Souhlasím s půjčováním mé práce.

MUDr. Gabriela Štěrbáková

V Plzni, dne 1. 6. 2011

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
LÉKAŘSKÁ FAKULTA V PLZNI

Patogeneze aortální stenózy
Možnosti medikamentózního ovlivnění progrese aortální stenózy

MUDr. Gabriela Štěrbáková

Kombinovaný doktorský studijní program, vnitřní lékařství

I. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Plzeň 2011

9. Seznam publikací

Články

1. Linhartová K, Beránek V, Šefrna F, Hanišová I, Štěrbáková G, Pešková M. Aortic stenosis severity is not a risk factor of poststenotic dilatation of the ascending aorta. Circ J 2007;1:84-88. IF 2,373. Citace dle WoS: 4.
2. Linhartová K. Filipovský J. Čerbák R. Štěrbáková G, Hanišová I, Beránek V. Severe aortic stenosis and its association with hypertension: analysis of clinical and echocardiographic parameters. Blood Pressure 2007;16:122-128. IF 1,391 Citace dle WoS: 2.
3. Linhartová K, Filipovský J, Čerbák R, Štěrbáková G. Medikamentózní léčba arteriální hypertenze u pacientů s významnou aortální stenózou. Cor Vasa 2007;49:192-4.
4. Linhartova K, Veselka J, Sterbakova G, Racek J, Topolcan O, Cerbak R. Parathyroid hormone and Vitamin D levels are independently associated with calcific aortic stenosis Circ J 2008;78:245-50. IF 2,387. Citace dle WoS: 6.
5. Linhartová K, Štěrbáková G, Čerbák R. Kardiovaskulární rizikový profil pacientů s koncidencí koronární nemoci a aortální stenózy nebo sklerózy. Cor Vasa 2008; 50:104-108.
6. Linhartová K, Štěrbáková G, Čerbák R. Aortální stenóza a výsledky studie SEAS - má smysl hypolipidemická léčba pacientů s aortální stenózou? Cor Vasa. 2009; 51:210-211.
7. Linhartová K, Štěrbáková G, Racek J, Čerbák R, Porazíková K, Rokyta R. Linking soluble vasculr adhesive molecule-1 level to calcific aortic stenosis in patients with coronary artery disease. Exp Clin Cardiol. 2009;14:e80-e83.
8. Sterbakova G, Vyskocil V, Linhartova K Bisphosphonates in Calcific Aortic Stenosis: Association with Slower Progression in Mild Disease - A Pilot Retrospective Study. Cardiology 2010;117:184-189, IF 1,64

Abstrakta

1. Linhartová K, Beránek V, Šefrna F, Hanišová I, Štěrbáková G, Pešková M. The ascending aorta is not only wider but has also a different shape in bicuspid versus tricuspid aortic stenosis. Eur J Echocardiography Abstract Suppl 2005;6:S4.
2. Linhartová K, Beránek V, Šefrna F, Hanišová I, Štěrbáková G, Pešková M. Ascendentní aorta u pacientů se stenózou dvojcípé aortální chlopně je nejen širší než u trojcípé, ale liší se od ní i tvarem. Cor Vasa 2006;48:K62.
3. Štěrbáková G, Linhartová K, Hanišová I, Bernat I, Hájek T, Beránek V, Pešková M. Prediktory koronární nemoci u pacientů s významnou aortální stenózou. Cor Vasa 2006;48:K112.
4. Linhartová K, Štěrbáková G, Hanišová I, Bernat I, Beránek V, Hájek T. Age and male gender are independent predictors of significant coronary artery disease in patients with severe aortic stenosis. Atherosclerosis Supplements

33. Idris AI, Rojas J, Greig IR, Van't Hof RJ, Ralston SH. Aminobisphosphonates cause osteoblast apoptosis and inhibit bone nodule formation in vitro. Calcif Tissue Int. 2008 Mar; 82(3):191-201. Epub 2008 Feb 8.

34. Ikehira H, Furuichi Y, Kinjo M et al. Multiple extra-bone accumulations of technetium-99m-HMDP. J Nucl Med Technol. 1999 Mar ;27(1):41-2.

35. Orriss IR, Key ML, Colston KW, Arnett TR. Inhibition of osteoblast function in vitro by aminobisphosphonates. J Cell Biochem. 2009 Jan 1; 106(1):109-18.

36. Canterin FA, Moura ML, Enache R et al: Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitors on the long-term progression of rheumatic mitral valve disease. Circulation. 2010 May 18 ;121(19):2130-6. Epub 2010 May 3 .

8. Seznam použitých zkratek

ACE	angiotenzin konvertující enzym
AT II	angiotenzin II
AVA	plocha aortálního ústí
CRP	C- reaktivní protein
HDL	high density lipoprotein
hs	vysoce senzitivní
LDL	low density lipoproteid
MDCT	multidetektorová výpočetní tomografie
PTH	parathormon
iPTH	intaktní parathormon

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. Gabriela Štěrbáková**

Školitelka: **doc. MUDr. Kateřina Linhartová, PhD.**

Oponenti: **prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.**
II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

prof. MUDr. Vladimír Staněk, CSc.
Klinika kardiologie IKEM Praha

prof. MUDr. Vasil' Hricák, PhD.
SÚSCH, Kardiologická klinika Bratislava

Stanoviska k dizertaci vypracovala Lékařská fakulta UK v Plzni

Autoreferát 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. Ondřej Topolčan, CSc.
předseda odborové rady pro vnitřní lékařství

OBSAH

Souhrn 5

Summary 6

1. Východisko 7

2. Cíle práce 7

3. Metodika 8

4. Výsledky 10

5. Diskuse 11

6. Závěr 15

7. Přehled použité literatury 19

8. Seznam použitých zkratek 22

9. Seznam publikací 23

22. Linhartova K, Veselka J, Sterbakova G, Racek J et al: Parathyroid Hormone and Vitamin D Levels are Independently Associated With Calcific Aortic Stenosis. Circ.J 2008;72: 245- 250.

23. Schmitz F, Ewering S, ZerreK, Klomfass S, Hoffmann R, Ortlepp JR. Parathyroid hormone gene variant and calcific aortic stenosis. J Heart Valve Dis. 2009 ;18(3):262-7.

24. 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.

25. Bonura F: Prevention, screening and management of osteoporosis.Postgrad. Med. 2009; 121:5-17.

26. Gronholz MJ.: Prevention, diagnosis, and management of osteoporosis-related fracture: a multifactoral osteopathic approach. J Am Osteopath Assoc. 2008 Oct; 108(10):575-85.

27. Russell RG. Bisphosphonates: from bench to bedside. Ann N Y Acad Sci. 2006 Apr; 1068:367-401.

28. Ikehira H, Furuichi Y, Kinjo M et al. Multiple extra-bone accumulations of technetium-99m-HMDP. J Nucl Med Technol. 1999 Mar ;27(1):41-2.

29. Price P , Faus S, Williamson M.: Bisphosphonates Alendronate and Ibandronate Inhibit artery Calcification at Doses Comparable to Those That Inhibit Bone Resorption. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2001;21:817.

30. Price P, Roublick AM, Williamson MK Artery calcification in uremic rats is increased by a low protein diet and prevented by treatment with ibandronate. Kidney Int. 2006 Nov ;70(9):1577-83. Epub 2006 Sep 6 .

31. Koshiyama H., Nakamura Y., Tahala S. et al.: Decrease in Carotid Intima-Media Thickness after 1-Year Therapy with Etidronate for Osteopenia Associated with Type 2 Diabetes. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2000; 8: 2793-2796

32. Persy V, De Broe M, Ketteler M. : Bisphosphonates prevent experimental vascular calcification: Treat the bone to cure the vessels? Kidney Int. 2006 Nov; 70(9):1537-8.

11. Rajamannan NM, Subramaniam M, Stock RD., et al. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype. Circulation 2003;107:2181-2184.

12. Price P , Faus S, Williamson M.: Bisphosphonates Alendronate and Ibandronate Inhibit artery Calcification at Doses Comparable to Those That Inhibit Bone Resorption. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2001;21:817.

13. Iung B. Managemenet of the elderly patient with aortic stenosis Heart 2008;94:519-524

14. Cífková R et al. Prevalence základních kardiovaskulárních rizikových faktorů v české populaci v letech 2006-2009. Studie Czech post-MONICA. Cor et Vasa 2011; 4-5: 220-229.

15. Zanchetti A et al. Facts and fallacies of blood pressure control in recent trials: implications in the management of patients with hypertension. J Hypertens. 2009 Apr; 27(4):673-9.

16. Widimský J. Cílové hodnoty systolického tlaku v léčbě arteriální hypertenze. Lékařské listy 2010; 5: 26-28.

17. Jeevanatham V, Singh N, Izuora K et al. Correlation og High Sensitivity C-Reactive Protein and Calcific Aortic Valve Disease. Mayo Clin Proc 2007; 82(2):171-174.

18. Sánchez PL, Santos JL, Kaski JC, Cruz I, Arribas A, Villacorta E, Cascon M, Palacios IF, Martin-Luengo C. Relation of circulating C-reactive protein to progression of aortic valve stenosis. Am J Cardiol. 2006 Jan 1; 97(1):90-3. Epub 2005 Nov 10.

19. Imai K, Okura H, Kume T et al. C-Reactive protein predicts severity, progression, and prognosis of asymptomatic aortic valve stenosis. Am Heart J. 2008 Oct ;156(4):713-8.

20. Assaio J et al.: Cardiac calcifications: Fetuin-A and other risk factors in hemodialysis patients. 2006 Mar-Apr ;52(2):150-6.

21. Kaden JJ, Reinohl JO, Blesch B, Brueckmann M, Haghi D, Borggrefe M, Schmitz F, Klomfass S, Pillich M, Ortlepp JR. Systemic and local levels of fetuin-A in calcific aortic valve stenosis. Int J Mol Med 2007; 20: 193- 197.

Souhrn

Úvod:

Aortální stenóza je nejčastější a nejčastěji operovanou chlopenní vadou, jejíž medikamentózní léčba dosud není známa. Cílem naší práce bylo stanovit prediktory progrese kalcifikace aortální chlopně a dále zjistit asociaci progrese aortální stenózy s léčbou bisfosfonáty.

Metody:

První část tvoří prospektivní sledování souboru konsekutivních pacientů s angiograficky prokázanou významnou koronární nemocí, kteří byli rozděleni do 3 skupin: pacienti s aortální sklerózou, s aortální stenózou (alespoň středně závažná, AVA < 1cm/m^2 nebo střední gradient ≥ 30mmHg) a pacienti s iniciálně fyziologickým nálezem na aortální chlopni. Sledovali jsme klinický stav celého souboru a pacientů s aortální stenózou před a po náhradě chlopně, pomocí MDCT jsme hodnotili progresi kalcifikace aortální chlopně u pacientů s aortální sklerózou a iniciálně normální aortální chlopní a identifikovali prediktory progrese kalcifikace metodou multivariantní analýzy. Druhou část tvoří pilotní retrospektivní studie pacientů s aortální stenózou a dvěma echokardiografiemi v intervalu >8 měsíců. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin: léčených bisfosfonáty pro osteoporózu a neléčených. Srovnali jsme anualizovanou změnu gradientu mezi skupinami a identifikovali prediktory progrese aortální stenózy.

Výsledky:

1. Do prospektivního sledování bylo zařazeno celkem 294 pacientů, průměrná doba sledování pacientů činila 30±11 měsíců. Hlavní výsledek: zjistili jsme vyšší nárůst objemu kalcia ve chlopni ve skupině pacientů s aortální sklerózou oproti iniciálně normální aortální chlopni (změna objemu kalcia/rok 5±11 vs. 19±36 ml, p=0,008). Jediným nezávislým prediktorem progrese kalcifikace chlopně byla vstupní hodnota objemu kalcia ve chlopni, β koeficient 0,05 (95% interval spolehlivosti 0,03-0,06) p<0,001. Neprokázali jsme asociaci progrese kalcifikace s hladinou vitaminu D, PTH ani parametry lipidového a glukózového metabolismu.

2. Do pilotní retrospektivní analýzy asociace bisfosfonátů s progresí aortální stenózy bylo zařazeno celkem 103 pacientů s aortální stenózou (51% žen, věk 68 ± 10 let), z nichž bylo 28(27%) léčeno bisfosfonáty. Průměrný interval mezi vstupním a finálním vyšetřením byl 29±13 měsíců. Léčba bisfosfonáty byla identifikována jako nezávislý prediktor progrese lehké aortální stenózy, β koeficient -2,36 (95% interval spolehlivosti -4,47 až -0,26) p=0,028.

Závěr:

Jediným nezávislým prediktorem progrese kalcifikace chlopně byla vstupní hodnota objemu kalcia ve chlopni stanovená MDCT. V pilotní retrospektivní studii jsme zjistili nezávislou negativní asociaci progrese lehké aortální stenózy s perorální léčbou osteoporózy alendronátem nebo ibandronátem u pacientů se zachovanou funkcí ledvin. Výsledky naší pilotní studie naznačují existenci příznivé inverzní asociace léčby osteoporózy s progresí kalcifikované aortální stenózy a zasluhují si další hodnocení v prospektivní studii.

Summary

Background:

Calcific aortic stenosis is the most frequent and most frequently operated valvular diasease. Currently, there is no known medical treatment to slow the progression of the disease. The aim of our study was first, to assess predictors of the progression of the aortic valve calcification, and second, to assess the association of the progression of aortic stenosis with the bisphosphonate treatment.

Methods:

Part I - prospective follow-up of consecutive patients with coronary artery disease associated with aortic stenosis (mean transvalvular aortic gradient of 30 mmHg or greater), aortic sclerosis or normal aortic valve were prospectively identified. Clinical, laboratory, echocardographic, angiographic and calcium score evaluation using multidetector computer tomography at baseline, and at the end ofthe study. Predictor of calcification were sought using multivariate regression.

Part II - pilot retrospective study of patients with aortic stenosis and two echocardiographies >8 months apart. The patients were divided into those treated with bisphosphonates for osteoporosis and those not treated. We compared the annualized gradient change between the groups and identified predictors of AS progression.

Results:

Part I 294 patients were prospectively enrolled, with mean follow-up 30±11 months. The main result: We found higher increase of valvular calcium volume in patients with aortic sclerosis vs. initially normal aortic valve (mean calcium volume change per year 5±11 vs. 19±36 ml, p=0,008). The baseline valve calcium volume was the only independent predictor of calcification progression β coefficient 0,05 (95% confidence interval 0,03-0,06) p<0,001. Association of the calcification progression with vitamin D, PTH or lipid and glucose metabolism parameters was not found.

Part II 103 patients were enrolled (51% women, age 68 ± 10 years), of these 28(27%) were treated with bisphosphonates. The mean interval between initial and final follow-up was 29±13 months. The bisphosphonte treatment was identified as an independent predictor of mild aortic stenosis progression. β coefficient -2,36 (95% confidence interval-4,47 až -0,26) p=0,028.

Conclusions:

The baseline valve calcium volume was the only independent predictor of calcification progression. Bisphosphonate treatment was independently associated with slower progression of mild AS in patients with preserved renal function. Our results suggest a favorable inverse association between osteoporosis treatment and progression of calcific aortic stenosis and deserve further evaluation in a prospective study.

7. Přehled použité literatury

1. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. Circulation 2005;111:3316-3326.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

5. Poggio P, Grau JB, Field BC et al.: Osteopontin controls endothelial cell migration in vitro and in excised human valvular tissue from patients with Calcific Aortic Stenosis and controls. J Cell Physiol. 2010, Dec 6.

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. Linhartová K, Štěrbáková G, Čerbák R. Kardiovaskulární rizikový profil pacientů s koincidencí koronární nemoci a aortální stenózy nebo sklerózy. Cor Vasa 2008;50:104- 108.

8. Rossebo A, Pedersen T, Skjaerpe T et al. Design of the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis (SEAS) Study. Am J Cardiol 2007;99:970-973.

9. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J. ASTRONOMER Investigators. Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. Circulation. 2010;121(2):306-14.

10. Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu chlopenních srdečních vad v dospělosti. Cor Vasa 2007; 49(7-8): K195-K234 . Supplementum Cor Vasa 2007; 49(11): 6-45.

Tabulka 4. Srovnání stupně kalcifikace aortální chlopně při vstupním a finálním vyšetření mezi aortální sklerózou a normální chlopní dle MDCT

	Normální chlopeň (n=54)	Aortální skleróza (n=70)	p*
Objem kalcia v chlopni (ml)			
Vstupní vyšetření (ml)	18±38	289±372	<0,001
Finální vyšetření(ml)	31±57	380±457	<0,001
Anualizovaná změna /rok (ml/rok)	5±11	19±36	0,008

MDCT = multidetektorová výpočetní tomografie

* t- test pro kontinuální proměnné

Tabulka 5. Asociace vybraných metabolických parametrů s progresí kalcifikace aortální chlopně ve skupině aortální sklerózy a normální aortální chlopně

	Univariantní analýza		Multivariantní analýza	
	Korelační koeficient	p*	ß-koeficient (95%IS)	p**
Výchozí objem kalcia ve chlopni (µl)	0, 54	<0,001	0,05 (0,03-0,06)	<0,001
hs C-reaktivní protein (mg/l)	0,23	0, 027	0,89(-0,9-2,7)	ns (0,33)

IS = interval spolehlivosti

* Lineární regrese

** Mnohočetná regrese

1. Východisko

Aortální stenóza je nejčastější a nejčastěji operovanou chlopenní vadou v rozvinutých zemích. Je to chronické progresivní onemocnění charakterizované narůstající rigiditou aortální chlopně, která způsobuje obstrukci transaortálního proudění krve a je nejčastěji dána kalcifikací cípů aortální chlopně. Počet pacientů s aortální stenózou při prodlužování průměrného věku ve vyspělých zemích narůstá.

Kalcifikace aortální chlopně je aktivní, vysoce regulovaný, a tedy potenciálně modifikovatelný děj. Zvláště na počátku vykazují změny na aortální chlopni řadu znaků shodných s aterosklerózou [1-5], se kterou navíc sdílí i hlavní rizikové faktory [6,7]. Proto byla jako první zvažována možnost farmakologického ovlivnění aortální stenózy statiny. Asociace statinů s pomalejší progresí vady byla nalezena v několika retrospektivních analýzách. Prospektivní studie ale tento účinek statinů nepotvrdily [8,9]. Jedinou možností léčby aortální stenózy tak zůstává náhrada nebo implantace protézy v terminálním stadiu vady [10]. Medikamentózní ovlivnění průběhu aortální stenózy zatím není možné.

Dominantním procesem pozdějšího vývoje aortální stenózy je kalcifikace. Vaskulární i valvulární kalcifikace je proces příbuzný tvorbě kosti, kdy myofibroblasty ve tkáni chlopní získávají osteoblastický fenotyp [11]. Některé studie naznačují, že mezi procesem tvorby kosti a ektopickými kalcifikacemi existuje inverzní vztah. Bisfosfonáty inhibují resorpci kosti tím, že blokují aktivitu osteoklastů. Z experimentálních i několika menších humánních studií se ukazuje, že by do progrese aortální stenózy mohly pozitivně zasáhnout právě bisfosfonáty [12].
Uvedená fakta poukazují na nutnost věnovat se dále studiu rizikových faktorů kalcifikace aortální chlopně a možnosti jejího medikamentózního ovlivnění. To je také tématem této práce.

Práce je členěna na dvě samostatné části:

První část zahrnuje výsledky dvouletého sledování pacientů s aortální sklerózou, kontrolní skupiny bez postižení aortální chlopně a dále pacientů s aortální stenózou po náhradě aortální chlopně. Cílem bylo identifikovat rizikové faktory kalcifikace aortální chlopně v prvních dvou skupinách a vývoj mortality, kardiovaskulárních rizikových faktorů a farmakologické léčby ve skupině po náhradě aortální chlopně pro stenózu.

Druhá část zahrnuje výsledky pilotní studie asociace léčby bisfosfonáty s progresí aortální stenózy.

2. Cíle práce

Cílem naší práce proto bylo zaměřit se na rizikové faktory progrese kalcifikace aortální stenózy. Po dobu více než dvou let jsme sledovali pacienty s aortální stenózou, aortální sklerózou a s iniciálně normální aortální chlopní a hodnotili změny na aortální chlopni v čase a závislost těchto změn na různých faktorech. V druhé části práce jsme si dali za cíl provést retrospektivní analýzu pacientů s aortální stenózou, kteří byli pro osteoporózu léčeni bisfosfonáty a srovnat vývoj chlopenní vady se skupinou bez léčby. Pokud je nám známo, jde o první pilotní projekt, dosud nikdy neprováděný.

3. Metodika

Prospektivní sledování pacientů s aortální sklerózou, stenózou
a kontrolní skupinou bez postižení aortální chlopně

V letech 2005-2006 jsme v rámci grantového projektu IGA MZ NR 8306-5 vytvořili soubor konsekutivních pacientů s aortální stenózou, sklerózou a normální aortální chlopní. Byli zařazováni pacienti I. interní kliniky Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Plzni a pacienti Centra kardiovaskulární a transplantační chirurgie v Brně.

Zařazeni byli konsekutivní pacienti přijatí elektivně k hospitalizaci ke komplexnímu kardiologickému vyšetření včetně selektivní koronarografie a echokardiografie pro námahovou dušnost, bolesti na hrudi, únavnost nebo synkopy. Vyloučeni byli pacienti s akutním koronárním syndromem v posledních 3 měsících a limitujícím nekardiálním onemocněním včetně terminálního selhání ledvin s nutností náhrady funkce ledvin.

Pacienti s angiograficky prokázanou významnou koronární nemocí byli rozděleni do 3 skupin:

A. Pacienti s aortální sklerózou a významnou koronární nemocí
B. Pacienti s aortální stenózou (alespoň středně závažná, AVA < 1cm/m^2 nebo střední gradient ≥ 30mmHg) a významnou koronární nemocí
C. Kontrolní skupinu tvořili pacienti s významnou koronární nemocí a fyziologickým nálezem na aortální chlopni

Za hospitalizace byla provedena následující vyšetření podle standardního protokolu:

anamnéza, fyzikální vyšetření, laboratorní odběry, EKG, echokardiografické a koronografické vyšetření, u části i multidetektorová výpočetní tomografie (MDCT).

Všichni pacienti zařazení do studie byli následně písemně vyzváni k ambulantní kontrole po 1 a 2 letech. Při finální kontrole bylo provedeno klinické, laboratorní a echokardiografické vyšetření, u skupiny plzeňských pacientů bylo provedeno také MDCT aortální chlopně.

Srovnali jsme kardiovaskulární rizikový profil, vybrané biochemické a echokardiografické parametry a farmakoterapii celého souboru při vstupním a finálním vyšetření.

Dále jsme srovnali celkovou mortalitu a výskyt fatálních a nefatálních kardiovaskulárních příhod mezi jednotlivými skupinami.

Identifikovali jsme klinické a laboratorní prediktory mortality v celém souboru.

Tabulka 2. Srovnání farmakoterapie souboru při vstupním a finálním vyšetření

	Vstupní medikace (n=294)	Finální medikace (n=221)	p*
Kličková diuretika	68 (23%)	49 (22%)	ns
Thiazidová diuretika	72 (24%)	61 (28%)	ns (0,47)
Betablokátory	214 (74%)	176 (80%)	ns (0,50)
ACE inhibitory	151 (51%)	118 (53%)	ns (0,38) AT
II blokátory	36 (12%)	46 (21%)	0,009
Antagonisté Ca kanálů	84 (29%)	74 (33%)	ns (0,13)
Statiny	164 (56%)	169 (76%)	<0,001
Fibráty	16 (5%)	5 (2%)	ns (0,18)

Kategorické proměnné jsou uváděny jako počet a %.
ACE = angiotenzin konvertující enzym
ATII - angiotenzin II
Chi-kvadrát test pro kategorické proměnné

Tabulka 3. Přehled provedených intervencí v jednotlivých skupinách

	Aortální stenóza (n=128)	Aortální skleróza (n=101)	Normální chlopeň (n=65)
Intervence			
Náhrada aortální chlopně	114 (89%)	-	-
Mechanická	42 (37%)	-	-
Biologická	72 (63%)	-	-
Současný CABG	93 (73%)	41 (41%)	30 (46%)
PCI	0	32 (32%)	21 (32%)

Kategorické proměnné jsou uváděny jako počet a %.
CABG -aortokoronární bypass,
PCI perkutánní koronární intervence.

naznačují existenci příznivé inverzní asociace léčby osteoporózy s progresí kalcifikované aortální stenózy a zasluhují si další hodnocení v prospektivní studii.

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

U pacientů po úspěšné náhradě aortální chlopně by mohla intenzivnější kontrola arteriální hypertenze vést k zlepšení parametrů diastolické dysfunkce a tím i ke zlepšení relativně časté symptomatologie dušnosti.

Vzhledem k asociaci mezi osteoporózou a kalcifikací chlopně by mohlo být přínosné pacienty s aortální stenózou vyšetřovat na zjištění přítomnosti a závažnosti osteoporózy.

Tabulka 1. Základní charakteristiky jednotlivých skupin souboru

	Aortální stenóza (n=128)	**Aortální skleróza (n=101)**	**Normální chlopeň (n=65)**
Věk (roky)	71±7	66±7	65±6
Ženy	37(29%)	25(25%)	16(25%)
Hypertenze	97(76%)	85(85%)	56(86%)
Diabetes mellitus	43(33%)	41(41%)	26(40%)
Metabolický sy	15(12%)	22(22%)	15(22%)
Kouření	70(55 %)	64(63%)	41(64%)
Dyslipidemie	104(82%)	93(92%)	56(86%)
Body mass index (kg/m^2)	29±4	29±3	29±5
Pas (cm)	101±17	103±9	104±9
Systolický TK (mmHg)	142 ± 17	136 ± 17	137± 9
Diastolický TK (mmHg)	80±10	80±9	80±10
Laboratorní profil			
Celkový cholesterol (mmol/l)	4,9±1,0	5,0±1,2	5,0±1,9
HDL cholesterol (mmol/l)	1,21±0,35	1,24±0,39	1,1±0,2
LDL cholesterol (mmol/l)	3,01±0,98	3,07±0,94	3,04±0,82
hs C-reaktivní protein(mg/l)	1,94(0,79-5,04)	2,93(1,32-5,34)	2,1(0,99-4, 71)
Kreatinin (μmol/l)	93(82-105)	96(85-107)	90(81-102)
Urea (mmol/l)	7,4(5,6-8,5)	5,5(4,6-6,6)	5,7(5,0-7,0)

Kontinuální data jsou uvedena jako průměr standardní odchylka, kategorické proměnné jako počet a %, proměnné s negaussovskou distribucí jako medián (25.- 75. percentil), TK = krevní tlak, AVAI = Index plochy aortální chlopně, hs= vysoce senzitivní, LK=levá komora, Ea_{lat}=časná rychlost laterálního anulu dle tkáňového dopplera, HDL=vysokodenzitní lipoprotein, LDL= nízkodenzitní lipoprotein, ACS = arteria coronaria sinistra

Ve skupině aortální stenózy jsme srovnali změnu symptomatologie, vybraných klinických a echokardiografických nálezů pacientů při vstupním a finálním vyšetření, tj. zpravidla před a 2 roky po operaci.

Mezi skupinami se sklerotickou a normální aortální chlopní při vstupním a finálním vyšetření jsme srovnali objem kalcia v aortální chlopni a vybrané parametry metabolismu glukózy, lipidů a kalcia. Dále jsme u jednotlivých pacientů stanovili anualizovanou změnu objemu kalcia ve chlopni. Identifikovali nezávislé faktory progrese kalcifikace chlopně.

Ke statistickému hodnocení použili t-test, nebo Whitneyho U-test, chi-kvadrát test.

Použili jsme Kaplan Meierovu metodu analýzy přežití a prediktory mortality jsme posuzovali Coxovou metodou proporcionálního rizika. Metodou univariantní lineární regrese jsme srovnali asociaci anualizované změny objemu kalcia ve chlopni s vybranými parametry jsme srovnali metodou univariantní lineární regrese.

Pilotní retrospektivní analýza asociace progrese aortální stenózy s léčbou bisfosfonáty

Jde o retrospektivní sledování pacientů s aortální stenózou, které probíhalo na I. interní klinice Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Plzni.

Ze zdravotní dokumentace jsme provedli retrospektivní analýzu konsekutivních pacientů s aortální stenózou vyšetřených ve Fakultní nemocnici v Plzni v období leden 2003 až duben 2009.

Zařazeni byli muži i ženy bez omezení věkem, kteří měli provedeno:

1. Echokardiografické vyšetření s průkazem aortální stenózy (střední gradient ≥ 10mmHg).
2. Kontrolní echokardiografické vyšetření s odstupem alespoň 8 měsíců.

Vyloučeni byli pacienti s jinou chlopenní vadou, dysfunkcí levé srdeční komory, známou malignita a pokročilé onemocněním ledvin vyžadujícího dialýzu.

Z databáze byli vybráni pacienti s aortální stenózou a středním gradientem ≥ 10 mmHg při prvním echokardiografickém vyšetření a s druhým echokardiografickým vyšetřením v odstupu nejméně 8 měsíců.

4. Výsledky

Prospektivní sledování souboru pacientů s aortální sklerózou, stenózou a kontrolní skupinou bez iniciálního postižení aortální chlopně.

Bylo zařazeno celkem 294 pacientů. Přehled základních charakteristik jednotlivých skupin souboru uvádí Tabulka 1. Průměrná doba sledování pacientů činila 30±11 měsíců a nelišila se významně mezi skupinami. Finální kontrola byla provedena u 221 (75%) pacientů.

1/ Mortalita celého souboru byla 13% (37) pacientů, nepodařilo se získat jakékoli údaje o 12% (36) pacientů. Mortalita pacientů s aortální stenózou byla významně vyšší než u pacientů s aortální sklerózou nebo normální aortální chlopní (24 (19%) vs 8 (8%) vs 5 (8%) p< 0,001). Celkový výskyt fatálních a nefatálních kardiovaskulárních příhod v celém souboru byl 84 (29%).

2/ Jako nezávislé prediktory mortality v celém souboru byly po adjustaci na věk a další rizikové faktory identifikovány: hladina kreatininu>115μmol/l (β koeficient 1,4 (95%IS 1,14-1,67) p=0,001) a ejekční frakce levé komory (β koeficient -0,04 (95%IS -0,05- -0,03) p= 0,008).

3/ Náhradu aortální chlopně podstoupilo celkem 89% (114) pacientů, v 69% šlo o bioprotézu, u 73% byla současně provedena i koronární revaskularizace (Tabulka 3).

4/ Přes zlepšení symptomalogie u pacientů po náhradě aortální chlopně, u nich v 18% přetrvávala angina pectoris převážně stupně CCS 1 a námahová dušnost převážně NYHA II.

5/ Došlo k významnému nárůstu systolického a diastolického krevního tlaku, a to i přes vzestup farmakoterapie ACE inhibitory i AT II blokátory.

6/ Při identifikaci prediktorů kalcifikace byl zaznamenán pouze statisticky významný rozdíl v hladině sérového fetuinu A, která byla ve skupině aortální sklerózy nižší než u pacientů s intaktní aortální chlopní.

7/ Progrese kalcifikace hodnocená jako změna objemu kalcia/rok byla u pacientů s aortální sklerózou významně vyšší než ve skupině s intaktní chlopní (Tabulka 4).

8/ Při hodnocení asociace jednotlivých kardiovaskulárních rizikových faktorů a laboratorních charakteristik s progresí kalcifikace byl jediným nezávislým prediktorem kalcifikace vstupní objem kalcia ve chlopni (Tabulka 5). Progrese kalcifikace korelovala se vstupní hladinou hs CRP, avšak po adjustaci na vstupní hodnotu objemu kalcia nebyla tato korelace statisticky významná.

Pilotní retrospektivní analýza asociace progrese aortální stenózy s léčbou bisfosfonáty

Bylo zařazeno celkem 103 pacientů s aortální stenózou, z nichž bylo 28(27%) léčeno bisfosfonáty, a tato medikace nebyla po dobu sledování přerušována. Průměrný interval mezi vstupním a finálním vyšetřením byl 29±13 měsíců (rozmezí 8-74 měsíců) a nelišil se významně mezi skupinami. Z celkového počtu 103 pacientů 55%(57) mělo mírnou aortální stenózu a 45%(46) střední až těžkou aortální stenózu.

Z bisfosfonátů byl podáván alendronát v dávce 70mg za týden perorálně (24 pacientů (86%), nebo ibadronát v dávce 150mg za měsíc perorálně (4 pacienti (14%).

1/ Léčba bisfosfonáty byla identifikována jako nezávislý prediktor progrese lehké aortální stenózy

2/ Ve skupině se střední až těžkou stenózou byl jako jediný nezávislý prediktor progrese vady identifikován výchozí střední gradient.

6. Závěr

Prospektivní sledování souboru pacientů s aortální sklerózou, normální aortální chlopní a po náhradě aortální chlopně pro stenózu

Bylo zařazeno celkem 294 pacientů, průměrná doba sledování pacientů činila 30±11 měsíců a nelišila se významně mezi skupinami. Finální kontrola byla provedena u 221 (75%) pacientů.

1/ Pacienti zařazení pro aortální stenózu, kteří následně podstoupili náhradu aortální chlopně, měli během prospektivního sledování vyšší mortalitu i vyšší výskyt fatálních a nefatálních kardiovaskulárních příhod než pacienti s aortální sklerózou a vstupně normální aortální chlopní. Nezávislými prediktory mortality byla hladina kreatininu a ejekční frakce levé komory.

2/ Během sledovaného období dále v celém souboru došlo k vzestupu systolického i diastolického krevního tlaku, zatímco ve farmakoterapii byl zaznamenán nárůst terapie AT II inhibitory.

3/ Současně došlo k významnému poklesu hladiny celkového a LDL cholesterolu a zvýšení hladiny HDL cholesterolu. Tyto změny korespondovaly s nárůstem terapie statiny.

4/ Dva roky po náhradě aortální chlopně s/ nebo bez revaskularizace byla zjištěna symptomatologie anginy pectoris u méně než pětiny pacientů, nejčastěji lehkého stupně. Dušnost, nejčastěji stupně NYHA II nebo III, byla zjištěna u dvou pětin pacientů.

5/ V této skupině došlo k významnému nárůstu systolického i diastolického krevního tlaku, nárůstu farmakoterapie AT II blokátory a ACE inhibitory a k regresi hypertrofie levé komory, nezměnily se parametry ascendentní aorty.

6/ V prospektivním sledování pacientů s aortální sklerózou nebo intaktní aortální chlopní jsme pomocí CT zjistili nárůst objemu kalcia ve chlopni v obou skupinách.

7/ Jediným nezávislým prediktorem progrese kalcifikace chlopně byla vstupní hodnota objemu kalcia ve chlopni stanovená CT. S progresí kalcifikace korelovala i hladina hsCRP, tato závislost však nebyla významná po adjustaci na vstupní objem kalcia. Neprokázali jsme asociaci progrese kalcifikace s hladinou vitaminu D, PTH ani parametry lipidového a glukózového metabolismu.

Pilotní retrospektivní analýza asociace progrese aortální stenózy s léčbou bisfosfonáty.

V pilotní retrospektivní studii byla u pacientů s lehkou aortální stenózou a zachovanou funkcí ledvin pomalejší progrese aortální stenózy spojena s perorální léčbou osteoporózy alendronátem nebo ibandronátem. Výsledky naší pilotní studie

cifikací inhibovaly kalcifikaci tepen i srdečních chlopní [29]. U uremických krys bylo stejným autorem v roce 2006 zjištěno, že ibandronát zabrání arteriální kalcifikaci indukované nízkoproteinovou dietou [30]. Existuje i několik prací, které se zabývaly účinkem bisfosfonátů na cévní kalcifikace u lidí. Například v otevřené studii diabetiků s osteopenií byla po roce intermitentní léčby etidronátem podávaným per os snížená tloušťka intima-medie, zatímco v kontrolní skupině tloušťka progredovala [31]. Mechanismus tohoto účinu dosud není objasněn. Jednou z pracovních hypotéz je snížená dostupnost fosfátu pro kalcifikaci blokováním resorpce kosti. Práce Persyho a spol. z r. 2006 prokázala vliv bisfosfonátů na hladinu fosfatémie a prevenci vzniku kardiovaskulárních kalcifikací [32].

Druhou může být přímý vliv aminobisfofonátů na kalcifikující buňky s osteoblastickým fenotypem, obdobný jako je účinek na osteoklasty, u kterých bisfosfonáty vyvolávají apoptózu [33].

Třetí hypotézou je vliv na společné regulační procesy kostního obratu ortotopické kosti a ektopické kalcifikace. Tuto hypotézu podporuje zjištění korelace mezi sérovou koncentrací kostního proteinu G1a v séru, léčbou ibandronátem a arteriálními kalcifikacemi, která byla prokázána na zvířecím modelu s uremickými krysami [34]. Ze sledování pacientů v terminální fázi selhání ledvin je známý vztah mezi hyperfosfatemií, vaskulárními kalcifikacemi a kardiovaskulárním rizikem [35].

Naše analýza je pilotním přehledem konsekutivních pacientů, proto ve skupině léčených bisfosfonáty převažovaly ženy. Dále je třeba upozornit na to, že klinicky významná osteoporóza byla sice potvrzena jen ve skupině pacientů léčených bisfosfonáty, avšak ve skupině neléčených nebyla osteoporóza nebo osteopenie vyšetřována a lze ji předpokládat u významného procenta neléčených pacientů. Přítomnost osteoporózy u neléčených pacientů by však vedla spíše k snížení rozdílů mezi skupinami. Počet pacientů léčených bisfosfonáty se střední až těžkou aortální stenózou byl příliš nízký, aby z něj bylo možno vyvozovat závěry o efektu bisfosfonátů v této skupině. Naše výsledky však naznačují, že by se efekt bisfosfontárů mohl lišit v závislosti na závažnosti aortální stenózy, podobně, jak tomu bylo u statinů [36].

Závěrem lze říci, že v naší pilotní retrospektivní studii byla u pacientů s lehkou aortální stenózou a zachovanou funkcí ledvin pomalejší progrese aortální stenózy spojena s perorální léčbou osteoporózy alendronátem nebo ibandronátem. Výsledky naší pilotní studie naznačují existenci příznivé inverzní asociace léčby osteoporózy s progresí kalcifikované aortální stenózy a zasluhují si další hodnocení v prospektivní studii.

5. Diskuse

Prospektivní sledování souboru pacientů s aortální sklerózou,
normální aortální chlopní a po náhradě aortální chlopně pro stenózu

Během sledovaného období dále v celém souboru došlo k vzestupu systolického i diastolického krevního tlaku, zatímco ve farmakoterapii byl zaznamenán nárůst terapie AT II inhibitory při nezměněném zastoupení ostatních antihypertenziv. Současně významně poklesly hladiny celkového a LDL cholesterolu, avšak zvýšila se hladina HDL cholesterolu. Tyto změny korespondovaly s nárůstem terapie statiny.

Mortalita celého souboru odpovídá přítomnosti závažné chlopenní vady a jejího řešení v kombinaci s významnou koronární nemocí. Příznivé je vysoké procento operovaných ve skupině s aortální stenózou téměř 90%, zatímco ve studii EuroHeart Survey bylo operováno pouze 68 % pacientů s významnou aortální stenózou. U neoperovaných pacientů navíc byla příčinou finálního rozhodnutí o konzervativním postupu častěji asymptomatičnost středně těžké vady [13]. Tento příznivý výsledek však může odrážet i selekci pacientů před odesláním na vysoce specializované kardiochirurgické pracoviště CKTCH v Brně.

Trend **zlepšení kontroly hladiny lipidů** koresponduje s výsledky dlouhodobých sledování v jiných méně rizikových skupinách, např. srovnání českých výsledků studie Monica a post-Monica [14].

Trend **vzestupu systolického i diastolického krevního tlaku** s věkem je patrný ve všech skupinách souboru i přes nárůst medikace (doba sledování činila 30±11 měsíců). Současně se v poslední době objevily pochybnosti o příznivém efektu výrazného snižování hodnot krevního tlaku zvláště u starších pacientů. Zanchetti a spol. provedli v roce 2009 rozbor prospektivních studií léčby hypertenze a uzavírají na podkladě své analýzy, že doporučení o snížení krevního tlaku pod 140 mmHg i u starších osob postrádá přesvědčivé důkazy z prospektivních, randomizovaných studií [15]. Cílové hodnoty systolického tlaku u starších pacientů by se dle posledních poznatků měly pohybovat mezi 140-159 mmHg [16]. Tyto poznatky pak mohou ovlivňovat razanci antihypertenzní léčby. Příznivým údajem je nárůst kombinační terapie, daný častějším využitím ACE inhibitorů a sartanů, bez významného snížení podávání ostatních antihypertenziv. Potencionální limitací je kvalitativní hodnocení terapie, nikoli dávkování.

Dva roky po náhradě aortální chlopně s/ nebo bez revaskularizace byla zjištěna symptomatologie anginy pectoris u méně než pětiny pacientů, nejčastěji lehkého stupně. Dušnost, nejčastěji stupně NYHA II nebo III, byla zjištěna u 2/5 pacientů. V této skupině došlo k významnému nárůstu systolického i diastolického krevního tlaku, nárůstu farmakoterapie AT II blokátory a ACE inhibitory a k regresi hypertrofie levé komory, nezměnily se parametry ascendentní aorty.

Při hodnocení anginózních potíží je třeba zmínit, že revaskularizováno bylo současně 73%, byť CAD byla vstupním kritériem všech pacientů. V případech, kdy revaskularizace nebyla provedena, šlo o angiograficky nevýznamné či neprognostické

nálezy nebo o postižení tepen malého kalibru. U většího počtu pacientů přetrvávala dušnost. Naše výsledky naznačují, že je dána zejména diastolickou dysfunkcí levé srdeční komory, jejíž parametry se po náhradě chlopně významně nezlepšily, ačkoli došlo k regresi hypertrofie levé komory, zatímco ejekční frakce se významně nezměnila. Přetrvávající dušnost pak vysvětluje jen statisticky nevýznamný pokles pacientů užívajících diuretika i po operaci vady.

Při náhradě aortální chlopně byla v 69% použita bioprotéza, což odpovídá věkovému rozložením našich pacientů.

Naše výsledky ve shodě s literaturou potvrzují příznivý hemodynamický efekt odstranění hemodynamické obstrukce na hypertrofii levé komory a současně nedostatečnou kontrolu arteriální hypertenze po korekci aortální stenózy.

Z naši výsledků lze spekulovat, že u pacientů po úspěšné náhradě aortální chlopně by mohla intenzivnější kontrola arteriální hypertenze vést ke zlepšení parametrů diastolické dysfunkce a tím ke zlepšení časté symptomatologie dušnosti.

Jediným nezávislým prediktorem progrese kalcifikace chlopně byla vstupní hodnota objemu kalcia ve chlopni stanovená CT. S progresí kalcifikace korelovala i hladina hsCRP, tato závislost však nebyla významná po adjustaci na vstupní objem kalcia. Neprokázali jsme asociaci progrese kalcifikace s hladinou vitaminu D, PTH ani parametry lipidového a glukózového metabolismu.

Náš soubor zahrnoval pacienty s aortální sklerózou, tedy počátečním stadiem chlopenní léze, která se dle Cardiovascular Health Study vyskytuje až u 25% pacientů nad 65 let a je spojena s 50% vyšší kardiovaskulární mortalitou, avšak jen asi ve 2% progreduje ve významnou aortální stenózu. Během sledovaného období jsme nezaznamenali progresi do aortální stenózy u žádného z našich pacientů.

Významem **CRP** v patogenezi kalcifikované aortální stenózy se zabývala řada studií, jejich výsledky jsou však nejednoznačné. Iniciálně byla zjištěna vyšší hodnota CRP u aortální stenózy oproti kontrolám, asociaci hladiny CRP s progresí vad však další studie nepotvrdily [17]. Sánchez a spol. ale prokázali výrazné zvýšení hsCRP u pacientů s rychle progredující aortální stenózou [18] a také v práci japonských autorů z roku 2008 hladina hsCRP predikovala progresi a prognózu symptomatické aortální stenózy [19].

Jedním z faktorů, které tyto změny mohou ovlivňovat, je nižší hladina **fetuinu A** jako „antikalcifikačního faktoru". U pacientů v terminálním stadiu selhání funkce ledvin byla nízká hladina fetuinu A v séru byla spojena s akcelerací kardiovaskulárních kalcifikací [20]. V roce 2007 byla publikována německá práce Kadena a spol. [21] zkoumala vliv hladiny sérového fetuinu A na kardiovaskulární kalcifikace u pacientů se zachovanou funkcí ledvin a prokázala, že sérová hladina fetuinu A je statisticky významně nižší ve skupině pacientů s aortální stenózou oproti kontrolní skupině s normální aortální chlopní. Také v naší práci jsme zjistili významně nižší hladinu sérového fetuinu A ve skupině aortální sklerózy než u pacientů s intaktní aortální chlopní. Malý počet pacientů, u kterých tato hodnota byla k dispozici, neumožňuje zhodnocení asociace s progresí kalcifikace.

Naše předchozí práce prokázala asociaci nízkého **vitamínu D** a vysokého **PTH** s aortální stenózou oproti pacientům se sklerózou chlopně [22]. Iniciálně jsme však nezjistili rozdíly mezi hladinami vitaminu D a PTH mezi pacienty s aortální sklerózou a normální aortální chlopní a v prospektivním sledování těchto dvou skupin jsme neprokázali významnou asociaci parametrů kalcium-fosfátového metabolismu s progresí kalcifikace. Tento nález samozřejmě význam parametrů nevylučuje, a to z několika potencionálních limitací našeho souboru: jsme si vědomi relativně malého počtu pacientů, ačkoli výhodou je relativně dlouhá doba sledování. Význam však má, že jsme se zabývali pacienty s nevýznamnou iniciální lézí chlopně, která však jen u několika procent pacientů progreduje do významné hemodynamické obstrukce. Navíc při zkoumání genetických aspektů aortální stenózy byl mimo jiné zvažován vliv polymorfizmu genu pro receptor pro vitamín D a genu pro PTH a byla prokázána statisticky významně vyšší prevalence PTH AA genotypu u pacientů s aortální stenózou [23,24]. Vyšší hladina PTH by tak mohla poukazovat na geneticky disponované jedince s rizikem vzniku aortální stenózy, jejíž progrese je ovlivňována nejprve zánětlivou reakcí a posléze především kalcifikací.

<u>Pilotní retrospektivní analýza asociace progrese aortální stenózy s léčbou bisfosfonáty.</u>

Léčba bisfosfonáty podávaná pro osteoporózu byla v naší studii nezávisle spojena s pomalejší progresí kalcifikované nerevmatické aortální stenózy mírného stupně u pacientů se zachovanou funkcí ledvin. Jde o první studii, která se zabývala asociací léčby bisfosfonáty s progresí aortální stenózy.

Osteoporóza je systémové onemocnění definované úbytkem kostní hmoty spojeným s poruchou mikroarchitektury kosti. To vede ke zvýšenému riziku fraktury. Příčinou úbytku kostní hmoty je zvýšená resorpce kosti, snížená novotvorba kosti či kombinace obojího. Odhaduje se, že osteoporóza postihuje 10% celé populace, ve věku nad 50 let je odhadováno postižení až poloviny populace. Ženy jsou postiženy dvakrát častěji než muži [25,26]. Onemocnění typicky probíhá progresivně, avšak pacient zůstává dlouho asymptomatický, a osteoporóza je obvykle diagnostikována až v době fraktury krčku femuru nebo kompresivní fraktura obratle. Skríning denzity kostního minerálu se v populaci běžně neprovádí, a proto je osteoporóza poddiagnostikována a i nedostatečně často léčena. Její skutečná koincidence s kalcifikovanou aortální stenózou není známa a je třeba ji teprve stanovit.

K farmakologické intervenci osteoporózy se v současné době používají látky, které snižují kostní resorpci tj. bisfosfonáty [27], estrogen, agonista/antagonista estrogenu raloxifen a látka s anabolickým účinkem teriparatid, který podporuje tvorbu kosti. Bisfosfonáty v léčbě osteoporózy inhibují resorpci kosti tak, že potlačují funkci osteoklastů a navozují jejich apoptózu. K akumulaci bisfosfonátů dochází i ve tkáni cév, což bylo prokázáno kostními scany za použití 99m značených bisfosfonátů [28].

Existuje několik experimentálních prací na zvířecím modelu, které prokázaly vliv bisfosfonátů na kardiovaskulární kalcifikace. V práci Price a spol. z roku 2001 alendronát a ibandronát v experimentu na krysách s warfarinem indukovanou kal-