

PROGRESIA SUBKLINICKEJ ATEROSKLERÓZY U NEDIABETICKÝCH HYPERTONIKOV S NÍZKYM KARDIOVASKULÁRNYM RIZIKOM V PRIEBEHU 5-ROČNÉHO SLEDOVANIA

Fatľová E.¹, Szabóová E.², Lisovszki A.¹

¹IV. interná klinika UPJŠ LF a UNLP Košice

²Klinika angiológie UPJŠ LF a VÚSCH, a.s. Košice

Cieľom našej práce bolo v priebehu 5-ročného sledovania vyhodnotiť progresiu subklinickej aterosklerózy (AS) u nediabetických hypertonikov s nízkym kardiovaskulárnym rizikom (KVR) pomocou dostupných biochemických, funkčných, resp. morfológických vyšetrení a identifikovať markery so signifikantným vplyvom na KVR.

Materiál a metodika Sledovali sme 75 subjektov s priemerným vekom 44 ± 5 rokov, z ktorých 19 jedincov (25 %) malo artériovú hypertenziu. 56 jedincov tvorilo kontrolnú skupinu. Hodnotili sme kardiovaskulárne rizikové faktory, biochemické, morfológické a funkčné markery subklinickej AS.

Výsledky V súbore hypertonikov, v ktorom dominovalo mužské pohlavie (64,8 %), sme po 5-ročnom follow-up pozorovali nesignifikantné navýšenie priemerného systolického tlaku krvi z $133,42 \pm 8,17$ mmHg na $142,78 \pm 16,96$ mmHg. KVR hodnotené podľa SCORE sa menilo v 2 skupinách v priebehu follow-up nasledovne: u hypertonikov z $0,95 \pm 0,62$ na $1,58 \pm 1,44$, v kontrolnej skupine z $0,37 \pm 0,73$ na $0,9 \pm 1,95$. Štatisticky významné bolo zvýšenie niektorých biochemických markerov a to: lipoproteínu(a) ($44,78 \pm 3,4,4$ mg/l vs. $94,59 \pm 87,16$ mg/l, $p = 0,014$) a fibrinogénu ($2,8 \pm 0,57$ g/l vs. $3,74 \pm 1,05$, $p = 0,008$). AS pláty na úrovni karotickej a femorálnej artérie boli signifikantne častejšie detegované u hypertonikov po 5 rokoch v porovnaní s kontrolnou skupinou. Funkčné parametre nevykazovali štatistickú významnosť po 5-ročnom follow-up.

Záver Potvrďujeme významnú úlohu ultrasonografickej detekcie karotických, resp. femorálnych AS plátov u klinicky zdravých hypertonikov stredného veku pri personalizovanej stratifikácii KVR.

Kľúčové slová: ateroskleróza, hypertenzia, kardiovaskulárne riziko, aterosklerotický plát

Úvod

Kardiovaskulárne ochorenia (KVO), aj v súčasnosti, predstavujú najčastejšiu príčinu ako hospitalizácii, tak aj úmrtnosti obyvateľstva na území Slovenska. Ako uvádza Štatistický úrad Slovenskej republiky, v r. 2020 dosahovali tieto diagnózy 46 %-ný podiel na všetkých úmrtiach [40]. Akútne kardiovaskulárne príhody sú prejavom prebiehajúcej, doteraz bezpríznakovej, aterosklerózy (AS). Na základe nových epidemiologických, experimentálnych a klinických prác sa súčasný pohľad na AS významne zmenil. AS sa začala vnímať ako zdĺhavý, zložitý zápalový proces postihujúci cievnú stenu, ktorý prebieha po niekoľko desaťročí s dlhou asymptomatickou fázou [25, 37, 47]. Avšak rýchlosť a intenzita je individuálna, a či AS proces nakoniec dospeje u konkrétneho jedinca až k vzniku KVO, závisí na kombinácii ako rizikových, tak protektívnych faktorov.

Významným modifikovateľným rizikovým faktorom (RF) AS je artériová hypertenzia (AH), ktorá sa v kombinácii s faktormi vnútorného aj vonkajšieho prostredia podieľa na progresii subklinickej AS. V jej diagnostike sa využívajú viaceré metodiky zamerané na detekciu funkčných a morfológických zmien artériovej steny, ďalej určovanie 10-ročného celkového a fatálneho kardiovaskulárneho rizika (KVR) pomocou rizikových tabuliek (SCORE) a v neposlednom rade biochemické markery subklinickej AS [27, 47].

AH, ako najčastejšie KVO, je aj závažným RF pre ďalšie KVO ako ischemická choroba srdca, zlyhávanie srdca, srdcové arytmie, cievne mozgové príhody, renálne zlyhávanie, periférne obliterujúce artériové ochorenie. Je definovaná ako hodnota krvného tlaku (TK), pri ktorej

prínos liečby jednoznačne prevažuje nad rizikami liečby, ako to dokumentujú klinické štúdie, t.j. hodnota systolického TK (STK) ≥ 140 mmHg a/alebo hodnota diastolického TK (DTK) ≥ 90 mmHg. Klasifikáciu hodnôt TK, definíciu AH, klasifikáciu jej štádií podľa hodnôt TK, prítomnosti kardiovaskulárných rizikových faktorov, hypertenziou mediovaného orgánového poškodenia (HMOD) a komorbidít, uvádzajú posledné odporúčania ESC/ESH pre manažment artériovej hypertenzie z r. 2018 [46]. Poznáme rôzne faktory, ktoré modifikujú KV riziko u hypertonikov. HMOD je často nerozpoznané u hypertonikov (napr. artériová tuhosť, hypertrofia ľavej komory - EKG, ECHOKG, mikroalbuminúria (MAU), stredne závažné/závažné chronické obličkové ochorenie (CKD), členkovo-brachiálny index (ABI) $< 0,9$, pokročilá retinopatia. Prítomnosť HMOD pomáha identifikovať hypertonikov s vysokým resp. veľmi vysokým KVR, u ktorých by mohlo byť KVR podhodnotené podľa SCORE. Potvrdené kardiovaskulárne/renálne ochorenie, vrátane detekcie AS plátov znamená veľmi vysoké KVR u hypertonika. AH sa často spája s ďalšími rizikovými faktormi, ktoré majú multiplikačný efekt na KVR [39].

Cieľom našej práce bolo v priebehu 5-ročného sledovania vyhodnotiť progresiu subklinickej AS u hypertonikov s nízkym KVR pomocou dostupných biochemických, funkčných, resp. morfológických testov a identifikovať markery so signifikantným vplyvom na KVR.

Materiál a metodika

Súbor

Sledovali sme 75 klinicky zdravých subjektov s priemerným vekom 44 ± 5 rokov, z toho 30 mužov a 46 žien, z nich 19 subjektov (25 %) s priemerným vekom $46,4 \pm 4,6$

rokov malo AH. 56 jedincov tvorilo kontrolnú skupinu. Hypertenziu sme definovali ako STK 140 mmHg alebo vyšší, DTK 90 mmHg alebo vyšší alebo užívanie liekov na hypertenziu. Ako exklúzne kritéria sa zvolili závažné komorbidity, ktorými sú respiračná a renálna insuficiencia, prítomnosť manifestných ochorení kardiovaskulárneho systému, onkologické ochorenie, diabetes mellitus, alkoholizmus a non-compliance. Zúčastnení jedinci boli vybratí náhodne, dobrovoľne súhlasili s vyšetreniami, čo potvrdili ústne, ako aj podpísaním informovaného súhlasu pred vstupom do štúdie. Výskum bol schválený Etickou komisiou Univerzitetnej nemocnice L. Pasteura v Košiciach (2020/EK/02018).

Vyšetrovanie sa uskutočňovalo ráno za bazálnych podmienok – nalačno po 12 hod hladovaní, bez užitia liekov, s vylúčením psychickej, fyzickej záťaže a spánkovej deprivácie, pred vyšetrením jedinci nefajčili, nepili kofeínové, sladené ani alkoholické nápoje, priniesli si ranný moč. Začínalo sa odberom anamnézy s dôrazom na získanie informácií o prítomnosti rizikových faktorov AS, nasledoval odber krvi, zhotovenie záznamu EKG, funkčné a zobrazovacie vyšetrenia bližšie uvedené ďalej.

U každého pacienta sme stanovili antropometrické parametre (výška, hmotnosť, body mass index – BMI a obvod pásu). Rizikové faktory AS boli definované podľa aktuálnych odporúčaní ESC/ESH/EAS/EASD [27, 30, 46]. Vzorky krvi a moču boli analyzované v príslušných pododdeleniach Oddelenia laboratórnej medicíny UNLP v Košiciach. Parametre používané v našej práci a to biochemické rizikové markery subklinickej AS (MAU, fibrinogén - Fbg, vysokosenzitívny C-reaktívny proteín - hsCRP, lipoproteín(a) - Lp(a), kyselina močová - KM) a metabolické parametre (glykémia, celkový/LDL-/HDL-cholesterol - TChol/LDL-C/HDL-C, triacylglyceroly-TAG, glomerálna filtrácia odhadovaná - eGF) boli priamo stanovené štandardnými, akreditovanými laboratórnymi testami, pri výpočtoch sme vychádzali z referenčných hodnôt laboratória. Za patologické sme považovali tieto hodnoty: MAU > 20mg/l, Lp(a) ≥ 75 mmol/l, hsCRP ≥ 3mg/l, Fbg > 3,5 g/l, eGF < 1,5 ml/s/m². Biologický materiál (krv a moč) bol po odobratí analyzovaný na Oddelení laboratórnej medicíny UNLP v Košiciach.

Použitím ultrazvukového prístroja Philips HD 15 sme stanovovali karotickú intimo-mediálnu hrúbku - IMT na zadnej stene arteria carotis communis (ACC), 1cm distálne od karotického bulbu, v pozdĺžnom reze z viacerých uhlov, na konci diastoly, v mieste jeho maximálnej hrúbky ako vzdialenosť medzi echogénnou líniou tvorenou rozhraním medzi lúmenom a intimou, a echogénnou líniou medzi médiou a adventíciou. AS plak v karotickej (C plaque) a femorálnej (F plaque) oblasti bol definovaný ako fokálne zhrubnutie IMT > 1,5 mm alebo o 50 % hrubšie ako okolitá oblasť.

Použitím rovnakého ultrazvukového prístroja sme stanovovali prietokom mediovanú dilatáciu (FMD) na a.brachialis l.dx. 5 - 10cm nad kubitálnou jamkou. Diameter artérie sme stanovili na intraluminálnom rozhraní v pozdĺžnom reze. Manžetu umiestnenú na pravom predlaktí sme nafúkli na hodnotu o 50 mmHg vyššiu ako aktuálny systolický krvný tlak. Po uplynutí 5 minút sme

manžetu vypustili a po 1 minúte zaznamenali vazodilatáciu sledovanej artérie (patologická hodnota < 4,5 %).

Tuhosť artériovej steny na artérii brachialis l.dx. sme merali použitím prístroja Artériograph (TensioMedClinic), pričom bolo hodnotené karotido-femorálna rýchlosť pulzovej vlny (cfPWV s patologickou hodnotou ≥ 10m/s) a augmentačný index (Aix – patologická hodnota ≥ 10 %).

Použitím dopplerovho prístroja Microdop sme odmerali STK na a.tibialis posterior (ATP) a a.dorsalis pedis (ADP) a TK tlakomerom na a.brachialis u ležiaceho pacienta. Následne sme pomocou vzorca (pravý/ľavý) RABI/LABI = (vyšší pravý/vyšší ľavý) členkový STK/vyšší brachiálny STK. Za patologickú hodnotu sme považovali < 0,9 alebo ≥ 1,4. Bližší opis použitých vyšetrovacích metód uvádzame v publikáciách Mikroalbuminúria ako prediktor femorálnej aterosklerózy a Prevalence of Microalbuminuria and Its Association with Subclinical Carotid Atherosclerosis in Middle Aged, Nondiabetic, Low to Moderate Cardiovascular Risk Individuals with or without Hypertension [19, 35]. Rovnako sme postupovali aj po 5 rokoch po prvom vyšetrení tých istých jedincov.

Štatistická analýza

Údaje boli spracované z klinickej databázy štatistickým programom SPSS 17.0. Kontinuálne parametre sú udávané ako priemer± SD, alternatívne údaje ako % výskytu. Rovnosť stredných hodnôt dát klinických, vrátane AS rizikového profilu, biochemických parametrov, markerov subklinickej AS (vek, pás, počet RF, 10-ročné fatálne KVR podľa SCORE, T-Chol, LDL-C, HDL-C, TAG, Lp(a), hs-CRP, Fbg, glykémia eGF, karotická IMT - CIMT ldx, lsin, FMD, PWV, Aix, RABI, LABI) medzi prvým a kontrolným vyšetrením po 5 rokoch u hypertonikov, resp. u jedincov bez hypertenzie sme zisťovali neparametrickým Mannovym-Whitneyovym testom. Na porovnanie alternatívnych údajov sme použili chí kvadrátový test, event. Fisherov exaktný t- test. Za signifikantnú hladinu významnosti sme považovali hodnotu p < 0,05.

Výsledky

Prevalenciu jednotlivých modifikovateľných a nemo-difikovateľných rizikových faktorov v súbore hypertonikov a kontrolných subjektov vyjadruje Tab.1. V súbore hypertonikov (19) prevažujú muži (13/64,8 %), zastúpenie žien je pomerne nižšie (6/35,2 %). Na začiatku výskumu v 77 % jedincov bola AH liečená inhibítormi angiotenzin konvertujúceho enzymu (ACEI), sartanmi, betablokátormi, blokátormi kalciového kanála alebo diuretikami, v kombinácii alebo monoterapii, ostatní boli bez liečby. Po 5-ročnom follow-up malo 84 % pacientov nasadenú antihypertenzívnu terapiu. Výrazne najčastejším rizikovým faktorom bola dyslipidémia - všetci sledovaní hypertonici mali dyslipidémiu. Na začiatku sledovania iba 2 jedinci (10,5 %) užívali statín, po 5 rokoch sa počet pacientov užívajúcich statín navýšil len na 15,7 %. Druhým najčastejším rizikovým faktorom bola centrálna obezita (84,2 % bazálne a 94,7 % po 5-ročnom follow-up). Pacientov vo veku predstavujúcim zvýšené KVR bolo 52,6 % bazálne a 73,7 % po 5-ročnom sledovaní. V kontrolnom súbore

dominovali ženy, najčastejším rizikovým faktorom bola aj tu dyslipidémia, vcelku však v kontrolnom súbore bol výskyt jednotlivých RF menší (AH sa diagnostikovala v priebehu 5 rokov u 11 subjektov – 19,6 %, z nich 3 (27 %) užívali antihypertenzíva). KVR hodnotené podľa SCORE sa menilo v 2 skupinách v priebehu follow-up nasledovne: subjekty s hypertenziou sa preklasifikovali z

nízkeho do stredného rizika, kontrolná skupina však ostala aj po 5 rokoch v nízkom riziku. Na začiatku výskumu bola v súbore hypertonikov priemerná hodnota STK $133,42 \pm 8,17$ mmHg, a DTK $86,31 \pm 7,03$ mmHg, po 5 rokoch u daných jedincov sa zvýšil priemerný STK $142,78 \pm 16,96$ mmHg, aj DTK $86,31 \pm 9,83$ mmHg (nesignifikantne).

Table 1 Relevant cardiovascular risk factors in the groups at baseline and after 5-year follow-up

Risk factors of atherosclerosis	Hypertensive group			Control group		
	Baseline N = 19	After 5-year follow-up N = 19	p	Baseline N = 56	After 5-year follow-up N = 56	p
Male gender (N/%)	13/64.8	13/64.8	NS	17/30.3	17/30.3	NS
Risk age (N/%)	10/52.6	14/73.7	NS	6/10.7	22/39.2	NS
Central obesity (N/%)	16/84.2	18/94.7	NS	14/25	21/37.5	NS
Positive family history (N/%)	4/31.6	4/31.6	NS	9/16.07	9/16.07	NS
Dyslipoproteinemia (N/%)	19/100	19/100	NS	32/57.1	51/91.07	NS
Smoking (N/%)	5/26.3	3/15.8	NS	16/28.5	13/23.2	NS
SCORE fatal (min/max/mean±SD)	0/2/0.95 ± 0.62	0/4/1.58 ± 1.44	NS	0/4/0.375 ± 0.727	0/10/0.9 ± 1.95	NS
STK (mmHg), mean ±SD	133.42 ± 8.17	142.78 ± 16.96	NS	125.14 ± 13.68	124.71 ± 13.81	NS
DTK(mmHg), mean±SD	86.31 ± 7.03	86.31 ± 9.83	NS	79.19 ± 8.4	78.035 ± 9.7	NS

Data are presented as mean ± standard deviation, N = number of individuals, % = number of individuals in percent, p < 0.05, NS = not significant.

V sledovanom súbore bazálne a po 5-ročnom follow-up sme rovnako zaznamenali rozdiely ako v biochemických, tak aj v morfológických a funkčných parametroch (Tab.2, Tab.3). Hypertrofia ľavej komory nebola zistená u žiadneho subjektu. Takmer u polovice hypertonikov bola patologická sérová hladina Lp(a), ktorá mala tendenciu sa

zvyšovať v priebehu sledovania. Jeho zvýšenie bolo štatisticky významné ($44,78 \pm 34,4$ mg/l vs. $94,59 \pm 87,16$ mg/l, p = 0,014). Rovnako štatisticky významné zvýšenie sme pozorovali pri fibrinogéne ($2,8 \pm 0,57$ g/l vs. $3,74 \pm 1,05$, p = 0,008). Ostatné biochemické markery sa významne nelíšili v priebehu sledovania.

Table 2 Biochemical markers of subclinical atherosclerosis in the groups at baseline and after 5-years follow-up

Risk factors of atherosclerosis	Hypertensive group			Control group		
	Baseline N = 19	After 5-year follow-up, N = 19	p	Baseline N = 56	After 5-year follow-up, N = 56	p
TChol (mmol/l)	6.14 ± 0.74	6.39 ± 1.18	NS	5.19 ± 0.79	5.89 ± 1.04	NS
TAG (mmol/l)	1.45 ± 0.78	1.61 ± 1.1	NS	1.2 ± 0.69	1.4 ± 0.708	NS
HDL-C (mmol/l)	1.61 ± 1.1	1.48 ± 0.41	NS	1.4 ± 0.35	1.46 ± 0.35	NS
LDL-C (mmol/l)	3.81 ± 0.69	4.27 ± 0.91	NS	3.06 ± 0.69	3.09 ± 0.87	NS
Gly (mmol/l)	5.2 ± 0.6	5.1 ± 0.52	NS	4.93 ± 0.86	5.2 ± 1.08	NS
Fbg (g/l)	2.8 ± 0.57	3.74 ± 1.05	0,008	2.71 ± 0.58	3.2 ± 0.53	NS
Uric acid (ug/l)	346.6 ± 74.3	343.89 ± 119.4	NS	273.04 ± 78.21	283.44 ± 75.94	< 0.001
MAU /mg/l)	8.22 ± 6.2	6.56 ± 7.33	NS	5.8 ± 3.8	9.53 ± 25.44	< 0.001
Lp(a) (mg/l)	44.78 ± 34.4	94.59 ± 87.16	0,014	33.58 ± 39.54	55.34 ± 81.9	NS
eGF (ml/min)	1.22 ± 0.06	3.89 ± 9.31	NS	1.13 ± 0.14	2.63 ± 4.97	NS
hsCRP(mg/l)	1.4 ± 1.4	5.6 ± 9.19	NS	1.93 ± 3.26	1.91 ± 1.83	NS

Data are presented as mean \pm standard deviation, N = number of individuals, % = number of individuals in percent, p < 0.05, NS- not significant, TChol - total cholesterol, TAG - triacylglycerides, HDL-C - high density lipoprotein cholesterol, LDL-C - low density lipoprotein cholesterol, Gly - glycemia, Fbg - fibrinogen, MAU - microalbuminuria, Lp(a) - lipoprotein(a), eGF – estimated glomerular filtration

Table 3 Morphological and functional parameters of subclinical atherosclerosis in the groups at baseline and after 5-years follow-up

Morphological and functional parameters	Hypertensive group			Control group		
	Baseline N = 19	After 5-year follow-up N=19	p	Baseline N = 56	After 5-year follow-up N = 56	p
C plaque (N/%)	4/21.1	7/36,8	0.009	2/3.5	7/12.6	NS
F plaque (N/%)	1/7.7	5/26.3	<0.001	2/6.06	6/10.7	NS
PWV (m/s) (mean \pm SD)	9.60 \pm 2.52	9.91 \pm 2.80	NS	8.52 \pm 2.35	8.6 \pm 2.35	NS
PWV >10m/s (N/%)	6/31.5	8/42.1	NS	8/14.2	13/23.2	NS
Aix AB (%) (mean \pm SD)	4.65 \pm 25.42	11.09 \pm 29.8	NS	-8.76 \pm 30.32	-6.78 \pm 27.85	NS
CIMTldx (mm) (mean \pm SD)	0.54 \pm 0.077	0.61 \pm 0.079	0.047	0.56 \pm 0.10	0.63 \pm 0.11	0.038
CIMTlsin (mm) (mean \pm SD)	0.59 \pm 0.11	0.62 \pm 0.086	0.002	0.54 \pm 0.09	0.61 \pm 0.13	0.045
FMD(%) (mean \pm SD)	1.5 \pm 4.31	6.41 \pm 7.73	0.053	7.7 \pm 9.7	6.73 \pm 7.03	NS
RABI (mean \pm SD)	1.25 \pm 0.13	1.18 \pm 0.13	NS	1.18 \pm 0.14	1.22 \pm 0.17	NS
LABI (mean \pm SD)	1.26 \pm 0.015	1.1 \pm 0.16	NS	1.18 \pm 0.13	1.17 \pm 0.14	NS

Data are presented as mean \pm standard deviation, N = number of individuals, % = number of individuals in percent, p < 0.05, NS - not significant, C/F plaque – carotid/femoral plaque, CIMT/FIMT – carotid/femoral intimo-medial thickness (lateralis sinistra/dextra), FMD – flow mediated dilatation, RABI/LABI – right/left ankle brachial index, PWV – pulse wave velocity, Aix – augmentation index.

Ani funkčné parametre nevykazovali signifikantné zmeny v priebehu follow-up u 2 skupín. I keď priemerné hodnoty PWV vykazovali vyššie hodnoty u hypertonikov, patologické hodnoty neboli dosiahnuté.

U jedincov s artériovou hypertenziou po 5-ročnom follow-up nastalo signifikantná progresia morfometrických ukazovateľov karotickej IMT vpravo (CIMTldx zhrubnutie z 0,54 \pm 0,077 na 0,6168 \pm 0,079, p = 0,047) aj vľavo (CIMTlsin 0,5943 \pm 0,11, p = 0,002), je to však očakávaná zmena asociovaná s vekom, priemerné hodnoty IMT však boli fyziologické pre danú vekovú skupinu a pohlavie. Čo je ale významné zistenie u hypertonikov sme detegovali signifikante častejšie prítomnosť AS plátov na karotickej aj femorálnej artérii na konci sledovaného obdobia. U kontrolnej skupiny nárast AS plátov nebol pozorovaný.

Diskusia

AH je najrozšírenejším kardiovaskulárnym RF súvisiacim s AS, čo je dôležité brať do úvahy pri celkovom hodnotení pacienta pri včasnej detekcii subklinickej AS použitím prístupných metód. Naším cieľom bolo zhodnotiť progresiu markerov subklinickej AS po 5-ročnom sledovaní jedincov vplyvom AS. V našom súbore nediabetických hypertonikov stredného veku, s nízkym KVR (SCORE) s optimálne manažovanou AH sme zistili po 5 rokoch sledovania signifikantný nárast karotických a femorálnych AS plátov. Toto zistenie ich posúva do vysoko-

kého - veľmi vysokého KVR s potrebou intenzívnejšej farmakologickej liečby. Z nami sledovaných markerov subklinickej AS posledné odporúčania ESC/ESH z r. 2018 na stratifikáciu KVR u hypertonikov odporúčajú zamerať sa na artériová tuhosť, EKG/ECHOKG znaky hypertrofiie ľavej komory, MAU, ABI < 0,9 a na detekciu AS plátov [46].

Za perspektívny marker subklinickej AS je považovaný index hrúbky intimy-médie (IMT) kvantifikovanej pomocou ultrasonografie, rovnako ako prítomnosť AS plátov. Význam IMT pre stratifikáciu KVR v posledných rokoch je veľmi diskutovaný a nie je pre tento účel v súčasnosti odporúčaný. Klinické štúdie však kontinuálne deklarujú asociáciu medzi IMT a kardiovaskulárnymi príhodami [46]. Týka sa to hodnoty IMT v karotických bifurkáciách (ktorá odráža primárnu AS), a IMT v ACC odrážajúca hypertenziou indukovanú hypertrofiu [17, 46]. V skupine pacientov s hypertenziou sme po 5-ročnom opätovnom sledovaní zaznamenali signifikantný nárast IMT v ACC (CIMT) obojstranne, podobne ako Guarini a spol. [11] a Rosfors a spol. [28], ktorí vo svojich prácach zdokumentovali, že ľavá krčná tepna má vyššiu IMT ako pravá. Vyššia CIMT vľavo v porovnaní s pravou u hypertonikov aj u normotenzných osôb sa pripisuje skutočnosti, že ľavá spoločná krčná tepna je priamou vetvou oblúka aorty, a preto je vystavená vyšším hemodynamickým zmenám [33]. Prvou štúdiou, ktorá preukázala asociáciu karotickej IMT a koronárnymi príhodami bola štúdia

Kuoppio Ischaemic Heart Disease, v ktorej každé zvýšenie IMT o 0,1mm bolo spojené s 11 % zvýšeným rizikom infarktu myokardu [31, 36]. Následne bolo vykonaných niekoľko ďalších veľkých klinických štúdií, vrátane štúdie ARIC (AtherosclerosisRisk in Communities) [12]. Štúdia CHS (Štúdia kardiovaskulárneho zdravia [24], CAPS (Štúdia progresie aterosklerózy v karotidách) [21], MDCS (Štúdia diéty a rakoviny v Malmö) [29] a štúdia Rotterdam [3] ukázali, že CIMT možno použiť na posúdenie rizika incidencie KVO. Vplyv krvného tlaku na CIMT bol nepriamo pozorovaný aj v štúdií RADIANCE 2 (Rating AtheroscleroticDisease by Imaging with A New CEPP inhibitor), v ktorej bola liečba torcetrapibom spojená so zvýšením TK a takmer významným zvýšením priemernej hodnoty CIMT [4], čo naznačuje, že CIMT je viac ovplyvnená TK ako AS. Najčastejšie uvádzaným patofyziologickým mechanizmom hypertenzie, ktorý môže podporovať aterosklerotickú chorobu, je zvýšený arteriálny šmykový stres, ktorý podporuje hyperpláziu a hypertrofiu hladkého svalstva artérií a zvyšuje permeabilitu endotelu pre plazmatické elektrolyty poškodením endotelu. Ten vyvoláva fibromuskulárne zhrubnutie intimy a médiu veľkých a malých tepien. Okrem zhrubnutia intimy predstavuje CIMT hypertrofiu a/alebo hyperpláziu hladkého svalstva v médiu [7, 13]. Remodelácia hrúbky vrstvy intimy a médiu je odlišný proces, ktorý vykazuje nezávislé zmeny v rôznych typoch tepien s postupujúcim vekom a počas celého vývoja AS [26]. Včasné cievne zmeny spôsobené AS sa vyskytujú predovšetkým v intime [12]. Hrúbka intimy teda môže byť užitočným parametrom na včasné zistenie, predikciu progresie a hodnotenie AS [16]. Avšak súčasné ultrazvukové prístroje nám neumožňujú detailné rozlíšenie a meranie hrúbky intimy a médiu [9, 36].

V práci Yerlyho a spol. [47] porovnávajúcej vzťah medzi kardiovaskulárnymi faktormi a identifikátormi AS (IMT hrúbka a plocha AS plátu) na oboch karotických a femorálnych artériách uvádzajú vyššiu asociáciu AS markerov na femorálnej úrovni ako na karotickej a silnejšiu asociáciu AS markerov s AS plátom ako s IMT, z čoho vyplýva, že identifikátory AS na femorálnych artériách lepšie odrážajú expozíciu rizikových faktorov ako na karotickej úrovni [14, 38]. Rovnako aj štúdia PESA ukázala súvislosť medzi kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi a objemom plaku, najmä vo femorálnych artériách [20]. V našej práci sme merania IMT a AS plátov v a. femoralis communis uskutočňovali u všetkých hypertonikov pozorovali sme vyššiu incidenciu plakov na karotickej úrovni. Vyššie spomínané štúdie ARIC, Rotterdam a AXA [8] poukazujú na silnú asociáciu IMT s vekom, pohlavím (je väčšia u mužov ako u žien), vzhľadom na nízku vzorku v našej štúdií sme jedincov podľa uvedených kritérií nerozdeľovali, ale priemerné hodnoty karotickej IMT adjustované na vek a pohlavie nedosahovali v našich súboroch patologické hodnoty (muži/ženy od 41 - 50 rokov 0,61/0,57 a nad 50 rokov 0,70/0,64 mm) [32].

Vekom postupne dochádza aj k redukcii tvorby elastínu v stene ciev, zvyšovaniu obsahu kolagénu, čo spôsobuje postupné zvyšovanie rigidity cievnej steny. Tuhosť tepien vyjadruje poškodenie ich stien vplyvom rizikových

faktorov (výška krvného tlaku, proces starnutia, prívod solí, genetická predispozícia). Na meranie arteriálnej tuhosti sme použili karotido-femorálnu PWV (cf-PWV). Podľa ESC/ESH sa považuje PWV za marker asymptomatického poškodenia orgánov. Ako patologickú hodnotu sa považuje cfPWV > 10 m/s [22]. V niekoľkých štúdiách sa ukázalo, že AH má vplyv na progresiu rigidity artériovej steny, avšak Americká kardiologická spoločnosť vyhlásila hypotézu, že arteriálna stuhnutosť predstavuje skôr príčinu než dôsledok hypertenzie [34]. Tento dôkaz zahŕňa názor, že PWV predpovedá zvýšenie krvného tlaku a nástup hypertenzie u jedincov stredného a staršieho veku. AH spolu s vekom sú považované za najdôležitejšie determinanty PWV. Lin a spol. pozorovali v 4-ročnom sledovaní, že zvýšenie TK má škodlivý vplyv na progresiu artériovej tuhosti u hypertenzných aj normotenzných jedincov. Miera progresie tuhosti bola podobná medzi normotenznými subjektami a liečenými hypertenznými subjektami. Avšak subjekty so slabou kontrolovaným TK počas sledovania mali rýchlejšiu progresiu tuhosti, či už boli na začiatku normotenzívne alebo hypertenzívne. Okrem toho existoval recipročný vzťah medzi parametrami tuhosti a TK [18]. Zistilo sa, že zvýšená PWV je prediktorom zmien TK a hypertenzie [43], zatiaľ čo vysoký TK spôsobuje stratu elasticity krvných ciev, čo následne sťažuje kontrolu TK. Preto je včasná intervencia na kontrolu TK dôležitým krokom na udržanie elasticity krvných ciev [1]. Benetos a kol. ďalej zistili, že zle kontrolovaný TK viedol k progresii PWV, ktorá bola trikrát rýchlejšia u pacientov s hypertenziou ako u pacientov s dobrou kontrolou TK počas 6-ročného obdobia. [2, 44]. V systematickom prehľade s údajmi zo 77 štúdií Cecelja a spol. ukázali, že vek a TK boli dôsledne nezávisle spojené s PWV, že príspevok rizikových faktorov (iných ako vek a TK) na PWV je malý alebo nevýznamný [5]. V našom súbore potvrdzujeme u hypertonikov vyššie priemerné hodnoty PWV bazálne aj po 5 rokoch v porovnaní s kontrolnou skupinou, nárast však nebol signifikantný, a patologické hodnoty neboli dosiahnuté. Aix, parameter asociovaný skôr s endotelovou dysfunkciou bol hranične patologický u hypertonikov na konci 5-ročného sledovania.

Dôležitú úlohu v procese aterosklerózy zohráva spolu s AH endotel, ktorý reaguje na rôzne hemodynamické stimuly [10], reguluje vaskulárny tonus, rast, adhéziu [42]. Preto poškodenie endotelálnej funkcie prispieva k rozvoju AS s následným zhrubnutím arteriálnej steny a tvorbou plátov [15, 42]. Najpoužívanejšou technikou na meranie endotelovej dysfunkcie sa používa prietokom mediovaná dilatácia (FMD) na brachiálnej artérii [6, 37]. O asociácii FMD s výškou krvného tlaku informuje viacero štúdií, jednou z nich je aj štúdia Maruhashi a spol., ktorí po vyšetrení 2 297 subjektov vo veku 20 - 74 rokov poukazujú na zistenie, že FMD sa znižuje so zvyšujúcim sa STK, čo však platí u jedincov neliečených antihypertenzívami, t.j. STK bol nezávisle asociovaný s FMD u neliečených subjektov. Na druhej strane u subjektov na antihypertenzívnej terapii nepozorovali žiadnu signifikantnú koreláciu medzi STK a FMD [23]. Podobne, ani u nás sme nezaznamenali zhoršenie FMD v priebehu sledovania u hypertonikov, i keď samotné vyšetrenie má vysokú intraobservačnú variabilitu.

Limitáciou našej štúdie je malý súbore pacientov. Bolo by vhodné overenie si našich záverov na väčšom súbore pacientov.

Záver

Hoci postupujúci vek, pohlavie, hypercholesterolémia boli identifikované ako nezávislé RF rozvoja AS, hypertenzia je preukázanou a hlavnou príčinou mechanických, štrukturálnych a funkčných zmien steny tepien, prejavujúcich sa zhrubnutím a rigiditou ich steny, tvorbou AS plátov a vznikom endotelovej dysfunkcie. V našej malej prospektívnej štúdií sme potvrdili vhodnosť ultrasonografie pre detekciu AS plátov na karotickej a femorálnej úrovni u klinicky zdravých hypertonikov stredného veku pri stratifikácii KVR. Personalizovaná stratifikácia KVR s následnou optimalizáciou preventívnych opatrení môže viesť k zníženiu kardiovaskulárneho rizika.

Literatúra

1. Ait-Oufella, H., Collin, C., Bozec, E. et al.: Long-term reduction in aortic stiffness: a 5.3-year follow-up in routine clinical practice. *J Hypertens.* 28, 2010, (11): 2336-41.
2. Benetos, A., Adamopoulos, C., Bureau, J.M. et al.: Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation.* 105, 2002, (10):1202-207.
3. Bots, M.L., Hoes, A.W., Koudstaal, P.J. et al.: Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation.* 96, 1997, (5):1432-37.
4. Bots, M.L., Visseren, F.L., Evans, G.W. et al.: Torcetrapib and carotid intima-media thickness in mixed dyslipidaemia (RADIANCE 2 study): a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 370, 2007, 153-60.
5. Cecelja, M., Chowienzyk, P.: Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension, a systematic review. *Hypertension.* 54, 2009, 1328-336.
6. Ergül, E., Yılmaz, A.S., Ögütveren, M.M. et al.: COVID 19 disease independently predicted endothelial dysfunction measured by flow-mediated dilatation. *Int J Cardiovasc Imaging.* 20, 2021, 1-8. <https://doi.org/10.1007/s10554-021-02356-3>
7. Finn, A.V., Kolodgie, F.D., Virmani, R.: Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 30, 2010, 177-81.
8. Gariépy, J., Salomon, J., Denarié, N. et al.: Sex and topographic differences in associations between large-artery wall thickness and coronary risk profile in a French working cohort: the AXA Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 18, 1998, 584-90.
9. Gee-Hee, K., Ho-Joong, Y.: Is Carotid Artery Ultrasound Still Useful Method for Evaluation of Atherosclerosis? *Korean circulation J.* 47, 2017, (1):1-8.
10. Green, D.J., Hopman, M.T.E., Padilla, J. et al.: Vascular adaptation to exercise in humans: role of hemodynamic stimuli. *Physiological reviews.* 97, 2017, (2):495-528.
11. Guarini, P., Tedeschi, C., Giordano, L. et al.: Effects of hypertension on intimal-medial thickness, left ventricular mass and aortic distensibility. *Int Angiol.* 13, 1994, (4):317-22.
12. Chambless, L.E., Heiss, G., Folsom, A.R. et al.: Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol.* 146, 1997, 483-94.
13. Chironi, G.N., Simon, A., Bokov, P. et al.: Correction of carotid intima-media thickness for adaptive dependence on tensile stress: implication for cardiovascular risk assessment. *J Clin Ultrasound.* 37, 2009, 270-75.
14. Jeremiás, Z., Makó, K., Bogdan, A. et al.: Femoral intima-media thickness, risk factors, and markers of inflammation in cardiovascular disease. *J of interdisciplinary Medicine.* 3, 2018, 141-51.
15. Juonala, M., Viikari, J.S.A., Laitinen, T. et al.: Interrelations between brachial endothelial function and carotid intima-media thickness in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation.* 110, 2004, (18):2918-923.
16. Kastelein, J.J., Leuven, S.I., Burgess, L. et al.: Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 356, 2007, 1620-630.
17. Kirhmajer, M.V., Banfic, L., Vojkovic, M. et al.: Correlation of femoral IMT and severity of coronary artery disease. *Angiology.* 62, 2011, (2):134-39.
18. Lin, L.Y., Yi-Chu, L., Hsiu-Fen, L. et al.: Determinants of arterial stiffness progression in a Han-Chinese population in Taiwan: a 4-year longitudinal follow-up. *BMC Cardiovascular Disorders.* 100, 2015, 15. <https://doi.org/10.1186/s12872-015-0093-2>.
19. Lisovszki, A., Szabóová, E., Fat'ová, E. et al.: Mikroalbuminúria ako prediktor femorálnej aterosklerózy. *Ateroskleróza.* 24, 2020, (1-2):1397-405.
20. Lopez-Melgar, B., Fernandez-Friera, L., Oliva, B. et al.: Subclinical atherosclerosis burden by 3D ultrasound in mid-life: The PESA study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 70, 2017, 301-13.
21. Lorenz, M.W., Schaefer, C., Steinmetz, H. et al.: Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *European Heart J.* 31, 2010, 2041-48.
22. Maloberti, A., Rebora, P., Andreano, A. et al.: Pulse wave velocity progression over a medium-term follow-up in hypertensives: Focus on uric acid. *J Clin Hypertens.* 21, 2019, 975-83.

23. Maruhashi, T., Soga, J., Fujimara, N. et al.: Endothelial Function Is Impaired in Patients Receiving Anti-hypertensive Drug Treatment Regardless of Blood Pressure Level. FMD-J Study (Flow-Mediated Dilatation Japan). *Hypertension*. 70, 2017, (4):790-97.
24. O'Leary, D.H., Polak, J.F., Kronmal, R.A. et al.: Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke*. 32, 1992, (12):1752-760.
25. Oyama, N., Gona, P., Salton, C.J. et al.: Differential Impact of Age, Sex, and Hypertension on Aortic Atherosclerosis: The Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vascular Biology*. 28, 2008, (1):155-59.
26. Peters, S.A., Lind, L., Palmer, M.K. et al.: Increase in body mass index and low HDL-C levels are related to an echolucent carotid intima-media: the METEOR study. *J Intern Med*. 272, 2012, 257-66.
27. Piepoli, M.F., Hoes, A.W., Agewall, S. et al.: 2016 European Guidelines on Cardiovascular disease Prevention in Plinical Practice. *European Heart J*. 37, 2016, 2315-381.
28. Rosfors, S., Hallerstam, S., Jensen-Urstad, K. et al.: Relationship between intima-media thickness in the common carotid artery and atherosclerosis in the carotid bifurcation. *Stroke*. 29, 1998, 1378-382.
29. Rosvall, M., Janzon, L., Berglund, G. et al.: Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness. *J Intern Med*. 257, 2005, 430-37.
30. Rydén, L., Grant, P.J., Anker, S.D. et al.: ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 34, 2013, (39):3035-87.
31. Salonen, J.T., Salonen, R.: Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb*, 11, 1991, 1245-249.
32. Simova, I.: Intima-media thickness: Appropriate evaluation and proper measurement. e-journal of the ESC Council for Cardiology Practice. 13, 2015. <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-13/Intima-media-thickness-Appropriate-evaluation-and-proper-measurement-described.-thickness>.
33. Soneye, M.A., Adekanmi, A.J., Obajimi, M.O. et al.: Intima-media thickness of femoral arteries and carotids among an adult hypertensive Nigerian population: A case-control study to assess their use as surrogate markers of atherosclerosis. *Ann Afr Med*. 18, 2019, 158-66.
34. Stone, N.J., Robinson, J.G., Lichtenstein, A.H. et al.: 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 129, 2014, 1-45.
35. Szabóová, E., Lisovszki, A., Fatľová, E. et al.: Prevalence of Microalbuminuria and Its Association with Subclinical Carotid Atherosclerosis in Middle Aged, Nondiabetic, Low to Moderate Cardiovascular Risk Individuals with or without Hypertension. *Diagnostics*. 11, 2021, (9):1-18. <https://www.mdpi.com/2075-4418/11/9/1716>.
36. Tasneem, Z., Ming-Sum, Lee.: Carotid Intima-Media Thickness and Plaque in Cardiovascular Risk Assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 7, 2014, 1025-38.
37. Thijssen, D.H.J., Bruno, R.M., Mil, A.C.C.M., Holder, S.M. et al.: Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. *Eur Heart J*. 40, 2019, (7):2534-547.
38. Tuan, D.L., Nguyen, N.P.T., Nguyen, S.T. et al.: The Association Between Femoral Artery Intima-Media Thickness and Serum Glucagon-Like Peptide-1 Levels Among Newly Diagnosed Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 13, 2020, 3561-570.
39. Unger, T., Borghi, C., Charchar, F. et al.: 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 75, 2020, 1334-357.
40. Ústredie štatistického úradu SR: Demografia – Príčiny úmrtí v Slovenskej republike v roku 2020. Dostupné na: <https://slovak.statistics.sk>
41. Vaľková, M., Lazúrová, I., Petrášová, D.: Biochemické markery aterosklerózy u pacientov s artériovým ochorením dolných končatín. *Ateroskleróza*. 17, 2013, (1-2):425-32.
42. Vanhoutte, P.M., Shimokawa, H., Tang, E.H.C. et al.: Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta physiologica*. 196, 2009, 193-22.
43. Wang, L., Zhang, N., Sun, B.G. et al.: Elevated resting heart rate is associated with carotid atherosclerosis in middle-aged and elderly Chinese population. *J Stroke Cerebrovasc Diseases*, 25, 2016, 34-40.
44. Wang, Y., Yuan, Y., Gao, W.H. et al.: Predictors for progressions of brachial-ankle pulse wave velocity and carotid intima-media thickness over a 12-year follow-up. *J of Hypertension*. 37, 2019, (6):1167-175.
45. Weber, C., Noels, H.: Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nature Medicine*. 17, 2011, (11):1410-422.
46. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W. et al.: 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of

Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J. 39, 2018, 3021-104.

47. Yerly, P., Rodondi, N., Viswanathan, B. et al.: Association between conventional risk factors and

different ultrasound-based markers of atherosclerosis at carotid and femoral levels in a middle-aged population. Int J Cardiovasc Imaging. 29, 2013, 589-99.

PROGRESSION OF SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS IN NON-DIABETIC HYPERTENSIVE PATIENTS WITH LOW CARDIOVASCULAR RISK DURING A 5-YEAR FOLLOW-UP

Fatľová E., Szabóová E., Lisovszki A.

The aim of our study was to evaluate the progression of subclinical atherosclerosis (AS) in non-diabetic hypertensive patients with low cardiovascular risk (CVR) using available biochemical, functional, or morphological examinations and identify markers with a significant impact on CVR. **Material and methods** We followed 75 subjects with a mean age of 44 ± 5 years, of which 19 individuals (25%) had arterial hypertension. 56 individuals formed a control group. We evaluated cardiovascular risk factors (RF), biochemical, morphological and functional markers of subclinical AS.

Results In a group of hypertensives dominated by the male sex (64.8%), after a 5-year follow-up, we observed an insignificant increase in mean systolic blood pressure (STK) from 133.42 ± 8.17 mmHg to 142.78 ± 16.96 mmHg. The SCORE evaluated according to SCORE changed in 2 groups during the follow-up as follows: in hypertensive patients from 0.95 ± 0.62 to 1.58 ± 1.44 , in the control group from 0.37 ± 0.73 to 0.9 ± 1.95 . The increase in some biochemical markers was statistically significant, namely: lipoprotein (a) (44.78 ± 34.4 mg / l vs. 94.59 ± 87.16 mg / l, $p = 0.014$) and fibrinogen (2.8 ± 0.57 g / l vs. 3.74 ± 1.05 , $p = 0.008$). AS plaques at the carotid and femoral artery levels were significantly more frequently detected in hypertensive patients after 5 years compared to the control group. Functional parameters did not show statistical significance after 5 years of follow-up **Conclusion** We confirm the important role of ultrasonographic detection of carotid, or femoral AS plaques in clinically healthy middle-aged hypertensives with personalized CVR stratification.

Key words: atherosclerosis, hypertension, cardiovascular risk, atherosclerotic plaque.

Žiadny z autorov nemá potencionálny konflikt záujmov

MUDr. Fatľová Eliška
IV. interná klinika UPJŠ LF a UNLP Košice
Univerzitná nemocnica L. Pasteura
Rastislavova 43, 041 90 Košice
E-mail: fatlova.eliska@yahoo.com