

Ateroskleróza a skleróza aortální chlopně

Hana Rosolová

Centrum preventivní kardiologie UK, LF v Plzni

2. interní klinika FN Plzeň

ČKS, květen 2019

Prevalence

aterosklerózy (AS), aortální sklerózy(Ascl) a stenózy

- **AS** - neinfekční epidemie – KVO jsou nejčastější příčinou úmrtí: 50 – 60 % populace
- **Ascl** (fokální či difusní ztlustění chlopně bez hemodynam. efektu): 30 % populace nad 65 let, 40 % nad 75 let
- **Aortální stenóza:** 1,8 – 1,9 % Ascl za rok progreduje do aortální stenózy

Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: different manifestations of the same disease?

Populační observační studie **SPARC** (Stroke Prevention: Assessment of Risk in Community, n= 581). Ve 2. fázi n= **381** (67 let, 52% ♂).

36,7% (140 jedinců) mělo Ascl

RF: věk, ♂, TK, obesita, homocystein v asociaci s Ascl (TEE)

Jedinci s Ascl měli častěji AS v proximální aortě (AS sinotubulární junkce, různé pláty v ascendentní aortě)

Agmon Y et al. JACC 2001;3:827-834

Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: different manifestations of the same disease?

- RF ateriosklerózy a aterioskleróza proximální aorty jsou v nezávislé asociaci se sklerózou aortální chlopně.
- Skleróza aortální chlopně je podobná aterioskleróze

Agmon Y et al. JACC 2001;3:827-834

Asociace Ascl s lipidy

Nálezy ze studií nejsou konzistentní!

U aterosklerózy – chol je nejkauzálnější RF!

- *Cardiovascular Health Study* –Lp(a) ~ Ascl

LDL-ch slabá asociace

JACC 1997;29:630

- *Helsinki Ageing study* – žádná asociace Ascl
s lipidy

EHJ 1994;15:865

Kardiovaskulární nemocnost a úmrtnost u pacientů s aortální sklerózou (AScl)

Pozitivní **asociace AScl ~ AS** – různé výsledky

Metaanalýza studií – 216 studií – vybráno 31 (20 retrospektivní, 11 prospektivní)

ECHO – AScl, kontrolní skupina

Ascl ~ ICHS OR = 2,02 (1,67 – 2,44) p<0,001

~ CMP OR = 1,41 (1,16 – 1,71) p<0,001

~ KV smrt OR = 2,70 (1,45 – 5,01) p <0,002

Di Minno MND et al Internat J Cardiol 2018;260:138-144.

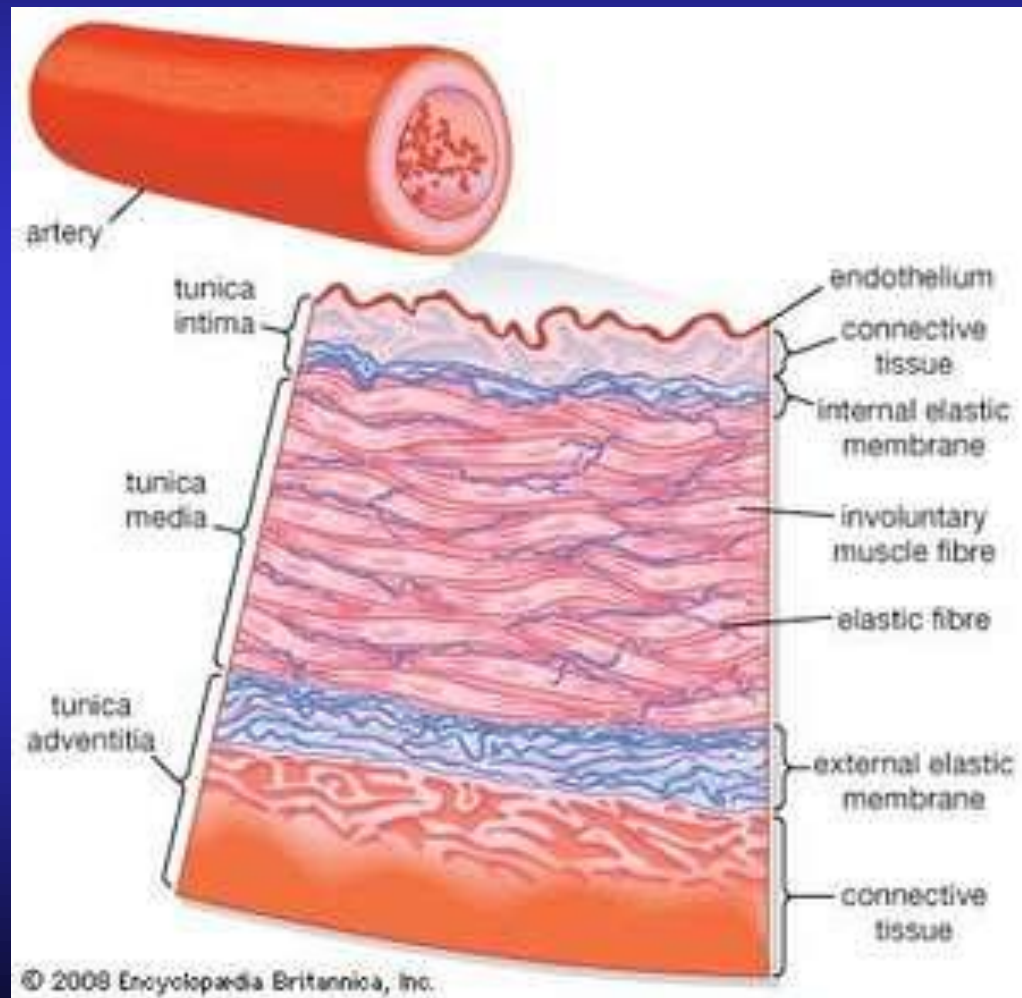
Rizikové faktory pro aterosklerózu a KVO ?aortální sklerózu se stenózou?

Věk, mužské pohlaví
Arteriální hypertenze
Dyslipidemie
Kouření
Diabetes mellitus
Obezita (viscerální)
Metabolický syndrom
Depresivní syndrom



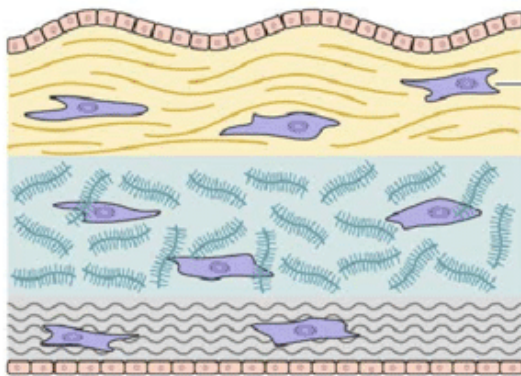
**Ascl je následek RF pro AS
nebo je RF-em pro AS?**

Struktura arteriální stěny

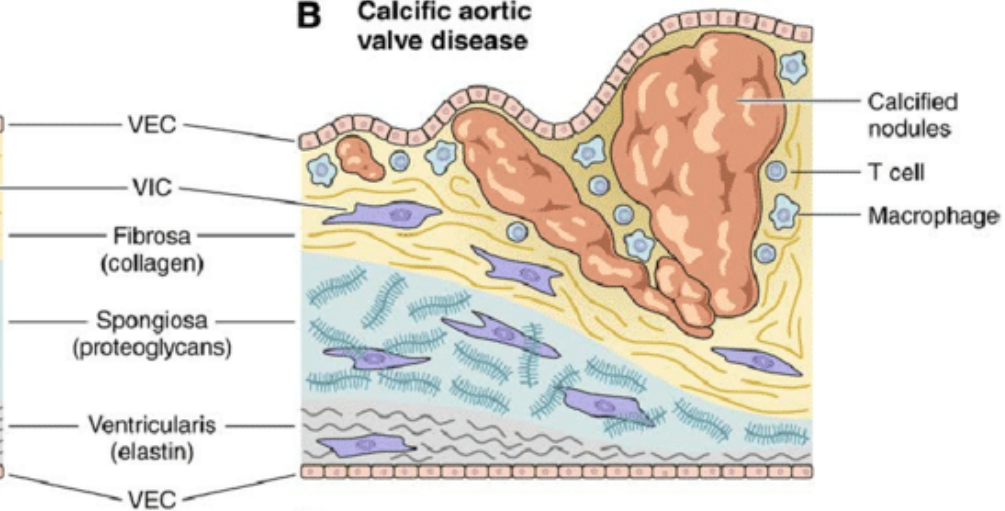


Struktura aortální chlopně

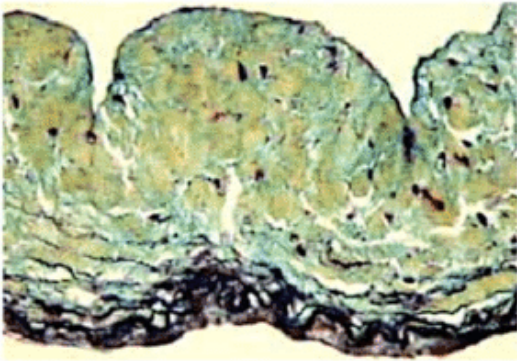
A Normal aortic valve



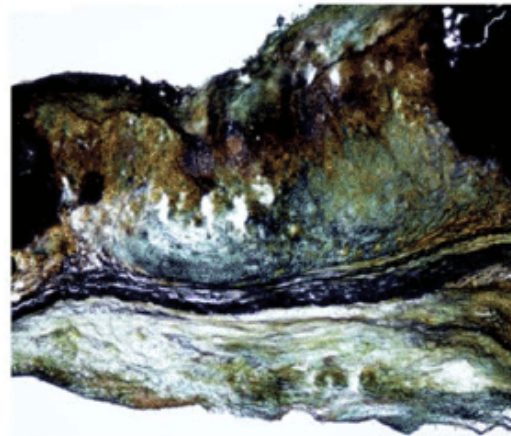
B Calcific aortic valve disease



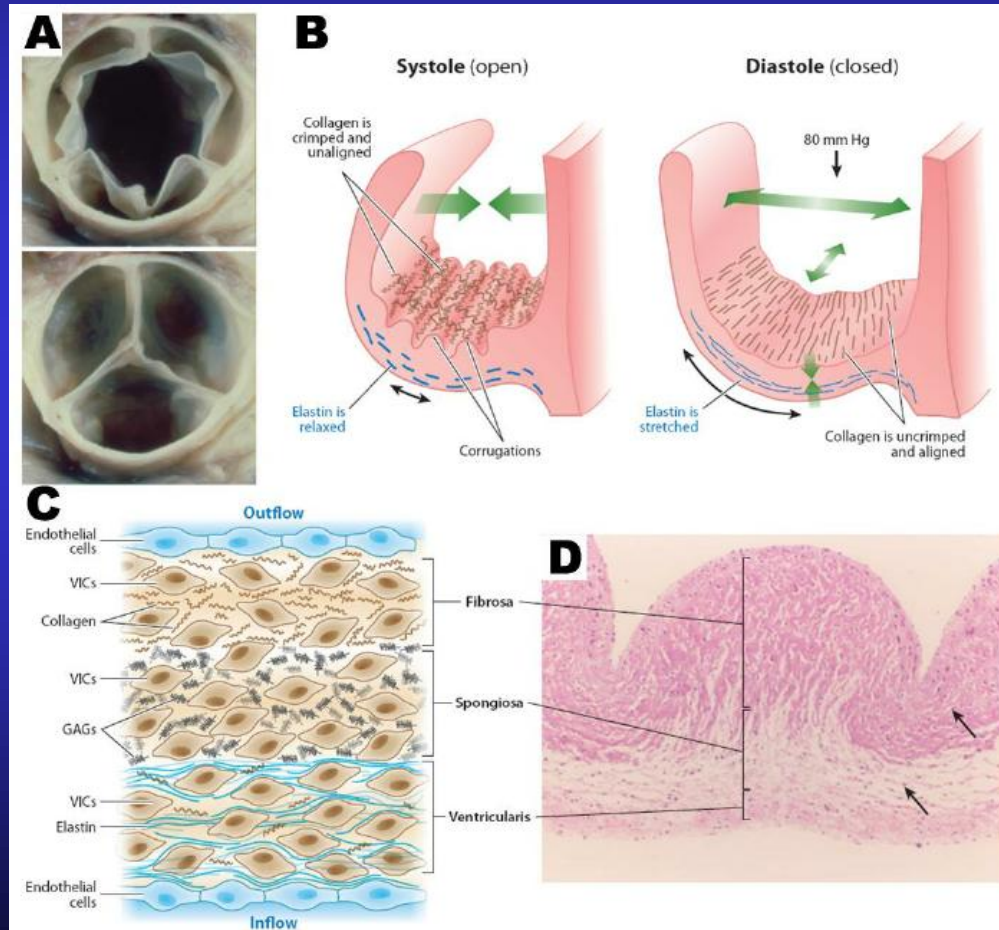
C



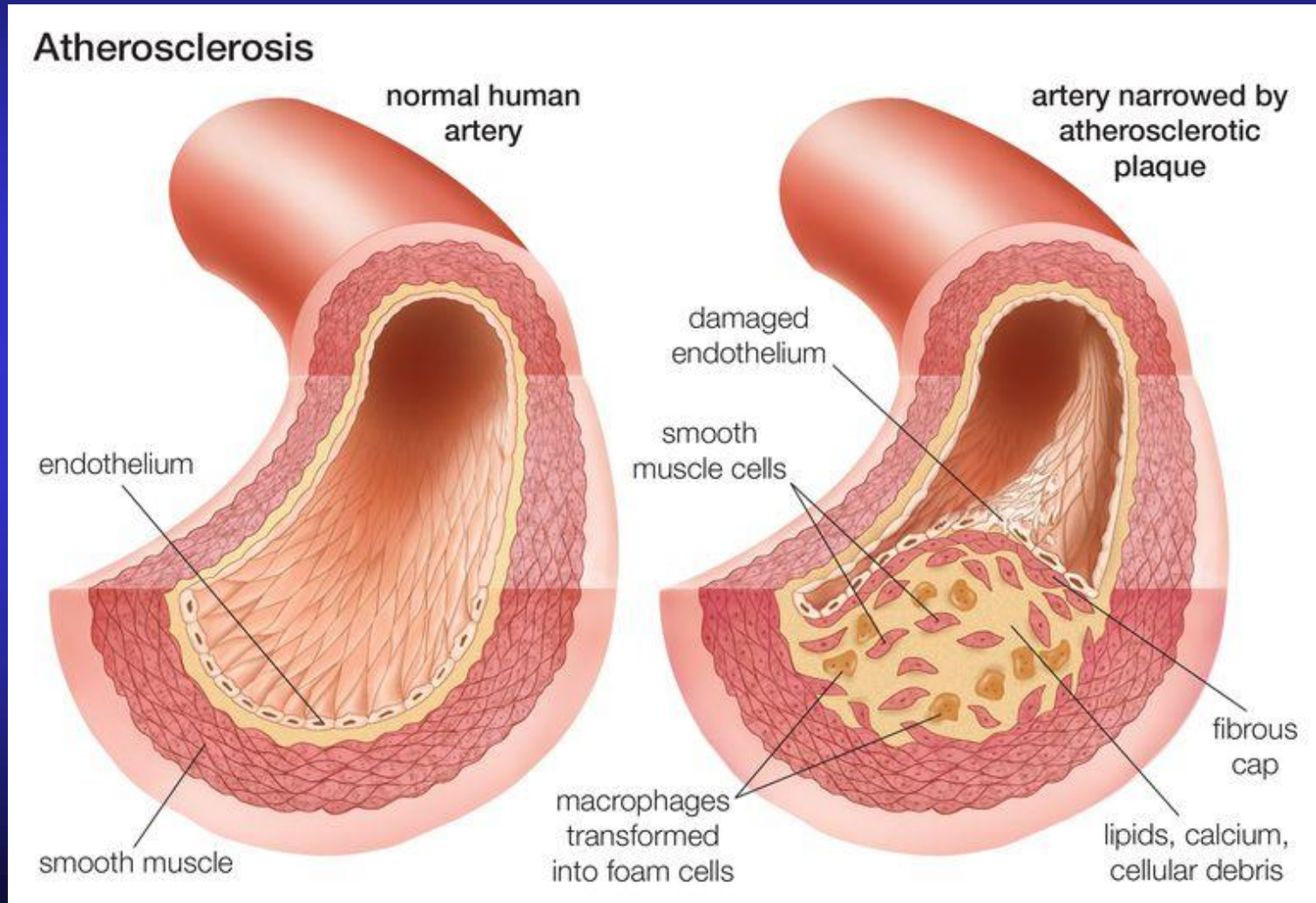
D



Otevírání a zavírání aortální chlopně



Schema zdravé tepny a tepny se sklerotickým plátem



Těžká AS břišní aorty

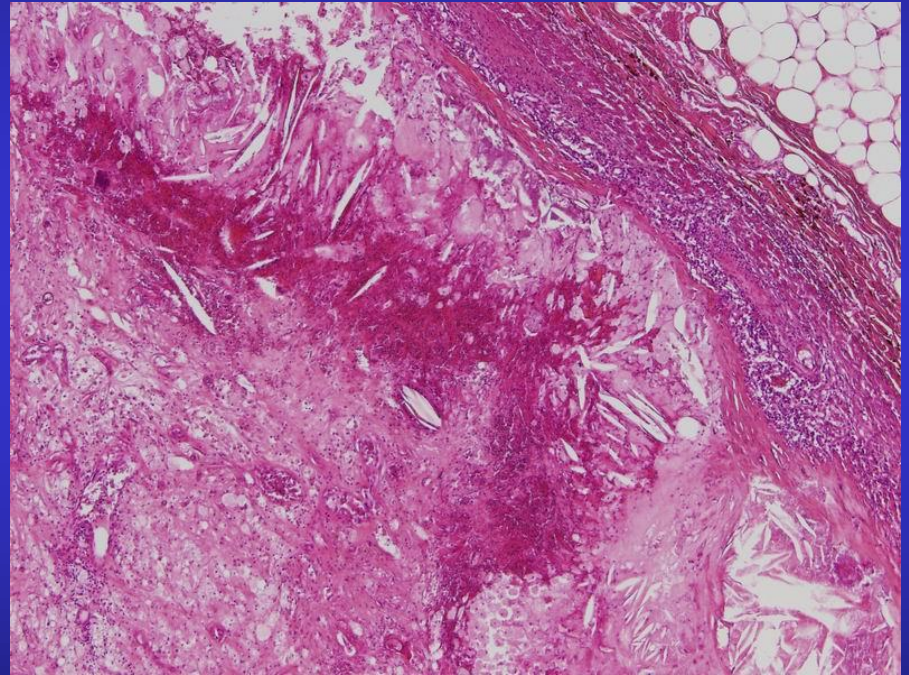


Mukenšnábl P, Patologie FN Plzeň

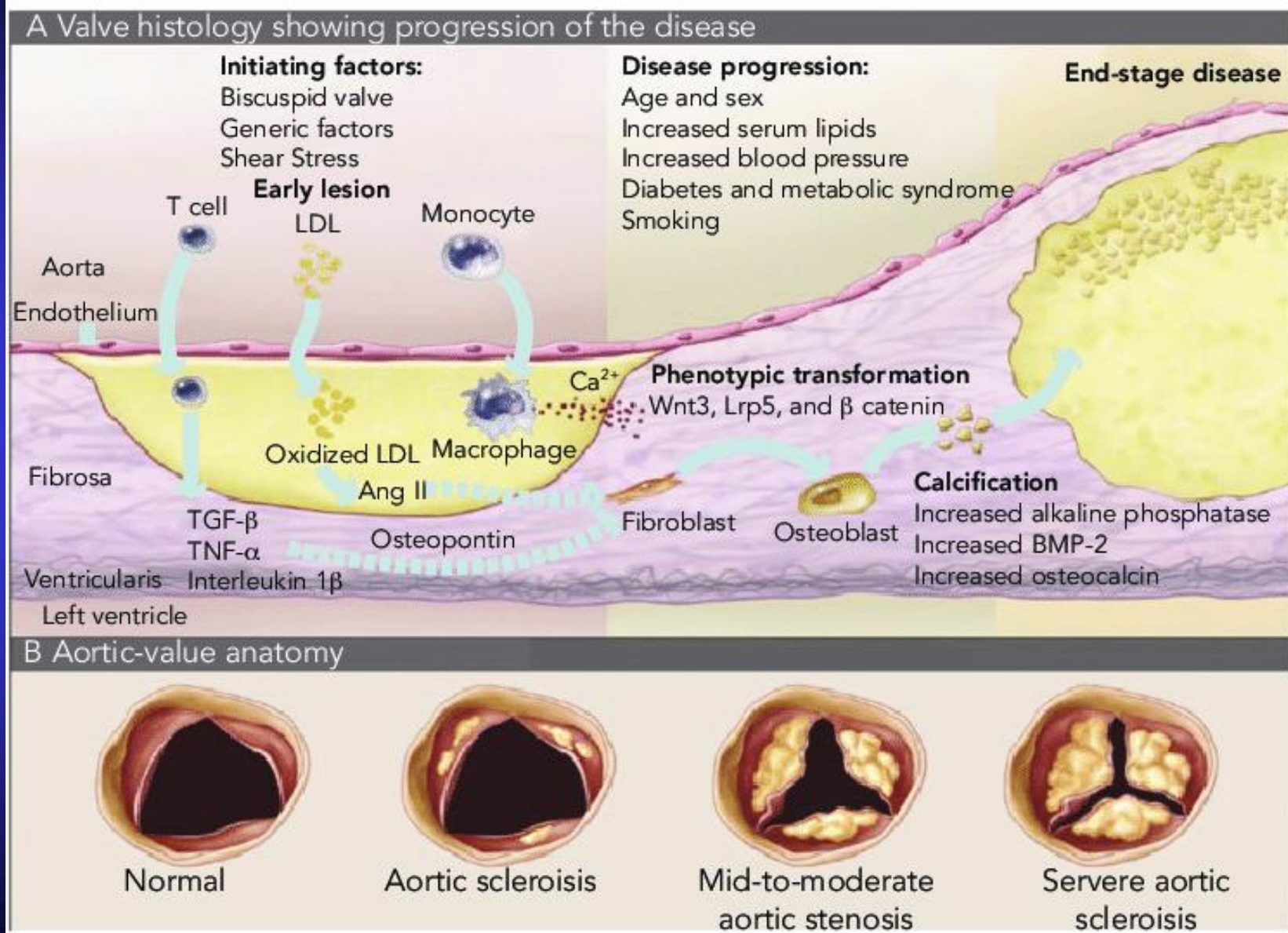
Průřez tepnou



Prokrváčený AS plát a pěnové bb.



Schema vývoje sklerotické aort. chlopně



Progrese kalcifikace aortální sklerózy vede ke stenóze

Proces kalcifikace je podobný tvorbě kosti

Osteoblasty nalezeny ve stenotické aortální chlopni – tkáň podobná lamelární kosti u těžké aortální stenózy

Parathyroid hormone and vitamin D levels are independently associated with calcific aortic stenosis

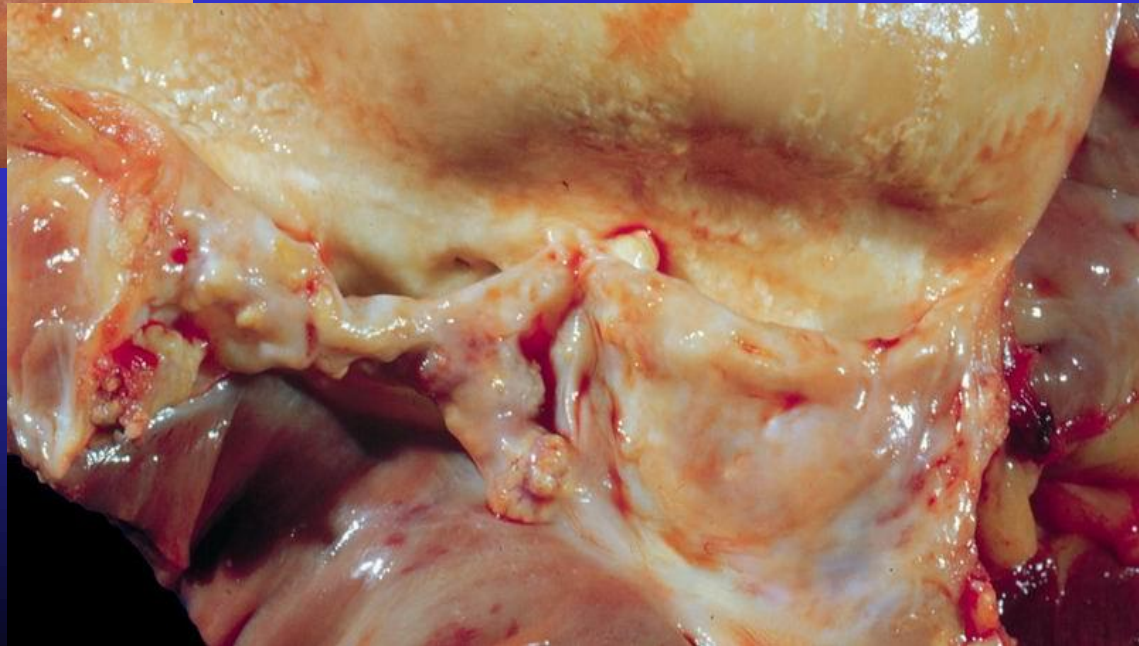
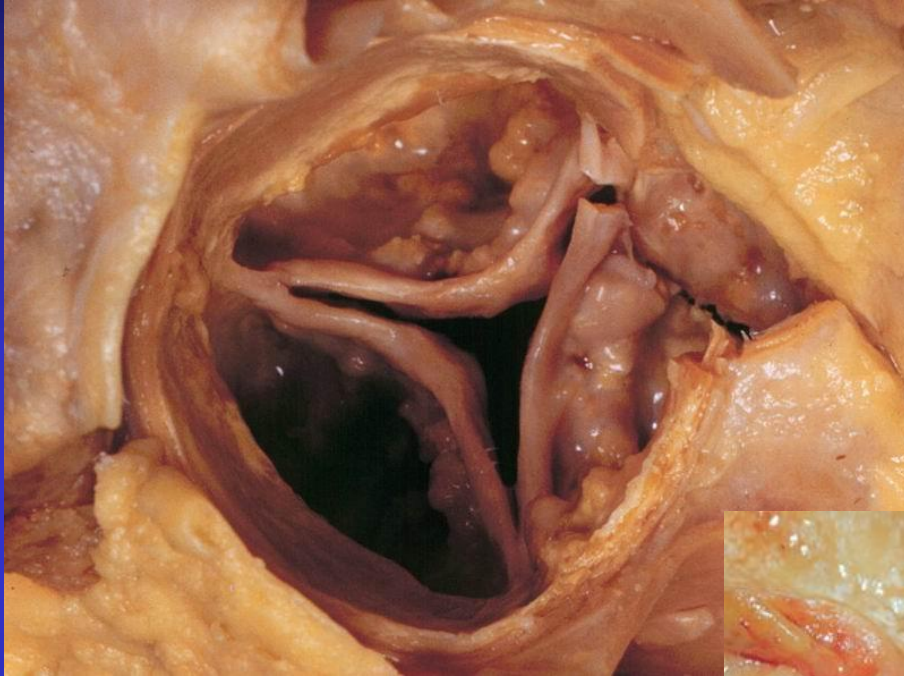
Prospektivní studie u 223 pacientů s ICAS (koronarografie)
n=122 aortální stenóza X n=101 A scl. (kontroly)

Kalcium-fosfátový metabolismus, parathormon. Vit. D
Zachovaná funkce ledvin

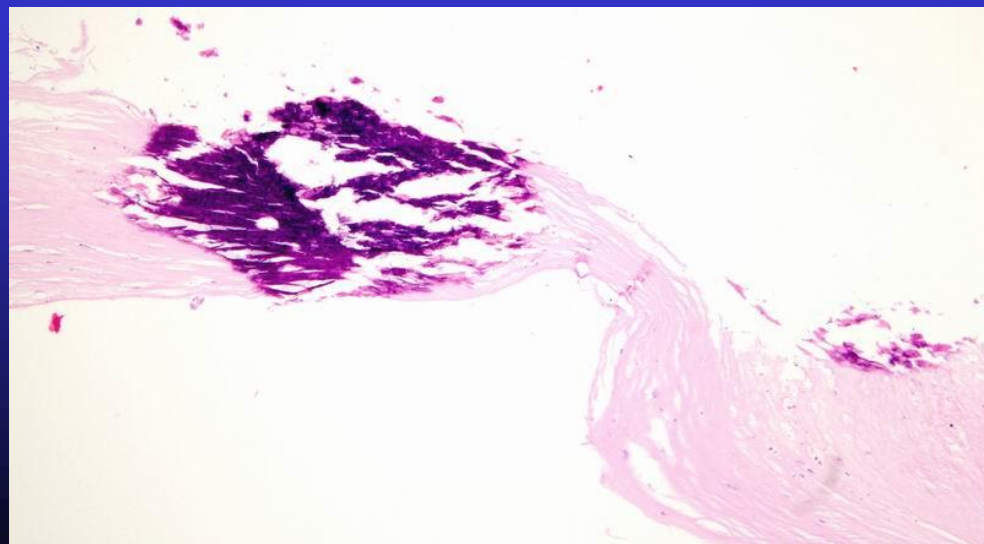
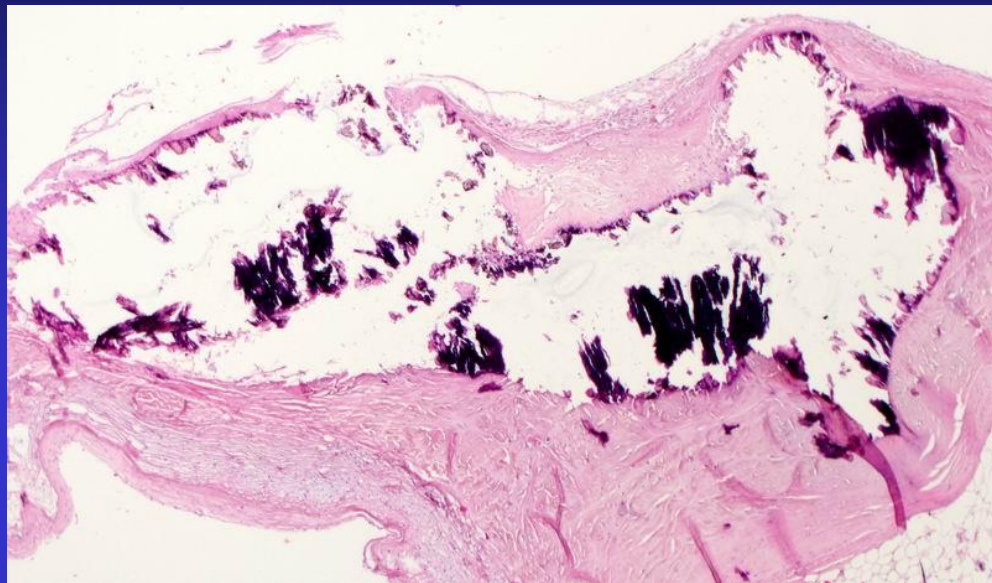
Pacienti s aortální stenózou měli vyšší hladinu PTH a nižší
hladinu vit. D – nezávislá asociace

**Dysregulace CA-P metabolismu – susp. patogenetický
faktor u aortální stenózy**

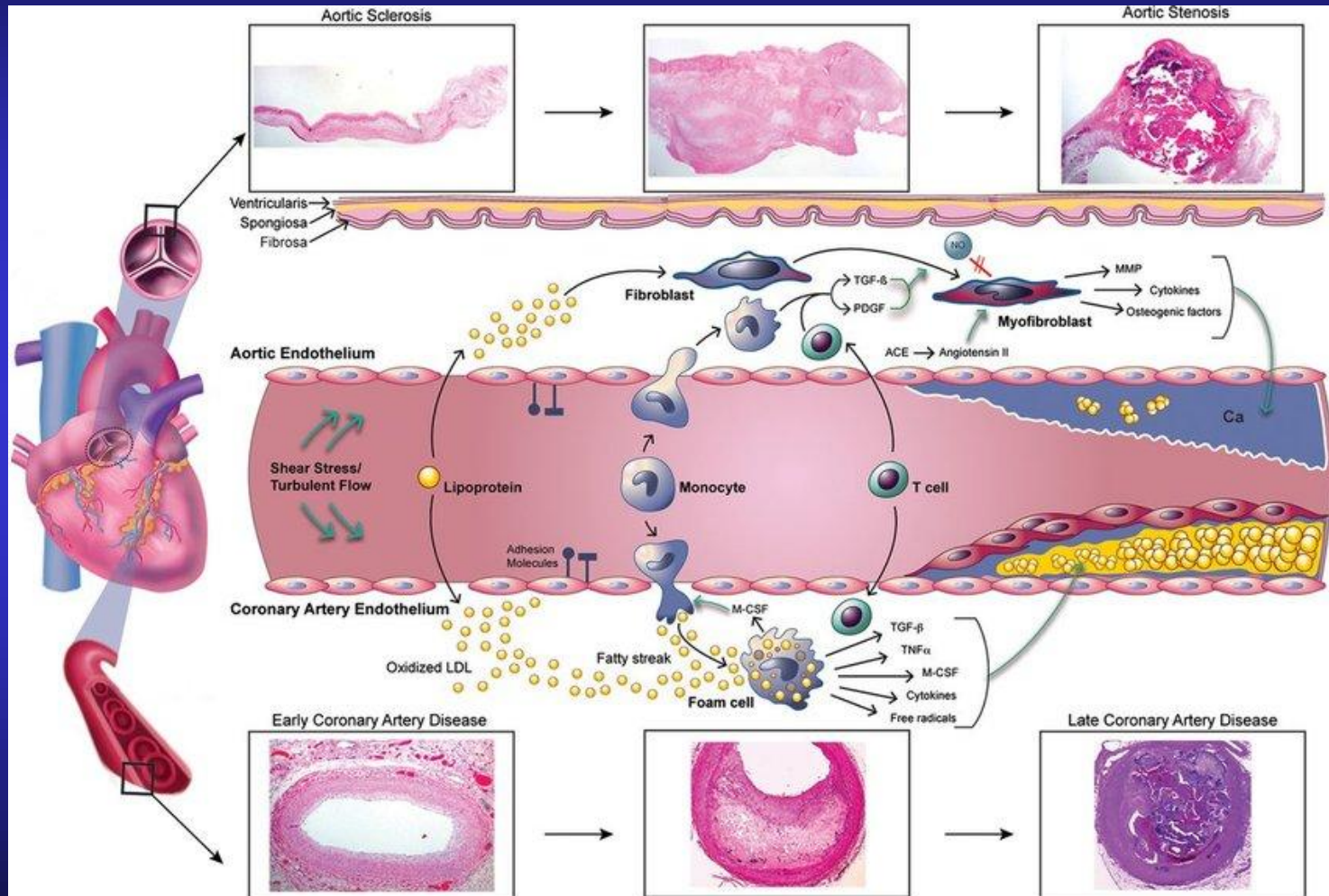
Makroskopický obraz Ascl



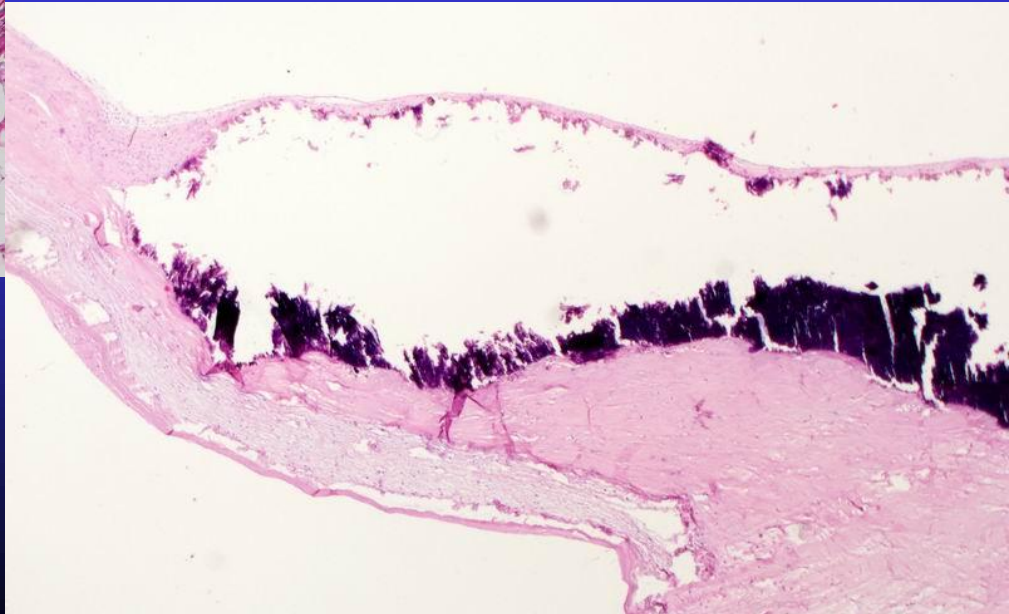
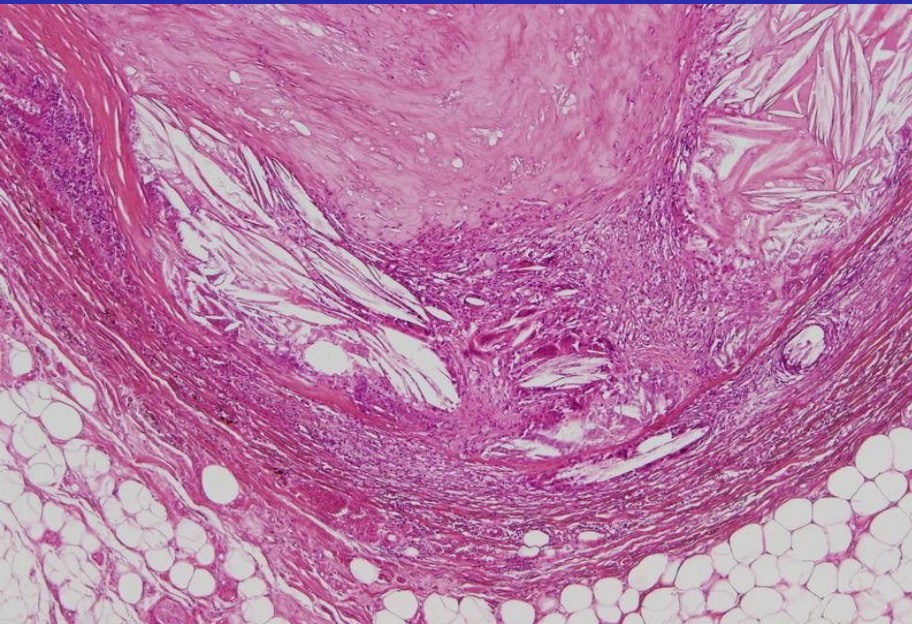
Mikroskopický obraz Ascl



Aterogeneze versus sklerotizace chlopně



Porovnání mikroskopie AS a Ascl



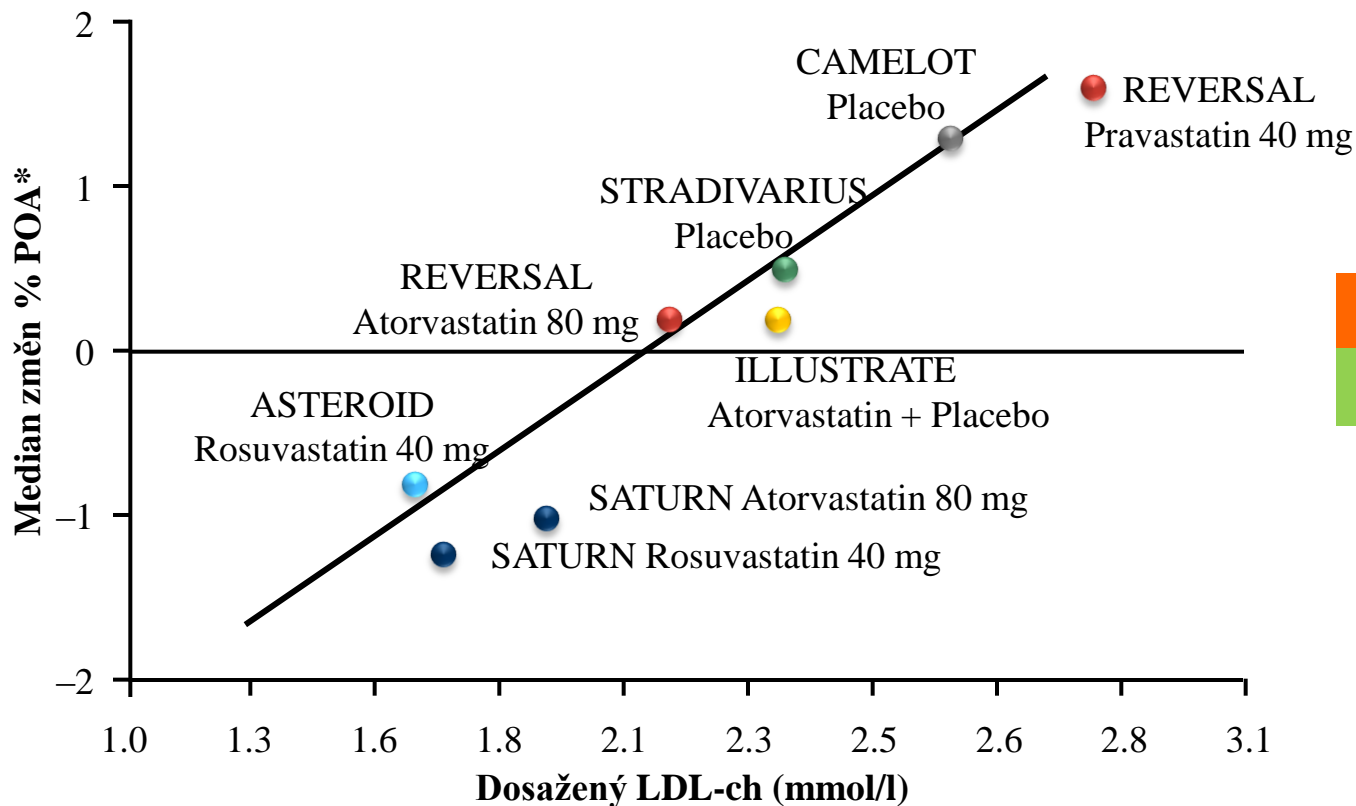
Cholesterol Treatment Trialists (CTT)

Metaanalýza statin. studií; n >170 000 pacientů

↓ LDL-ch o 1 mmol/l sníží:

riziko pro velké koron. příhody	o 23 %
koronární mortalitu	o 20 %
riziko CMP	o 17 %
celkovou mortalitu	o 10 %

Vztah mezi dosaženým LDL-ch a změnami procentuálního objemu ateromu



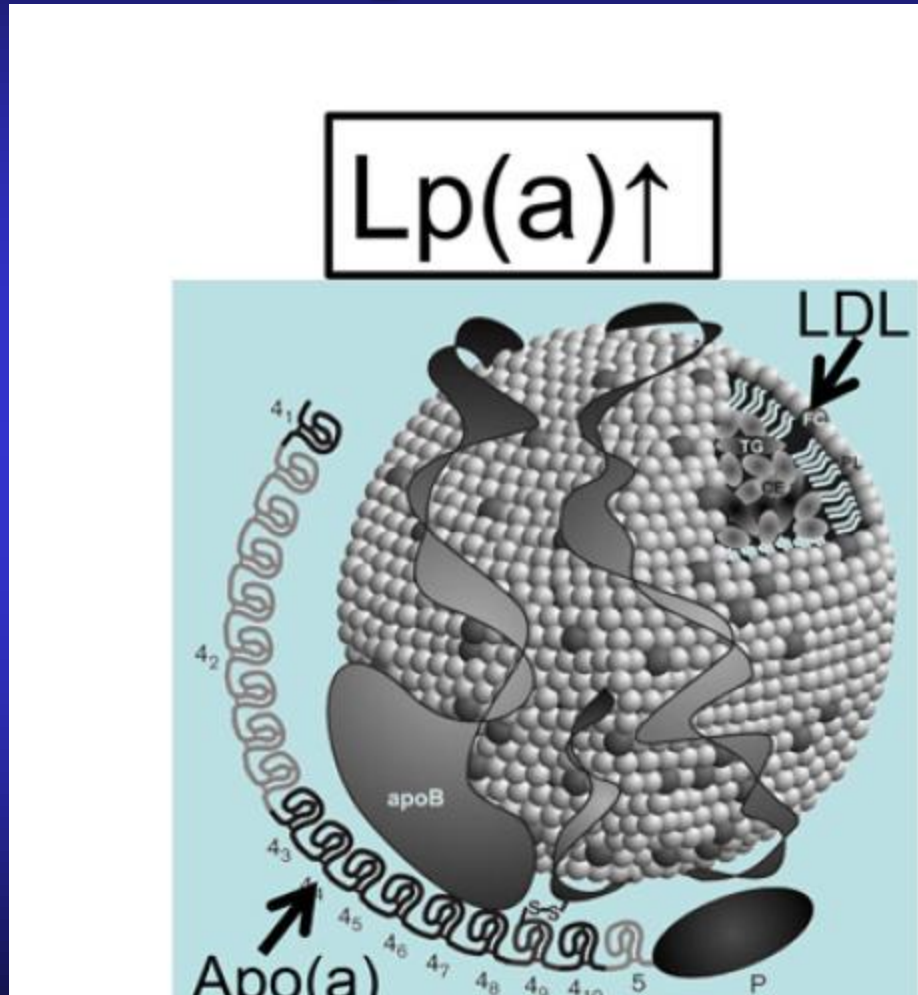
Statiny a Ascl

**Statiny nevedly k regesi Ascl ani ke zmírnění
progrese ke stenóze.**

Statinová léčba není doporučena pacientům
s aortální stenózou bez ICHS, pokud není jiná
indikace k této léčbě (III/A).

*Janský P, Rosolová H, Vrablík M: Souhrn Doporučených postupů ESC/EAS
pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2016.
CorVasa 59 (2017): 209-232.*

Významný geneticky podmíněný RF pro aterosklerózu i AscI



Normální hodnoty:
< 50 mg/dl
(EAS 2010)

Od 90. let existuje idea:
Lp(a) souvisí s kalcifikací
a rozvojem stenózy aortální
chlopně

Lp(a) a aortální stenóza

The Genetic Epidemiology Research on Aging cohort:

44 703 jedinců, věk ≥ 55 let, 1996 – 2015 sledování

3 469 aort. stenóza

Single-nucleotide polymorphisms in the *LPA* locus a šance pro aort.stenózu:

rs10455872

rs3798220

OR= 1,34 (1,23 – 1,47)

OR=1,31 (1,09 – 1,58)

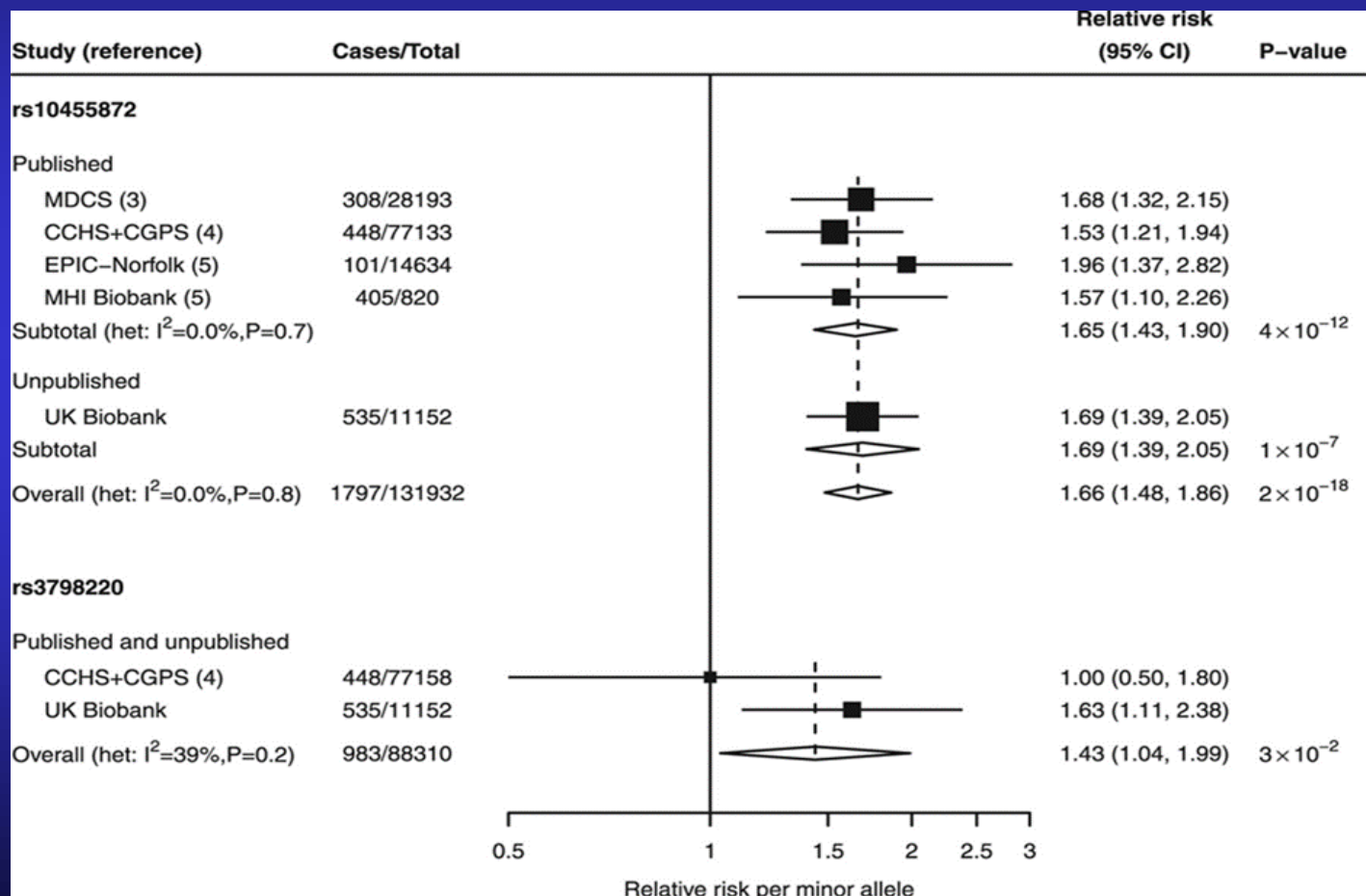
2 rizikové alely: OR 2krát vyšší:

Homozygot: **OR =2,05 (1,37 – 3,07)** **OR = 3,74 (1.03 – 13,62)**

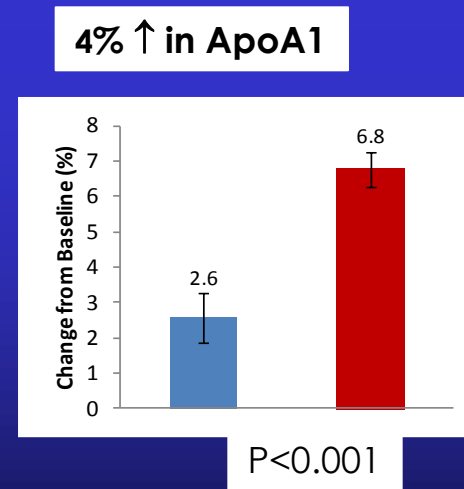
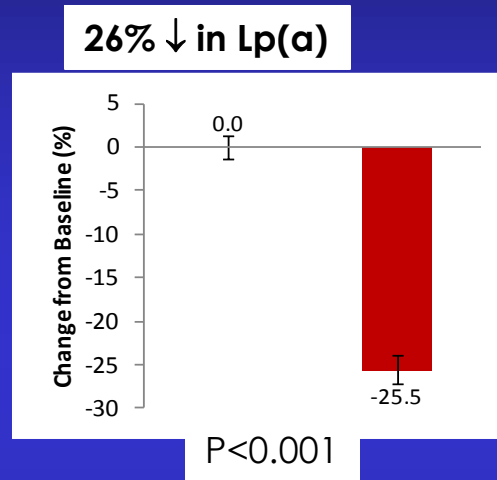
Thanassoulis G et al. přednáška červen 2018, Montreal, ISA

Chen HY et al. JAMA Cardiol 2018;3:18-23;

Meta-analysis of aortic stenosis risk in relation to *LPA* variants rs10455872 and rs3798220.



Vliv IPCSK 9 na Lp(a) a apo A1



PCSK9 R46L Loss-of-Function Mutation Reduces Lipoprotein(a), LDL Cholesterol, and Risk of Aortic Valve Stenosis

103 083 individuals - the Copenhagen General Population Study, the Copenhagen City Heart Study, Copenhagen IHD Study.

Genetická varianta PCSK9 R46L ~ nízký Lp(a) a LDL-ch

OR: 0.64 (0.44–0.95) for aortic valve stenosis,

0.77 (0.65–0.92) for myocardial infarction

0.76 (0.64–0.89) for aortic valve stenosis or myocardial infarction

Snížení Lp(a) inhibitory PCSK9 by mohlo mít podobný efekt.

Závěr – ateroskleróza a skleróza aortální chlopně

- Podobné (v počátku), ale ne identické procesy
- Společné rizikové faktory anebo je AscI rizikový faktor pro AS?
- Proces kalcifikace a progresse do aortální stenózy
 - ~ metabolismus Ca, P, vitaminu D a PTH
 - ~ s genetickými variantami Lp(a) a jeho vyšší hladinou!

Poselství – nutno vyřešit

Zda inhibitory PCSK9, které dokážou snížit vysoké KV riziko pro AS KVO (\downarrow LDL-ch) i \downarrow Lp(a), zabrání (zpomalí) rozvoj AscI event. její progresi do stenózy?