

Artériová tuhosť a kardiovaskulárne riziko

**XXXI. Výročná konferencia SSVPL SLS
21.-23.11.2010, Bojnice**

Szabóová E., Pohl T.
IV. IK LF UPJŠ a UN LP Košice,
Medprev sro, Slovakia

Prečo rozvíjať preventívne stratégie v klinickej praxi?

The European Heart Health Charter Guidelines on CVD prevention

- **KVO sú hlavnou príčinou predčasnej smrti v Európe, dôležitou príčinou invalidity a stupňujúcich sa nákladov na zdravotnícku starostlivosť**
- **KVO sú najčastejšie spôsobené AS, kt. sa vyvíja zákerne mnoho rokov a v čase objavenia sa prvých symptómov je už zvyčajne v pokročilom št.**
- **Smrť z KV príčin prichádza často náhle, pred dostupnosťou zdravotníckej pomoci**
- **Hromadný výskyt KVO súvisí so životným štýlom a ovplyvniteľnými ff.**
- **Ukazuje sa, že modifikácia RF znižuje KV mortalitu a morbiditu predovšetkým u chorých s vysokým KVR**

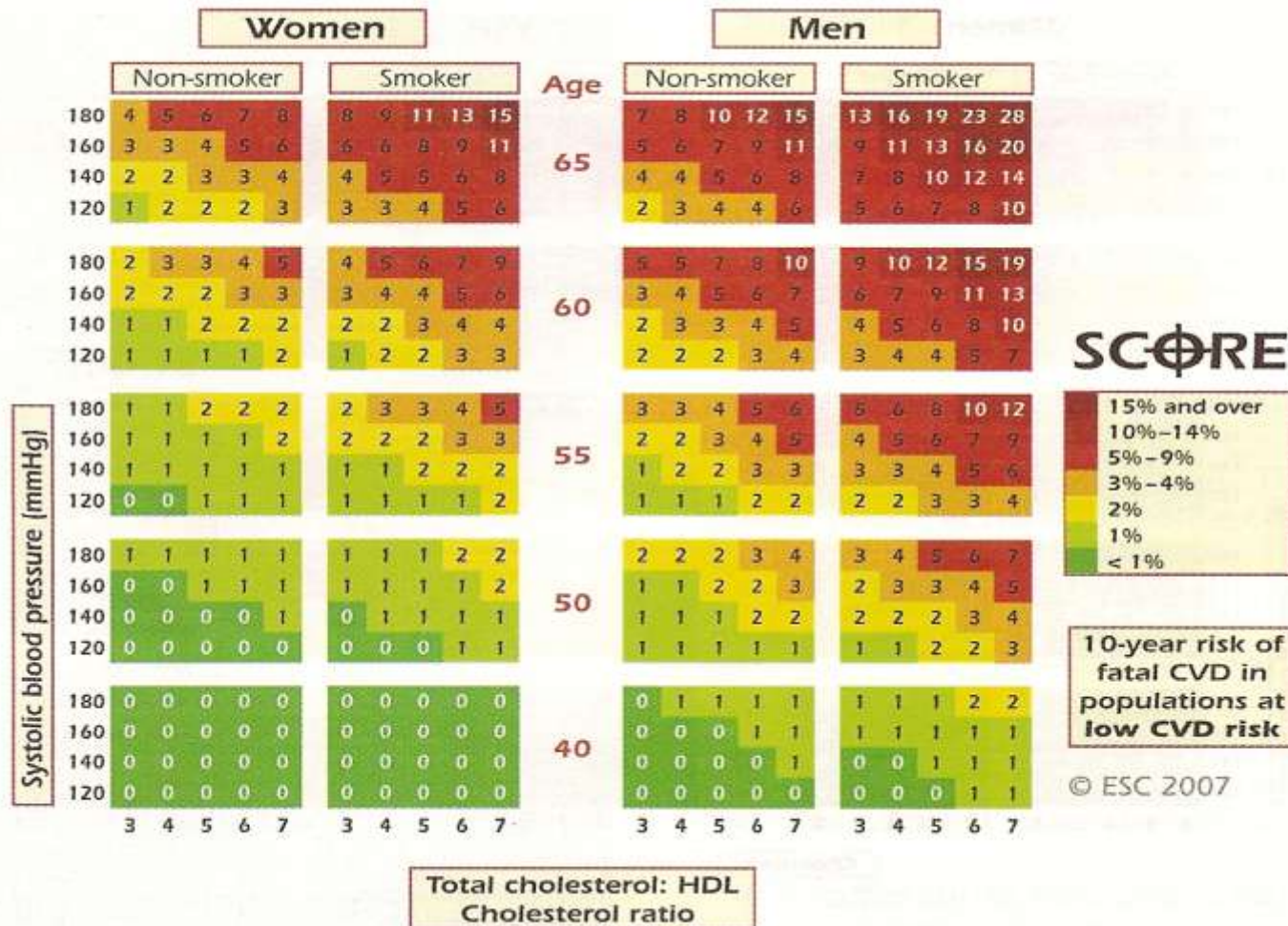
Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of ESC, EAS and ASH. *Atherosclerosis* 1994; 110: 121-161.

Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur. Heart J* 1998;19:1434-1503.

European guidelines on CVD prevention in clinical practice. 4th Joint Task Force of European and other Societies on CVD Prevention in Clinical Practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2003; 10(Suppl 1): 2-80.

European guidelines on CVD prevention in clinical practice. 4th Joint Task Force of European and other Societies on CVD Prevention in Clinical Practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2007; 14(Suppl 2): E1-E40.

Stratifikácia kardiovaskulárneho rizika



Hodnotenie KVR

ATP III UpDate (Framingham)

10r celkové KVR

Nízke <10% (0-1 RF)

Stredné 10-20% (2+RF)

Vysoké >20% (ICHS, ekv ICHS)

SCORE

10r fatálne KVR

Nízke <2%

Stredné 2-5%

Vysoké >5%

Vysoko rizikový pacient

ICHS/ekvivalent ICHS:

(nekoronárna AS,

DM,

aneuryzma abdominálnej aorty,

RF2+ s 10r rizikom ICHS>20%)

Veľmi vysoko rizikový pacient

KVO - ICHS a

DM

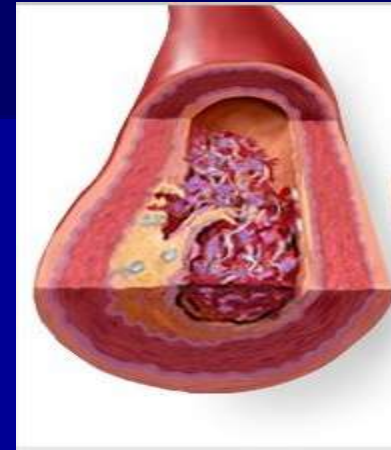
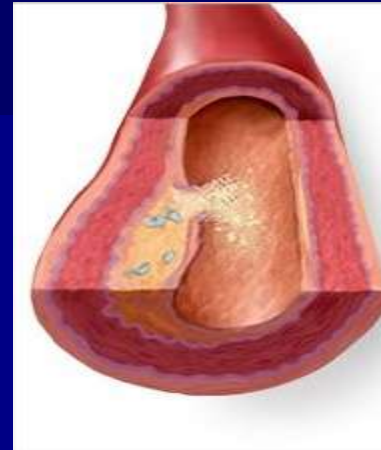
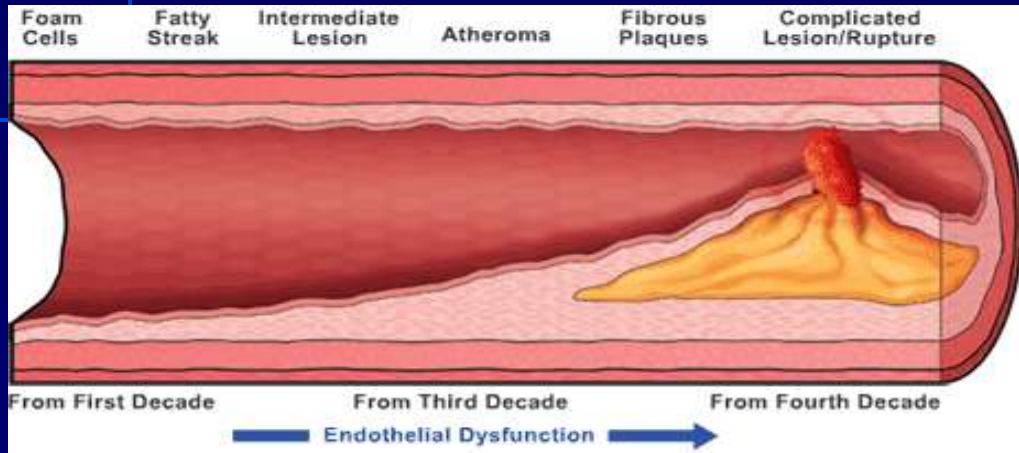
Nedostatočne kontrolované RF

MS

Ak. koronárny sy

Ateroskleróza

Patogenéza



Chronický lokalizovaný – systémový? zápal

- komplexný proces,
- účasť rôznych buniek a biologicky aktívnych molekúl (lipoproteíny, makrofágy, T-lymfocyty, endotelové bunky, bb. hladkých svalov a iné molekuly ako i biofyzikálne vlastnosti prúdenia krvi),
- dlhší kontakt proaterogénnych látok s cievnym endotelom,
- výsledkom je komplexná lézia cievnej steny „aterosklerotický plak“, ktorý sa skladá z kašovitého jadra a tvrdšieho obalu.

Hulín, I., Štvrtinová, V.: Patogenéza aterosklerózy. S. 577–595.

In: Hulín I.: (Ed.): Patofyziológia. Bratislava, SAP 2002.

Ateroskleróza

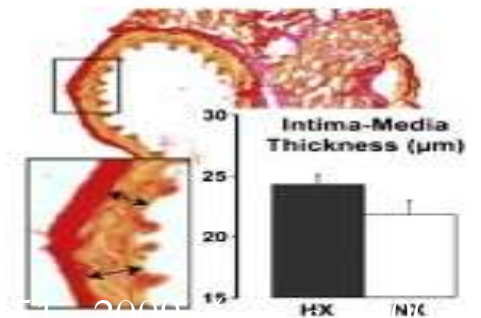
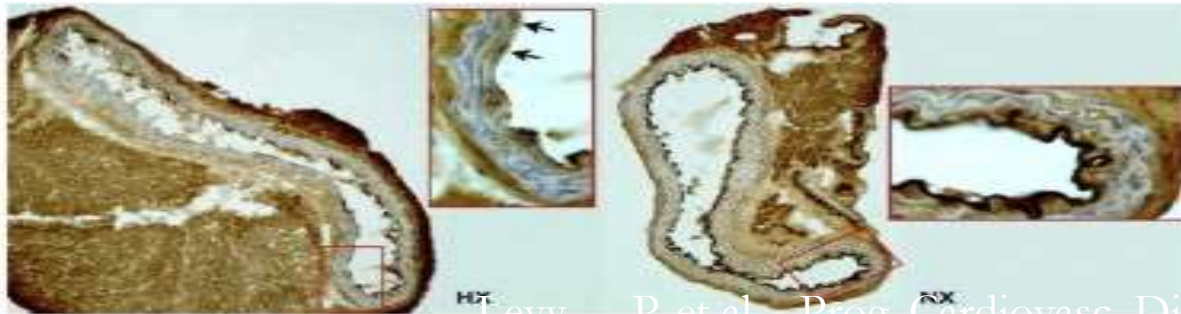
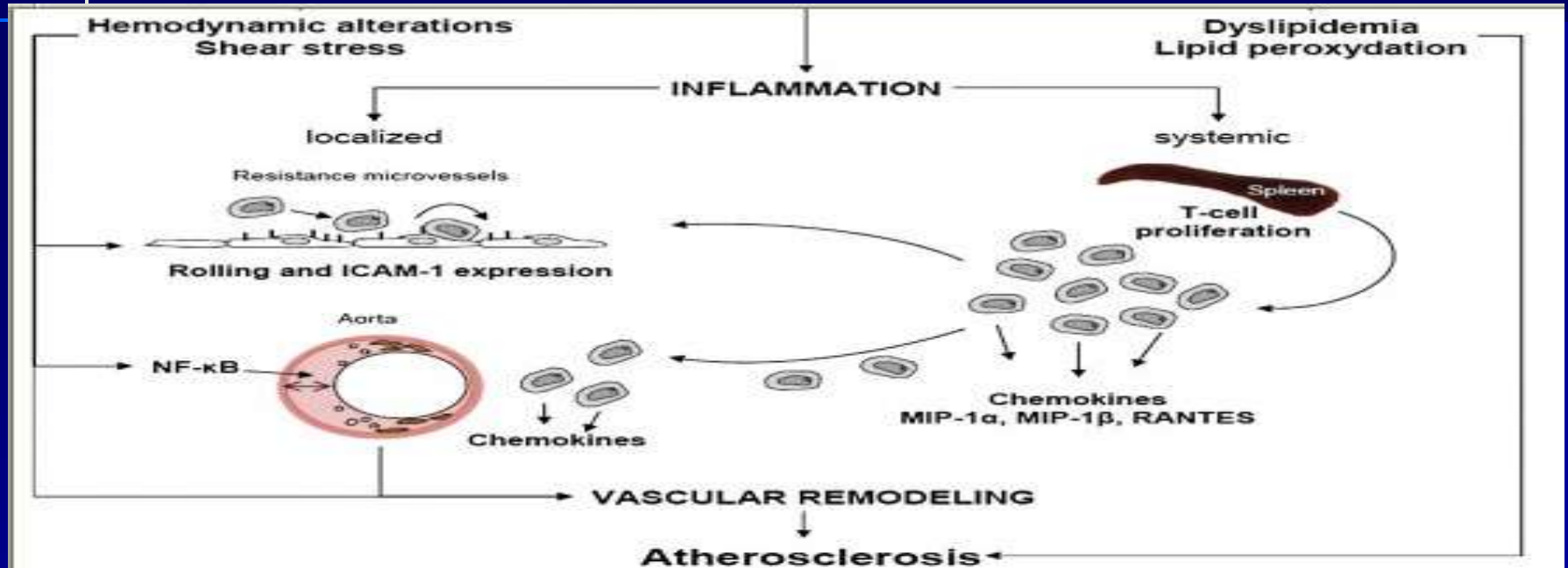
Novšie teórie

- **dysfunkcia endotelu**
- lipidová teória
- oxidačný stres modifikujúci LDL na oxidovaný LDL
- klonová proliferácia buniek hladkých svalov
- chronická infekcia
- autoimunitná odpoveď

Hulín, I., Štvrtinová, V.: Patogenéza aterosklerózy. S. 577–595.
In: Hulín I.: (Ed.): Patofyziológia. Bratislava, SAP 2002.

Ateroskleróza

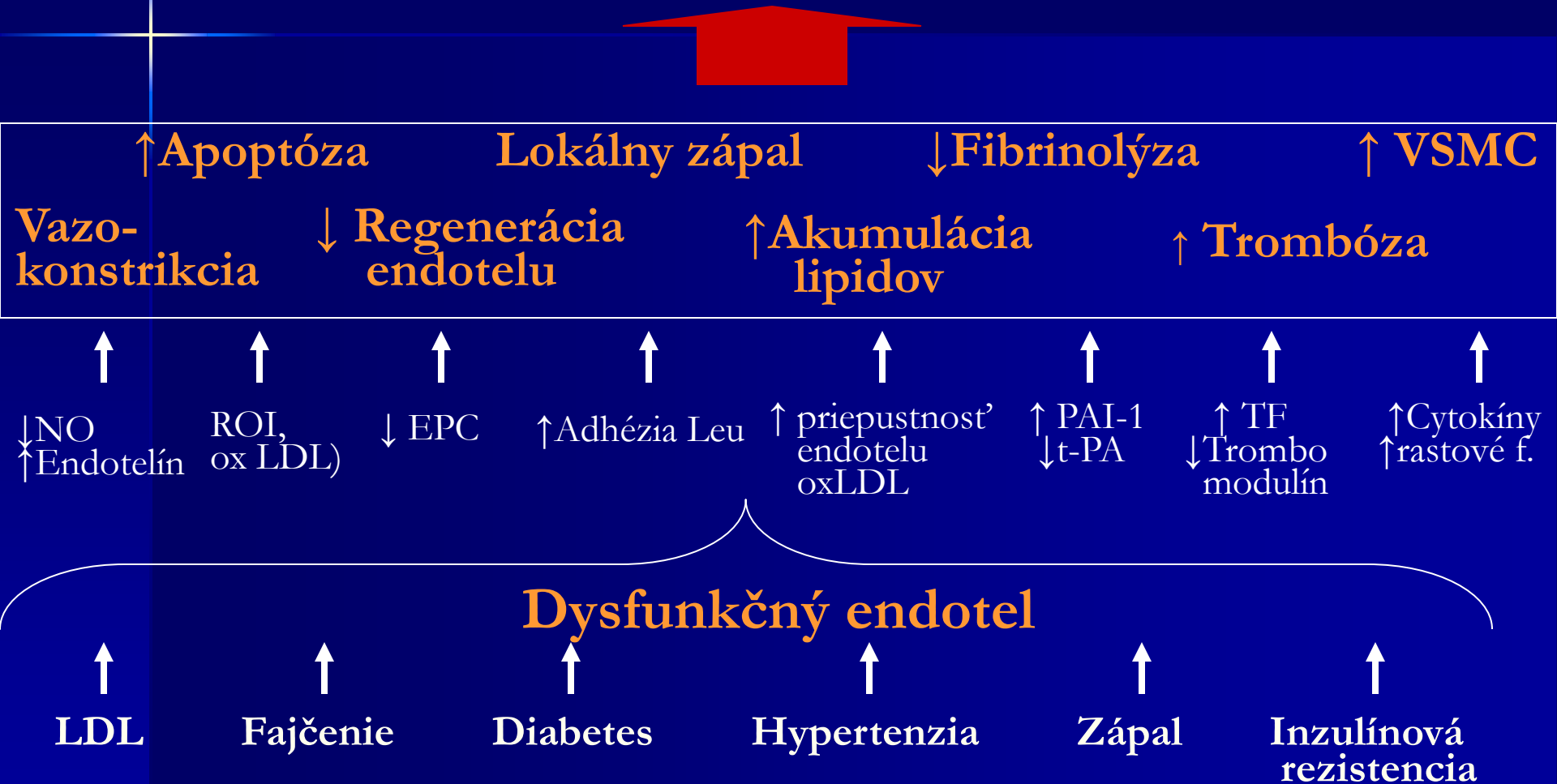
Chronický lokalizovaný zápal a cievna remodelácia



Ateroskleróza

Endotelová dysfunkcia

Riziko akútnych KV príhod



Detekcia subklinickej aterosklerózy

- **Genetické markery**
- **Biologické a zápalové markery endotelovej dysfunkcie**
- **Funkčné zmeny cievnej steny**
- **Morfologické zmeny cievnej steny**

4th Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur J Cardiovasc Prev Rehab 2007; 14(Suppl 2): E1-E40.

Endothelial function and dysfunction. Part I, II. ESH, J Hypertens 2005; 23: 7-17, 233-246.

Detekcia subklinickej aterosklerózy

Genetické markery

Gény pre endotelovú dysfunkciu:

ACE, (ET)-1, ECE-1, endotelín B rec., eNOS, NF-κB, ICAM-1, VCAM-1, E-selectin, adrenomedullin, CNP, NAD(P)Hox (p22phox), SOD, leptín-rec. α-adducin, caveolin, MEF2A (15q26.3) pre transkripčný faktor myocytov (MEF2); LTA pre cytokínový lymfotóxin-α (6p21.3); LGALS2 pre galektín-2 (22q12-q13); ALOX5AP pre 5-lipoxigenázu; PDE4D pre fosfodiesterázu 4D (5q12)

Gény pre koaguláciu:

vWF, t-PA, PAI-1, IIb/IIIa, FV, homocysteín, MTHFR, protrombín

Gény pre metabolizmus lipidov:

PCSK9, USF-1 Lp(a), ApoE, ApoB, ApoB100, LPL, CETP, LDLR, FDB

Biochemické markery endotel. dysf., zápalu a hemostázy

Solubilné endotelové markery:

adhezívne molekuly: ICAM -1, VCAM-1, E-selectin, P-selectin, sCD 40L

cytokíny: IL 6, IL 18, TNFα, 8-iso-PGF 2α, ET-1, metaloproteinázy

Reaktanty akútneho zápalu: hs-CRP, fibrinogén, sérový amyloid A

Faktory hemostázy: vWf, t-PA, PAI-1, FVII, FV, protrombín, plazminog., DD

Funkčné zmeny cievnej steny

ABI, FMD, PWV, Aix, compliance, distenzibilita, indexy remodelácie ...

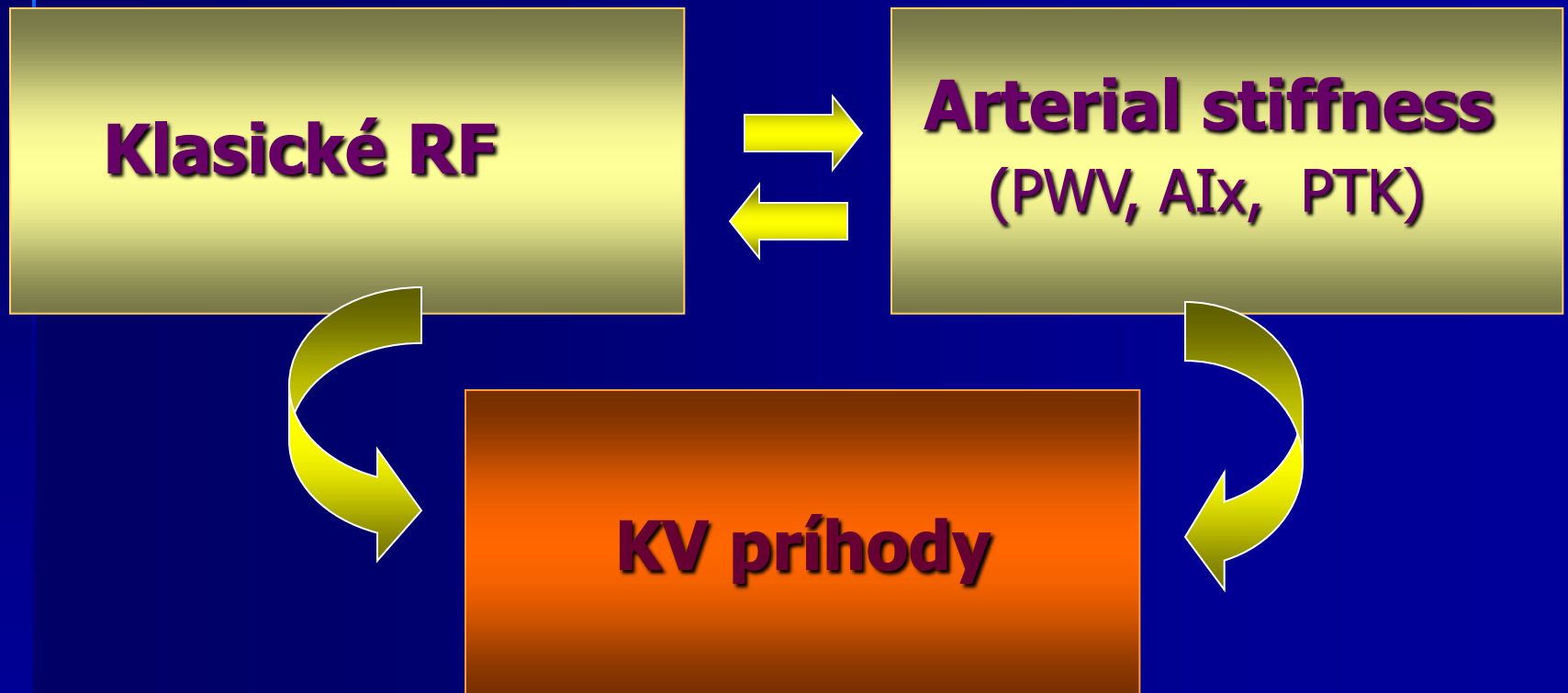
Morfologické zmeny cievnej steny

CCA-IMT, AS plát, IVUS, MDCT koronarografia, Ca-scoring, SKG, PET, MRI

Novšie prediktory KVR

- **Pulzový tlak**
- **Pulzová vlna (PWV)**
- **Augmentačný index (Aix)**

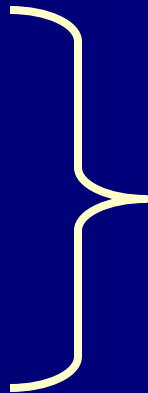
Tuhosť artériovej steny ako nezávislý prediktor KVR



Faktory ovplyvňujúce PWV a AIx

PWV

Distenzibilita
Hrúbka cievnej steny
Diameter c.
Viskozita krvi



AIx

PWV

Trvanie systoly
Miesto odrazu pulzovej vlny
Rozsah odrazu pulzovej vlny

Veľké cievy

Veľké a malé cievy

Priority prevencie

Aké sú priority prevencie KVO v klinickej praxi?

1. Pacienti s manifestným aterosklerotickým KVO.
2. Asymptomatickí jedinci, ktorí majú vysoké riziko rozvoja KVO pre:
 - 2.1. prítomnosť viacerých rizikových faktorov, čo spôsobuje zvýšené celkové riziko KVO (10-ročné riziko KV úmrtia $\geq 5\%$),
 - 2.2. diabetes 2. typu alebo diabetes 1. typu s mikroalbuminúriou,
 - 2.3. výrazné zvýšenie úrovne jedného rizikového faktora, najmä ak sa spája s poškodením cieľového orgánu.
3. Blízki príbuzní osôb s predčasným aterosklerotickým KVO alebo osôb s mimoriadne vysokým rizikom.

Aké sú ciele prevencie kardiovaskulárnych ochorení?

1. Pomáhať osobám s nízkym rizikom KVO udržať si tento stav doživotne a pomáhať redukovať riziko osobám so zvýšeným celkovým rizikom KVO.
2. U osôb, ktoré majú tendenciu ostať zdravé, dosiahnuť tieto vlastnosti:
 - 2.1 nefajčiť,
 - 2.2 zdravá výživa,
 - 2.3 telesná aktivita: 30 minút stredne intenzívnej aktivity denne,
 - 2.4 BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ a predchádzanie centrálnej obezity,
 - 2.5 TK $< 140/90 \text{ mmHg}$,
 - 2.6 celkový cholesterol $< 5 \text{ mmol/l}$ ($\sim 190 \text{ mg/dl}$),
 - 2.7 LDL cholesterol $< 3 \text{ mmol/l}$ ($\sim 115 \text{ mg/dl}$),
 - 2.8 glykémia $< 6 \text{ mmol/l}$ ($\sim 110 \text{ mg/dl}$).
3. U vysokorizikových jedincov, najmä u osôb s manifestným KVO alebo diabetom, dosiahnuť prísnejšiu kontrolu rizikových faktorov:
 - 3.1 krvný tlak $< 130/80 \text{ mmHg}$, ak je dosiahnuteľný,
 - 3.2 celkový cholesterol $< 4,5 \text{ mmol/l}$ ($\sim 175 \text{ mg/dl}$) s možnosťou až $< 4 \text{ mmol/l}$ ($\sim 155 \text{ mg/dl}$), ak je dosiahnuteľný,
 - 3.3 LDL cholesterol $< 2,5 \text{ mmol/l}$ ($\sim 100 \text{ mg/dl}$) s možnosťou až $< 2 \text{ mmol/l}$ ($\sim 80 \text{ mg/dl}$), ak je dosiahnuteľný,
 - 3.4 glykémia nalačno $< 6 \text{ mmol/l}$ ($\sim 110 \text{ mg/dl}$) a HbA1c $< 6,5\%$, ak sú dosiahnuteľné.
4. Posúdiť použitie kardioprotektívnej medikamentózneho liečby u osôb s vysokým rizikom, najmä u osôb s manifestným KVO.

Odhadovanie rizika pomocou systému SCORE: spresňujúce faktory

- Tabuľky je nevyhnutné používať v súlade s poznatkami a úsudkom lekára, najmä s prihliadnutím na miestne pomery.
- Rovnako ako pri všetkých systémoch odhadu rizika, riziko bude nadhodnotené v krajinách s klesajúcou mortalitou na KVO a podhodnotené v krajinách so stúpajúcou mortalitou na KVO.
- Zdá sa, že riziko je v ľubovoľnej vekovej skupine nižšie u žien než u mužov. Je to však zavádzajúce, pretože na KVO zomrie viac žien než mužov. Kontrola tabuľky ukáže, že ich riziko sa len o 10 rokov oneskoruje.
- Riziko môže byť vyššie než ukazuje tabuľka v týchto prípadoch:
 - osoby žijúce sedavým spôsobom života alebo obezity, najmä s centrálnou obezitou,
 - osoby s významnou rodinnou anamnézou predčasného KVO,
 - sociálne deprivované osoby,
 - diabetici – riziko v porovnaní s nediabetikmi môže byť až 5-krát vyššie u žien s diabetom a 3-krát vyššie u mužov s diabetom,
 - osoby s nízkym HDL cholesterolom alebo vysokými triacylglycerolmi,
 - asymptomatické osoby s dokázanou predklinickou aterosklerózou, napríklad so zníženým členkovo-ramenným indexom alebo pozitívnymi výsledkami zobrazovacích vyšetrení, napríklad ultrazvukového vyšetrenia karotických tepien alebo CT.

Ciele

**Porovnať dostupné metódy
v detekcii
subklinickej aterosklerózy a tým
v individuálnej stratifikácii KVR
u jedincov v primárnej prevencii**

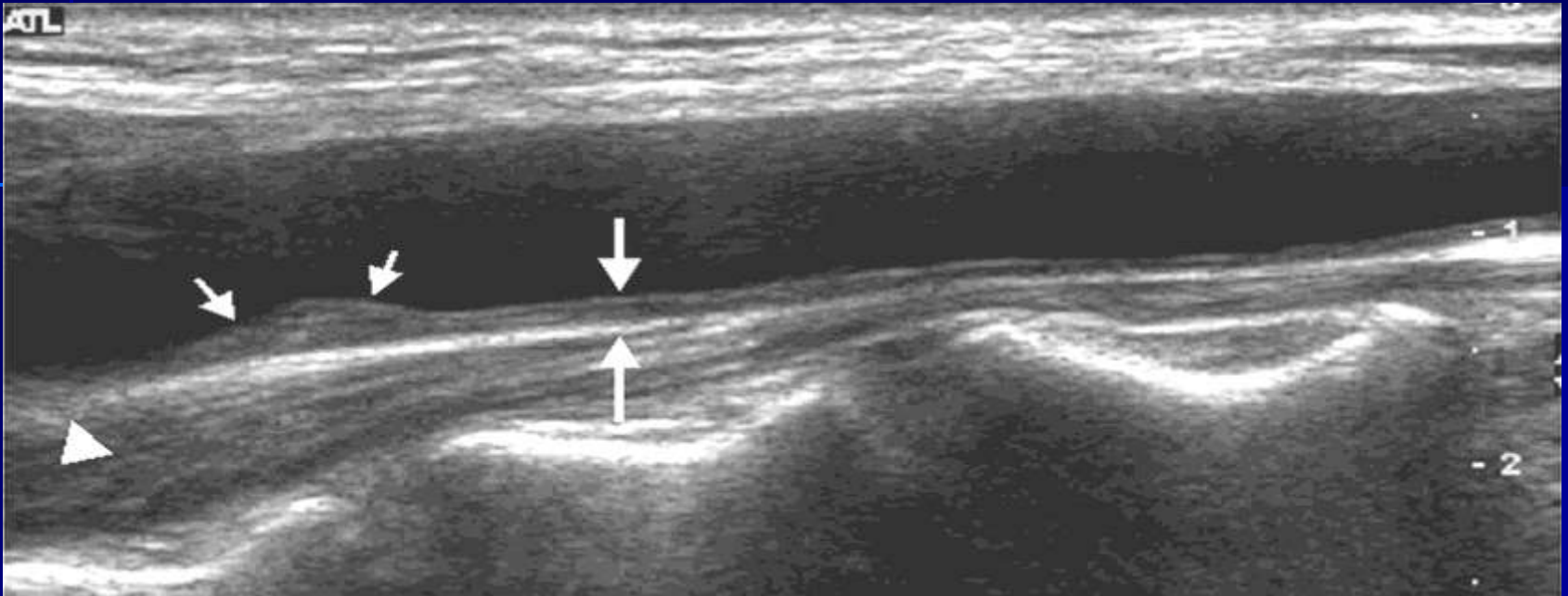
Súbor

- **66 jedincov**
- **34 M 32 Ž**
- **35-50 r**
- **Priemerný vek 41 ± 5 r**
- **BMI 26.7 ± 4.7 kgm⁻²**
- **Pás 93.1 ± 14.9 cm**

Metódy

- **Zdravotná dokumentácia** (KV morbidita)
- **Fyzikálne vyšetrenie**
- **Biochemické vyšetrenie** (glykémia, lipidy, k. močová, Fbg, mikroalbuminúria)
- **Určenie 10 r KVR** (Framingham, SCORE card)
- **IMT ACC** (AU 4 Idea)
- **FMD a. brachialis** (AU 4 Idea)
- **Rýchlosť pulzovej vlny Ao - PWV, augmentačný index a. brachialis - Aix** (TensioMed, Arteriograph)
- **ABI** (Microdop, France)

IMT



Marker preklinickej ATS, Indikátor multifokálnej ATS

Asociácia s hlavnými RF ATS

Štandardizovaná metóda vyšetrenia IMT a ATS plátov sa stane kľúčovou metódou v sekundárnej prevencii v budúcnosti (Touboul 2007)

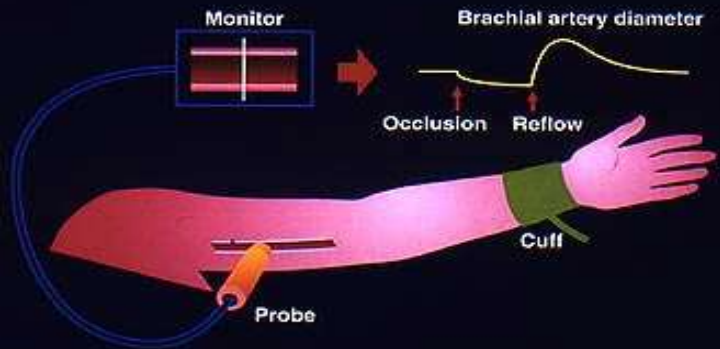
Salonen & Salonen (1991)

Pozdĺžny rez, ACC, zadná stena, 1 cm od "flow divider", maxim hrúbka IMT v end-diastole, priemer zo 4 meraní, zvlášť pre obe strany

Patologická hodnota: 0,9mm-ESC

FMD

Ultrasound Measurement of Brachial Artery Diameter



Marker preklinickej ATS

Asociácia s hlavnými RF ATS

Nezávislý prognostický faktor pokročilej AS

Prediktor KV rizika, relat. riziko 2,08

(Shroeder 1999, Perticone 2001, Fathi 2004)

Limitácie metódy: chýbanie štandardiz. protokolu merania, vysoká variabilita meraní (koef. variácie 10-50%) (Malík 2007)

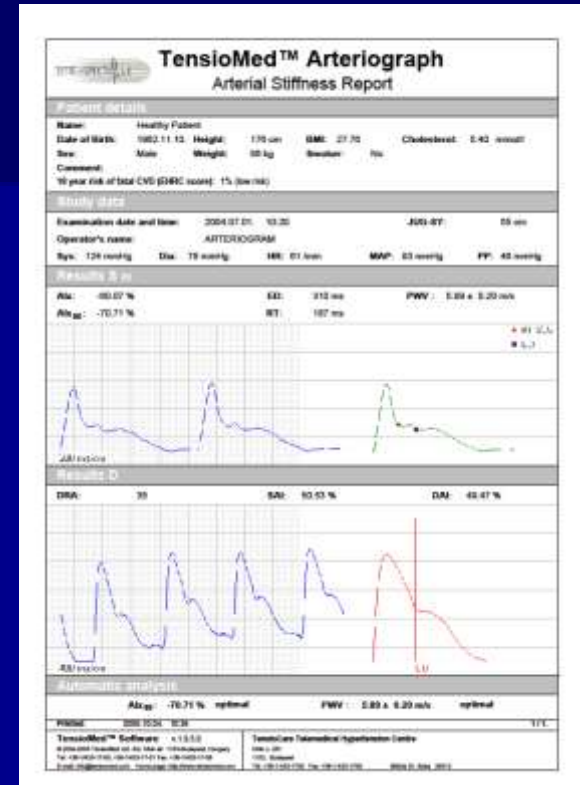
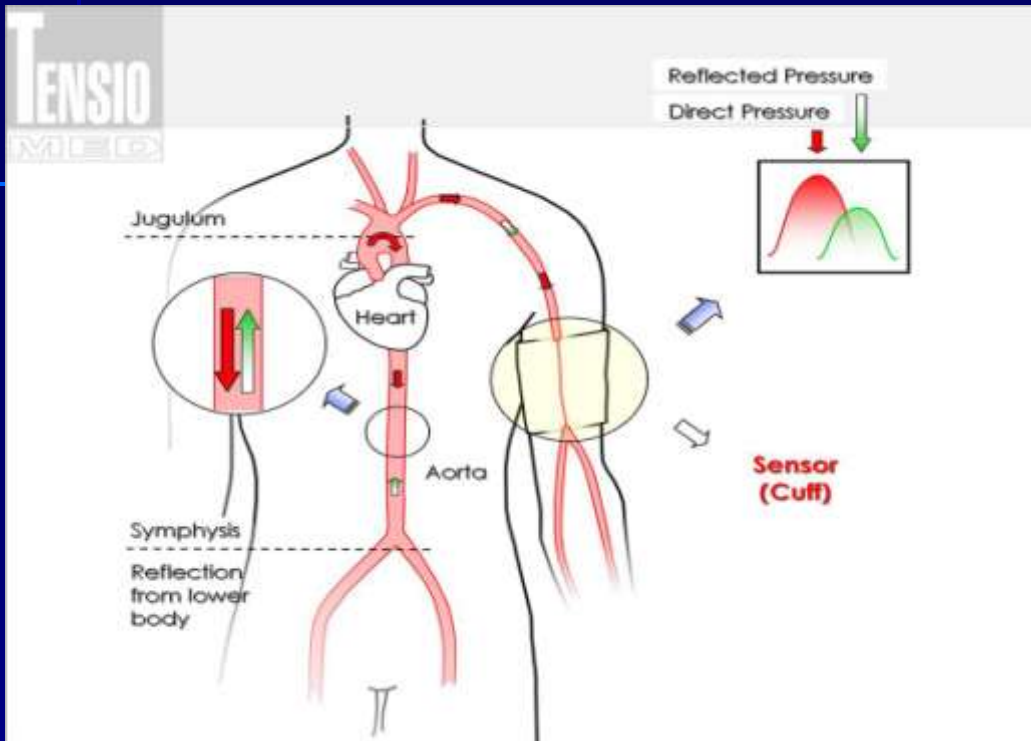
Celermayer (1992), ESH (2005)

A. brachialis l dx 4-7 cm nad kubitálnou jamou, na označenom mieste, pozdĺžny rez, diameter meraný na medio-adventic. rozhraní medzi pred. a zadnou stenou. Diameter bazálne (priemer 4 meraní) a následne po 5 min ischemii (nafúknutie manžety umiestnenej na predlaktí 50 mmHg nad aktuálny STK), 1min po uvoľnení manžety, v čase najväčšieho prietoku – reaktívnej hyperémie (priemer zo 4 meraní).

FMD = % nárastu diametra z pokojovej hodnoty na maximálnu hodnotu počas reaktívnej hyperémie

Normálne hodnoty FMD >10(3-19%), **patologické** ≤4,5% (Shroeder 1999, Moens 2005)

PWV, Aix



Optimálna
Normálna
Zvýšená
Abnormálna

Aix brach

<-30%
<-30, -10)
<-10, +10>
>10

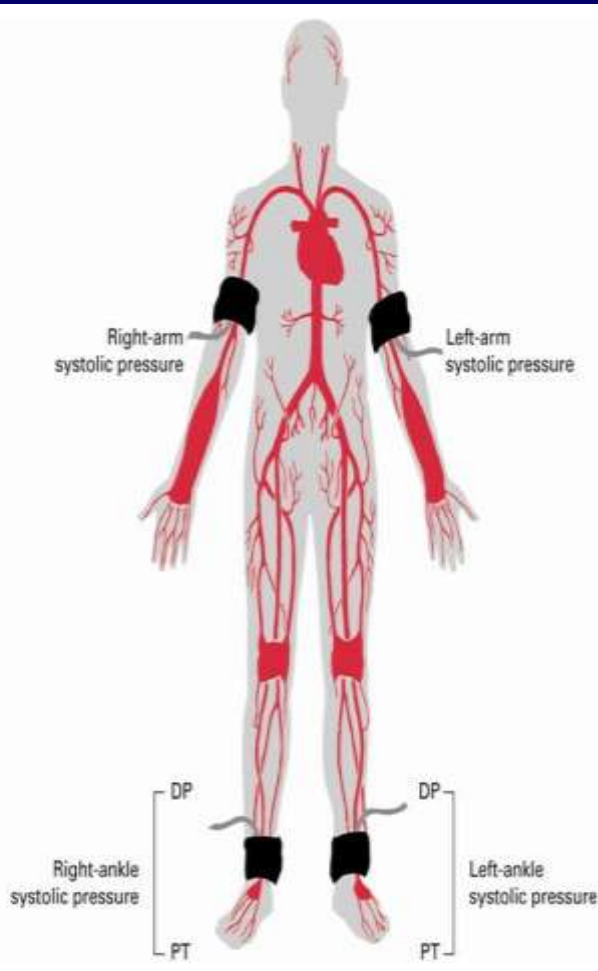
PWV Ao

<7m/s
<7.0, 9.7)
<-9.7, 12>
>12

Odras pulz.vlny: W. Harvey
1628
Nezávislý prediktor KVO
Asociácia s RF

ABI

Marker preklinickej aj pokročilej AS
Asociácia s RF
Prediktor KV rizika



Meranie STK na a brachialis:

Priemer 2 meraní pre každú HK

Meranie STK na ADP a ATP obojstranne
(priemer 2 meraní na každej artérii),

Výpočet ABI

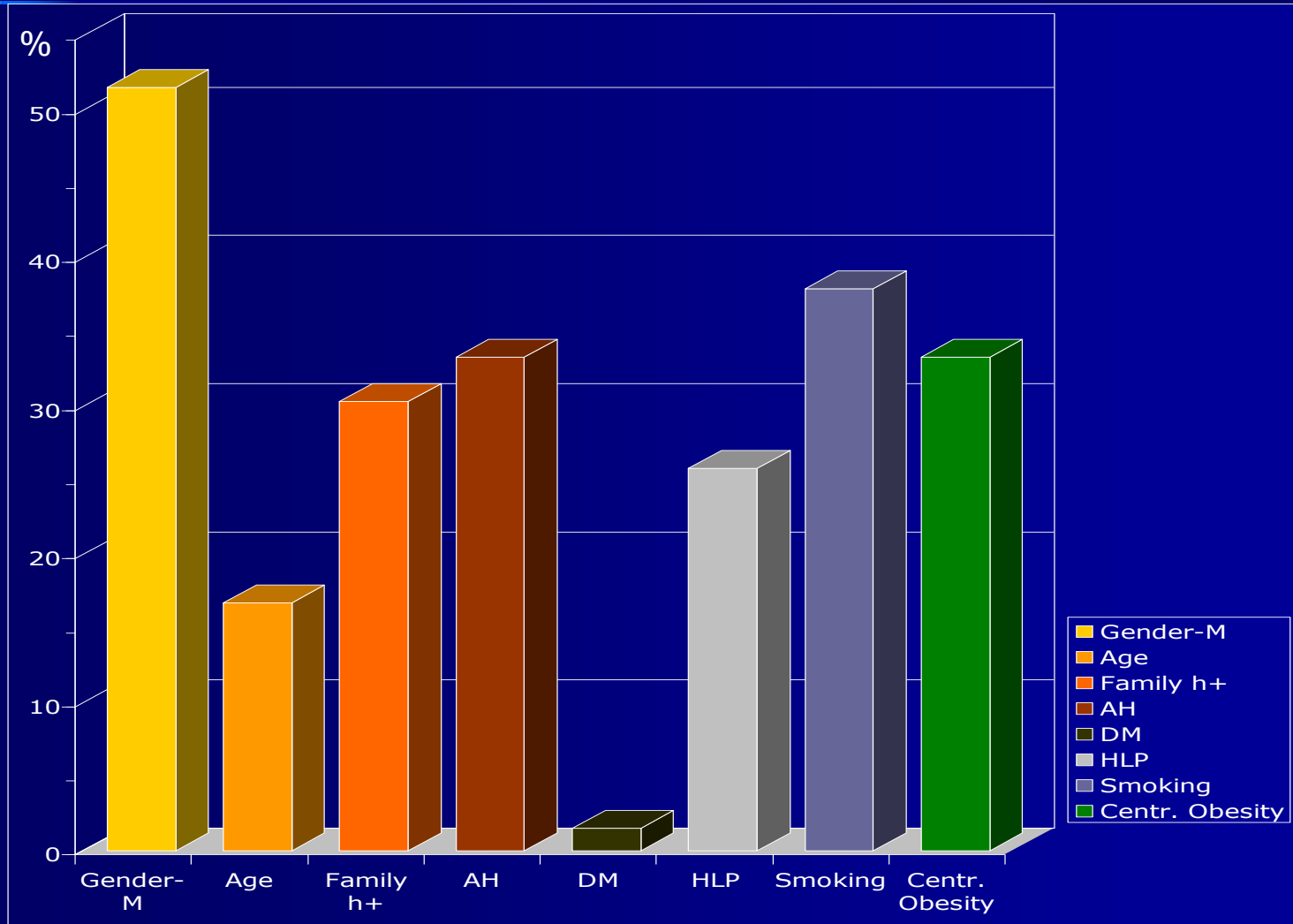
RABI = max priem členkový tlak vpravo (DP
al PT)/max priem ramenný tlak
(vpravo al vľavo)

LABI = max priem členkový tlak vľavo (DP
al PT)/max priem ramenný tlak
(vpravo al vľavo)

Patologická hodnota: <0,9

Výsledky

Rizikový profil



Základná charakteristika súboru

C. cholesterol (mmol/l)	4,93 ± 0,79
TAG (mmol/l)	1,53 ± 1,93
HDL ch (mmol/l)	1,45 ± 0,35
LDL ch (mmol/l)	2,79 ± 0,68
Glykémia (mmol/l)	4,97 ± 0,62
Fibrinogén (g/l)	2,63 ± 0,58
K. močová (umol/l)	290,71 ± 86,62
Mikroalbuminúria (mg/l)	10,92 ± 13,64

Hodnotenie KVR

(charakteristika súboru)

Počet prítomných RF (N)	2,4 (0-8)
SCORECARD (%)	0,5 (0-2)
Framingham scoring (%)	3,8 (0-20)
IMT(mm)	0,55±0,09
FMD (%)	7,16±6,9
Aix (%)	-22,01±28,2
PWV (m/s)	8,28±1,93
ABI	1,22±0,15

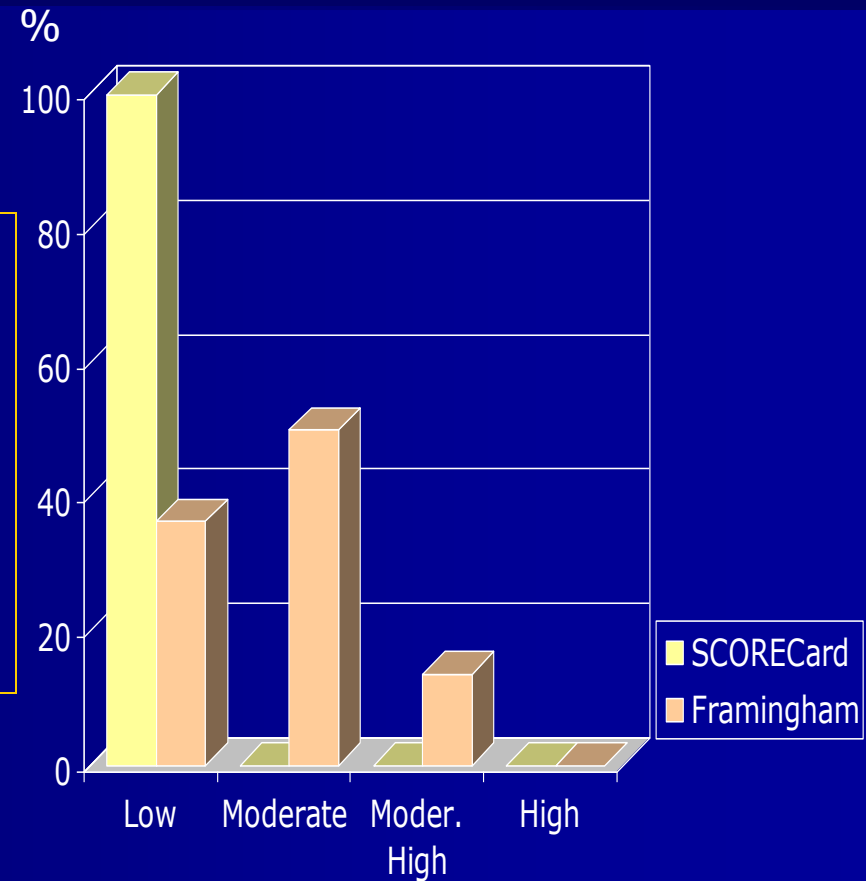
Vypočítané KVR

Low risk: SCORECard: <4%
Framingham: 0-1 RF; <10%

Moderate risk: Framingham: ≥ 2 RF; <10%

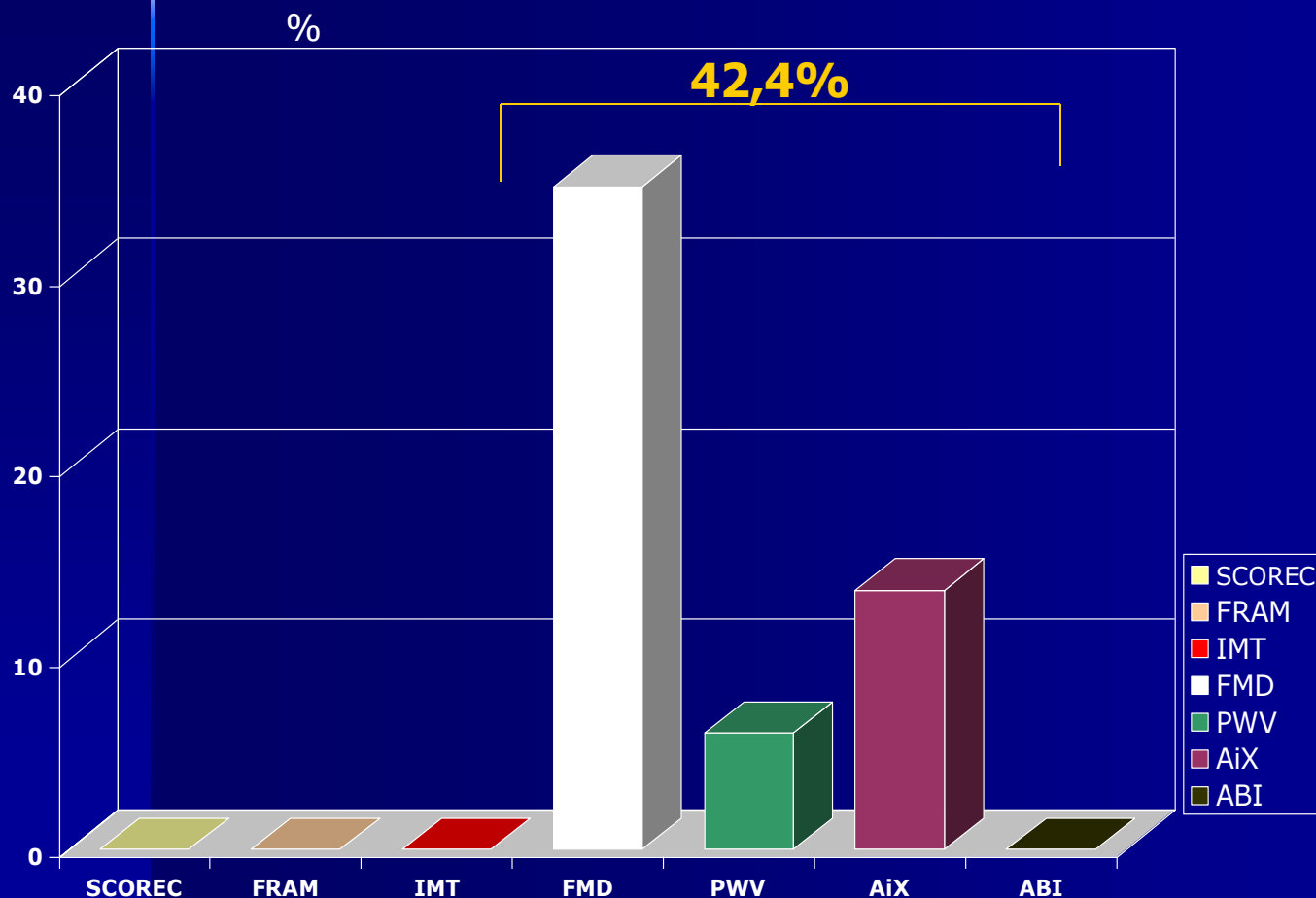
Moderately high risk: Framingham: ≥ 2 RF;
score $\leq 20\%$

High risk: SCORECard: $\geq 5\%$
Framingham: $>20\%$



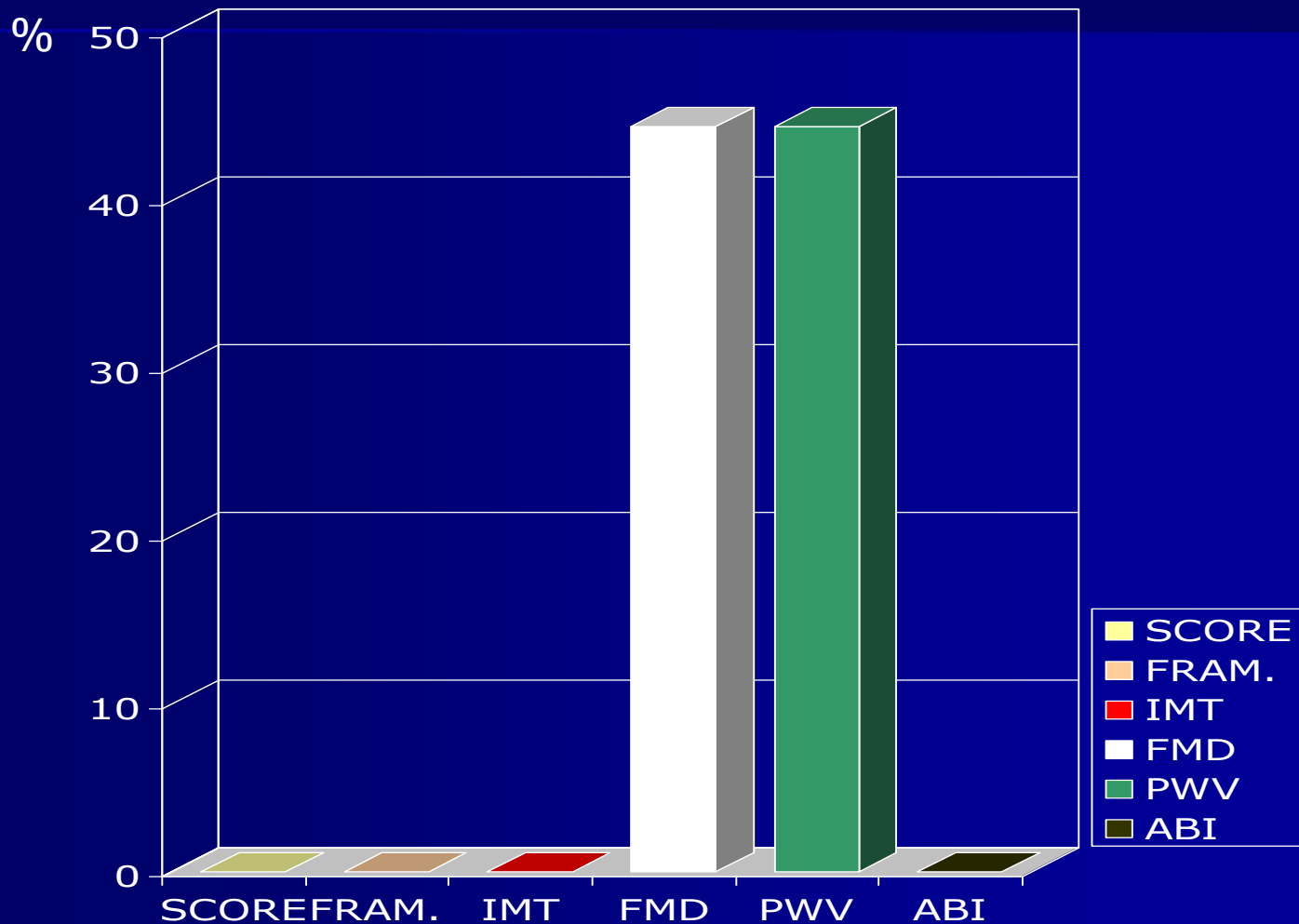
Porovnanie najpoužívanejších metód pri identifikácii jedincov s vysokým KVR

Detekcia (preklinickej) ATS (patologické IMT, FMD, PWV, Aix, ABI)
= Vysoké KVR



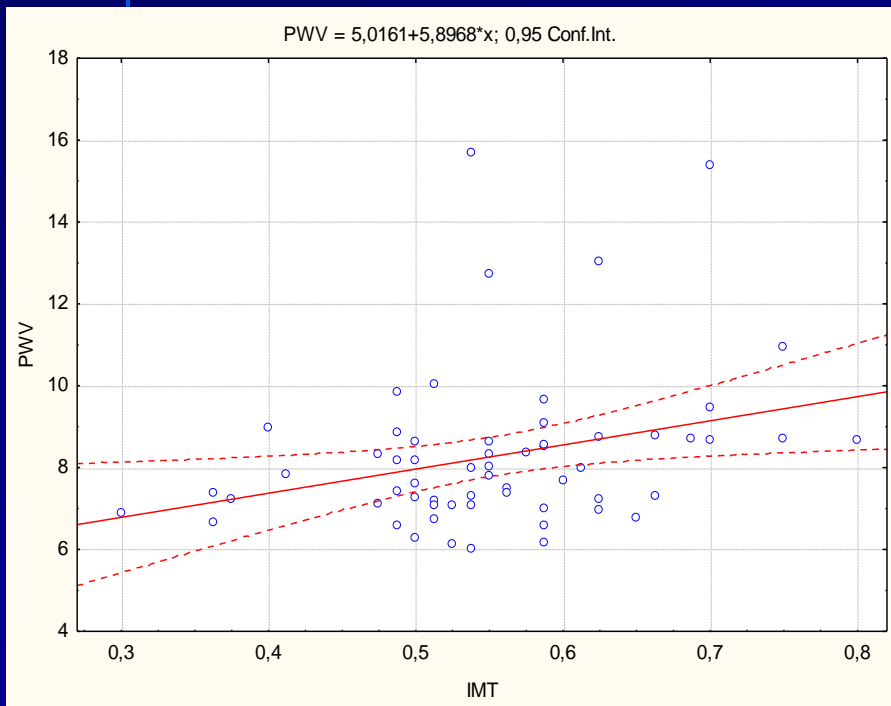
Pat. IMT > 0,9 mm
Pat. FMD ≤ 4,5%
Pat. PWV > 12m/s
Pat. Aix > 10%
Pat. ABI < 0,9.

Vysoké KVR u jedincov s patolog. Aix hodnotené inými metódami



Jednoduchá korelácia

IMT



	r	p
PWV	0,31	<0,05
SCORE	0,29	<0,05
Framing	0,29	<0,05
Počet RF	0,41	0,0005

Vek	0,46	0,0001
Pás	0,08	<0,05
AH	0,55	0,000005
Nefajč	-0,29	<0,05

Jednoduchá korelácia FMD, ABI

FMD

ABI

	r	p
SCORE	-0,29	<0,05
Mužské p.	-0,3	<0,05
AH	-0,27	<0,05

Žiadna korelácia

Jednoduchá korelácia

AiX, PWV

Aix

PWV

	r	p
PWV	0,69	<0,00001
SCORE	-0,25	<0,05
Mužské p.	-0,604	0,0000003
Fibrinog	0,32	<0,05
RA	0,36	<0,005

	r	p
AiX	0,69	<0,00001
Počet RF	0,67	<0,05
Mužské p.	-0,25	0,0501
Vek	0,29	<0,05
BMI	0,29	<0,05
RA	0,37	<0,005
AH	0,34	<0,01

Záver

- U 40% jedincov s nízkym celkovým vypočítaným KVR sme našli funkčnú abnormalitu arteriálnej stený. Vypočítané 10 ročné riziko u týchto jedincov podhodnocuje ich skutočné KVR.
- FMD, Aix a PWV sa ukázali ako najsenzitívnejšie neinvazívne metódy v posúdení vysokého KVR v primárnej prevencii. V súlade s literatúrou svedčia o primárnej úlohe funkčných zmien artériovej stený v procese ATS. V praxi sa osvedčuje hlavne vyšetrenie p. art. tuhosti.
- Abnormálny Aix sa často vyskytuje s inými funkčnými abnormalitami cievnej stený (PWV, FMD).
- PWV a Aix odhadujú KVR nezávisle od tradičných RF ATS.
- Neinvazívne vyšetrovacie metódy prispievajú k určení individuálneho KVR.

THE CATHEDRAL ✦ OF ST. ELIZABETH
in Košice



**Ďakujem za
pozornosť**

