníthatóak a hipertóniás szívbetegség megnyilvánulásai: a myocardium perfúziós zavar, ischaemia, valamint a legsúlyosabb, rossz prognózisú klinikai képek: hipertóniás ischaemiás coronaria-szívbetegség, epicardialis-microvascularis coronariabetegség, myocardialis infarktus, szívelégtelenség, arrythmiák.^{29–34}

A hipertenzív szívbetegség – a balkamra-hypertrophia kialakulásának tényezőit a 3. ábra mutatja.

A hypertonia rizikófaktorai és kezelése

A hypertonia rizikófaktorait és kezelését illetően az amerikai ACC/AHA²⁵ és az európai ESC/ESH^{26, 27} és a magyar MHT²⁸ hypertonia társaságok irányelveit tekintettük kiindulópontnak – az itt nem ismertetett részleteket illetően ezek megtekintése ajánlott.

A tünetmentes hypertonia által közvetített szervkárosodás (HMOD) kockázatjelzői (markerei)

Az úgynevezett kockázatjelzők (markerek) tünetmentes betegeknél célszervi károsodásra utalhatnak, pl. tartósan emelkedett vérnyomás, magas koleszterinszint stb. esetén. Sok tartósan emelkedett vérnyomású betegnél előfordulhat a hypertonia okozta szervkárosodás, aminek megnevezése: hypertonia által közvetített

szervkárosodás (Hypertension Mediated Organ Damage – HMOD, korábban: célszerv-károsodás). Mivel ezek eleinte tünetek nélkül járnak, minden hypertóniás betegnél ajánlottak – az alábbi vizsgálatokkal – a kockázatjelzők megállapítása.

Ezen kockázati markerek között több általában a preklinikai kardiovaszkuláris betegség (CVD) kockázati jelzői. A kockázati marker nem okozati összefüggésben áll egy betegség vagy más meghatározott kimenetel kockázatával, azonban használható ilyen kockázat indikátoraként.

A HMOD kockázati markerekkel történő azonosítása segíthet megbecsülni a magas CV kockázatot a hypertóniás népességben, hatékonyabb terápiás stratégiához vezethet, és csökkentheti a jövőbeni CV-események számát.^{1–4, 6, 8, 25–28}

A tünetmentes, magas vérnyomás okozta szervkárosodás (HMOD) kockázatjelzőit az 5. táblázat foglalja össze.

Az artériás hypertonia és rizikófaktorainak kezelésére javasolt lépések

1. lépés

A magas vérnyomás kockázati tényezőinek felmérése, individualizálása és kezelése.

A magas vérnyomás kockázati tényezői a következők:

- nem (férfiak > nők),
- életkor,

5. táblázat. A tünetmentes, magas vérnyomás okozta szervkárosodás (HMOD) kockázatjelzői

- CAD: angina, szívinfarktus, szívelégtelenség (HFpEF is), pitvarfibrilláció, szívizom-revaszkularizáció
- atheromatosus plakk jelenléte a képalkotási módszerrel
- cerebrovasculáris betegségek: ischaemiás stroke, agyvérzés, TIA
- EKG bal kamrai izomtömeg-növekedés-hypertrophia (LVH)
- Echokardiográfiával:
 - bal kamrai tömegindex (LVH) növekedése
 - relaxációs zavarok (PW, TDI)
 - aortabillentyűk sclerosisa vagy mitralis regurgitáció
- mérsékelt CKD
- mikroalbuminuria
- előrehaladott retinopathia: haemorrhagia vagy exsudatum, papillaeodema
- boka-kar index <0,9
- perifériás artériás betegség
- artériás stiffness növekedése
- pulzusnyomás (időseknél) ≥ 60 Hgmm
- carotis femoralis pulzushullám sebessége: PWV >10 m/s

Rövidítések: BSA: testfelület; CAD: koszorúér-betegség; CKD: krónikus vesebetegség; CV: kardiovaszkuláris; CVD: szív- és érrendszeri betegség; EKG: elektrokardiogram; eGFR: becsült glomeruláris filtrációs ráta; LV: bal kamra; LVH: bal kamrai hypertrophia; PW: pulzatilis hullámú Doppler, PWV: pulzushullám sebessége; TDI: szöveti Doppler; TIA: tranzienis ischaemiás roham

- dohányzás (jelenleg vagy korábban),
- összkoleszterin és LDL, Lp(a),
- hyperurikaemia,
- diabetes mellitus,
- nátriumbevitel mértéke,
- familiaris anamnézisben előfordult korai kardiovaszkuláris események: férfiaknál <55 év, nőknél <65 év,
- pulzusszám (nyugalmi értékek >80 ütés/perc),
- familiaris anamnézisben előfordult korai hypertonia,
- familiaris anamnézisben előfordult malignus hypertonia,
- a terhességgel összefüggő kóros események: ismétlődő spontán abortus, koraszülés, magas vérnyomás, terhességi cukorbetegség,
- korai menopausa,
- mozgásszegény életmód,
- pszichoszociális és gazdasági tényezők,
- környezeti ártalmak,
- egyéb addicionálós klinikai állapotok, társbetegségek:
 - rezisztens hypertonia,
 - alvászavarok, OSAS,
 - COPD, pajzsmirigybetegségek,
 - krónikus gyulladásoos betegségek,
 - nem alkoholos steatosis hepatis,
 - krónikus fertőzések (beleértve a postcovid szindrómát is),
 - migrén,
 - depressziós állapotok,
 - erekciós diszfunkció.

A teljes CV kockázat becslése minden hypertoniás betegnél javasolt, mivel jelentősége van a magas vérnyomás kezelésében. Utalunk az előző részben írtakra, a CV esemény kialakulás valószínűségének becslésére vonatkozó ajánlások részletes ismertetésére, a SCORE 2 és a SCORE 2 OP ESC ajánlásban.^{26, 27}

A szív- és érrendszeri betegségek leggyakrabban több kockázati tényező összetett, együttes kölcsönhatásának a következményei. Így általában többirányú, gyakran egyidejű beavatkozásra van szükség a kardiovaszkuláris kockázat csökkentése érdekében.^{1-4, 6, 7, 14, 18, 25-36}

2. lépés

A hypertonia fenotípusának meghatározása. Ezek: fehéreköpeny-hypertonia, maszkírozott hypertonia, reggeli emelkedésű hypertonia, nappali vagy „munkahelyi” hypertonia, éjszakai vagy éjszakai nondipper típusú hypertonia. A hypertonia fenotípusának megállapításához a rendelői és az otthoni mérések kevés információt szolgáltatnak (a magas vérnyomás ingadozó mivolta miatt nem mindig „találnak bele” az emelkedett értékekbe, ezért a vérnyomás tévesen jól beállítottnak tűnik), ezért fontos a 24 órás ambuláns vérnyomásmérés (ABPM). *Kiemelendő az egyidejű 24 órás vérnyomás- és EKG-monitor szerepe*, használata minden szívritmuszavar-angina gyanús esetben javasolt, mert csak így lehet megállapítani a vérnyomás szívritmuszavart vagy anginát (akár fájdalommentes, ún. néma [silent] ischaemiát – ami anginaekvivalens) kiváltó szerepét, ami a különböző időpontokban felhelyezett ABPM- és EKG-monitorokkal nem lehetséges.^{2-6, 8, 10, 25-28, 36}

3. lépés

Egyéb rizikófaktorok és individuális kezelések.

Egyéb diagnosztizált és kezelt betegségek figyelembevétele a hipertonia kezelésének szempontjából:

- agyi vaszkuláris esemény (ischaemiás stroke, vérzés, TIA),
- ischaemiás szívbetegség (akut és krónikus formák),
- vesebetegségek,
- diabéteses nephropathia,
- perifériás atheroscleroticus érbetegség,
- súlyos retinopathia,
- metabolikus szindróma: vérnyomásérték: 130/85 Hgmm felett, hasi elhízás, dyslipidaemia, vércukorszint >6,1 mmol/l,
- COPD,
- endokrin betegségek,
- menopausa,
- autoimmun betegségek.

4. lépés

A vérnyomás kezelése. A legfontosabb a megfelelő célértékek elérése, személyre szabott, kombinált, kronofarmakológiai szempontú kezeléssel, utánkötéssel.^{25–28, 30, 35–40}

A kor szerepe

Az életkor a szív- és érrendszeri betegségek (CVD) független kockázati tényezője felnőtteknél, amihez további tényezők is hozzájárulnak, a gyakran több társbetegség, gyengeség. Ezek szinergikus, együttes hatása előrehaladott életkorban fokozza a kardiovaszkuláris kockázatot.

Az öregedés önmagában, egyéb kóros állapot nélkül is a koszorúér-áramlás progresszív csökkenésével jár. A nyugalmi és hyperaemiás szívizom PET-tel felmért véráramlása 60 éves korig hasonló, de 60 éves kor felett a nyugalmi áramlás megnő, ami valószínűleg a szív munkájának növekedésével függ össze, melyet a megemelkedett szisztolés vérnyomás-terhelés okoz, ugyanakkor a coronaria véráramlási tartaléka (CFR) időskorban jelentősen csökken.^{1, 2, 5, 6, 7, 9, 10, 25–28, 41}

Dohányzás

Számos epidemiológiai tanulmány egyértelműen bizonyítja, hogy a dohányzás 25–30%-kal növeli a koszorúér-betegség (CAD) előfordulását, és a halálozások 35–40%-a kardiovaszkuláris betegségek miatt következik be. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) becslései szerint évente közel 5,4 millió korai halálest a dohányzásnak tulajdonítható világszerte. Ha a jelenlegi trendek folytatódnak, 10 millió dohányos halhat meg 2025-ben.^{42, 43}

Mind az aktív, mind a passzív dohányzás jelentősen növeli a kardiovaszkuláris betegségek (epicardialis és az elsődleges microvascularis coronariabetegség) elő-

fordulását-mortalitását. A füstmentes dohánytermékek, a csökkentett nikotintartalmú cigaretták, a szivarozás és pipázás a cigarettázásnál kisebb mértékben, de fokozzák a kardiovaszkuláris betegségek előfordulását.⁴⁴ A dohányzás káros kardiovaszkuláris hatásai összefoglalóan láthatók a 4. ábrán.

Nőbetegek coronariabetegsége

A nőbetegek ischaemiás szívbetegségének (ISZB) patofiziológiája az utóbbi két évtizedben vált ismertebbé, beleértve a nonobstruktív (szűkület és elzáródás nélküli) coronariabetegség (INOCA), az elsődleges és másodlagos microvascularis coronariabetegség (CMVD) és a szívizominfarktus nonobstruktív coronariabetegségben (MINOCA) mechanizmusait.

Ellentétben a korábbi állásponttal, az INOCA, különösen nők esetében, jelentősebb mortalitással jár, mint az obstruktív forma. A férfiakéhoz viszonyított rosszabb prognózist, nagyobb mortalitást az előrehaladottabb életkor, a rizikófaktorok halmozódása, a szubklinikus atherosclerosis, a vazoreaktivitás és az érrendszeri átalakulás nemi különbségei, a postmenopausalis állapot, az emelkedett gyulladási markerek, a reproduktív hormonszintekben történő változás, a generalizált vaszkuláris károsodások, a Raynaud-kór, az autoimmun artériás betegségek, a társbetegségek nagyobb száma okozzák.

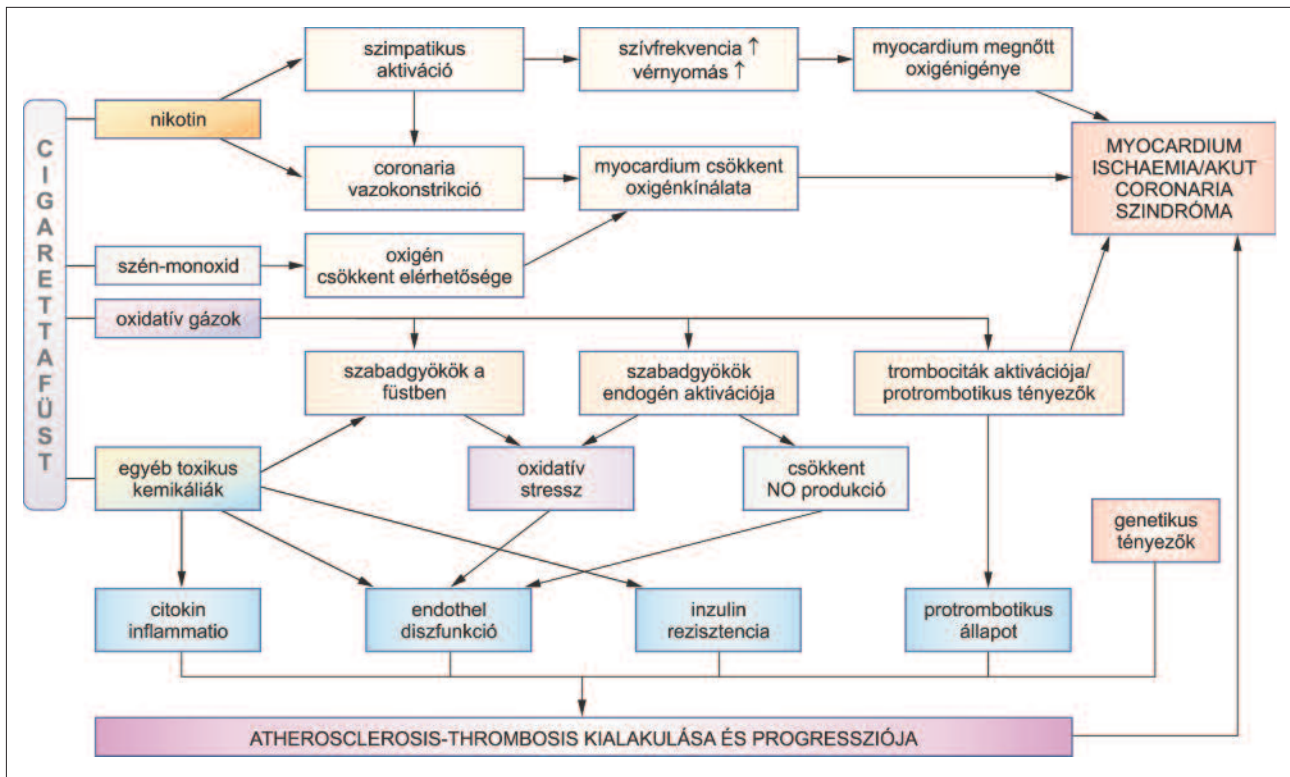
A nőbetegek esetében a rosszabb prognózis oka még a diagnosztikai alulértékelés, a noninvasív eljárások alkalmazásának hiánya, amivel igazolható a microvascularis coronariabetegség, valamint a kezelés hiányosságai, mint az EAPCI ajánlás mondja: „a microvascularis coronariabetegség terápiás nihilizmusa”.⁴

A betegség diagnózisa és kezelése tehát igen nagy kihívást jelent a gyakorlatban a kezelőorvos számára. A megfelelő tünetek között eligazodni, a szívizom-ischaemia okát kideríteni, és az oki kezelést megvalósítani a szövődmények elkerülésére igen összetett feladat, amely a háziorvos és a szakorvosok multidiszciplináris, szoros együttműködésén alapulhat.^{2, 4–7, 9–15, 45–47}

Rizikókalkulátorok alkalmazása, tradicionális rizikófaktorok

Amíg a Framingham Risk Score (FRS) a teljes populációra adott rizikófelmérése a női populációban alulértékelt, a Reynolds Risk Score (RRS) több tényezőt használ fel, ezért jobban alkalmazható a nők ischaemiás szívbetegsége rizikóstátuszának megállapítására. A FRS-sel összevetve a RRS használata az FRS-ben részt vevő nők több mint 40%-ában reklassifikációt igényelt.

Megjegyzendő, hogy az általánosan használt hagyományos kardiovaszkuláris kockázati pontszámok nem jelzik megfelelően előre a kardiovaszkuláris események arányát az INOCA-ban szenvedő nőknél, ezért az újabb rizikófaktorok felmérése szükséges. Meg-



4. ábra. A dohányfüst kóreléttani hatásai

felelő rizikóstratifikáció által, az egyénre vonatkozó rizikófaktorok felismerése után ezek kezelése szükséges az ISzB megelőzésére.^{10, 13, 16, 47}

A nem tradicionális, új rizikófaktorok és szerepük a nők ischaemiás szívbetegségében

Az újabb vizsgálatok adatai alapján a tradicionális rizikófaktorok és a FRS alulbecsülik a nők ischaemiás szívbetegségét, ezért olyan újabb rizikófaktorok bevonása vált szükségessé, melyek a korábbi értékelésekben még nem szerepeltek: emelkedett gyulladásos markerek, gyulladás mediálta autoimmun betegségek, a high sensitive C-Reaktív Protein (hsCRP), homocisztein, a reprodukív hormonszintekben történő változás, generalizált érkárosodások, Raynaud-kór.

A nőknél átlagosan magasabb a hsCRP értéke, ha a férfiakéhoz viszonyítják, és ez a nemi különbség már a pubertáskorban megjelenik. Ez a hsCRP-beli különbség azt is jelenti, hogy a férfiakhoz viszonyítva nőbetegeknél 2,5-szer gyakrabban alakulnak ki a gyulladás mediálta autoimmun betegségek, mint például a rheumatoid arthritis, szisztémás lupus erythematosus. Ezért a nők ischaemiás szívbetegségében is több irányú biomarker-vizsgálatot célszerű elvégezni. Nőknél fontos információ az ösztrogénhiányos állapot, valamint a hypothalamus diszfunkciója. A policisztás ovárium szindróma mintegy 10–13%-kal növeli meg a ri-

zikót. Rutinszerűen elérhető diagnosztikus tesztek alkalmazása lenne szükséges a nők rizikóstratifikációjára.^{10, 45–49}

Az etnikai különbségek figyelembevétele az irányelvekben

Bizonyos etnikumok nagyobb kockázatnak vannak kitéve a dyslipidaemia és az ASCVD tekintetében, mint a kaukázusi rasszba tartozóak. Ezekben az esetekben fontos figyelembe venni azt is, hogy az ülő életmód és a táplálkozási hagyományok hogyan befolyásolják a kockázatot.

Afroamerikaiak: nagyobb a diabetes és a hipertónia, hyperlipidaemia előfordulása, a nők jobban ki vannak téve az ASCVD-nek, mint a hasonló, kaukázusi rasszbeli társaik.

Ázsiai amerikaiak: az ázsiai indiai, filippínó, japán és vietnami emberek LDL-szintje általában magasabb és alacsonyabb a HDL-szint, mint a kaukázusi rasszbelieknél.

Spanyol vagy latin-amerikaiak: a dyslipidaemia és a diabetes prevalenciája magas a spanyolok/latinok körében. A kubaiak különösen veszélyeztetetteknek tűnnek. A spanyol és latin-amerikai nőkben nagyobb valószínűséggel fordul elő az alacsony HDL-érték, mint a spanyol és latin férfiaknál.^{5, 6, 8, 9, 50}

Atherosclerosis

Alapját az endothel diszfunkciót, az endothel kóros működését kiváltó endotheltől függő vagy független funkcionális vagy szerkezeti tényezők okozzák. Az úgynevezett „károsodási” választ kiváltva („response to injury”) indítják el az erek kedvezőtlen strukturális átalakulását, az ún. vascularis remodeling folyamatát, melynek végső eredménye az atherosclerosis kialakulása. Az endothel diszfunkció megelőzi a morfológiai elváltozások kialakulását. Korai stádiumában sérülnek a G-protein dependens kémiai reakciók, a NO-termelés, majd a prosztaciklin bioszintézise. Később az endothel működési egyensúlyának megbomlása következtében fokozódik a monocyták adhéziója, megnövekszik az endothel permeabilitása a monocyták, macrophagok és lipoproteinek számára, melyek lerakódnak az érfalban. Fokozódik a vérlemezkék adhéziója, a simaizomsejtek migrációja és proliferációja. A NO lokális mennyiségének csökkenését okozhatja a szekréció csökkenése, vagy a nagy mennyiségben jelen lévő szuperoxidok okozta fokozott degradáció, mint például hypercholesterinaemia esetén. Mivel a NO lokális vazodilatátor hatása mellett gátolja a thrombocyták adhézióját és aggregációját, a simaizomsejtek proliferációját, valamint az endothelsejt-leukocytá interakciót, csökkent aktivitása szintén elősegítheti az atherogenezis folyamatának elindulását.

A microvascularis diszfunkció és az atheroscleroticus epicardialis coronariabetegség közötti kapcsolat-kölcsönhatás

A microvascularis diszfunkció és az atheroscleroticus epicardialis coronariabetegség között szoros kölcsönhatás van. Az epicardialis koszorúerek diffúz, nem obstruktív atherosclerosisában gyakori lelet a microvascularis diszfunkció. A microvascularis endotheldiszfunkció megelőzi az epicardialis endotheldiszfunkciót. A microvascularis diszfunkció hozzájárulhat az epicardialis atherosclerosis kialakulásához a csökkent véráramlás révén is. Az epicardialis atherosclerosisnak a microvascularis endothelfunkcióra gyakorolt hatásai mellett az epicardialis koszorúerekben is trombusképződést okozhat. Javasolt a rizikófaktorok és a társbetegségek agresszív kezelése is az optimalizált gyógyszeres kezelés mellett.^{3, 4, 7-14}

A coronariakalcium és az artériás életkor-kalkulátorok és alkalmazásuk, ha a rizikóstátusz bizonytalan

*Coronaria artéria kalcium kalkulátor
(Coronary Artery Calcium – CAC-score)*

Ha a kockázati státusz bizonytalan, és a terápiás döntés még mindig nem egyértelmű, a koszorúér kalcium kalkulátor (CAC) pontszámai és az artériás életkor alkalmazása segíthetnek.

Ezek előre jelezhetik és megadhatják a szubklinikus atherosclerosis jelenlétét és relatív mértékét, inkább döntési segédeszköznek tekinthető, mint szűrőeszköznek.

A magas kalciumpontszám az azonos korú, nemű és rassz/etnikai hovatartozású egyéneknél a másokéhoz képest jelzés értékűnek tekinthető. A kalciumpontszám kalkulátor (CAC-score) internetes elérhetősége: <https://www.mesa-nhlbi.org/Calcium/input.aspx>.^{5, 6, 8, 9, 51, 52}

Artériás életkor-kalkulátor

Az artériás életkor kalkulátor kiszámítja a becsült artériás életkort (és annak 95%-os megbízhatósági határait) a felhasználó által megadott CAC-pontszám alapján. Opcionálisan megadható az életkor, a nem, az összkoleszterin, a HDL-koleszterin, a dohányzás, a szisztolés vérnyomás és a vérnyomáscsökkentő gyógyszerek használata is, valamint a Framingham score alapján becsült 10 éves CHD-kockázat két változatán alapuló egyenlete: az egyik az eredeti kort, a másik a becsült artériás kort adja meg (cukorbetegre nem vonatkozik). Az artériás életkorkalkulátor internetes elérhetősége: <https://www.mesa-nhlbi.org/Calcium/ArterialAge.aspx>.^{5, 6, 9, 51, 52}

Hyperlipidaemia

Az emelkedett LDL-koleszterin a non HDL- és a trigliceridszint egyértelműen káros, atherogén hatású, megnövekedett koncentrációjuk összefügg a kedvezőtlen kardiovaszkuláris kimenetelekkel. A folyamatban lévő tanulmányok arra is utalnak, hogy az IDL, VLDL és kilomikronok is aktív szerepet játszhatnak a perifériás érbetegség és a coronariabetegségek kialakulásában. A plazma össz- és LDL-koleszterinszintje és az atheroscleroticus események között kapcsolat van, ez az alacsonyabb koleszterinszintnél kisebb, magasabbnál nagyobb mértékű.

A teljes koleszterinszint diagnosztikájának lipoprotein profilja: nagy sűrűségű lipoprotein (HDL), nem nagy sűrűségű lipoprotein (non-HDL), alacsony sűrűségű lipoprotein (LDL), közepes sűrűségű lipoproteinek (IDL), nagyon alacsony sűrűségű lipoproteinek (VLDL), a lipoprotein a Lp(a), kilomikronok és a trigliceridek.

A HDL jótékony hatású, mivel magasabb szintje kedvező a kardiovaszkuláris események kockázatának csökkenésével jár. Antiatherogén folyamatként hatása nagyrészt a fordított koleszterintranszport elősegítése, aminek eredményeként a perifériás szövetekből a koleszterin visszakerül a májba a későbbi feldolgozás céljából. A legújabb vizsgálatok szerint a közepes HDL (1–2 mmol/l – 40–80 mg/dl) szinttel összehasonlítva az alacsony HDL (<1 mmol/l – 40 mg/dL) és a magas HDL (>2 mmol/l – 80 mg/dl) szintű csoportokban szignifikánsan megnövekedett a kardiovaszkuláris események kockázata.

A mikrocirkuláció tekintetében egyértelműen bebi-

zonyosodott, hogy a hypercholesterinaemia az endothelsejtek diszfunkciójával, a vaszkuláris nitrogén-monoxid biohasznosulásának csaknem teljes megszűnésével, a megnövekedett oxidatív stresszel és egy erősen proinflammatorikus-gyulladásokeltető állapot kialakulásával jár. Ennek következtében a vascularis reaktivitás kóros elváltozásai alakulnak ki. Hypercholesterinaemiában normál koszorúerek esetében koszorúér-angiográfiával mutatták ki az endothelium-függő coronaria vazodilatáció károsodását.^{1, 3 6–10, 51–53}

Ajánlások atheroscleroticus kardiovaszkuláris betegségekben

Általános ajánlások, megfontolások

A lipidparaméterek nem éhgyomri mintavétele javasolt az általános kockázati szűréshez, mivel ennek prognosztikai értéke megegyezik az éhgyomri mintákkal. Metabolikus szindrómában, diabetesben vagy hypertriglyceridaemiában szenvedő betegeknél éhgyomri mintavétel javasolt.^{2, 52, 53}

Az ESC SCORE 2 és a SCORE2-OP javaslatában nem csak az LDL-koleszterin, hanem a non-HDL-koleszterin is szerepel. Ez az összes ApoB-tartalmú (atherogen) lipidet jelenti: az LDL-koleszterinen kívül az IDL-t, VLDL-t és a Lp(a)-t is. Alkalmazása azzal indokolható, hogy a Friedewald-képlettel számított LDL és a direkt módon mért LDL között a TG-szinttől függően jelentős eltérés lehet. A non-HDL-koleszterin számítása: összkoleszterin-szint – HDL koleszterin-szint. Normál értéke 0–3,37 mmol/l (0–130 mg/dl).

A non-HDL és a CV-kockázat közötti kapcsolat legalább olyan erős, mint az LDL esetében. A fiatal felnőttkorban magas non-HDL-szinttel rendelkezőknél 22,6%-os volt a szív- és érrendszeri betegségek kockázata a következő 25 évben, szemben az alacsony non-HDL-szintűeknél tapasztalt 6,4%-os kockázattal. A 40 éves kor előtti korai lipidmonitorozás azonosítja azoknak a többségét, akiknél nagy a valószínűsége annak, hogy életük során emelkedett lipidszintjük lesz, és akiknél a szív- és érrendszeri betegségek hosszú távú kockázata is fennáll. A megelőző lipidcsökkentő kezelés személyre szabott megfontolása ajánlott.^{2, 6, 9, 52, 53}

A sztatinkezelés általános javaslatjai

A sztatinkezelést előnyben részesítő kockázatonövelő tényezők közé tartoznak:

- korai ASCVD előfordulása a családban,
- tartósan emelkedett LDL-szint $\geq 4,1$ mmol/l, (≥ 160 mg/dl) vagy non-HDL-szint $\geq 0-3,37$ mmol/l (0–130 mg/dl),
- metabolikus szindróma,
- krónikus vesebetegség,
- preeclampsia vagy korai menopausa az anamnézisben.

Ha a kockázati státusz bizonytalan, megfontolandó a coronaria artériás kalcium (CAC) alkalmazása a specificitás javítása érdekében.

Ismert ASCVD-ben szenvedő betegeknél az LDL-szint csökkentése nagy intenzitású sztatinterápiával vagy a maximálisan tolerált sztatinkezeléssel javasolt. Nagyon magas kockázatú ASCVD esetén javasolt a 1,8 mmol/l (70 mg/dl) LDL-érték vagy a non-HDL $< 2,6$ mmol/l (100 mg/dl) elérése, ha ennél magasabb, akkor megfontolandó a maximálisan tolerálható sztatinkezeléshez nem sztatin, mint például ezetimib hozzáadása. Azoknál a nagyon magas kockázatú betegeknél, akiknek az LDL-szintje $\geq 1,8$ mmol/l (≥ 70 mg/dl) marad a maximálisan tolerálható sztatin- és ezetimibterápia mellett, indokolt PCSK9-gátló hozzáadása, bár a hosszú távú biztonságosság (> 3 év) bizonytalan és kevésbé költséghatékony.^{1, 2, 6–9, 52, 53}

Diabetes mellitus (DM)

A nagy erek kevésbé vannak kitéve a hyperglykaemiának, ellentétben a microvasculatúrával, amelynek érintettsége az egyéb érkárosodást megelőzve a retina mikrokeringési zavarában jelentkezhet elsőként. A hyperglykaemia két fő hatása az oxidatív stressz, valamint a glikált fehérjék és lipidek, amelyek a kiserek – a microvascularis coronariákat is beleértve – kedvezőtlen funkcionális és szerkezeti átalakulása révén károsítják ezek működését.^{1–4, 6–8}

A prediabetes, a csökkent glükóztolerancia először a mikroérrendszer funkcionális zavarait, majd a diabetes kialakulásával, károsítva az erek endothelfunkcióját, strukturális károsodást is okozhat, ezáltal csökkenti az értágulatot, növeli az érszűkület és a thrombosis lehetőségét. A diabetes-hyperglykaemia specifikus microvascularis szövődményekkel jár, micro- és macroangiopathiát okoz, melyek közül a leggyakoribb diabeteses microangiopathia a microvascularis érkárosodás, ami különböző szerveket, elsősorban a microvascularis coronariákat érintheti. A funkcionális változások megelőzik a morfológiai változásokat, ezért ezek időben történő felismerése és a microvascularis diszfunkció megfelelő kezelése kulcsfontosságú a betegek jövőbeni sikeres ellátásában. A diabetes felismerése és egyidejű kezelése is szükséges a microvascularis diszfunkció javításához.

A diabetes más koszorúér-kockázati tényezőkkel is összefüggésbe hozható, elsősorban a magas vérnyomással. Egyéb kockázati tényezők közé tartozik a dyslipidaemia, az elhízás, a hormonális változások (pl. policisztás petefészek-szindróma, kortizol-, adrenalin-, noradrenalin-túltermeléssel járó betegségek), hypoxia (pl. alvási apnoe) és olyan genetikai tényezők, amelyekről még nem teljesen ismert, hogy miként és milyen mértékben növelnék a szív- és érrendszeri betegségek kockázatát.^{10, 12, 14, 15, 54–57}

Obesitas

Az elhízott betegeknél nagyobb gyakorisággal fordulnak elő kardiovaszkuláris szövődmények szívizom-ischemia, angina pectoris, coronariabetegségek (különösen a 2-es típusú cukorbetegség kialakulását követően). A „komplikációmentes” elhízásban, az olyan társbetegségek hiányában, mint a magas vérnyomás és a cukorbetegség, a megnövekedett bal kamrai tömeg megfelelő lehet a testmérethez. Ez a szív működésnek az elhízás nagyobb hemodinamikai és metabolikus igényéhez való korai adaptációjának tekinthető. Kérdéses azonban, hogy az elhízás okozta megnövekedett anyagcsere-szükségletet a koszorúér-keringés megfelelő alkalmazkodása képes-e kielégíteni. Több noninvaszív (PET, PET-CT) tanulmány utalt arra, hogy obesitasban a szívizom véráramlása szignifikánsan csökkent, aminek oka lehet a koszorúér-rezisztenciaerek csökkent értágító kapacitása, valamint a nyugalmi véráramlás növekedésével szignifikánsan csökkent koszorúér-áramlási tartaléka (CFR).

Elhízás esetén a zsírszövet endokrin funkciója megváltozik, a zsírszövet elégtelen perfúziója lokális hypoxiát eredményezhet, ami a hypoxia által indukálható faktor, a HIF-1 α szintjét növeli a zsírszövetekben. A HIF-1 α különböző gyulladásozó adipokinek (adipocitokin) köztük a tumor nekrozis faktor (TNF), interleukin 6 (IL-6), leptin és rezisztin szintéziséhez vezethet. A csökkent adiponektin és emelkedett leptin, rezisztin, IL-6- és TNF a fő tényezők a microvascularis koszorúér-gyulladásban, károsítva a koszorúér-rezisztenciaarteriák vazomotoros funkcióját, ezáltal microvascularis diszfunkcióhoz-betegséghez vezethetnek.^{6-8, 10, 58, 59}

A biomarkerek szerepe az atheroscleroticus szív- és érrendszeri betegségekben és a microvascularis coronariabetegségekben

Ideális esetben a biomarkereknek előre kell jelezniük a szív- és érrendszeri események rövid, közepes és hosszú távú kockázatát, segíteniük kell a terápia monitorozását, a beteg prognózisának felmérését a beavatkozások után, és javítaniuk kell a rizikóbesorolást a klinikai döntéshozatal céljából. Néhány ilyen biomarker megjelölheti-kijelölheti a terápia célját. Az atherosclerosis molekuláris alapjainak megértése után a coronaria-szívbetegség (CHD) kockázatának felmérésére a klinikai gyakorlatban potenciálisan felhasználható számos biomarkert azonosítottak. Az alábbiakban bemutatjuk a CHD kockázatát előre jelző biomarkereket és alkalmazásukat a klinikai gyakorlatban.

C-reaktív protein

A C-reaktív protein (CRP) egy úgynevezett akut fázis protein (az akut fázis reakció molekuláris tényezője a szervezetet ért szövetkárosodás, gyulladás következtében kialakult védekező mechanizmusban), valamint

szerepet játszik a CHD események előrejelzésében. A CRP-szint emelkedése azonban nem specifikus, és számos sérülés, gyulladás vagy fertőzés után állapotban is előfordulhat. A C-reaktív fehérje aktiválja a klasszikus komplement útvonalat, emellett pro-atherogen és proinflammatorikus tulajdonságokkal is rendelkezik. Ezen kívül a CRP csökkenti az endotelsejtekből az endothel nitrogén-monoxid-szintetáz termelődését és biohasznosulását.

A CRP a gyulladás nem specifikus markere. Gyulladás hiányában a CRP szintje általában 1 $\mu\text{g/ml}$ alatt van, de fertőzések, autoimmun betegségek vagy rosszindulatú daganatok jelenlétében a CRP szintje 100 $\mu\text{g/ml}$ fölé emelkedhet.

CRP prediktív ereje a CHD kockázatának értékelésekor elsősorban 1 és 5 $\mu\text{g/ml}$ közötti tartományban van. CHD alacsony kockázatát az 1 $\mu\text{g/ml}$ -nél kisebb, míg a 3 $\mu\text{g/ml}$ feletti szintek a CHD fokozott kockázatával járnak. A 10 $\mu\text{g/ml}$ -nél magasabb szérumszint fertőzés vagy más szisztémás gyulladásozó folyamat jelenlétére utal. Ha a CRP szintje ilyen magas, a mérést hetekkel vagy hónapokkal később meg kell ismétetni.^{1, 2, 6-8, 60}

Gyulladásozó és egyéb tényezők

Az utóbbi évtizedben vált ismeretessé a krónikus gyulladás, mint az atherosclerosis rizikófaktora és szerepe az atherosclerosis folyamatában, valamint a következők mentén kialakulható epicardialis és/vagy a microvascularis diszfunkció coronariabetegségben.

Az autoimmun reumás betegségeket (ARD-k: szisztémás lupus erythematosus [SLE], a szisztémás sclerosis [SSc], a rheumatoid arthritis [RA], a gyulladásozó idiopathiás myopathiák [IIM] és a szisztémás vasculitis) a szisztémás gyulladástól eredő több szervi érintettség, az immunrendszer szabályozási zavara és az ezt követő szövetkárosodás jellemzi. Az akcelerált atherosclerosis és a coronaria microvascularis diszfunkció (CMD) a szív- és érrendszeri (CV) érintettség fő okai ezekben a betegeknél, ami a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás növekedéséhez vezet. A normál epicardialis koszorúerekkel rendelkező autoimmun reumás betegségekben a CMD meglehetősen gyakori, különösen nőbetegekben és a CV-események és a halálozás megnövekedett kockázatáért felelős, függetlenül a hagyományos CV kockázati tényezőktől.^{1, 2, 6-9, 60-63}

Nem számszerűsíthető kockázati tényezők, amelyek a coronariabetegség előidézésében szerepet játszhatnak. Életmód-változtatások

Diéta

Az étrendi tényezők befolyásolják az ASCVD kialakulását, akár közvetlenül, akár a hagyományos kockázati tényezőkre, például a plazmalipidekre, vérnyomásra vagy glükózsztintre gyakorolt hatásukon keresztül. Az

epidemiológiai vizsgálatok egybehangzó bizonyítékai azt mutatják, hogy a gyümölcsök, a keményítőt nem tartalmazó zöldségek, a diófélék, a hüvelyesek, a halak, a növényi olajok, a joghurt és a teljes kiőrlésű gabonák nagyobb mértékű fogyasztása, valamint a vörös és a feldolgozott húсок, a magasabb finomított szénhidrát-tartalmú ételek és a só kisebb mértékű fogyasztása a CV események ritkább előfordulásával jár. Ezen kívül a telített zsírok és transzszírok többszörösen telítetlen zsírsavakkal (PUFA) való helyettesítése csökkentheti az ASCVD kockázatát. A PUFA-k jótékony hatásai: lipidcsökkentő, gyulladáscsökkentő, antithrombotikus, atherosclerotikus hatások.^{1, 2, 6-9, 64}

Fizikai aktivitás

A fizikai inaktivitásnak a szív- és érrendszeri betegségek patogenezisében betöltött szerepe jól ismert. A nagyobb intenzitású testmozgás kedvezőbb hatással van a mortalitásra és a szívkoszorúér-betegség kockázati tényezőire, mint az alacsonyabb intenzitású testmozgás, függetlenül az edzéssel eltöltött teljes időtől vagy mennyiségétől. A sétálás azonban kevésbé előnyös, mint a gyors gyaloglás vagy a lassú futás-kocogás. Az intenzívebb tevékenység nagyobb előnyökkel jár a szív- és érrendszer egészségének fenntartásában, az obesitas és hyperlipidaemia csökkentésével és a glükózanyagcsere javításával. Általában a maximális szívfrekvencia (220-életkor) 70%-án végzett dinamikus mozgásforma: kocogás-futás vagy kerékpározás javasolt heti 3 x 20–30 perc időtartamban.^{1, 2, 6-9, 64-66}

Betegségek, klinikai állapotok, amelyek növelik a szív- és érrendszeri betegségek valószínűségét vagy rosszabb klinikai prognózishoz vezethetnek

A hagyományos kockázati tényezők pontszámaival értékelte CVD egyéni kockázat felmérése alapján módosítható a CVD lehetséges kockázata. Ezen túlmenően azonban bizonyos betegségek-klinikai állapotok is befolyásolhatják a CVD kockázatát. Ezek a CVD valószínűségét növelve – az alapbetegséghez hozzájárulva – rosszabb klinikai prognózissal járnak. Számos klinikai állapotban hasonló CVD kockázati tényezők állnak fenn, ezért az alapbetegség prognózisának javítására az alapbetegség kezelése mellett ezek felismerése és kezelése is szükséges. A következő részben olyan CVD kockázatot növelő körképeket mutatunk be, amelyek gyakran nem szerepelnek a hagyományos kockázati tényezőkben, pontszámokban, ezeket azonban a kardiovaszkuláris kockázatok-betegségek tekintetében figyelembe kell venni a klinikai gyakorlatban.

Krónikus vesebetegség (CKD)

A krónikus vesebetegség magas mortalitását elsősorban a kardiovaszkuláris társbetegségek okozzák: ASCVD – ischaemiás szívbetegség, epicardialis és microvascula-

ris koszorúér-betegség. Már a vesebetegség korai szakaszában kialakul az endothel diszfunkció és a microvascularis károsodás, amelyben jelentős szerepe van a veseelégtelenség okozta gyulladásnak, oxidatív stressznek és az uraemiás toxicitásnak. Mindezek a kórelletani tényezők kimutathatók a microvascularis koszorúér-betegségben is, és mindkét betegségben az endothel diszfunkció kezelése javíthatja a morbiditást és a mortalitást.

Még az ismert CAD-kockázati tényezők megfelelő kezelésekor (hypertonia, diabetes, hyperlipidaemia) is a mortalitási kockázat fokozatosan növekszik a CKD rosszabbodásával. A CKD és a veseelégtelenség nemcsak növeli a CAD kockázatát, hanem módosítja annak klinikai megjelenését és alapvető tüneteit is. A CKD-ben szenvedő betegeknél magas vagy nagyon magas az ASCVD kockázata, és jellegzetes dyslipidaemiájuk van (magas triglicerid, normál LDL és alacsony HDL). A sztatinterápia vagy az ezetimibbel kombinált sztatinterápia (amely nagyobb LDL-csökkentést tesz lehetővé a sztatín dózisének növelése nélkül) jótékony hatással van az ASCVD kimenetelére CKD-ben is.^{1, 2, 4, 6, 8, 9}

Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD)

A COPD-t a CVD társbetegségként tekintik, szerepe azonban ASCVD rizikófaktoraként nem eléggé megalapozott. CVD gyakori előfordulását indokolja az, hogy a két betegségnek közös kockázati tényezői vannak, mint például a dohányzás, a hypertonia, a dyslipidaemia, a hasi elhízás és a hyperglykaemia és az öregedés. Az enyhe-közepesen súlyos COPD-s betegek 8–10-szer nagyobb valószínűséggel halnak meg ASCVD-ben, mint a légzési elégtelenségben. Mind a myocardialis infarktusz, mind az ischaemiás stroke kockázata megnő a COPD akut exacerbációját követő 3 hónapban.^{1, 2, 4, 6, 8}

Daganatos megbetegedések

A tumorról együtt kialakuló szívbetegség fő hipotézise a tumor önmagában és a tumorról nem összefüggő tényezők kombinációja, mint például a gyulladás, az oxidatív stressz. Ehhez járulnak hozzá hagyományos és az újabban megismert kockázati tényezők. A tumor kezelése is növelheti a CV betegségek kockázatát a közvetlenül a tumorkezelésekből (kemoterápia, irradiáció) származó cardiotoxicitás, közvetve az atherosclerosis felgyorsulása révén.

A kardiovaszkuláris kockázat becslése fejlett képalkotó módszerekkel és a kardiális biomarkerek monitorozása segítségével felhasználható a szubklinikus szív-károsodás korai felismerésére és kezelésére.^{1, 2, 4, 6, 8, 9, 67}

A szív- és érrendszeri kockázat hematológiai betegségekben

A polycythaemia vera (PV) és az esszenciális thrombocythemia (ET) myeloproliferatív neoplasmák

(MPN), amelyeket az erythrocytosis, illetve a thrombocytosis jellemez. Egyéb klinikai jellemzőik közé tartoznak: leukocytosis, lépmegnagyobbodás, thrombosis, vérzések, a mikrokeringési zavar tünetei, pruritus, a leukaemiás vagy fibrotikus átalakulás kockázata. PV-ben, a thrombosis és a szív- és érrendszeri betegségek gyakoribbak, mint a többi MPN-ben. Becslések szerint a PV-betegek 30–50%-ának vannak kisebb-nagyobb thrombotikus szövődményei, és a vaszkuláris mortalitás az összes halálozás 35–45%-át teszi ki. ET-ben nagyon gyakoriak a thrombotikus szövődmények és a kardiovaszkuláris események.

A thrombosis kockázata

PV esetén:

- Magas: 60 év feletti életkor esetén vagy thrombosis a kórelőzményben.
- Alacsony: mindkét kockázati tényező hiánya.

ET-ben:

- Nagyon alacsony: életkor ≤ 60 év, nincs thrombosis az anamnézisben.
- Alacsony: mint a nagyon alacsony esetében, bizonyos mutációk fennállásakor. Közepes: életkor > 60 év, nincs thrombosis, JAK2 mutáció (A JAK2 –Janus kináz2–génmutációk egy JAK2 fehérje termelődését eredményezik, fontos szerepük van a haemopoeticus őssejtekből származó vörsejtek termelésének szabályozásában, ami növeli a vörsejtek túlélését és termelését, és ezáltal nagyobb valószínűséggel képződhetnek vörögök.^{1, 2, 4, 6, 8, 9, 68}

Gastroenterológiai betegségek: a gyulladós gyomor és bélbetegségek, mint a kardiovaszkuláris betegségek kockázati tényezői

Jól ismert a kardiovaszkuláris betegségek kockázati tényezői között az atherosclerosis egyik kórelőtti tényezője a krónikus szisztémás gyulladás, ami mögött az immunrendszer aktivációja áll. Ez összefügghet a gastroenterológiai gyulladós állapotokkal is, a gyomor-bélrendszeri fertőzésekkel, gyulladásokkal, mint például a *Helicobacter pylori* vagy a colitis ulcerosa, Crohn-betegség. A Crohn-betegségben és a colitis ulcerosában a krónikus bélgyulladás a koszorúér-, cerebrovaszkuláris és perifériás artériás betegségek fokozott kockázatával jár. Ezért, amennyiben a gyulladós gastroenterológiai betegségek mellett a hagyományos kockázati tényezők (hypertonia, hyperlipidaemia, diabetes mellitus, obesitas) is fennállnak, a feltételezett terápiás immuncélpontok tekintetében a gyulladós gyomor- bélbetegségek kezelése mellett a kardiovaszkuláris betegségek megelőzésére fontos az agresszív rizikóstratégia. Ezek kardiovaszkuláris rizikócsökkentő hatásának felmérésre azonban még további vizsgálatokra van szükség.⁶⁹

Fertőzések: COVID-19, HIV, influenza, periodontális betegség

COVID-19

A kritikus állapotú COVID-19-betegek rossz kimenetelének és halálozásának és fő okai a CV betegségek kockázati tényezői, mint például az életkor, a nem megfelelően kezelt hypertonia és szövődményei, a dohányzás és a diabetes. A COVID-19-ben kialakulható microvascularis koszorúér diszfunkció (CMD) kockázati tényezőinek felismerése és kezelése is elsődleges a CV szövődmények megelőzésében, ugyanis a COVID-19 által okozott CMD döntő szerepet játszik a szív- és érrendszeri betegségekben. Az atheroscleroticus plakk az immunrendszer szabályozási zavarának krónikus gyulladós állapotával, diffúz endothelitisssel társulva többszervi károsodáshoz vezethet a COVID-19 betegségben.⁷⁰

Humán immunhiány-vírus betegség (HIV)

A HIV-vírus a szív- és érrendszeri betegségek és a hozzá kapcsolódó következmények nagyobb kockázatával jár. A HIV-fertőzött betegeknél 1,5–2-szeresére nőtt a koszorúér-betegség kockázata. A mechanizmus a gyulladást elősegítő állapotokon alapul.^{1, 2, 4, 6, 8, 9}

Influenza

Az influenzajárványok során megnőtt a szív- és érrendszeri eredetű halálozások száma, ami azt jelzi, hogy az influenzafertőzés CV szövődményei (akut ischaemiás szívbetegség, stroke) fontos szerepet játszanak az influenzafertőzés során bekövetkező morbiditásban és mortalitásban. A heveny szívizominfarktus vagy a stroke kockázata több mint négyszeres. Az influenza megelőzése, különösen védőoltással, megelőzheti az influenza által kiváltott mycardialis károsodást, infarktust.^{1, 2, 4, 6, 8, 9}

Periodontális betegség

A periodontális betegség összefügg az atherosclerosis-sal és a CVD-vel, a szerológiai vizsgálatok pedig a periodontális baktériumok megnövekedett antitesttiterét észlelték az atherosclerosisos betegségben. Mindazonáltal, ha a periodontitis aktív kezelésre vagy megelőzésre javul, a klinikai prognózis az előzetes bizonyítékok ellenére további vizsgálatokat igényel.^{1, 2, 6}

Egyéb klinikai állapotok, a rosszabb klinikai prognózishoz kapcsolódó tényezők

Alvászavarok és obstruktív alvási apnoe

Az alvászavarok vagy a kóros alvási időtartamok fokozott szív- és érrendszeri kockázattal járnak. A kardiovaszkuláris egészség szempontjából 7 óra alvás tűnik optimálisnak. A legfontosabb alvással összefüggő légzési rendellenesség az OSA, amelyet ismétlődő, egyenként 10 másodpercet meghaladó apnoés epizódok jellemeznek. Annak ellenére, hogy az OSA szoros

összefüggésben áll a szív- és érrendszeri betegségekkel (hypertonia, stroke, CAD-szívelégtelenség-pitvarfibrilláció), az OSA pozitív légúti nyomással (PAP) történő kezelése nem javította a kialakult CVD-ben a kemény CV végpontok kimenetelét.

Elsősorban a hipertonia célértékre beállítása fontos, tekintettel arra, hogy a nem megfelelően kontrollált magas vérnyomás (különösen a nondipper és a rezisztens típus) alvászavarokat okozhat, és arra is, hogy OSA esetében a PAP-nak csekély hatása van a vérnyomásra. A PAP mellett olyan beavatkozásokra is szükség van, amelyek magukban foglalják a viselkedés megváltoztatását (az elhízás csökkentése, a dohányzás, az alkohol absztinencia), és a stressz csökkentését is.^{1, 2, 4, 6, 8, 9}

Pajzsmirigy-betegségek

A mechanizmusok közé tartozik a pajzsmirigyhormon hatása a vérnyomásra, a szimpatikus aktivitásra, a szív-működésre, a dyslipidaemia, az atherosclerosis, az érrendszer nem megfelelő reakciója, a szívritmuszavarok, de ezek összefüggései még további vizsgálatokat igényelnek. A hipertonia fordul elő leggyakrabban a pajzsmirigybetegségekben, ezért – mint a CAD-CMVD kockázati tényezője is – kezelése kiemelt feladat.^{1, 2, 6}

Környezeti expozíció

A légtér-levegőszennyezés összetevői közé tartozik a levegőben szálló por (PM) és a gáznemű szennyező anyagok (pl. ózon, nitrogén-dioxid, illékony szerves vegyületek, szén-monoxid, kén-dioxid), amelyek elsősorban a fosszilis tüzelőanyagok elégetésével keletkeznek. Az ASCVD-halálozással való összefüggések eltérőek, de a kohorszvizsgálatok többségében a hosszú távú légszennyezés esetén a halálos vagy nem halálos CAD fokozott kockázatát, valamint szubklinikus atherosclerosisra észleltek. A bizonyítékok arra utalnak, hogy a szálló részecskék csökkentése a gyulladás, a thrombosis és az oxidatív stressz javulásával, valamint az ischaemiás szívbetegség okozta halálozás csökkenésével jár.

A talaj- és vízszennyezés szintén CVD-kockázat módosító tényező. Az ólom, az arzén és a kadmium fokozott expozíciója számos szív- és érrendszeri betegséggel jár együtt, beleértve a magas vérnyomást, a szívkoszorúér-betegséget (CHD), a stroke-ot és a szív- és érrendszeri betegségek halálózását. Mivel a pontos egyéni expozíciós becsléseket nehéz megállapítani, a formális kockázati átsorolást jelenleg nehéz számszerűsíteni.^{1, 2, 4, 6, 8, 9}

Társadalmi-gazdasági tényezők

Az alacsony társadalmi-gazdasági státusz mindkét nemből függetlenül összefüggésben áll az ASCVD kialakulásával és prognózisával. A legerősebb összefüggés az alacsony jövedelem és a szív- és érrendszeri betegségek mortalitása között észlelhető. Tekintettel a nagyon összetett helyzetre, nehéz kellően pontos egyé-

ni becsléseket végezni és a kockázati besorolást is nehéz számszerűsíteni.^{1, 2, 4, 6, 8, 9}

Családi anamnézis

A korai szív- és érrendszeri betegségek családi előzményei a genetikai és környezeti kölcsönhatásokat tükrözik. A családi anamnézis azonban csak kis mértékben javítja a CVD-kockázat előrejelzését a hagyományos ASCVD-kockázati tényezőknél. A lehetséges magyarázatok a családtörténet különböző definíciói, valamint az, hogy a hagyományos ASCVD kockázati tényezők nagymértékben magyarázzák a családtörténet hatását. A korai szív- és érrendszeri betegségek családi kórtörténete alapján átfogó kockázateértékelés javasolt.^{1, 2, 4, 6, 8, 9}

Törekenység, gyengeség

A törekenység egy többdimenziós, életkortól és multimorbiditástól független állapot, amely az egyént sebezhetőbbé teszi a stresszhatásokkal szemben. Funkcionális kockázati tényezőt jelent a betegségek kedvezőtlen kimeneteleire, beleértve a magas CV és nem CV morbiditást és mortalitást is. A gyengeség előfordulása az életkorral növekszik, de az azonos korú emberek egészségi állapota és vitalitása jelentősen eltérhet egymástól. A „biológiai életkor” nagyon fontos a klinikai állapot (beleértve a törekenység jellemzőit) és a súlyos klinikai eredmények (beleértve a szív- és érrendszeri betegségeket is) összefüggésében, bár a társbetegségek jelenléte súlyosbíthatja az egyéni belüli törekenységet.

A törekenység megelőzése, mérséklése vagy visszafordítása érdekében kiemelkedően fontosak a nem gyógyszeres beavatkozások pl. kiegyensúlyozott táplálkozás, megfelelő táplálékkiegészítők, a testmozgás, a szociális aktivizálás.^{1, 2, 4, 6, 8, 9}

Pszichoszociális tényezők

A pszichoszociális stressz társulhat az ASCVD kialakulásához és progressziójához, függetlenül a hagyományos kockázati tényezőktől és a nemtől. A pszichoszociális stressz magában foglalja a stressztüneteket (vagy a mentális zavarok tüneteit), valamint az olyan stressztényezőket, mint a magány és a kritikus életemények. A pszichoszociális stressznek közvetlen biológiai hatásai vannak, de erősen összefügg a társadalmi-gazdasági és viselkedési kockázati tényezőkkel (pl. dohányzás, rossz adherencia). Tekintettel a stressztünetek fontosságára az ASCVD-s betegek körében, számos irányelv és tudományos megállapítás javasolja az ASCVD-betegek pszichés stressz-szűrését. Megfelelő kommunikációval, a jelentős stresszhatásokról-stressztényezőkről szóló beszélgetésben egyszerű kérdésekkel deríthetőek ki az okok, mint például: zavarják-e a munkahelyi stressz, az anyagi problémák, a családi nehézségek, a magány vagy bármilyen stresszes esemény? Ennek felmérése után – az ASCVD megelőzésére is – megfelelő pszichoterápia javasolható.^{1, 2, 4, 6, 8, 9}

Irodalom

- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S és mtsai:** 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; **37**: 2315-2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM és mtsai:** Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur. Heart J* 2021; **42**: **30**: 3227-3237.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A és mtsai:** 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020; **41**: 407-477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>.
- Kunadian V, Chieffo A, Camici PG és mtsai:** An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J* 2020; **1(37)**: 3504–3520. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa503>.
- Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G és mtsai:** 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; **63(25 Pt B)**: 2935-2959.
- Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA és mtsai:** 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019; **140**: e596-e646. doi: 0.1161/CIR.0000000000000678.
- Crea F, Lanza GA, Camici PG:** Cardiovascular risk factors and CMD. In: Crea F, Lanza GA, Camici PG ed. *Coronary Microvascular Dysfunction*. Milan, Heidelberg, New York, Dordrecht, London: Springer-Verlag Italia; 2014: 75-86.
- Naka KK, Bechlioulis A, Michalis LK:** Optimisation of primary and secondary prevention. In: Arampatzis C, McFadden EP, Michalis LK, Virmani R, Serruys PW ed. *Coronary Atherosclerosis*. Boca Raton, London, New York: CRC Press Taylor and Francis Group; 2012: 259-278.
- Arps K, Blumenthal RS, Martin SS:** New Aspects of the Risk Assessment Guidelines: Practical Highlights, Scientific Evidence and Future Goals. Expert Analysis. *JACC* 2018; Nov 15. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2018/11/14/07/10/new-aspects-of-the-risk-assessment-guidelines>.
- Szaunder I:** Rizikófaktorok és kezelésük. In: Szaunder I. *Microvascularis coronariabetegség. Kísér-nagy probléma*. Budapest. Medicina Könyvkiadó. 2021: 52-76.
- Szaunder I:** Microvascularis angina-coronariabetegség a klinikai gyakorlatban. Kísér-nagy probléma. *Magyar Belorv Arch* 2022; **75**: 231-258.
- Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN:** Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J* 2014; **35**: 1101-1111. doi:10.1093/eurheartj/ehz513.
- Chen Ch, Wei J, AlBadri A és mtsai:** Coronary Microvascular Dysfunction. Epidemiology, Pathogenesis, Prognosis, Diagnosis, Risk Factors and Therapy. *Circ J* 2016; **81**: 3-11. doi: 10.1253/circj.CJ-16-1002.
- Masi S, Rizzoni D, Taddei S és mtsai:** Assessment and pathophysiology of microvascular disease: recent progress and clinical implications. *Eur Heart J* 2021; **26**: 2590-604. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa857>.
- Timmis A, Townsend N, Gale CP és mtsai:** European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J* 2020; **41**: 12-85.
- Cook NR, Paynter NP, Eaton CB és mtsai:** Comparison of the Framingham and Reynolds Risk Scores for Global Cardiovascular Risk Prediction in the Multiethnic Women's Health Initiative. *Circulation* 2012; **125**: 1748-1756. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.075929.
- SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration:** SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older person in four geographical risk regions. *Eur Heart J* 2021; **42**: 2455-2467. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab312>.
- Ridker P, Libby P, Buring JE:** Risk Markers and The primary Prevention of Cardiovascular Disease. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF ed. *Founding Editor and Online Editor Braunwald E. Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Elsevier 2019: 876-896.
- Naderi SH, Bestwick JF, Wald DS:** Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: metaanalysis on 376,162 patients. *Am J Med* 2012; **125**: 882-887.e1 doi:10.1016/j.amjmed.2011.12.013.
- Brown MT, Bussell J, Dutta S és mtsai:** Medication Adherence: Truth and Consequences. *Am J Med Sci* 2016; **351**: 387-99.
- Sedaghat S, Pazoki R, Uitterlinden AG és mtsai:** Association of Uric Acid Genetic Risk Score With Blood Pressure. The Rotterdam Study. *Hypertension* 2014; **64**: 1061-66. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03757>.
- Sanchez-Lozada LG, Rodriguez-Iturbe B, Kelley EE és mtsai:** Uric Acid and Hypertension: An Update With Recommendations. *Am J Hypertens* 2020; **33**: 583-594. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa044>.
- Wierzbicki AS:** Homocysteine and cardiovascular disease: a review of the evidence. *Diab Vasc Dis Res* 2007; **4**: 143-150. doi: 10.3132/dvdr.2007.033.
- World Health Organisation:** Hypertension 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS és mtsai:** 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NM A/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; **71**: 1296-1324. doi: 10.1161/HYP.0000000000000066.

26. **Williams B, Mancia G, Spiering W és mtsai:** ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; **39**: 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
27. **Mancia G, Kreutz R, Brunström M és mtsai:** 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH) *J Hypertens* 2023; June 21. DOI:10.1097/HJH.0000000000003480.
28. **Farsang Cs, Jármai Z (szerk.):** A Magyar Hypertonia Társaság szakmai irányelve. 11. módosított, javított és kiegészített kiadás. *Hypertonia és Nephrologia*. 2018; **22(S5)**.
29. **Victor RG:** Systemic Hypertension Mechanisms and Diagnosis. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF ed. Founding Editor and Online Editor Eugene Braunwald. Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Elsevier, 2019: 910-928.
30. **Unger T, Borghi C, Charchar F és mtsai:** 2020 International Society of Hypertension. Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020; **75**: 1334-1357. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>.
31. **Zhou W, Brown JM, Bajaj NS és mtsai:** Hypertensive coronary microvascular dysfunction: A subclinical marker of end organ damage and heart failure. *Eur Heart J* 2020; **41**: 2366-2375. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa191.
32. **Chim CL, Krum H, Lip GHY:** Complications of hypertension: The Heart. In Crawford HM, DiMarco JP, Paulus W (editors). *Cardiology* (3rd ed). Philadelphia: Mosby; Elsevier; 2010, 544-553.
33. **Riaz K, Alan D, Forker AD és mtsai:** Hypertensive Heart Disease. 2020. E-medicine medscape. [com/article/162449](https://www.medscape.com/article/162449), 1-47.
34. **Szaunder I:** Hipertóniás szívbetegség. *Magyar Belorv Arch* 2019; **2**: 87-94.
35. **Szaunder I:** A hipertónia hatékony, individuális kezelése a gyakorlatban. *Magy Belorv Arch* 2022; **75**: 218-230.
36. **Szaunder I:** Hypertonia. Diagnosztika és terápia tömören. Medicina Könyvkiadó. Budapest 2021
37. **Szaunder I:** A hipertónia kronofarmakoterápiája. Egyénre szabott kezelés a cirkadián vérnyomásprofil ismeretében. *Magy Belorv Arch* 2019; **72**: 263-271.
38. **Kreutz R, Kjeldsen SE, Burnier M:** Blood pressure medication should not be routinely dosed at bedtime. We must disregard the data from the HYGIA project. *Blood Press* 2020; **29(3)**: 135-136. doi: 10.1080/08037051.2020.1747696.
39. **Szaunder I:** Mikor érdemes bevenni a vérnyomáscsökkentőt? Reggel és/vagy este? *Hypert és Nephro* 2021; **25**: 62-68.
40. **Szaunder I, Csajági E, Major Zs és mtsai:** Treatment of Hypertension: Favourable Effect of the Twice-Daily Compared to the Once-Daily (Evening) Administration of Perindopril and Losartan. *Kidney Blood Press Res* 2015; **40**: 374-385. doi: 10.1159/000368513.
41. **Hung MY, Hsu KH, Hung MJ és mtsai:** Interactions among gender, age, hypertension and C-reactive protein in coronary vasospasm. *Eur J Clin Invest* 2010; **40**: 1094-1103. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02360.x.
42. **Centers for Disease Control and Prevention:** Annual smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and economic costs – United States, 1995–1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; **51**: 300-303.
43. **World Health Organization:** Report on the global tobacco epidemic: the MPOWER Package. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2008 http://www.who.int/tobacco/mpower/mpower_report_full_2008.pdf.
44. **Salahuddin S, Prabhakaran D, Roy A:** Pathophysiological mechanisms of tobacco-related CVD. *Global Heart*. 2012; **7**: 113-119. <https://globalheartjournal.com/articles/abstract/10.1016/j.gheart.2012.05.003/>.
45. **Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ és mtsai:** Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischaemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47(3 Suppl)**: S4-S20 doi: 10.1016/j.jacc.2005.01.072.
46. **Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE és mtsai:** Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischaemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47(3 Suppl)**: S21-S29. doi: 10.1016/j.jacc.2004.12.084.
47. **Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ és mtsai:** Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *J Am Coll Cardiol* 2007; **49**: 1230-1250. doi: 10.1016/j.jacc.2007.02.020.
48. **Mygind ND, Michelsen MM, Pena A és mtsai:** Coronary microvascular function and cardiovascular risk factors in women with angina pectoris and no obstructive coronary artery disease: the iPOWER study. *J Am Heart Assoc* 2016; **5**: e003064. doi: 10.1161/JAHA.115.003064.
49. **Schroder J, Mygind ND, Frestad D és mtsai:** Pro-inflammatory biomarkers in women with non-obstructive angina pectoris and coronary microvascular dysfunction. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2019; **24**: 100370. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2019.100370>.
50. **Ho FK, Gray SR, Welsh P és mtsai:** Ethnic differences in cardiovascular risk: examining differential exposure and susceptibility to risk factors. *BMC Med* 2022; **20**: 149. doi: 10.1186/s12916-022-02337-w.
51. **Budoff MJ, McClelland RL, Nasir K és mtsai:** Cardiovascular events with absent or minimal coronary calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am Heart J* 2009; **158(4)**: 554-61. doi: 10.1016/j.ahj.2009.08.007.
52. **Grundey SM, Stone NJ, Bailey AL és mtsai:** 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019; **73**: e285-350.
53. **DeFilippis AP, Young R, McEvoy JW és mtsai:** Risk score overestimation: the impact of individual cardiovascular risk factors and preventive therapies on the performance of the American Heart Association-American College of Cardiology-Atherosclerotic Cardiovascular Disease risk score in a modern multiethnic cohort. *Eur Heart J* 2017; **38**: 598-608. doi: 10.1093/eurheartj/ehw301.

54. **Kibel A, Selthofer-Relatic K, Drenjancevic I és mtsai:** Coronary microvascular dysfunction in diabetes mellitus. *J Int Med Res* 2017; **45**: 1901-1929. doi: 10.1177/0300060516675504.
55. **Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V és mtsai:** 2019 ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; **41**: 255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
56. **Grundty SM:** Prediabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2021; **59**: 635-643. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.080.
57. **Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group:** The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview. *Diabetes Care* 2014; **37**: 9-16. doi: 10.2337/dc13-2112.
58. **Schindler TH, Cardenas J, Prior JO és mtsai:** Relationship between increasing body weight, insulin resistance, inflammation, adipocytokine leptin, and coronary circulatory function. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 1188-1195. doi: 10.1016/j.jacc.2005.10.062.
59. **Bajaj NS, Osborne MT, Gupta A és mtsai:** Coronary microvascular dysfunction and cardiovascular risk in obese patients. *J Am Coll Cardiol* 2018; **72**: 707-717. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.049.
60. **Yeh ETH, Willerson JT:** Coming age of C-reactive protein: using inflammation markers in cardiology. *Circulation* 2003; **107**: 370-371. doi: 10.1161/01.cir.0000053731.05365.5a,
61. **Pearson TA, Mensah GA, Hong Y és mtsa:** CDC/AHA workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: Overview. *Circulation* 2004; **110**: e543-544. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000148979.11121.6B>.
62. **Madjid M, Willerson JT:** Clinical Use of Serum biomarkers in the Prediction of Cardiovascular Risk. In: Willerson JT, Holmes Jr DR ed. *Coronary Artery Disease*. London: Springer-Verlag; 2015: 30-36.
63. **Prasad M, Hermann J, Gabriel SE és mtsai:** Cardiorheumatology: Cardiac involvement in systemic rheumatic disease. *Nat Rev Cardiol* 2015; **12**: 168-176. doi: 10.1038/nrcardio.2014.206.
64. **Prescott E:** Lifestyle Interventions. In: de Lemos J, Omland T ed. *Chronic Coronary Artery Disease. A Companion to Braunwalds Heart Disease*. Philadelphia: Elsevier; 2018: 250-266.
65. **Shopper DW, Khera A, Levine B és mtsa:** Preventive Cardiology: The Effect of Exercise. In: Willerson JT, Holmes Jr DR ed. *Coronary Artery Disease*. London: Springer-Verlag; 2015: 737-59.
66. **Thompson PD, Baggish AL:** Exercise and Sports Cardiology. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF ed. *Founding Editor and Online Editor Braunwald Eugene. Braunwalds's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Elsevier; 2019: 1038-1045.
67. **Giza DE, Iliescu G, Hassan S és mtsai:** Cancer as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Curr Oncol Rep* 2017; **19**: 39. doi: 10.1007/s11912-017-0601.
68. **Tefferi A, Barbui T:** Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis risk stratification and management. *Am J Hematol* 2019; **94**: 133-43. doi: 10.1002/ajh.25303.
69. **Wu H, Hu T, Hao H és mtsai:** Inflammatory bowel disease and cardiovascular diseases: a concise review. *Eur Heart J Open* 2021. doi: 10.1093/ehjopen/oeab029.
70. **Yin J, Wang S, Liu Y és mtsai:** Coronary microvascular dysfunction pathophysiology in COVID-19. *Microcirculation* 2021; **28**: e12718. doi: 10.1111/micc.12718.