Časné stárnutí cév a možnosti jeho ovlivnění aneb cévní vs. kalendářní věk a kardiovaskulární onemocnění

Early vascular aging and how to influence it

Prof. MUDr. Radek Pudil, Ph.D.
1. interní kardioangiologická klinika, LF UK a FN Hradec Králové

V průběhu života dochází přirozeně ke změnám struktury a funkce cév. Tyto změny se následně významně podílejí na vzniku a manifestaci kardiovaskulárních onemocnění. Mezi základní faktory, které ovlivňují stárnutí cévního systému, patří kalendářní věk, životní styl, přidružená onemocnění, dědičnost, pohlaví, socioekonomický statut, psychologické faktory a vlivy životního prostředí. U některých pacientů dochází k předčasnému stárnutí cévního systému (syndrom early vascular aging). Řadu z těchto faktorů lze příznivě ovlivnit. Mezi nejvýznamnější patří změna životního stylu a terapie přidružených onemocnění (především hypertenze a hyperlipoproteinemie). Proto má zásadní význam identifikace osob v riziku a včasné zahájení odpovídající terapie.

Klíčová slova: syndrom předčasného cévního stárnutí, hyperlipidemie, arteriální hypertenze.

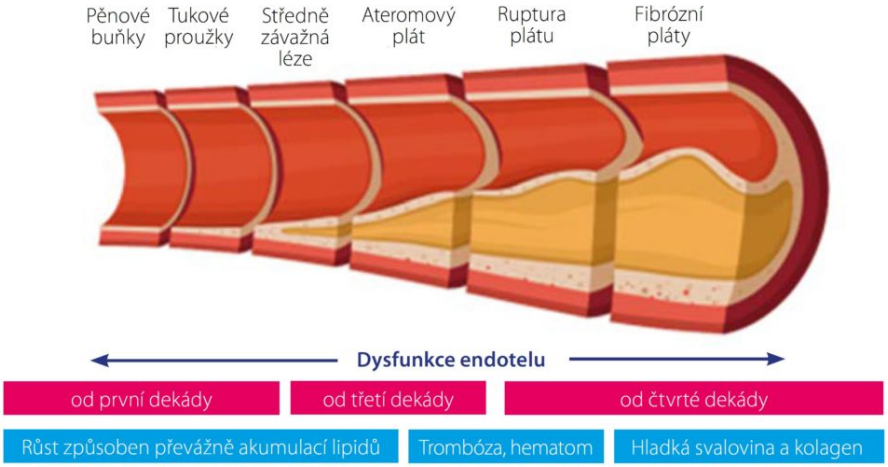
During life, the structure and function of blood vessels naturally change. These changes subsequently contribute significantly to the onset and manifestation of cardiovascular disease. The basic factors that affect the aging of the vascular system include calendar age, lifestyle, associated diseases, heredity, gender, socioeconomic status, psychological factors and environmental influences. Some patients experience premature aging of the vascular system (early vascular aging syndrome). Many of these factors can be favorably influenced. Among the most significant are lifestyle changes and therapies for associated diseases (especially hypertension and hyperlipoproteinemia). Therefore, the identification of patients at risk and the early initiation of appropriate therapy is essential.

Key words: syndrome early vascular aging, hyperlipidemia, arterial hypertemsion.

Úvod

Kardiovaskulární a cerebrovaskulární příhody jsou celosvětově hlavními příčinami úmrtí ve vyspělém světě. Výskyt těchto příhod stoupá s věkem, a proto je stárnutí hlavním rizikovým faktorem cévního postižení, které provází onemocnění kardiovaskulárního systému. Stárnutí cévního systému je komplexní proces, který zahrnuje především degenerativní procesy a zvýšení tuhosti stěny cévní. Tyto procesy způsobují poruchu funkce cévního systému a v konečném důsledku vedou k poškození cílových orgánů – mozku, srdce a ledvin. Postižení cévního systému nastupuje již od 3. dekády života (***obrázek 1***), nicméně klinicky se začíná projevovat později, v 5. a 6. dekádě života, avšak existuje vysoká interindividuální variabilita nástupu cévních onemocnění a s tím související úmrtnosti.[1] Zatímco u některých nemocných je možné detekovat předčasné stárnutí cévního systému (***syndrom early vascular aging, EVA***) (***obrázek 2***), opačným pólem jsou pacienti, kteří i ve velmi pokročilém věku mají relativně zachovalou funkci cévního systému.[2, 3] Tato pozorování vedla ke konceptu cévního stárnutí, které se označuje také jako funkční nebo fyziologické stárnutí. Na rozdíl od chronologického stárnutí (kalendářní věk), které se týká pouze plynutí času, cévní stárnutí zahr nuje především změnu funkce. V souvislosti se stárnutím populace se stává nezbytným studium mechanismů, kterým se řídí cévní stárnutí s cílem časné identifikace rizikových skupin a pomocí vhodných zásahů ovlivnit tento proces.

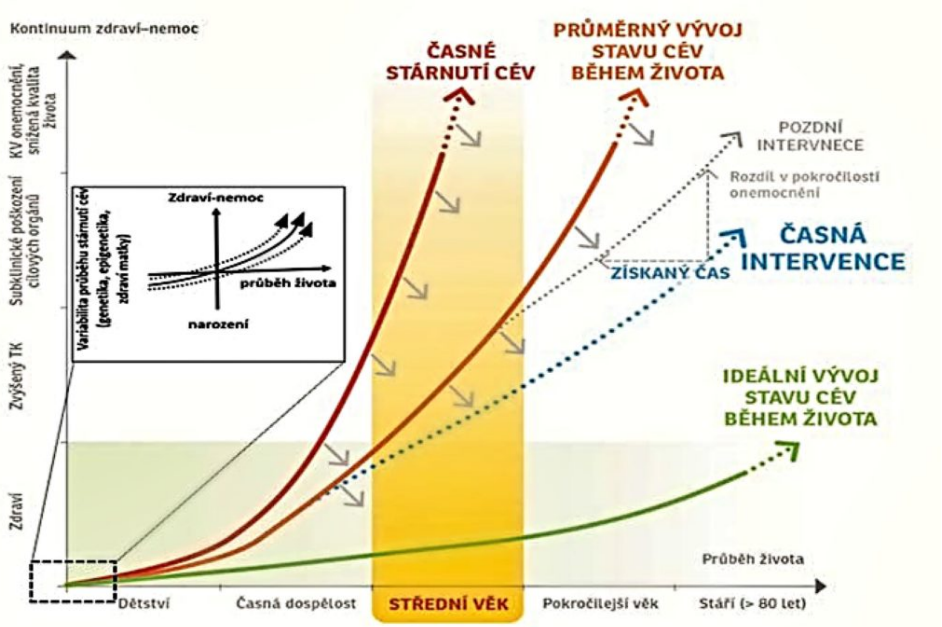
Obr. 1.: *Progrese aterosklerotických změn (upraveno podle Pepine CJ. Am J Cardiol. 1998; 82(Suppl. 10A): 23S–27S)*



Patofyziologie stárnutí cév

Na ***molekulární a buněčné úrovni*** má velký význam proces zkracování telomer, dále vznik a akumulace mutací DNA či v poslední době intenzivně studované procesy metylace DNA, které někteří označují za novodobé tzv. epigenetické hodiny organismu. Významnou roli má trvalá perzistence zánětu o nízké intenzitě provázená trvale zvýšenými hladinami C-reaktivního proteinu či interleukinu 6. Mezi zdroje trvale perzistujícího zánětu ve vyšším věku mohou patřit kromě řady chronických onemocnění také změny střední mikroflóry. V průběhu stárnutí dochází také ke změnám metabolismu řady látek, které mohou sloužit jako biomarkery tohoto procesu. Mezi nejvýznamnější patří lipoproteiny o nízké denzitě, dále inzulinu podobný růstový faktor 1 či růstový hormon. U všech těchto procesů byla prokázána významná asociace s biologickým cévním věkem a se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních příhod. Proces stárnutí provází **změny struktury a funkce cév**. Strukturální změny jsou následkem fragmentace elastinu, akumulace kolagenu a ztráty hladkých svalových buněk cévní médie. Tyto změny ústí ve snížení cévní poddajnosti (compliance) a zvýšení arteriální tuhosti. Tyto změny jsou velmi často provázeny také endoteliální dysfunkcí, rozvojem aterosklerózy, zvýšeným obsahem kalcia v cévní stěně.

Obr. 2.: *Význam včasné intervence hlavních rizikových faktorů na stárnutí cév; ideální průběh stárnutí cév představuje zelená linie, časné stárnutí cév představuje červená linie; oranžová linie ukazuje průběh stárnutí cév v běžné populaci, šedá tečkovaná linie označuje průběh pozdní intervence, modrá tečkovaná linie označuje průběh stárnutí cév při včasné intervenci; rozdíl mezi oběma liniemi představuje benefit včasné intervence; výřez ukazuje roli genetických, epigenetických i maternálních vlivů v založení jednotlivých linií již v prenatálním vývoji a v časném období života (upraveno podle (3))*



Koncept časného stárnutí cév (EVA – Early Vascular Aging)

Další faktory ovlivňující biologické stárnutí cévního systému

Biologický cévní věk ovlivňuje komplex faktorů, které mají pozitivní či naopak negativní vliv. Kromě chronologického věku sem patří různá onemocnění (obezita, diabetes mellitus, chronické onemocnění ledvin, autoimunní procesy, HIV, familiární dyslipidemie, syndromy předčasného stárnutí), životní styl (vysoký příjem masa a nasycených tuků, vysoký příjem soli a cukrů, kouření, alkohol, návykové látky, fyzická aktivita, kvalitní spánek, příjem ovoce a zeleniny a podobně). Svůj vliv má pohlaví, zevní prostředí, životní styl matky v průběhu těhotenství, psychologické faktory, dědičnost a socioekonomický statut (***obrázek 3***).

Možnosti stanovení cévního věku

Existuje řada metod, které odráží cévní věk pacienta. Některé z nich jsou velmi sofistikované a vyžadují speciální přístrojové vybavení, jiné vycházejí ze zhodnocení běžných klinických či laboratorních dat. Pro praktický život byla představena některá schémata, která usnadňují stanovení kardiovaskulárního rizika pro lékaře a která usnadňují pochopení situace pacientem.

Laboratorní parametry

Pro běžnou praxi je to stanovení cholesterolu (celkového, především však LDL) a glykovaného hemoglobinu. V klinických studiích byly sledovány další parametry: C-reaktivní protein, interleukin 6, hladina inzulinu podobného růstového hormonu 1 či růstového hormonu. V poslední době přibývá experimentálních sdělení sledujících genetické a epigenetické parametry.[4] Pro běžnou praxi však zatím nejsou vhodné.

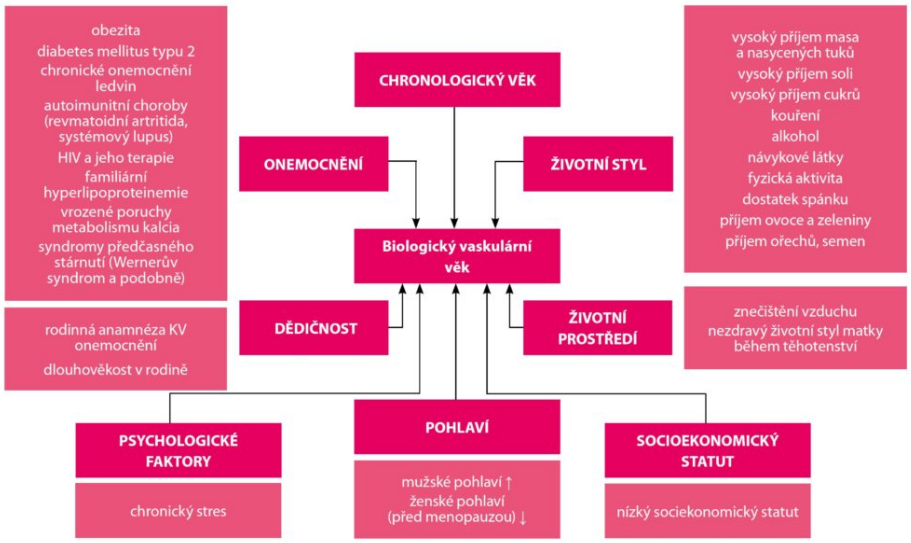
Funkční a strukturální cévní parametry

Mezi sledované parametry **patří rychlost propagace tepové vlny** (pulse wave velocity, PWV), která byla

standardizována a zmiňují ji některá doporučení odborných společností. Princip metody vychází z poznatku, že zvýšená tuhost cévní stěny vede ke zvýšení rychlosti šíření pulzové vlny, což lze detekovat z časového rozdílu mezi průchodem pulzové vlny na dvou místech cévního systému (např. karotické a femorální cévní řečiště, kde se pulzní vlna detekuje neinvazivně metodou aplanační tonometrie). Tato metoda je považována za referenční pro stanovení cévní tuhosti. Bylo také prokázáno, že rychlost šíření tepové vlny je významným prediktorem kardiovaskulárního rizika i mortality.

Mezi další způsoby vyšetření patří ultrazvukové stanovení poměru intimy a medie v oblasti karotid, v poslední době je toto vyšetření doplňováno o detekci aterosklerotických plátů v oblasti karotid a hodnocení jejich velikosti. Velmi jednoduchým testem je stanovení ankle brachial index.

Obr. 3.: *Hlavní determinanty vaskulárního věku (upraveno podle (1))*



Další možností je **vyšetření funkce endotelu.** Je možné využít testu flow-mediated dilatation (FMD), která vychází ze změn průměru cévy po její iniciální komprimaci. Výjimečně lze provést testování endoteliální dysfunkce na koronárních tepnách po podání acetylcholinu, například u nemocných, kteří mají normální nález při běžném koronarografickém vyšetření (za normálních okolností vede podání acetylcholinu k vazodilataci koronárního řečiště, naopak při endoteliální dysfunkci dojde k vazokonstrikci). Tato metoda je velmi experimentální.

Tabulky stanovení kardiovaskulárního rizika a cévního věku

Zatímco výše uvedené metody zhodnocení cévního věku pacienta jsou poměrně sofistikované a jen velmi málo použitelné v každodenní praxi, tabulky skóre rizika jsou podstatně dostupnější. Tyto tabulky udávají 10leté riziko kardiovaskulární příhody v závislosti na věku, pohlaví, kouření, hodnotě krevního tlaku a celkového cholesterolu. Obdobně byly tyto tabulky přepočítány pro názorné určení cévního věku daného pacienta.

Smyslem je ukázat pacientovi s daným rizikovým profilem (věk, pohlaví, kouření, hodnoty celkového cholesterolu a krevního tlaku) cévní věk. Tento faktor může být pro řadu pacientů názornější a pochopitelnější. Například 40letý pacient se dozvídá, že při dané kombinaci aktuálních rizikových faktorů

odpovídá stav jeho cév věku 62letého člověka. Tato pomůcka byla vyvinuta s cílem konkretizovat riziko pacienta lékařem a podpořit tak adherenci, tedy účinnost zavedené terapie.

Možnosti ovlivnění cévního věku

Cévní věk je možné ovlivnit mnoha způsoby. Základní farmakologické prostředky vycházejí z předpokladu efektivní terapie všech rizikových stavů, které působí negativně. Je to především ovlivnění dvou základních faktorů: hyperlipidemie a hypertenze, které velmi často působí společně. V roce 2019 přinesla Evropská kardiologická společnost nové cílové hodnoty LDL cholesterolu podle skóre rizika pacienta[5] :

- nízké riziko (< 1 %): pod < 3,0 mmol/l,
- středně zvýšené riziko (≥ 1 % a < 5 %): pod < 2,6 mmol/l a snížení o nejméně 50 % hodnot před léčbou,
- vysoké riziko (≥ 5 % a < 10 %): pod < 1,8 mmol/l a snížení o nejméně 50 % hodnot před léčbou,
- velmi vysoké riziko (≥ 10 %): pod < 1,4 mmol/l a snížení o nejméně 50 % hodnot před léčbou,
- extrémní riziko: pod < 1,0 mmol/l (nemocní s rekurentní aterotrombotickou příhodou do dvou let po první události při zavedené léčbě).

U pacientů s arteriální hypertenzí je nezbytné intervenovat s cílem dosažení cílových hodnot krevního tlaku.

V této souvislosti stojí za pozornost výsledky některých ***studií, které ukazují velmi významný vliv délky expozice rizikovým faktorům*** (hypertenze a vysoké hladiny LDL-cholesterolu). Svědčí o tom analýzy dalšího sledování pacientů z placebem kontrolovaných studií, kdy po nasazení hypolipidemické léčby původně placebem léčeným pacientům přetrvával významný rozdíl v endpointech studií (např. analýza studie Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm, ASCOT-LLA, která sledovala vliv 10 mg atorvastatinu hypertoniků s mírně zvýšenými hladinami cholesterolu a prokázala dlouhodobou perzistenci pozitivního efektu včas zahájené terapie).[6] Negativní vliv délky expozice, byť jen mírně zvýšeným hodnotám lipidů či mírně zvýšeným hodnotám krevního tlaku, prokázala ve velmi rozsáhlé studii na téměř 400 000 probandech i čerstvě publikovaná studie Briana A. Ference.[7]

Zajímavou otázkou je reverzibilita cévního věku. V této oblasti bylo provedeno také několik studií s povzbudivými výsledky. Ty ukazují, že časná a dlouhodobá intervence při terapii hyperlipidemie dokáže změnit některé parametry cévního věku (zpomalení šíření pulzové vlny, stabilizace a lehká regrese velikosti aterosklerotických plátů).

Z těchto dat vyplývá, že máme v rukou velice účinné farmakologické nástroje pro příznivé ovlivnění cévního věku pacienta. Tyto spočívají v důsledné terapii hlavních komponent negativně ovlivňujících cévní stáří: arteriální hypertenze a hyperlipidemie. Hlavní cíl musí být komplexní a tím je časná detekce rizikových faktorů již v iniciálních stadiích a jejich důsledná terapie.

Největší přínos prokázala kombinace inhibitorů RAS a statinů. Jejich fixní kombinace v jedné tabletě může zvýšit adherenci k léčbě, a dosáhnout tak účinné prevence KV příhod.

Pro úplnost nelze opomenout ***nefarmakologické prostředky,*** mezi které patří dostatek pravidelné pohybové aktivity, udržování optimální tělesné hmotnosti, komplex dietních opatření, dostatek kvalitního spánku či omezení kouření.

Shrnutí pro každodenní praxi

- Kalendářní a biologický cévní věk se mohou interindividuálně velmi významně lišit.

- Syndrom předčasného cévního stárnutí je významným faktorem, který se velmi významně podílí na předčasné manifestaci kardiovaskulárních komplikací onemocnění kardiovaskulárního systému (mozkové příhody, srdečního selhání a poškození funkce ledvin).
- Syndrom časného cévního stárnutí lze diagnostikovat a kvantifikovat pomocí řady technik (v běžné praxi např. tabulkami pro určení kardiovaskulárního rizika či cévního věku, v rámci klinických studií sofistikovanějšími metodami).
- Předčasné stárnutí cév lze významně ovlivnit komplexním přístupem kombinujícím nefarmakologické
  a farmakologické intervence
- Arteriální hypertenze a dyslipidemie patří mezi nejdůležitější ovlivnitelné rizikové faktory KV příhod a často se u daného pacienta vyskytují společně, proto bychom měli farmakologickou intervenci obou těchto onemocnění zahájit současně.
- I nová doporučení ESC/EAS z r. 2019 jasně říkají, že pro zlepšení prognózy je důležité časné zahájení intervence, a to i u mladších pacientů se středním kardiovaskulárním rizikem, a pacienta na terapii dlouhodobě udržet.

LITERATURA

1. *Hamczyk MR, Nevado RM, Barettino A, Fuster V, Andrés V. Biological Versus Chronological Aging: JACC Focus Seminar. J Am Coll Cardiol. 2020 Mar 3; 75(8): 919–930. doi: 10.1016/j. jacc.2019.11.062.*
2. *Nilsson PM. Early Vascular Aging in Hypertension. Front. Cardiovasc. Med. 2020; 7: 6. doi: 10.3389/fcvm.2020.00006.*
3. *Olsen MH, Angell SY, Asma S, et al. A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension. Lancet 2016; 388: 2665–2712.*
4. *Fransquet PD, Wrigglesworth J, Woods RL, Ernst ME, Ryan J. The epigenetic clock as a predictor of disease and mortality risk:*
   a systematic review and meta-analysis. Clin Epigenetics. 2019; 11(1): 62. doi: 10.1186/s13148–019–0656–7.
5. *Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS), European Heart Journal. 2020; 41(1): 111–188. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455.*
6. *Gupta A, Mackay J, Whitehouse A, et al. Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomized factorial trial. Lancet. 2018; 392(10153): 1127–1137. doi: 10.1016/S0140–6736(18)31776–8.*
7. *Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL, et al. Association of Genetic Variants Related to Combined Exposure to Lower Low-Density Lipoproteins and Lower Systolic Blood Pressure With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease. JAMA; 2019. doi: 10.1001/jama.2019.14120.*

Uvedený článok bol prevzatý a uverejnený so súhlasom autora a odbornej redakcie SOLEN : MEDICÍNA PRO PRAX – Med. praxi 2020; 17(3): 165–170