

Univerzita Karlova v Praze

Lékařská fakulta v Plzni

**Rizikové faktory aortální stenózy u pacientů s koronární nemocí
Srovnání pacientů s kalcifikovanou aortální stenózou a neobstrukční
aortální sklerózou**

MUDr. Kateřina Linhartová

Kombinovaný doktorský studijní program, vnitřní lékařství

I. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Plzeň, leden 2007

K. Linhartová

Dizertační práce byla zpracována v rámci kombinovaného studia v doktorském studijním programu vnitřní nemoci na I. interní klinice Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni

Uchazečka: MUDr. Kateřina Linhartová

Školitel: Prof. MUDr. Roman Čerbák, CSc.

Centrum transplantační a kardiovaskulární chirurgie, Brno

Oponenti: Prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.

II. interní klinika LF UK a FN v Plzni

Prof. MUDr. Vladimír Staněk, CSc.

IPVZ Praha

Stanoviska k dizertaci vypracovala Lékařská fakulta UK v Plzni

Autoreferát byl odeslán dne:

Obhajoba se koná před komisí pro obhajoby dizertačních prací v oboru vnitřní lékařství dne:

S dizertační prací je možné se seznámit na děkanátu LF UK v Plzni, Husova 3.

prof. MUDr. O. Topolčan, CSc.

předseda odborové rady pro vnitřní lékařství

Souhrn

Úvod: Časná léze aortální stenózy se stavbou podobá aterosklerotickému plátu, s nímž sdílí i hlavní rizikové faktory. Hlavním rysem progresu vady je kalcifikace. Cílem naší práce bylo zjistit asociaci aortální stenózy s některými novými potenciálními rizikovými faktory, jako je systémový zánět, neurohumorální aktivace a změny metabolismu kalcia, u pacientů s významnou koronární nemocí.

Metody: Do studie jsme prospektivně zařazovali konsekutivní pacienty s angiograficky významnou koronární nemocí spojenou s aortální stenózou (střední transvalvulární aortální gradient ≥ 30 mm Hg) nebo aortální sklerózou. Mezi skupinami jsme porovnali sérové hladiny C-reaktivního proteinu, vaskulární (sVCAM-1) a intercelulární (sICAM-1) adhezivní molekuly, sE-selectinu, big endotelinu-1, intaktního parathormonu (PTH), plazmatické hladiny vitamínu D a parametrů metabolismu kalcia mezi oběma skupinami a identifikovali nezávislé rizikové faktory aortální stenózy pomocí logistické regrese.

Výsledky: Zařadili jsme 127 pacientů s aortální stenózou (85 mužů) a 101 pacientů s aortální sklerózou (76 mužů). Pacienti s aortální stenózou byli starší (71 ± 7 vs 66 ± 7 let; $p < 0.001$), dva a více rizikových faktorů mělo celkem 90% pacientů obou skupin. Mezi oběma skupinami nebyly statisticky významné rozdíly ve výskytu hypertenze, kouření, diabetu, dyslipidemie, v indexu tělesné hmotnosti a v hladinách LDL, HDL cholesterolu, vysoce senzitivního C-reaktivního proteinu a sE-selectinu. Zjistili jsme nezávislou asociaci aortální stenózy s hladinou big endotelinu-1 (OR 1,11, 95% IS 1,08-1,15, $p < 0,001$), PTH (OR 1,04, 95% IS 1,02-1,05; $p < 0,001$) a sVCAM-1 (na jednu logaritmickeu jednotku OR 3,2 95% IS 1,2-8,8, $p = 0,021$).

Závěr: U pacientů s významnou koronární nemocí jsme zjistili nezávislou pozitivní asociaci sérových hladin big endotelinu-1, sérového PTH a sVCAM-1 s kalcifikovanou aortální

stenózou. Naše nálezy naznačují možnou roli vyššího obratu kalcia a neurohormonální aktivace v patogenezi této vady.

Summary

Background: In calcific aortic valve disease, the early sclerotic valve lesion is similar to the atherosclerotic arterial plaque, but at the later stage calcification prevails. Our aim was to assess the association of several new potential risk factors, eg. systemic inflammation, neurohormonal activation and altered calcium metabolism with aortic stenosis (AS) in patients with significant coronary artery disease..

Methods: We prospectively enrolled consecutive patients with angiographically significant coronary artery disease associated with AS (mean transvalvular aortic gradient ≥ 30 mm Hg) or nonobstructive aortic sclerosis. We compared the fasting serum C-reactive protein, soluble vascular (sVCAM-1), and intercellular (sICAM-1) adhesive molecules, sE-selectin, big endothelin-1, and intact PTH levels, plasmatic vitamin D levels and the calcium turnover parameters between the two groups, and identified independent risk factors of AS in the multivariate logistic regression model.

Results: We included 127 pts. with AS (85 males) and 101 pts. with aortic sclerosis (76 males). The AS patients were older (71 ± 7 vs 66 ± 7 years; $p < 0.001$). In both groups, 90% of patients had two or more major cardiovascular risk factors. Between both groups there were no statistically significant differences in the occurrence of the major cardiovascular risk factors: hypertension, smoking, diabetes, dyslipidemia, in the body mass index, and in the LDL, HDL, high sensitive C-reactive protein and sE-selectin levels. We found independent association of AS with big endothelin-1 (OR 1,11, 95% CI 1,08-1,15, $p < 0,001$), PTH (OR 1,04, 95% CI 1,02-1,05; $P < 0,001$), and sVCAM-1 (for one log unit OR 3,2 95% CI 1,2-8,8, $p = 0,021$).

Conclusion: We found independent positive association of serum big endothelin-1, sVCAM-1 and intact PTH levels with calcific AS in patients with significant coronary artery disease. Our findings may suggest possible role of higher calcium turnover and neurohormonal activation in the pathogenesis of AS.

1. Východisko

Aortální stenóza je v rozvinutých zemích třetí nejčastější kardiovaskulární chorobou a nejčastější indikací operace chlopní. Zatímco revmatické vady jsou dnes v rozvinutých zemích vzácné, příčinou aortální stenózy u dospělých je prakticky výhradně kalcifikace dvoj- nebo trojcípé aortální chlopně.

Dva zásadní poznatky postupně mění úhel pohledu na tuto vadu: 1) kongenitální malformace, především bikuspidální aortální chlopeň, jsou u dospělých operovaných pro aortální stenózu nereumatické etiologie patrně častější než chlopeň trojcípá (Roberts, 2005) a 2) kalcifikace je aktivní, vysoce regulovaný proces příbuzný ateroskleróze (Otto, 1994), s níž sdílí i rizikové faktory.

Znalosti o jednotlivých stupních procesu a jejich regulaci jsou dosud jen útržkovité, chybí i spolehlivý experimentální model aortální stenózy. Ve stadiu prospektivních studií je vliv statinů na progresi vady, výsledek první menší studie byl však negativní (Cowell, 2005). Zatímco jediným definitivním řešením vady je stále ještě operace, pokračuje výzkum genetických i biologických faktorů v patogenezi aortální stenózy. Na některé z potenciálních rizikových faktorů jsme se zaměřili v naší práci.

Patologické změny aortální chlopně s různým stupněm obstrukce průtoku od pouhého ztlustění (sklerózy) až po pozdní stadia aortální stenózy jsou v literatuře běžně označovány termínem "calcific aortic valve disease", tj. kalcifikující nemoc aortální chlopně. Toto označení je výstižné, protože zahrnuje hlavní mechanismus patogeneze aortální stenózy.

Histologická stavba "časné léze" aortální chlopně je podobná aterosklerotickému plátu. Určujícím faktorem progresu vady je však kalcifikace chlopně. V pokročilé chlopní lézi se nezdá nacházet i kostní tkáň (Mohler, 2001).

Kalcifikující nemoc aortální chlopně je spojena s nepříznivým kardiovaskulárním rizikovým profilem. Byla zjištěna asociace aortální sklerózy i stenózy s věkem, mužským pohlavím, kouřením, hypertenzí, hypercholesterolemií, vysokou hladinou lipoproteinu (a), LDL cholesterolu a nízkou hladinou HDL cholesterolu (Stewart 1997, Otto, 1999).

Systémový zánět hraje významnou roli ve všech fázích patogeneze aterosklerózy a v interakci s lokálními projevy zánětu zejména při vzniku nestability a ruptury plátu (Ridker, 2001). Význam systémového zánětu u výhradně chronického procesu, jakým je kalcifikující nemoc aortální chlopně, není zcela jasný. U pacientů s aortální stenózou byla zjištěna vyšší hladina C-reaktivního proteinu než u zdravých kontrol, přitom souvislost s infekcí nebyla prokázána (Galante, 2001). Ve Framingham Offspring Study však byla vyšší hladina C-reaktivního proteinu spojena s věkem a nepříznivým kardiovaskulárním rizikovým profilem, nikoli nezávisle s kalcifikacemi chlopní (Fox, 2006).

Pro význam lokálního zánětu i v pokročilém stadiu vady svědčí nález adhezivních molekul E-selectinu, ICAM-1 a VCAM-1 spolu s neoangiogenezí (Mazzone, 2004) v excidovaných stenotických aortálních chlopních. Vztah k hladině solubilních molekul byl zatím prokázán u sE-selectinu (Ghaisas, 2000), ve Framingham Offspring Study byla hladina sICAM-1 spojena s věkem a nepříznivým rizikovým profilem, nikoli nezávisle s kalcifikací (Fox, 2006).

Dosud minimálně byl zkoumán stupeň neurohormonální aktivace u aortální stenózy (Bergler-Klein, 2006). Kromě mohutného vasokonstrikčního účinku má endotelin-1 také efekt mitogenní, antiapoptotický a podporuje neoangiogenezi a remodelaci kosti (Bagnato, 2004). Mohl by tedy být nejen markerem prognózy aortální stenózy, ale podílet se i na progresi kalcifikace aortální chlopně.

Některá pozorování ukazují, že v patogenezi kalcifikace chlopní mohou hrát roli také systémové změny metabolismu kalcia. Asociace kalciumfosfátového součinu a hladiny fosfátu s kalcifikací aortální chlopně byla zjištěna nejen u dialyzovaných (Urena, 1999), ale i u pacientů s normální funkcí ledvin (Mills, 2004, Ortlepp 2001, 2006). Kalcifikace chlopně byla také v jedné studii spojena s nižší kostní denzitou (Aksoy, 2005).

Aortální stenóza i skleróza jsou nejčastěji diagnostikovány echokardiograficky, což umožňuje i spolehlivé hodnocení hemodynamiky. Přesnou kvantifikaci kalcifikace aortální chlopně umožňuje nyní i multidetektorová výpočetní tomografie (MDCT). Tato metoda byla validizována těsnou korelací kalciového skóre se stanovením kalcia atomovou absorpční spektroskopií (Koos, 2006).

2. Cíle práce

Aortální skleróza je považována za iniciální stadium aortální stenózy a je stavbou velmi podobná aterosklerotickému plátu. U většiny pacientů se sklerózou aortální chlopně však stenóza nevzniká. Pokud ano, charakteristickým rysem progresu k hemodynamicky významné vadě je kalcifikace.

Cílem naší práce bylo zjistit asociaci některých nově navrhovaných rizikových faktorů s kalcifikovanou aortální stenózou. Proto jsme srovnali dvě skupiny pacientů s prokázanými projevy aterosklerózy, které se od sebe lišily stupněm kalcifikace chlopně: skupinu pacientů s významnou koronární nemocí a aortální stenózou proti kontrolní skupině pacientů s významnou koronární nemocí a pouze neobstrukční aortální sklerózou.

V práci jsme si položili tyto otázky:

1/ Liší se kardiovaskulární rizikový profil pacientů s aortální sklerózou a aortální stenózou nereumatické etiologie v souboru s významnou koronární nemocí?

K. Linhartová

2/ Jaké je kalciové skóre aortální chlopně pacientů s aortální stenózou a sklerózou hodnocené pomocí MDCT?

3/ Existuje nezávislá asociace hladin C-reaktivního proteinu a adhezivních molekul s kalcifikovanou aortální stenózou u pacientů s významnou koronární nemocí?

4/ Existuje nezávislá asociace hladin big endotelinu-1 s kalcifikovanou aortální stenózou u pacientů s významnou koronární nemocí?

5/ Existuje nezávislá asociace parametrů metabolismu kalcia s aortální stenózou u pacientů s významnou koronární nemocí a bez významné dysfunkce ledvin?

3. Metodika

Studie probíhala na I. interní klinice Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Plzni a v Centru kardiovaskulární a transplantační chirurgie v Brně. Od ledna 2005 do června 2006 byli prospektivně zařazováni konsekutivní pacienti přijatí k hospitalizaci ke komplexnímu kardiologickému vyšetření z obvyklých indikací: anamnézy bolestí na hrudi, námahové dušnosti nebo únavnosti a synkop. Mezi vylučovací kritéria patřil akutní koronární syndrom v posledních 3 měsících a závažná limitující nekardiální onemocnění včetně zařazení do hemodialyzačního programu.

Pacienti s angiograficky významnou koronární nemocí byli stratifikováni do 2 skupin:

1. Pacienti s aortální sklerózou a významnou koronární nemocí
2. Pacienti s aortální stenózou (aspoň středně významná, $AVA < 1\text{cm}^2$ nebo střední gradient $\geq 30\text{ mmHg}$) a významnou koronární nemocí

Za hospitalizace byla provedena následující vyšetření podle standardního protokolu: anamnéza, fyzikální vyšetření, EKG, echokardiografické a koronarografické vyšetření, u většiny pacientů zařazených v Plzni bylo provedeno i MDCT.

Byl proveden základní laboratorní skrínig včetně lipidogramu a ionizovaného kalcia v séru a odpad Ca, P do moči. Část vzorků byla po odběru zpracována a zmrazena na -70 st .

C. Z Brna byly vzorky převáženy do FN v Plzni, kde byla pomocí komerčně dostupných souprav provedena stanovení sérových hladin C-reaktivního proteinu, adhezivních molekul (sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectinu), big endotelinu-1, intaktního parathormonu, fosforu, neionizovaného kalcia a plazmatické hladiny vitamínu D. Ke statistickému zpracování pomocí softwaru Statgraphics Centurion, verze XV, byl použit t-test, chi-kvadrát test, Mann-Whitneyův U test a k hodnocení nezávislé asociace jednotlivých faktorů s aortální stenózou model multivariální logistické regrese.

4. Výsledky

Do finální analýzy dat bylo zařazeno celkem 228 pacientů s významnou koronární nemocí rozdělených do skupin: s aortální stenózou (n=127) a aortální sklerózou (n=101).

1/ Základní charakteristiky souboru ukazuje tab. 1. Pacienti s aortální stenózou byli starší, v obou souborech převládali muži. Zastoupení hlavních kardiovaskulárních rizikových faktorů bylo v obou skupinách podobné a velmi vysoké: dva a více rizikových faktorů mělo 87% pacientů s aortální stenózou a 95% s aortální sklerózou. V obou skupinách měla polovina pacientů hladinu celkového cholesterolu >5 mmol/l nebo LDL >3 mmol/l. Kličkovými diuretiky bylo léčeno 35% pacientů s aortální stenózou.

Ve skupině s aortální stenózou mělo 9 (7%) pacientů bikuspidální aortální chlopeč.

2/ Kalciová skóre aortální chlopně byla hodnocena u 21 pacientů s aortální stenózou a 88 pacientů s aortální sklerózou. Množství kalcia ve stenotické chlopni bylo o řád vyšší než u pacientů s aortální sklerózou (tab. 2.) Hmotnostní i objemové kalciové skóre ve skupině s aortální stenózou dobře korelovalo s maximálním ($r=0,59$, $p=0,011$) a středním gradientem ($r=0,50$, $p=0,031$). Echokardiograficky hodnocený stupeň ztluštění neodrážel v našem souboru spolehlivě stupeň kalcifikace aortální chlopně podle MDCT.

3/ Prokázali jsem nezávislou pozitivní asociaci aortální stenózy se sVCAM-1 po adjustaci na věk, pohlaví, řadu rizikových faktorů, hladinu C-reaktivního proteinu, sICAM-1, sE-selectinu a big endotelinu-1 do modelu. Negativní asociace sICAM-1 v částečně adjustovaném modelu byla oslabena pod hranici významnosti po zařazení C-reaktivního proteinu, sVCAM-1, sE-selectinu a big endotelinu-1 do modelu (tab. 3.). Hladiny C-reaktivního proteinu a sE-selectinu se mezi skupinami významně nelišily.

4/ Zjistili jsme významnou nezávislou asociaci aortální stenózy s hladinou big endotelinu-1, a to i v plně adjustovaném multivariantním modelu (tab. 4). Dále jsme stratifikovali hodnoty big endotelinu-1 uvnitř skupin podle stupně dušnosti. Ve skupině s aortální stenózou měli pacienti s dušností (NYHA II-IV) vyšší sérovou hladinu big endotelinu-1 než ve třídě NYHA I: 429 (335;539) vs. 315 (279;368) ng/l, $p=0,006$ [hodnoty uvedeny jako medián (25.;75. percentil)]. Ve funkční třídě NYHA I však bylo jen 11 pacientů. Neprokázali jsme korelaci mezi hladinou big endotelinu a charakteristikami funkce levé komory nebo významnosti vady.

5/ Po adjustaci na hladinu vitamínu D, věk, pohlaví, index tělesné hmotnosti a clearance kreatininu jsme v našem souboru zjistili významnou nezávislou asociaci hladiny sérového intaktního PTH s aortální stenózou (tab. 5). Nejistili jsme významné rozdíly mezi oběma skupinami v sérových hladinách fosforu a ionizovaného i neionizovaného kalcia a v 24-hodinovém odpadu kalcia do moči. 24-hodinový odpad fosforu do moči byl u pacientů s aortální stenózou statisticky významně vyšší než u pacientů se sklerózou.

5. Diskuse

Pacienti s aortální stenózou v našem souboru byli starší než s aortální sklerózou, nebyly významné rozdíly ve výskytu kardiovasulárních rizikových faktorů, který byl v obou skupinách velmi vysoký. Tento nález podporuje známou asociaci rizikových faktorů s

K. Linhartová

kalcifikací aortální chlopně. V našem souboru byl vyšší výskyt hypertenze (83%) v porovnání s některými publikovanými daty (Antonini-Canterin, 2003). U většiny pacientů byly rizikové faktory medikamentózně intervenovány, kontrola však byla v obou skupinách nedostatečná. Za nepříznivé považujeme vysoké procento pacientů s aortální stenózou, kteří užívali kličková diuretika, protože symptomatický pacient by měl co nejdříve být indikován k operaci, nikoli k medikamentózní léčbě.

Z echokardiografických charakteristik byl významným rysem naší skupiny pacientů s aortální stenózou nízký výskyt bikuspidální aortální chlopně. Literární data o podílu vrozených malformací v excidovaných chlopních se velmi liší (5-40%) podle doby vzniku a podle toho, zda byly zařazovány i děti a pacienti s revmatickými vadami. V přehledu více než 900 podrobně vyšetřených chlopní z jednoho centra (Roberts, 2005) byla bikuspidální aortální chlopně zjištěna ve věkové skupině odpovídající našemu souboru u 37% pacientů. Rozdíl může naznačovat obtížné echokardiografické hodnocení morfologie u nejtěžších kalcifikovaných vad.

V podskupině pacientů vyšetřených MDCT jsme zjistili významně vyšší hmotnostní a objemové kalciové skóre aortální chlopně u pacientů s aortální stenózou oproti těm se sklerózou. Jde o první zkušenosti s hodnocením kalcifikace chlopně 64-detektorovým CT na pracovišti Radiodiagnostické kliniky ve FN v Plzni. Korelace kalciových skóre s transaortálními gradienty byla významná a poměrně těsná, vezmeme-li v úvahu, že šlo o malý vzorek pacientů s hemodynamicky významnou vadou. Naše nálezy potvrzují spolehlivost MDCT pro detekci chlopní vady, v hodnocení hemodynamiky zůstává nadále zlatým standardem echokardiografie.

Uvnitř skupiny pacientů s aortální sklerózou bylo kalciové skóre značně variabilní a nekorelovalo s echokardiografickým semikvantitativním hodnocením. Prognostický význam

nové informace kalciového skóre aortální chlopně v kontextu aortální sklerózy je třeba dále zkoumat.

Z našeho porovnání hladin adhezivních molekul a C-reaktivního proteinu mezi skupinami byla významná pouze nezávislá asociace aortální stenózy se sérovou hladinou sVCAM-1. Vyšší hladiny sVCAM-1 u aortální stenózy by mohly být částečně vysvětlitelné zdroji jednotlivých molekul: zatímco ICAM-1 je tvořen kromě endotelu i ve fibroblastech, buňkách hladké svaloviny a hematopoetických buňkách a mohl by tedy více odrážet celkovou zánětlivou odpověď organismu než funkci endotelu, VCAM-1 a E-selectin jsou produkovány výlučně buňkami endotelu. VCAM-1 je navíc produkován i endotelem novotvořených cév v pokročilé aterosklerotické i chlopní lézi. Hladina sICAM-1 skutečně také nebyla nezávisle spojena s kalcifikací chlopní v analýze Framingham Offspring Study (Fox, 2006), sVCAM-1 však v této studii stanoven nebyl. Limitujícím prvkem hodnocení významu hladin adhezivních molekul je neúplná znalost vztahu mezi významem molekuly lokálně a její cirkulující hladinou (Ghaisas, 2000). Další limitací je samozřejmě to, že průřezový charakter studie neumožňuje činit závěry o následnosti nebo kauzalitě jevů. Prognostický význam hladin adhezivních molekul ověřujeme v dalším sledování.

V našem souboru jsme zjistili významně vyšší hladiny big endotelinu-1 u pacientů s aortální stenózou. Literární zprávy o vztahu neurohomonů a aortální stenózy jsou ojedinělé. Zatímco brain natriuretický peptid koreloval u aortální stenózy s funkcí levé komory a predikoval rozvoj symptomů a prognózy (Bergler-Klein, 2004), big endotelin-1 v první nedávno publikované práci (Bergler-Klein, 2006) u 61 pacientů s významnou aortální stenózou koreloval s ejekční frakcí, avšak nikoli s prognózou, symptomy, nebo ukazateli významnosti vady. V naší práci byla hladina big endotelinu-1 uvnitř skupiny s aortální stenózou vyšší u pacientů s těžší symptomatologií, ale nekorelovala s ukazateli stupně vady

ani funkce levé komory. Podíl pacientů s minimální symptomatologií i systolickou dysfunkcí levé komory však byl velmi nízký.

Vysoké hladiny endotelinu-1 by mohly mít význam i v patogenezi aortální stenózy. Můžeme spekulovat, že neurohormonální aktivace v průběhu aortální stenózy by mohla potencovat aktivitu osteoblastů a neoangiogenezi v chlopni a tím podporovat progresi kalcifikace a osifikace. Dalším krokem k ověření naší hypotézy by mělo být vyšetření exprese molekul endotelinového systému a receptorů přímo v lézi aortální chlopně.

Posledním významným nálezem je pozitivní nezávislá asociace hladiny sérového intaktního parathormonu s aortální stenózou. Pokud je nám známo, naše studie je první, která zkoumala tento vztah u pacientů bez dysfunkce ledvin. Asociaci systémového kalciumfosfátového metabolismu s aortální stenózou však již naznačily některé předchozí práce nejen u dialyzovaných, ale i u pacientů s normální funkcí ledvin (Ortlepp 2001, 2006, Aksoy, 2005, Mills, 2004). V hodnocení tohoto výsledku musíme být velmi obezřetní. V metodice jsme věnovali maximální pozornost faktorům, které mohly ovlivnit stanovení. Je známo, že hodnoty PTH se liší dle denní doby i ročního období. Odběry byly proto prováděny ve stejnou hodinu dle závazného protokolu a zařazování pacientů do studie probíhalo do obou skupin rovnoměrně během celého sledovaného období. Není tedy pravděpodobné, že by doba či období odběru významně ovlivnily rozdíl mezi skupinami. Rozdíl mezi skupinami zůstal statisticky významný i po adjustaci na věk a hladinu vitamínu D (25-hydroxy D3), s nimiž PTH korelovalo, a na clearance kreatininu. Hodnoty BMI byly u pacientů s aortální stenózou a aortální sklerózou prakticky shodné, navíc BMI byl rovněž zařazen do multivariantního modelu.

Většina pacientů v obou skupinách měla hladinu PTH v širokém rozmezí udávaných normálních hodnot. Dle očekávání jsme nezaznamenali významné ovlivnění tak vitálního parametru, jako je hladina ionizovaného kalcia. Lehce vyšší odpad P do moči může rovněž

ukazovat směrem k vyššímu obratu kalcia u pacientů s aortální stenózou. Námi zjištěný rozdíl v hladině PTH není jistě akutně klinicky významný, možný význam u natolik dlouhodobého procesu, jakým je patogeneze aortální stenózy, však nelze vyloučit. Průřezové stanovení PTH neumožňuje činit závěry o příčinném vztahu, trvání či stabilitě nálezu. Vyšší hladina PTH může být také markerem jiné poruchy metabolismu kalcia, a konečně může jít také o zkříženou reakci s PTH-like substancemi ektopického původu. Podle našeho názoru však tento nálezu podporuje hypotézu změny systémového kalciumfosfátového metabolismu u aortální stenózy a vyžaduje další ověření reprodukovatelnosti a vývoje v čase.

5. Závěr

Získali jsme soubor 228 pacientů s angiograficky významnou koronární nemocí: 127 pacientů s významnou aortální stenózou a 101 pacientů s neobstrukční aortální sklerózou.

Zjistili jsme:

1/ vysoce nepříznivý kardiovaskulární rizikový profil a nedostatečnou kontrolu kardiovaskulárních rizikových faktorů v obou vyšetřených skupinách bez významného rozdílu mezi skupinami.

2/ kalciové skóre hodnocené MDCT bylo u aortální stenózy významně vyšší než u sklerózy a dobře korelovalo se závažností aortální stenózy.

3/ pouze hladina sVCAM-1 byla pozitivně nezávisle spojena s aortální stenózou. Rozdíly mezi skupinami v hladině CRP, E-selectinu a sICAM-1 nebyly statisticky významné.

4/ nezávislou pozitivní asociaci hladiny sérového big endotelinu-1 s aortální stenózou. Ve skupině s aortální stenózou byla hladina big-endotelinu-1 významně vyšší u pacientů ve funkční třídě NYHA II-IV.

5/ nezávislou asociaci hladiny sérového intaktního parathormonu s aortální stenózou.

Prognostický význam hladiny big-endotelinu-1 i adhezivních molekul ověřujeme dále v jedno- a dvouletém sledování našich pacientů. Možný význam endotelinu-1 v patogeneze aortální stenózy by bylo vhodné ověřit vyšetřením tkáně excidovaných aortálních chlopní.

Roli vyšší hladiny parathormonu plánujeme doplnit podrobnějším vyšetřením pacientů, u nichž jsme zjistili zvýšenou hladinu.

Prognostický a diagnostický význam aortálního kalciového skóre u pacientů s aortální sklerózou budeme dále hodnotit korelací s laboratorními parametry a v dlouhodobém sledování v rámci probíhajícího grantového projektu.

Z naší práce vyplývají i některé poznámky k současné klinické praxi:

1/ Součástí základního vyšetření pacientů s kardiální symptomatologií musí být vždy echokardiografické vyšetření a při zjištění aortální stenózy neodkladná reference k operačnímu řešení nikoli medikamentózní léčba dušnosti.

2/ U pacientů diagnostikovaných před rozvojem symptomatologie je třeba věnovat maximální pozornost vyšetření a účinné léčbě k modifikaci kardiovaskulárních rizikových faktorů.

3/ Nález kalcifikací aortální chlopně při MDCT je třeba vždy doplnit echokardiografickým vyšetřením.

Tab 1. Základní klinické charakteristiky pacientů s aortální stenózou a sklerózou

	AS (n=127)	ASKL (n=101)	P*
Věk (roky)	71±7	66±7	0,001
Muži	85 (67%)	76 (75%)	ns (0,30)

Hypertenze	103 (81%)	93 (86%)	ns (0,30)
Diabetes mellitus	44 (35%)	41 (41%)	ns (0,34)
Metabolický syndrom	15 (12%)	23 (22%)	0,020
Kuřáci	52/87 (57 %)	64 (63%)	ns (0,18)
Hyperlipoproteinemie	109 (85%)	93 (92%)	ns (0,08)
Systolický TK (mmHg)	142±17	136±17	0,007
Diastolický TK (mmHg)	80±10	80±9	ns (0,70)
AVAI cm ² /m ²	0,43±0,1	–	
Maximální gradient (mmHg)	73±22	–	
Střední gradient (mmHg)	47±15	–	
Index hmotnosti levé komory (g/m ²)	150±38	116±33	<0,001
Ejekční frakce (%)	57±12	55±11	ns (0,35)

AS = aortální stenóza, ASKL = aortální skleróza, BMI = index tělesné hmotnosti, TK = krevní tlak, AVAI = indexovaná plocha aortálního ústí.

Hodnoty uvedeny jako průměr±směrodatná odchylka, kategorické jako počet (procento).

*Chi-kvadrát test pro kategorické, t-test pro kontinuální proměnné

Tab. 2. Srovnání objemového a hmotnostního skóre kalcia v aortální chlopni hodnoceného multidetektorovou výpočetní tomografií

	AS (n=21)	ASKL (n=88)	P*
Objem Ca (μl)	2202 (1229; 4358)	114 (15; 395)	<0,001
Hmotnost Ca (mg)	588 (407; 1305)	18 (2; 66)	<0,001

AS = aortální stenóza, ASKL = aortální skleróza. Hodnoty proměnných uvedeny jako medián (25.; 75. percentil).

Tab. 3. Asociace C-reaktivního proteinu a adhezivních molekul s aortální stenózou

	AS (n=127)	ASKL (n=101)	OR (95%IS)	P*
sVCAM-1 (µg/l)	1370 (1102; 1856)	1174 (823; 1444)	3,2 (1,2-8,8)	0,021
sICAM-1 (µg/l)	245 (204; 290)	274 (234; 340)	0,3 (0,1-1,4)	ns (0,12)
sE-selectin (µg/l)	49 (32; 68)	57 (38; 72)	0,7 (0,4-1,5)	ns (0,40)
hsCRP (mg/l)	2,3 (0,8; 5,4)	2,9 (1,1; 5,2)	1,1 (0,8-1,5)	ns (0,71)

AS = aortální stenóza, ASKL = aortální skleróza. Hodnoty proměnných uvedeny jako medián (25.; 75. percentil). Model multivariantní logistické regrese. Před zařazením provedena logaritmická transformace. OR= odds ratio aortální stenózy na jednu logaritmickou jednotku stanoveného parametru. 95%IS= 95% intervaly spolehlivosti. Hodnoty adjustovány na věk, pohlaví, systolický krevní tlak, BMI, léčbu statiny, HDL/celkový cholesterol, hladiny C-reaktivního proteinu, adhezivních molekul a big endotelinu-1.

Tab. 4 Asociace big endotelinu-1 s aortální stenózou

	AS (n=122)	ASKL (n=101)	OR (95%IS)	P*
Big endotelin-1 (ng/l)	379 (315; 530)	272 (228; 303)	1,11 (1,08-1,15)	<0,001

AS = aortální stenóza, ASKL = aortální skleróza.

Hodnoty proměnných uvedeny jako medián (25.; 75. percentil).

Model multivariantní logistické regrese. OR=odds ratio aortální stenózy na 10 jednotek stanoveného parametru. 95% IS=95% intervaly spolehlivosti. Hodnoty adjustovány na věk, pohlaví, systolický krevní tlak, BMI, léčbu statiny, HDL/celkový cholesterol, hladiny C-reaktivního proteinu a adhezivních molekul.

Tab. 5. Nezávislá asociace parametrů metabolismu kalcia s aortální stenózou

	AS (n=122)	ASKL (n=101)	OR (95%IS)	P
PTH (pg/ml)	51,4 (39; 70)	37,4 (27; 50)	1,03 (1,01-1,05)	<0,001
25 (OH) D3 (nmol/l)	32,0 (25; 40)	35,8 (27; 55)	0,98 (0,96-1,0)	ns (0,058)
BMI (kg/m ²)	29±4	29±3	1,04 (0,95-1,13)	ns (0,33)
Věk (roky)	71±7	66±7	1,09 (1,04-1,14)	<0,001
Clearance				
kreatininu (ml/s)	1,12±0,4	1,25±0,3	1,10 (0,42-2,88)	ns (0,84)
Muži	83 (67%)	76 (75%)	1,19 (0,58-2,44)	ns (0,53)

AS = aortální stenóza, ASKL = aortální skleróza.

Hodnoty proměnných uvedeny jako medián (25.; 75. percentil), průměr±směrodatná odchylka, kategorická jako počet (procento).

Model multivariantní logistické regrese.

OR = odds ratio aortální stenózy na jednu jednotku stanoveného parametru. 95% IS= 95% intervaly spolehlivosti.

7. Přehled použité literatury

1. Aksoy Y, Yagmur C, Tekin GO, et al Aortic valve calcification: association with bone mineral density and cardiovascular risk factors. *Coron Artery Dis* 2005;16:379-83.
2. Antonini-Canterin F, Huang G, Cervesato E, et al. Symptomatic aortic stenosis: Does systemic hypertension play an additional role? *Hypertension* 2003;41:1268-1272.
3. Bagnato A, Natali PG. Endothelin receptors as novel targets in tumor therapy. *J Translat Med* 2004;2:16-22.

4. Bellamy MF, Pellikka PA, Klarich KW, et al. Association of cholesterol levels, hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitor treatment, and progression of aortic stenosis in the community. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1723-30.
5. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, et al. Big-endothelin-1 is not a predictor of aortic stenosis, but it is related to arterial blood pressure. *Int J Cardiol* 2006;113:174-80.
6. Chan KL, Ghani M, Woodend K, et al. Case-controlled study to assess risk factors for aortic stenosis in congenitally bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 2001;88:690-3.
7. Chandra HR, Goldstein JA, Choudhary N, et al. Adverse outcome in aortic sclerosis is associated with coronary artery disease and inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:169-75.
8. Chertow GM, Raggi P, Chasan-Taber S, et al. Determinants of progressive vascular calcification in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1489-96.
9. Chong AY., Blann AD, Lip GYH. The endothelium and the heart. *Q J Med* 2003;96:253-267.
10. Cosmi JE, Kort S, Tunick PA, et al. The risk of the development of aortic stenosis in patients with „benign“ aortic valve thickening. *Arch Intern Med* 2002;162:2345-2347.
11. Cowell SJ, Newby, DE, Prescott RJ, et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:2389-97.
12. Čerbák R. Aortální stenóza ve vyšším věku. *Kardiolog Prax* 2005;3:103-107.
13. Drolet MC, Arsenault M, Couet J. Experimental aortic valve stenosis in rabbits. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1211-17.
14. Fox CS, Guo C-Y, Larson MG, et al. Relations of inflammation and novel risk factors to valvular calcification. *Am J Cardiol* 2006;97:1502-5.
15. Galante A, Petroiusti A, Vellini M, et al. C-reactive protein is increased in patients with degenerative aortic valvular stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1078-1082.

16. Ghaisas NK, Foley JB, O'Briain DS, et al. Adhesion molecules in nonrheumatic aortic valve disease: endothelial expression, serum levels and effects of valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2257-62.
17. Giachelli CM, Jono S, Shioi A, et al. Vascular calcification and inorganic phosphate. *Am J Kidney Dis* 2001;38(Suppl 1):S34-S37.
18. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95.
19. Helske S, Lindstedt KA, Laine M, et al. Induction of local angiotensin-II producing systems in stenotic aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1589-66.
20. Houslay ES, Cowell SJ, Prescott RJ, et al. Progressive coronary calcification despite intensive lipid-lowering treatment: a randomised controlled trial. *Heart* 2006;92:1207-12.
21. Kaden JJ, Dempfle CE, Grobholz R, et al. Inflammatory regulation of extracellular matrix remodeling in calcific aortic valve stenosis. *Cardiovasc Pathol* 2005;9:281-6.
22. Koos R, Mahnken AH, Kuhl HP, et al. Quantification of aortic valve calcification using multislice spiral computed tomography: comparison with atomic absorption spectroscopy. *Invest Radiol* 2006;41:485-9.
23. Kume T, Kawamoto T, Aksaka T, et al. Rate of progression of valvular aortic stenosis in patients undergoing dialysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:914-8.
24. Masson S, Latini R, Anand IS, et al. The prognostic value of big endothelin-1 in more than 2,300 patients with heart failure enrolled in the Valsartan Heart failure Trial (Val-HeFT). *J Card Fail* 2006;12:375-80.
25. Mazzone A, Epistolato MC, De Caterina R, et al. Neoangiogenesis, T-lymphocyte infiltration, and heat shock protein-60 are biological hallmarks of an immunomediated

- inflammatory process in end stage calcified aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1670-6.
26. Merjanian R, Budoff M, Adler S, Berman N, Mehrotra R. Coronary artery, aortic wall, and valvular calcification in nondialyzed individuals with type 2 diabetes and renal disease. *Kidney Int* 2003;64:263-271.
27. Mills WR, Einstadter D, Finkelhor RS, et al. Calcium-phosphorus product is associated with severity of aortic stenosis in patients with normal renal function. *J Am Coll Cardiol* 2004;43, 434A.
28. Mohler ER III, Gannon F, Reynolds C, et al. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation* 2001;103:1522-1528.
29. Nightingale AK, Horowitz JD. Aortic sclerosis: not an innocent murmur but a marker of increased cardiovascular risk. *Heart* 2005;91:1389-1393.
30. Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, et al. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation* 2001;104:2205-9.
31. O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation* 2002;106:2224-2230.
32. O'Brien KD, Probstfield JL, Caulfield MT, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and change in aortic valve calcium. *Arch Intern Med* 2005;165:858-62.
33. Ortlepp JR, Hoffmann R, Ohme F, et al. The vitamin D receptor genotype predisposes to the development of calcific aortic stenosis. *Heart* 2001;85:635-8.
34. Ortlepp JR, Pillich M, Schmitz F, et al. Lower serum calcium levels are associated with greater calcium hydroxyapatite deposition in native aortic valves of aortic stenosis patients with severe calcific aortic stenosis. *J Heart Valve Dis* 2006;15:502-8.

35. Otto CM, Lind BK, Kitzman, DW, et al. Association of aortic valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999;341:142-147.
36. Otto CM, Kuusisto I, Reichenbach DD, et al. Characterization of the early lesion of degenerative valvular aortic stenosis: histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994;90:844-853.
37. Palta S, Pai AM, Gill KS, et al. New insights into the progression of aortic stenosis: implications for secondary prevention. *Circulation* 2000;101:2497-502.
38. Qunibi WY, Nolan CA, Ayus JC. Cardiovascular calcification in patients with end-stage renal disease: a century old phenomenon. *Kidney International* 2002;62, Suppl. 82:S73-S80
39. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:695-701.
40. Rajamannan NM, Subramaniam M, Stock RD., et al. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype. *Circulation* 2003;107:2181-2184.
41. Ridker PM, Glym HJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:2007-11.
42. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a) and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001;285:2481-5.

43. Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation* 2005;111:920-5.
44. Roig E. Usefulness of neurohormonal markers in the diagnosis and prognosis of heart failure. *Eur Heart J Suppl* 2006;8 (Suppl E):E12-E17.
45. Roodman GD. Mechanism of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004;350:1655-64.
46. Shavelle DM, Budoff MJ, Buljubasic N, et al. Usefulness of aortic valve calcium scores by electron beam computed tomography as a marker for aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2003;92:349-353.
47. Shavelle DM, Takasu J, Budoff MJ et al. HMG CoA reductase inhibitor (statin) and aortic valve calcium. *Lancet* 2002;359:1125-1126.
48. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK et al. Clinical factors associated with calcific aortic disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:630-4.
49. Umana E, Ahmed W, Alpert MA. Valvular and perivalvular abnormalities in end-stage renal disease. *Am J Med Sci* 2003;4:237-42.
50. Varma R, Aronow WS, Clung JA, et al. Prevalence of valve calcium and association of valve calcium with coronary artery disease, atherosclerotic vascular disease and all cause mortality in 137 patients undergoing hemodialysis for chronic renal failure. *Am J Cardiol* 2005;95:742-743.
51. Wu B, Elmariah S, Kaplan FS, et al. Paradoxical effects of statins on aortic valve myofibroblasts and osteoblasts: implications for end stage valvular heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:592-7.
52. Wallby L, Janerot-Sjoberg, B, Steffensen T, et al. T-lymphocyte infiltration in non-rheumatic aortic stenosis: a comparative descriptive study between tricuspid and bicuspid aortic valves. *Heart* 2002;88:348-51.

K. Linhartová

53. Zand T, Majno G, Nunnari JJ et al. Lipid deposition and intimal stress and strain: a study in rats with aortic stenosis. *Am J Pathol* 1991;139:101-13.