



# KOVY A STOPOVÉ PRVKY V KALCIFIKOVANÝCH CHLOPNÍCH PACIENTŮ SE ZÍSKANOU VÝZNAMNOU AORTÁLNÍ STENÓZOU: EXISTUJE SOUVISLOST S PROCESEM DEGENERACE?

Maňoušek J.<sup>1</sup>, Tomášek A.<sup>2</sup>, Kuta J.<sup>3</sup>, Hlásenský J.<sup>1</sup>, Křen L.<sup>4</sup>, Šindler M.<sup>5</sup>,  
Němec P.<sup>2</sup>, Kala P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Interní kardiologická klinika, FN Brno, <sup>2</sup> CKTCH Brno, <sup>3</sup> RECETOX, PřF MU Brno,  
<sup>4</sup> Ústav patologie, FN Brno, <sup>5</sup> Ústav soudního lékařství, FN U sv. Anny, Brno

XXXII. výroční sjezd ČKS  
Brno, 5.5.2024



- Kalcifikovaná AS je nejčastější získanou a nejčastěji intervenovanou chl. vadou v dospělosti.
- Etiopatogeneze je komplexní s diskutovaným podílem zánětu / infekce: elevace CRP, přítomnost intracelulárních patogenů (např. *Chlamydia pneumoniae*).
- Zánětlivé změny provázející degeneraci chlopně mohou být způsobeny i neinfekčními agens vč. kovových polutantů.

# Cíl



- Stanovit koncentrace 21 prvků vč. kovů ve tkáni kalcifikovaných aortálních chlopní a porovnat je s koncentracemi týchž prvků ve tkáni zdravých aortálních chlopní kontrolní skupiny.
- Podle biologické významnosti, toxicity a zastoupení v prostředí byly vybrány: Al, Au, Ba, Cd, Ca, Co, Cr, Cu, Hg, Mg, Mo, Ni, P, Pb, S, Se, Sn, Sr, Ti, V a Zn).

# Materiál a metody



- **Soubor:** 49 pac. (25 mužů,  $\bar{x}$  věk  $72,44 \pm 7,69$  let) s významnou kalcifikovanou aortální stenózou, indikovaní k op. náhradě chlopně.
- **Kontrolní skupina:** 34 zemřelých (20 M,  $\bar{x}$  věk  $51,82 \pm 17,4$  let; zdravotní pitva – 4 M, 3 Ž, soudní pitva 16 M, 11 Ž) bez makroskopických známek srdečního onemocnění.
- Kalcifikované chlopně byly explantovány při srdeční operaci a hluboce zmrazeny; podobně byly získány chlopně kontrolní skupiny z autoptického materiálu.
- Všechny chlopně byly následně lyofilizovány, mineralizovány a analyzovány (20 prvků) hmotnostní spektrometrií s indukčně vázaným plazmatem.

# Materiál a metody

---



- Obsah Hg byl stanoven analyzátozem rtuti (AMA254) přímo z pevných vzorků.
- Všichni pacienti vyplnili dotazník o expozici kovovým polutantům – tj. počty, typy a materiály zubních výplní, korunek, můstků, osteosyntéz, endoprotéz, stentů, PM, ICD a dalších implantátů (vč. pracovní zátěže).
- Data byla porovnána standardními statistickými metodami.



Základní charakteristiky	Patienti (n=49)		p*	Kontroly (n=34)		p*	p**
	Muži (n=25)	Ženy (n=24)	0.999	Muži (n=20)	Ženy (n=14)	0.225	0.5101
Věk (roky)	70.8±10.1	73.4±5.9	<b>0.01</b>	50.25±18.88	54.07±15.45	0.5981	<b>0.0001</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30.0±5.4	30.2±5.4	0.999	n/a	n/a	n/a	n/a
Morfologie chlopně – počet cípů							
- Trikuspidní	6 (12.2%)	7 (14.3%)	0.753	20 (58.8%)	14 (41.2%)	0.999	<b>0.0001</b>
- Bikuspidní	4 (8.1%)	4 (8.1%)	0.999	0 (0%)	0 (0%)	0.999	<b>0.0186</b>
- Nehodnotitelná	15 (30.6%)	13 (26.5%)	0,776	0 (0%)	0 (0%)	0.999	<b>0.0001</b>
AVA (cm <sup>2</sup> )	0.8±0.2	0.8±0.2	0.999	n/a	n/a	n/a	n/a
AVAi (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	0.4±0.1	0.4±0.1	0.999	n/a	n/a	n/a	n/a
Ao gradient maximální (mmHg)	72.9±16.5	73.4±15.5	0.98	n/a	n/a	n/a	n/a
Ao gradient střední (mmHg)	44.2±11.4	44.9±10.6	0.98	n/a	n/a	n/a	n/a
EF LK (%)	55.6±12.4	61.4±7.6	0.07	n/a	n/a	n/a	n/a
EF LK < 50%	8 (16.3%)	0 (0%)	<b>0.004</b>	n/a	n/a	n/a	n/a



Komorbidity, expoziční faktory	Patienti (n=49)		p*	Kontroly (n=34)		p*	p**
	Muži (n=25)	Ženy (n=24)	0.999	Muži (n=20)	Ženy (n=14)	0.225	0.5101
<b>Komorbidity</b>							
- Hrudní aorta ≥ 41mm	5 (10.2%)	5 (10.2%)	0.999	n/a	n/a	n/a	n/a
- ICHS	19 (38.7%)	11 (22.4%)	<b>0.042</b>	0 (0%)	0 (0%)	0.999	<b>0.0001</b>
- Fibrilace síní (všechny formy)	23 (46.9%)	21 (42.8%)	0.667	n/a	n/a	n/a	n/a
- Hypertenze	21 (42.8%)	23 (46.9%)	0.609	n/a	n/a	n/a	n/a
- Dyslipidémie	17 (34.6%)	16 (32.6%)	0.999	n/a	n/a	n/a	n/a
- Diabetes mellitus	12 (24.4%)	9 (18.3%)	0.567	n/a	n/a	n/a	n/a
- Malignity	2 (4%)	3 (6.1%)	0.67	0 (0%)	0 (0%)	0.999	0.0753
- Alergie	6 (12.2%)	8 (16.3%)	0.47	n/a	n/a	n/a	n/a
<b>Expoziční faktor</b>							
- Amalgám	21 (42.8%)	22 (44.9%)	0.667	17 (50%)	12 (35.29%)	0.999	0.7532
- Zubní protéza (Ni-Co-Cr)	13 (26.5%)	14 (28.5%)	0.776	7 (20.6%)	5 (14.7%)	0.999	0.1170
- Ortopedický implantát	4 (8.1%)	5 (10.2%)	0.725	1 (2.9%)	1 (2.9%)	0.999	0.1861
- PM, ICD	2 (4%)	1 (2%)	0.999	0 (0%)	0 (0%)	0.999	0.2656
- Koronární stent	5 (10.2%)	1 (2%)	0.189	0 (0%)	0 (0%)	0.999	0.0767
- Pracovní zátěž	18 (36.7%)	4 (8.1%)	<b>0.0001</b>	n/a	n/a	n/a	n/a
- Kouření	13 (26.5%)	2 (4%)	<b>0.0015</b>	n/a	n/a	n/a	n/a

# Výsledky

---



- Tabulky 1 – 3.



# Koncentrace prvků / kovů v chlopních pacientů a kontrol.



Prvek	Jednotka	Pacienti (P); n=49		Kontroly (K); n=34		Poměr mediánů (P/K)	p
		medián	min. - max.	medián	min. - max.		
<b>Ba</b>	μg/g	4.57	2.08-11.6	0.112	0.03-1.53	40.8	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Ca</b>	mg/g	177*	78.9-243*	1.53	0.38-50.9	115.7*	<b>&lt;0.0001*</b>
<b>Cd</b>	μg/g	0.0266	0.00355-0.115	0.1350	0.0191-0.583	0.2	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Co</b>	μg/g	0.0255	0.0063-0.112	0.0157	0.0044-0.149	1.6	<b>0.0375</b>
<b>Cr</b>	μg/g	0.055	0.010-0.264	0.025	0.008-0.23	2.2	<b>0.0014</b>
<b>Cu</b>	μg/g	0.79	0.40-2.42	2.09	0.55-4.44	0.4	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Mg</b>	mg/g	2.24*	1.01-3.03*	0.247	0.0914-0.994	9.1*	<b>&lt;0.0001*</b>
<b>Mo</b>	μg/g	0.0086	0.0043-0.0254	0.0170	0.0065-0.0674	0.5	<b>&lt;0.0001</b>
<b>P</b>	mg/g	86.9*	38.6-119*	2.37	1.36-29.4	36.7*	<b>&lt;0.0001*</b>
<b>Pb</b>	μg/g	0.863	0.285-4.24	0.069	0.005-8.77	12.6	<b>&lt;0.0001</b>
<b>S</b>	mg/g	3.30	2.23-5.29	3.89	1.15-5.27	0.8	<b>0.0199</b>
<b>Se</b>	μg/g	0.345	0.195-0.829	0.296	0.118-0.436	1.2	<b>0.0067</b>
<b>Sn</b>	μg/g	0.227	0.032-2.63	0.116	0.011-1.08	2.0	<b>0.0008</b>
<b>Sr</b>	μg/g	59.5	29.7-125	0.969	0.207-27.90	61.4	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Zn</b>	μg/g	117	55 - 180	30.6	12.1 - 51.5	3.8	<b>&lt;0.0001</b>

# Spearmanův korelační koeficient mezi věkem a koncentrací prvků / kovů v chlopních pacientů a kontrol.



Prvek	Pacienti		Kontroly	
	Spearman r	p	Spearman r	p
<b>Ba</b>	-0.087	0.548	0.571	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Ca</b>	0.036	0.803	0.651	<b>&lt; 0.001</b>
Cd	0.031	0.830	0.321	0.064
<b>Co</b>	0.130	0.372	0.439	<b>0.009</b>
Cr	-0.176	0.226	0.279	0.109
Cu	-0.166	0.253	-0.230	0.189
Mg	0.028	0.848	0.319	0.065
Mo	0.186	0.199	0.0224	0.899
<b>P</b>	0.008	0.954	0.462	<b>0.005</b>
<b>Pb</b>	0.047	0.744	0.558	<b>0.001</b>
S	-0.062	0.670	-0.241	0.169
Se	-0.047	0.743	-0.179	0.311
Sn	-0.055	0.704	0.0401	0.821
<b>Sr</b>	0.114	0.431	0.771	<b>&lt; 0.001</b>
Zn	0.117	0.420	0.098	0.580

# Koncentrace kovů / prvků v chlopních pacientů – muži vs. ženy.



Prvek	Jednotka	Muži (n=25)		Ženy (n=24)		Poměr mediánů (M/Ž)	p
		medián	min. - max.	medián	min. - max.		
Ba	µg/g	4.29	2.56-9.45	4.645	2.08-11.6	0.9	0.7851
<b>Ca</b>	mg/g	189.0*	78.9-243*	169.0*	99.8-211*	<b>1.1*</b>	<b>0.0046*</b>
<b>Cd</b>	µg/g	0.0208	0.00355-0.079	0.03475	0.016-0.115	<b>0.6</b>	<b>0.0103</b>
<b>Co</b>	µg/g	0.0168	0.0063-0.0701	0.03155	0.0103-0.112	<b>0.5</b>	<b>&lt;0.0001</b>
Cr	µg/g	0.05	0.010-0.264	0.058	0.011-0.201	0.9	0.059
Cu	µg/g	0.75	0.40-2.42	0.85	0.58-1.42	0.9	0.0512
<b>Mg</b>	mg/g	2.39*	1.01-3.03*	2.195*	1.14-2.96*	<b>1.1*</b>	<b>0.0242*</b>
Mo	µg/g	0.0087	0.0043-0.0254	0.0082	0.0055-0.0132	1.1	0.5223
<b>P</b>	mg/g	91.9*	38.6-119*	83.45*	49.1-106.0*	<b>1.1*</b>	<b>0.0059*</b>
<b>Pb</b>	µg/g	1.09	0.5-4.24	0.7885	0.285-3.8	<b>1.4</b>	<b>0.0327</b>
<b>S</b>	mg/g	3.13	2.23-4.97	3.49	2.8-5.29	<b>0.9</b>	<b>0.0016</b>
<b>Se</b>	µg/g	0.317	0.195-0.829	0.3850	0.3-0.482	<b>0.8</b>	<b>0.0033</b>
<b>Sn</b>	µg/g	0.184	0.032-0.977	0.383	0.06-2.63	<b>0.5</b>	<b>0.0157</b>
Sr	µg/g	58.3	29.7-125	60.55	36.2-118	1.0	0.9487
Ti	µg/g	0.07	0.03-0.27	0.07	0.02-0.34	1.0	0.3843
<b>Zn</b>	µg/g	125.0	55 - 180	107.5	73.0 – 173	<b>1.2</b>	<b>0.0191</b>



# Výsledky - souhrn



- Kalcifikované chlopně obsahovaly významně vyšší koncentrace Ba, Ca, Co, Cr, Mg, P, Pb, Se, Sn, Sr resp. Zn a významně nižší koncentrace Cd, Cu, Mo, S resp. V než chlopně kontrol.
- Při degeneraci chlopně klesají koncentrace S – to odpovídá ztrátě proteinové složky chlopně; koncentrace Ca, P (hydroxyapatit) a Mg se zvyšují.
- S přibývajícím věkem se zvyšují koncentrace Ba, Ca, Co, P, Pb a Sr i ve tkáni zdravých chlopní.
- Ženy proti mužům měly v postižených chlopních významně nižší koncentrace Ca, Mg, P, Pb a Zn a významně vyšší koncentrace Cd, Co, S, Se a Sn. To naznačuje méně pokročilou kalcifikaci chlopně u operovaných žen.

# Diskuze, závěr



- Kalcifikace aortální chlopně je spojena se zvýšenou tkáňovou akumulací většiny analyzovaných prvků, včetně kovových polutantů.
- Mají vysokou afinitu k –SH skupinám, ↑ zánět, trombosu, dyslipidémii, imunitní a mitochondriální dysfci, oxidační stres.
- Kalcifylaxe – model kalcifikace; tzv. "sensitizér" a "challenger" vedou k indukci kalcifikací ve tkáních. "Challengery" jsou soli různých kovů (Al, Cr, Fe, Pb, Ti), ale i kortikoidy a imunosupresiva.
- Soli Rh, Au, Co a Ni během 24 hod. ↓ syntézu kolagenu (*Toxicol Appl Pharmacol. 1976*).
- Souvislost mezi kovovými polutanty a procesem degenerace aortální chlopně nelze vyloučit.

# Děkuji za pozornost

---



*Podpořeno grantem č. 201405 CKTCH Brno, výzkumnou infrastrukturou RECETOX (LM2018121) MŠMT ČR, operačním programem Výzkum, vývoj a inovace – projekt CETOCOEN EXCELLENCE (č. CZ.02.1.01/0.0/0.0/17\_043/0009632) a MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705)*

*<https://www.mdpi.com/2075-4426/13/2/320>*