



Přehledový článek | Review article

Význam měření rychlosti pulsní vlny v pediatrické populaci se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních chorob – s diabetem 1. typu a chronickým onemocněním ledvin

(The importance of pulse wave velocity measurement in paediatric population with an increased risk of cardiovascular diseases – Type 1 diabetes and chronic kidney disease)

Terezie Šuláková^a, Janusz Feber^b, Jiří Strnadel^a, Jan Pavlíček^a,
Barbora Obermannová^c, Lenka Petruželková^c, Tomáš Seeman^c, Zdeněk Šumník^c

^a *Klinika dětského lékařství, Lékařská fakulta Ostravské univerzity a Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava, Česká republika*

^b *Children Hospital of Eastern Ontario Ottawa and University of Ottawa, Ontario, Kanada*

^c *Pediatrická klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha, Česká republika*

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 24. 1. 2016

Připraveno: 18. 3. 2016

Přijat: 30. 3. 2016

Dostupný online: 16. 5. 2016

Klíčová slova:

Arteriální tuhost

Děti

Diabetes mellitus

Hypertenze

Chronické onemocnění ledvin

Krevní tlak

Obezita

Rychlost pulsní vlny

Keywords:

Arterial stiffness

Blood pressure

Children

Chronic kidney disease

Diabetes mellitus

Hypertension

Obesity

Pulse wave velocity

SOUHRN

Arteriální tuhost odráží vlastnosti cévní stěny. Studie u dospělých pacientů prokázaly, že arteriální tuhost je rizikovým faktorem morbidity a mortality z kardiovaskulárních příčin. V poslední době vzrůstá používání neinvazivních metod měření arteriální tuhosti, jako je rychlost pulsní vlny i v pediatrické populaci, a to jak ve výzkumu, tak v klinické praxi. S rozšířením těchto neinvazivních metod do dětského věku přibývají rychle naše znalosti o faktorech a stavech, které jsou spojeny s vzestupem arteriální tuhosti. Mezi tyto faktory patří nejen tradiční kardiovaskulární rizikové faktory, ale také stavy, jakými jsou intrauterinní růstová retardace, metabolický syndrom, obezita, diabetes mellitus a chronické onemocnění ledvin, vaskulitidy a vaskulopatie spojené s různými syndromy, kongenitální srdeční vady a některé systémové choroby. Časně rozpoznání zvýšené tuhosti arterií v dětství by mohlo vést k časně léčebné intervenci. V tomto smyslu jsou ale nezbytné longitudinální intervenční studie, které by potvrdily, že zlepšení tuhosti cév u normální i rizikové pediatrické populace povede k snížení kardiovaskulárního rizika v časně dospělosti.

© 2016 Published by Elsevier Sp. z o.o. on behalf of the Czech Society of Cardiology.

ABSTRACT

Arterial stiffness reflects the rigidity of the arterial wall. The studies in adult patients confirmed that arterial stiffness is a marker and risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. Non-invasive methods for arterial stiffness measurement as pulse wave velocity have been increasingly used in both the research and clinical practices to determine arterial stiffness also in the paediatric population. With widespread use of these non-invasive techniques use in children and adolescents, the knowledge of factors and conditions associated with arterial stiffening has expanded rapidly over the last years. These factors include traditional cardiovascular risk factors as well as other conditions, e.g. prenatal growth restriction, metabolic syndrome, obesity, diabetes mellitus and chronic kidney disease, vasculitides and vasculopathies associated with various syndromes, congenital heart disease, and several systemic diseases. Early identification of increased arterial stiffness in childhood may lead to early intervention. However, interventional longitudinal studies will be necessary for determination whether improvement of arterial function in normal and at-risk paediatric populations will be associated with lowering of cardiovascular risk in the early adulthood.

Adresa: MUDr. Terezie Šuláková, Ph.D., Klinika dětského lékařství, Lékařská fakulta Ostravské univerzity a Fakultní nemocnice Ostrava, 17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava, e-mail: terezie.sulakova@fno.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2016.03.007

Úvod

Podle doporučení American Heart Association (AHA) z roku 2006, která se týkají snížení kardiovaskulárních rizik u pediatrických pacientů a adolescentů, byli dětští pacienti s chronickým onemocněním ledvin (CKD), s homozygotní formou hypercholesterolemie, diabetes mellitus 1. typu (DM1), po transplantaci srdce a s Kawasakiho onemocněním s koronárními aneurysmaty zařazeni do skupiny s nejvyšším rizikem rozvoje kardiovaskulárního onemocnění (KVO) [1]. Pediatrickí pacienti s CKD a DM1 představují skupiny s časným rozvojem kardiovaskulárního onemocnění. U dětí s CKD dochází k rozvoji kardiovaskulárního onemocnění před 30. rokem života, v případě dětí s DM1 až po 30. roce života [1].

Diabetes mellitus 1. typu

Kardiovaskulární onemocnění patří mezi pozdní komplikace DM1. Data z populačních a randomizovaných studií (ve své většině však zaměřené na diabetes mellitus 2. typu [DM2]) ukazují zvýšené riziko KVO. Neexistují dlouhodobé pediatrické studie s údaji, které se týkají kardiovaskulárních příhod, na druhé straně ale jsou k dispozici data týkající se pediatrické populace, která prokazují přítomnost poškození cílových orgánů (target organ damage, TOD) u adolescentů a mladých dospělých s DM1 nebo DM2. Tato data ukazují, že manifestace DM1 v dětském věku vede ke zvýšenému riziku vzniku KVO v dospělosti – po 30. roce života [2,3]. Také data z Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) study prokázala, že incidence koronárního onemocnění u pacientů s DM1 stoupá z 0,98 %/rok ve věku 28–38 let na 3 %/rok ve věku 55 let, což je téměř desetkrát větší incidence proti nediatetické populaci (0,1%/rok ve věku 35–44 let) [4]. Tato data ukazují na nutnost pochopení patofyziologie vztahů mezi kardiovaskulárními rizikovými faktory a DM1, pochopení role nepříznivého účinku glykemie, dyslipidemie, prognostické role albuminurie, renální insuficience a úlohy krevního tlaku s dopadem na KVO u DM1.

Chronické onemocnění ledvin

Podobně jako v dospělé populaci také děti s CKD mají extrémně vysokou prevalenci tradičních a k uremii vázaných

KV rizikových faktorů. Časně známky kardiomyopatie (hypertrofie levé komory a její dysfunkce) i časně známky aterosklerózy (zvýšené hodnoty tloušťky intimo-mediální stěny cév – cIMT, arteriální tuhosti a kalcifikace koronárních arterií) jsou u dětí s CKD a zejména u dětí s terminálním selháním ledvin (ESRD) léčených dialýzou nebo po transplantaci ledvin velmi často přítomny [5]. Informace z databáze US Renal Data System (USRDS) prokazují, že mladí dospělí s vývojem ESRD v průběhu dětství mají všeobecně výrazně kratší dobu života (dialyzovaní o 40–50 let, po transplantaci o 20–25 let) ve srovnání s věkově a rasově blízkou všeobecnou populací [5,6]. Nejčastější příčinou úmrtí u této skupiny pacientů byla KVO. Kardiovaskulární onemocnění byla rovněž hlavní příčinou úmrtí i u dětí s CKD – 23 % ve srovnání s 3 % u všeobecné pediatrické populace [7,8].

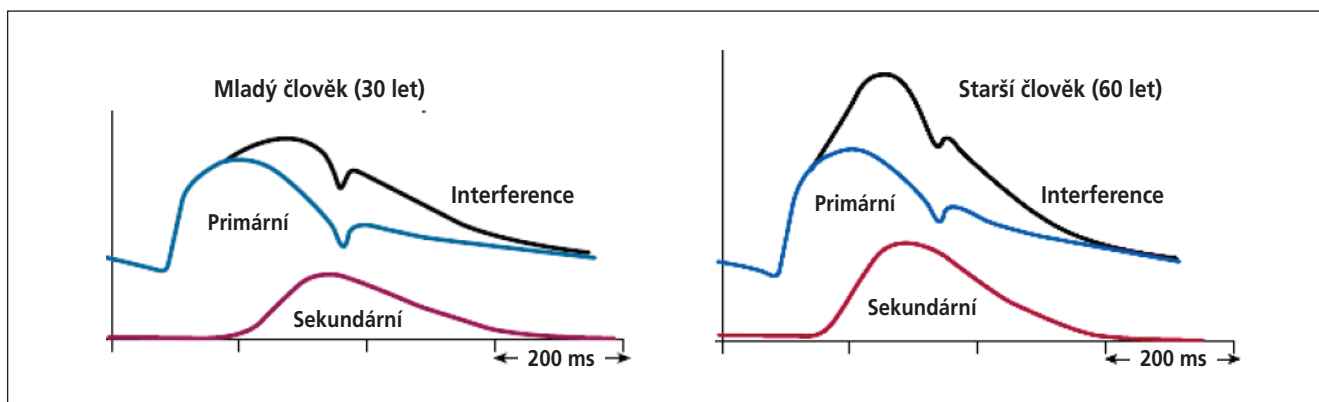
Mnohé studie ukazují, že arteriální tuhost (arterial stiffness, AS) je asociována s hypertenzí a kardiovaskulárními komplikacemi. Arteriální tuhost je nezávislý prediktor morbidity a mortality z kardiovaskulárních příčin u dospělých, který odráží biomechanické vlastnosti cévní stěny. Ačkoliv vlastnosti cévní stěny se v čase stupňovitě mění, AS je postižena dlouho před diagnózou manifestní aterosklerózy [9]. V tomto smyslu může měření AS pomocí měření rychlosti pulsní vlny (PWV) hrát roli i v péči o rizikové pacienty dětského věku.

Cílem práce je podat přehled problematiky a ukázat na význam měření AS pomocí PWV u dětí s vysokými (DM1) až extrémními riziky (CKD) kardiovaskulárního postižení.

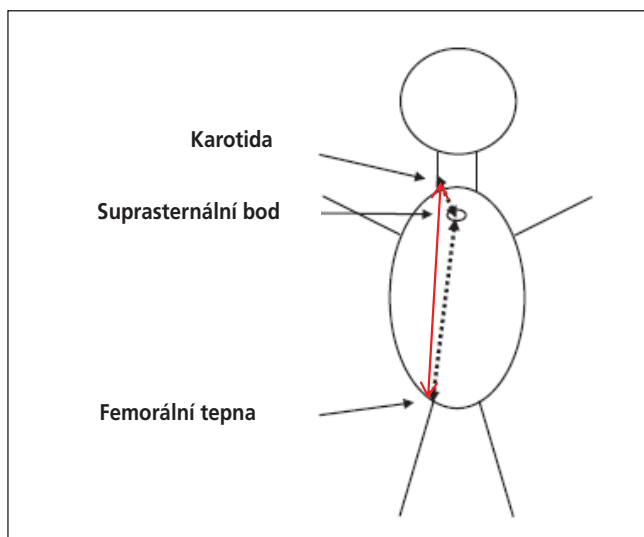
Arteriální tuhost

Co je arteriální tuhost?

Základní funkcí tepenného řečiště je rozvod krve tkáním a převod rázovitého proudění ze srdce na ustálené proudění v periférii (funkce pružníku). Velké arterie s převahou elastických vláken ve stěně mají schopnost se přizpůsobit velké tlakové vlně ze srdce v průběhu systoly, roztáhnout se a uskladnit krev, která může být dodána tkáním a orgánům v průběhu diastoly, tzv. compliance (poddajnost) arteriálního systému. Jejím opakem je arteriální tuhost, která charakterizuje míru stárnutí tepenné stěny vlivem mechanického opotřebování. Tlaková vlna se propagací do periférie zvyšuje, protože se dostává do řečiště, jehož stěny mají vyšší obsah kolagenu. Toto



Obr. 1 – Vliv věku na rychlost pulsní vlny



Obr. 2 – Místo měření rychlosti pulsí vlny (cfPWV) a měření vzdálenosti (manuálně)

Subtrakční metoda: , přímá metoda: _____
cfPWV – karotido-femorální rychlost pulsí vlny.

postupné zvyšování tlakové vlny směrem do periferie se označuje termínem amplifikace krevního tlaku. Tlakovou vlnu vypuzenou v době systoly ze srdce označujeme jako primární pulsovou vlnu. V místech zvýšené rezistence (strukturální nebo funkční) dochází k řadě odrazů této primární pulsové vlny, čímž vznikají sekundární odražené vlny, které se tepenným systémem pohybují opačně a interferují s primární pulsovou vlnou. Výsledná tepová vlna a její tvar v kterémkoliv místě tepenného kmene je výsledkem sumace primární a sekundární vlny (obr. 1).

V případě dostatečné elasticity velkých tepen se odražená vlna setkává s primární vlnou v aortě v diastole a přispívá ke zvýšení diastolického tlaku v aortě, což je fyziologicky výhodné, protože vyšší diastolický tlak zvyšuje koronární perfuzi bez zvýšení tlakové zátěže na levou komoru. Pokud je ale tepenné řečiště víc rigidní a PWV je vyšší, propagace primární i sekundární, tj. odražené vlny je tak vysoká, že odražená vlna spadá do časnější fáze systoly a může nasadit na primární tlakovou vlnu (obr. 1) a zvyšovat systolický a pulsí krevní tlak, a tím i tlakovou zátěž levé komory (afterload, přispívá tak k hypertrofii levé komory) a konzumaci kyslíku. Dalším důsledkem zvýšené AS je snížení diastolického krevního tlaku, a tím snížení koronární perfuze [10,11]. Arteriální systém je však heterogenní a nejelastičtější arterie jsou těsně okolo srdce a tuhost cév se zvyšuje se stoupající vzdáleností od srdce. Proto se progresivně zvyšuje PWV směrem od ascendentní aorty do periferních muskulárních arterií. Tento gradient AS má velký fyziologický význam, protože působí jako selektivní filtr, který reguluje přenos pulsatilního tlaku do mikrocirkulace. Zvýšení arteriální tuhosti snižuje gradient arteriální tuhosti, což vede k tlakovému přetížení segmentu menších arterií a zvýšení přenosu pulsatilní energie do periferní mikrocirkulace. Ztráta této protekce je významná hlavně pro nízkoodporové řečiště dvou orgánů – centrálního nervového systému a ledvin [10,11].

Zvyšování tuhosti cév je především přirozeným důsledkem stárnutí, dále se však na něm podílejí zejména tyto faktory: hodnota krevního tlaku (TK), přívod soli ve stravě

a genetická dispozice. Kromě těchto vlivů je tento proces ve zvýšené míře ovlivněn některými nemocemi, zejména hypertenzí, chronickým onemocněním ledvin, diabetem a obezitou prostřednictvím souhry mnoha faktorů a mechanismů hemodynamické a nehemodynamické povahy na úrovni endotelu, intimy, medie i adventicie. Změny tepenné stěny, podmíněné věkem a výší TK, jsou difuzní, lokalizovány především v cévní medii a přítomné ve všech populacích. Tím se liší od procesu aterosklerózy.

Měření arteriální tuhosti

Existuje několik způsobů, jak měřit arteriální tuhost. Praktický význam má především takové měření, které je neinvazivní a málo náročné pro pacienta. V tomto smyslu je v dnešní době uznávaným zlatým standardem měření AS pomocí PWV. Rychlost pulsí vlny je všeobecně akceptována jako nejjednodušší, neinvazivní, dostatečně reprodukcibilní metoda k určení tuhosti arteriální stěny a je doporučena pro hodnocení AS v léčbě hypertenze pro klinickou praxi [9,10]. Jiné metody měření zahrnují měření arteriální compliance, distenzibility, impedance (vztahující změny TK k změnám průtoku) nebo „arterial wall elastic modulus“. Používají se i náhradní markery jako augmentační index (AIx) a index ambulantní arteriální tuhosti (ambulatory arterial stiffness index, AASI) vypočtený z 24h ambulantního monitorování krevního tlaku, které jsou ale výsledkem (komplexem) různých faktorů včetně arteriální tuhosti.

V tomto textu se budeme dále zabývat pouze měřením PWV a jejím významem u kardiovaskulárně rizikových stavů – diabetu a CKD – v dětském věku.

Způsoby měření PWV

Existuje několik různých způsobů měření PWV – aplanační tonometrie, oscilometrická metoda, dopplerovská echokardiografie nebo MR. Každá s těchto metod má své výhody a nevýhody. Hodnocení PWV rovněž závisí na tom, který cévní segment je měřen, protože jednotlivé arterie nemají stejnou funkci, velikost, tuhost. Za zlatý standard měření PWV v dospělém i dětském věku se považuje karotido-femorální PWV (cfPWV), i když se používají a jsou validovány i měření jiných segmentů arteriálního stromu, například kotníko-brachiální (ankle-brachial – (ba)PWV) u asijských populací [9].

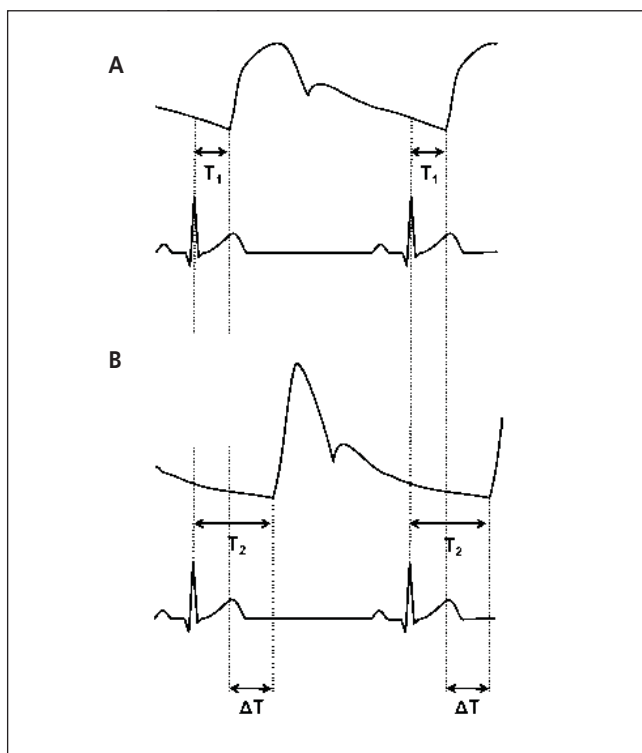
Princip měření cfPWV aplanační tonometrií

Pulsí tlak generovaný ventrikulární ejekcí (vypuzením oběmu z komory) se propaguje podél cévního stromu rychlostí, která je určena geometrickými a elastickými vlastnostmi arteriální stěny. Pulsí vlna je zaznamenána v každém ze dvou míst měření (tj. karotida a femorální arterie) pomocí snímače tlaku. Vzdálenost mezi těmito body je změřena manuálně (obr. 2). Časový posun pulsí vlny mezi těmito dvěma místy je získán pomocí EKG. Rychlost pulsí vlny je následně vypočtena jako podíl vzdálenosti a času – metry/sekundu (obr. 3). Vyšší naměřené hodnoty, tj. vyšší rychlost pulsí vlny, svědčí pro vyšší AS.

V tomto článku se dále budeme zabývat zejména aplikací metody cfPWV v dětském věku.

Význam měření PWV v dospělosti

Zvýšená AS nás nejvíce zajímá ve vztahu k hypertenzi, protože ta ji nejvíce zvyšuje. Proto se dnes nahlíží na zjištění



Obr. 3 – Rychlost pulsni vlny cfPWV a výpočet pulsniho tranzitního času. $PWV = vzdálenost / \Delta T = vzdálenost / (T_2 - T_1)$ (m/s). Čas od vrcholu R na EKG křivce k úpatí tlakové křivky (tzv. foot) je použit k výpočtu pulsniho tranzitního času. (A) Záznam karotické pulsni vlny a záznam časového opožďení vlny vůči vlně R v komplexu QRS na EKG záznamu. (B) Záznam femorální pulsni vlny a záznam časového opožďení vlny vůči vlně R v komplexu QRS na EKG záznamu. cfPWV – karotido-femorální rychlost pulsni vlny; PWV – rychlost pulsni vlny; T – čas.

zvýšené cfPWV a tím zvýšené tuhosti jako na průkaz orgánové komplikace hypertenze. V dospělosti je AS důležitým prediktorem kardiovaskulárních příhod, celkové mortality z kardiovaskulárních příčin v obecné populaci [12,13]. Relativní riziko morbidity z kardiovaskulárních příčin bylo v nedávné metaanalýze nejsilněji vyjádřeno u mladších jedinců, u kterých existuje příležitost k časnému rozpoznání zvýšené AS a změně životosprávy a zmírnění nebo prevenci dalšího potenciálně ireverzibilního poškození aortální struktury a funkce [9,12]. V dospělém věku průkaz orgánové komplikace hypertenze navíc významně přispívá ke stratifikaci rizika nemocného, co se týče kardiovaskulárních komplikací, a tím k rozhodování, jak razantní má být léčba pacienta [14]. Kromě hypertenze je důležitou součástí určení kardiovaskulárního rizika také u pacientů s CKD a ESRD [15,16]. Řada studií potvrdila, že existuje vztah mezi zvýšenou AS, poklesem glomerulární filtrace a progresí CKD [17–19]. Vyšetření cfPWV tak přináší nové a klinicky relevantní informace nad rámec standardních kardiovaskulárních rizikových faktorů [9].

Význam měření PWV v dětství

Studie „The Bogalusa Heart Study“ [20] nebo „Cardiovascular Risk in Young Finns“ [21] prokazují vazbu mezi rizikovými kardiovaskulárními faktory (TK, metabolický syndrom) v dětství a PWV v dospělosti. Tato pozorová-

ní vedla k zájmu o definování rozhodujících faktorů pro PWV u zdravých dětí a adolescentů. Zjistilo se, že tradiční kardiovaskulární faktory ovlivňují PWV nejen v dospělosti, ale rovněž u dětí. Vyšší PWV byla nalezena u dětí s vyšším HDL cholesterolem, vyšší koncentrací triglyceridů, pozitivní rodinnou anamnézou hypertenze, u adolescentů s prehypertenzi nebo trvalou hypertenzi, ale také psychosociálním stresem, kouřením, nízkou fyzickou aktivitou a obezitou [9,22–29]. Obézní děti mají vyšší PWV ve srovnání se štíhlými vrstevníky [30], a navíc je efekt obezity nezávislý na ostatních tradičních kardiovaskulárních rizikových faktorech [28]. Rovněž metabolický syndrom byl spojen s vyšší hodnotou PWV u dětí [29]. A co je důležité, i v dětském věku se hypertenze prokázala jako nezávislý faktor zvyšující cfPWV [26]. Stupňovitý vzestup cfPWV od normotenzních přes prehypertenzi k hypertenzním pacientům byl prokázán ve studii u dětí a mladistvých ve věku 10–23 let, a to i po adjustaci tradičních kardiovaskulárních faktorů [26].

Protože kardiovaskulární rizikové faktory ovlivňují PWV i v dětství a adolescenci, není překvapivé, že vyšší PWV bývá prokazována u dětí a adolescentů s rizikovými onemocněními jako DM1 a DM2, chronickým onemocněním ledvin a hypertenzi (viz níže) a že v oblasti těchto chorobných stavů probíhají četné studie. Nicméně ne všechny studie, provedené u dětí a adolescentů, používají stejné metody měření a stejné indexy AS, a proto vedou k různým závěrům, což podtrhuje význam standardizace měření AS u dětí [9].

Vývojové změny arteriální funkce v dětství

Mnohé studie potvrdily vzestup tuhosti cév od dětství do adolescence jak pro velké, tak malé cévy. Pokles distenzibility sestupné aorty a vzestup PWV byl prokázán také pomocí MR již od 2,3 roku věku. Tyto změny zřejmě souvisejí jak se změnami ve stěně cév, tak se změnou velikosti cév, protože současně byl prokázán stálý vzestup průřezové plochy sestupné aorty [31]. Podobně Senzaki a spol. popsali stálý pokles arteriální compliance od porodu do 20 let, pokud měřené hodnoty byly normalizovány na tělesný povrch. Tento pokles nebyl konstantní, v obdobích zvýšeného růstu, zejména mezi 3.–7. rokem života, se jevil mnohem rychlejší [32]. Méně jasné je, zda existují vývojové rozdíly mezi pohlavími zejména v pre- a postpubertálním období, protože tyto rozdíly nebyly prokázány ve všech studiích a takových studií bylo málo [9]. Nicméně současně dostupné percentilové hodnoty cfPWV jsou k pohlaví a věku nebo pohlaví a výšce vztaženy [33–35].

Nejvýznamnější stavy spojené se zvýšením arteriální tuhosti u dětí

Diabetes

Již dřívější studie prokazovaly vztah mezi hyperglykemií a abnormální tuhostí cév. Prakticky všechny studie z toho období, které se týkaly osob s DM1, prokázaly, že mají méně distenzibilní arterie (zejména v aortální oblasti a v oblasti dolních končetin) proti zdravým kontrolám, a to i u pacientů bez zjevných klinických cévních nebo kardiovaskulárních komplikací – u mladých dospělých pacientů, dětí a adolescentů. Navíc také prokázaly korelace mezi aortální tuhostí a trváním diabetu či autonomní

dysfunkcí například u diabetiček nebo nízkým stupněm zánětu (hodnoceným pomocí vysoce senzitivního C-reaktivního proteinu [hs-CRP]) u mužů [36,37]. Tyto studie tedy poukazují na AS jako na časný marker vaskulárního poškození u pacientů s DM1.

Podobně i publikovaná data z této doby, která se týkají DM2, potvrzují vyšší AS u pacientů s DM2, a dokonce i pozitivní rodinnou anamnézou DM2 [36]. Dále byla prokázána asociace mezi vyšší AS a zvýšenou glykemií nalačno, sérovými koncentracemi inzulinu a parametry inzulinové rezistence. Tyto změny byly opět zřetelnější v oblasti aorty a dolních končetin a signifikantně výraznější proti nediabetickým kontrolám [36]. V posledních letech se vzhledem k rozvoji poznatků o zvýšené incidenci KVO mladých dospělých s DM1 objevilo několik zásadních větších prospektivních studií, které se týkají PWV u dětí a adolescentů, případně mladých dospělých. Obzvláště významné jsou výsledky ze studie SEARCH, která se zabývá i kardiovaskulárním zdravím u dětí a adolescentů s DM1 a DM2 a která tuto problematiku téměř systematicky mapuje.

Studie SEARCH, jež zahrnuje a porovnávala 535 účastníků s DM1 a 60 účastníků s DM2 ve věku 10–23 let, potvrdila zvýšené hodnoty cfPWV [38]. Vyšší hodnoty cfPWV byly zjištěny u dětí s DM2 oproti dětem s DM1 navzdory kratší době trvání diabetu a tyto vyšší hodnoty byly významně spojeny se zvýšením TK a centrální obezitou. Obezita a hypertenze byly navíc spojeny se zvýšením AS nezávisle na typu diabetu. Markery AS byly vyšší i u obezích pacientů s prediabetem, což naznačuje, že zvýšení AS se zřejmě může objevovat časně v průběhu onemocnění. Studie také prokázala rozdíly v AS mezi dětskými afroamerickými (vyšší tuhost) a dětskými bělošskými pacienty. U těchto osob byl zjištěn rozdíl v prevalenci periferní a centrální tuhosti. Zvýšení periferní tuhosti bylo přítomno ve vyšším procentu pacientů (33 % u periferní vs. 9 % u aortální) a více u chlapců [39]. Studie SEARCH při hodnocení vlivu kouření na cfPWV u adolescentů s DM1 navíc prokázala, že přes vyšší PWV u adolescentů, kteří pravidelně kouřili, byl nezávislým prediktorem cfPWV status DM1, a nikoliv kouření (adjustovaný model) [40].

Při prospektivním pětiletém longitudinálním sledování studie SEARCH u 298 dětí s DM1 [41] dále prokázala, že děti s metabolickým syndromem, větším obvodem pasu a zvýšeným TK v úvodu sledování měly horší cfPWV. Tyto faktory však významně neovlivnily rychlost progresu PWV v čase. Rychlost pulsní vlny narůstala o 0,145 m/s/rok, což je významně vyšší nárůst rychlosti i proti dospělé nediabetické populaci (0,081 m/s/rok) a podobná jako v dospělé hypertenzní populaci (0,147 m/s/rok) [42]. Tato progresu cfPWV byla spojena se zvýšeným nárůstem obvodu pasu, koncentrací LDL cholesterolu a zhoršením metabolické kontroly diabetu. Zjištěná rychlost nárůstu PWV u dětí s DM1 by mohla ukazovat až na trojnásobné riziko větších kardiovaskulárních příhod právě okolo třetí dekády života.

Zvýšená tuhost cév byla nalezena i v dalších studiích u dětí s DM1. Akutní hyperglykemie zvyšovala tuhost periferních cév, ale ne velkých cév, pouze u pacientů s DM1 ve srovnání se zdravými kontrolami [43], což podtrhuje význam striktní dlouhodobé glykemické kontroly. PWV také korelovala s trváním diabetu [44]. Pouze dvě studie u dětí, které ale zahrnovaly malý počet subjektů, neprokázaly zvýšení AS [45,46].

Chronické onemocnění ledvin

Vyšší arteriální tuhost byla nalezena také u pediatrických pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Arteriální tuhost měřená pomocí cfPWV byla studována jak u pacientů s mírnějšími formami CKD, tak u dialyzovaných pacientů a pacientů po transplantaci. Zvýšená AS je potenciální mechanismus vysvětlující pozorovanou zvýšenou prevalenci kardiovaskulárních příhod u dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin [47] a koreluje se zhoršováním renálních funkcí a progresí do ESRD u pacientů s CKD [48]. Zvýšená PWV, ale také augmentační index jsou u pacientů s CKD běžně spojeny také s dalšími stavy jako hypertenze, diabetes, ateroskleróza a hypercholesterolemie [49,50]. Podobně jako dospělí, i děti s CKD mají extrémně vyšší prevalenci tradičních i k uremii vztahovaných kardiovaskulárních rizikových faktorů, včetně AS. Navíc nejčastější příčinou úmrtí u dětí s pokročilým CKD jsou kardiovaskulární onemocnění [5]. Dialyzované děti mají vyšší PWV než děti v predialýze a zdravé kontroly [51], proti zdravým kontrolám je PWV vyšší až o 22 % [52]. Rovněž děti po transplantaci ledvin mají signifikantně vyšší hodnoty PWV ve srovnání se zdravými kontrolami [53]. I přes zlepšení po transplantaci se tyto změny zřejmě zcela neupravují [54,55]. Podobně jako u dospělých pacientů, i u dětí po transplantaci byla AS v těsné vazbě s hodnotou kalciofosfátového (CaxP) produktu a kumulativní dávkou calcitriolu.

Závěr

Zvýšená tuhost cév byla prokázána nejen u rizikových dospělých pacientů, ale také u dětí s chronickým onemocněním ledvin nebo diabetem. Rovněž v pediatrické populaci jsou tyto stavy spojeny s vysokým kardiovaskulárním rizikem, které se objevuje v časně dospělosti. Monitorace a eventuálně normalizace arteriální tuhosti proto představují důležitý cíl i v léčbě dětských pacientů s DM1 či CKD. Podobně jako u dospělých představuje možnou léčebnou strategii léčba vysokého krevního tlaku (inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu, ACE), léčba léky, které snižují hodnoty lipidů, zvýšení pohybové aktivity a u pacientů na dialýze navíc korekce volumu. Dosud není známo, zdali léčebné snížení tuhosti cév vede ke snížení výskytu kardiovaskulárních onemocnění v dalším životě, k zodpovězení této otázky jsou nutné longitudinální intervenční randomizované kontrolované studie.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři prohlašují, že nedošlo ke střetu zájmů.

Financování

Text článku byl podpořen grantem IGAMZ DPR III č. NT14335-3/2013.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Jménem všech autorů prohlašují, že výzkum byl veden v souladu s Helsinskou deklarací.

Informovaný souhlas

Prohlašují, že se požadavky na informovaný souhlas nevztahují na tento rukopis.

Poděkování

Děkujeme Bc. Jiřímu Hynčicovi za překlad textu do angličtiny a paní Brandy Brookings za jazykovou revizi textu.

Literatura

- [1] R.E. Kavey, W. Allada, S.R. Daniels, et al., Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients, *Circulation* 114 (2006) 2710–2738.
- [2] Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee, Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report, *Pediatrics* 128 (Suppl. 5) (2011) S213–S256.
- [3] S.D. Ferranti, I.H. de Boer, V. Fonseca, et al., Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association, *Diabetes Care* 37 (2014) 2843–2863.
- [4] A.M. Secrest, D.J. Becker, S.F. Kelsey, et al., Cause-specific mortality trends in a large population-based cohort with longstanding childhood-onset type 1 diabetes, *Diabetes* 59 (2010) 3216–3222.
- [5] M.M. Mitsnefes, Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease, *Journal of the American Society of Nephrology* 23 (2012) 578–585.
- [6] US Renal Data System: USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2011.
- [7] R.S. Parekh, C.E. Carroll, R.A. Wolfe, F.K. Port, Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease, *Journal of Pediatrics* 141 (2002) 191–197.
- [8] T.J. Mathews, A.M. Miniño, M.J. Osterman, et al., Annual summary of vital statistics: 2008, *Pediatrics* 127 (2011) 146–157.
- [9] R.R. Townsend, I.B. Wilkinson, E.L. Schiffrin, et al., Recommendation for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness. A scientific statement of the American Heart Association, *Hypertension* 66 (2015) 698–722.
- [10] D. Boutouyrie, D. Fliser, A. Goldsmith, et al., Assessment of arterial stiffness for clinical and epidemiological studies: methodological considerations for validation and entry into the European Renal and Cardiovascular Medicine registry, *Nephrology Dialysis Transplantation* 29 (2014) 232–239.
- [11] G.M. London, B. Pannier, Arterial functions: how to interpret the complex physiology, *Nephrology Dialysis Transplantation* 25 (2010) 3815–3823.
- [12] Y. Ben-Shlomo, M. Spears, C. Boustred, et al., Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects, *Journal of the American College of Cardiology* 63 (2014) 636–646.
- [13] S. Laurent, P. Boutouyrie, R. Asmar, et al., Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients, *Hypertension* 37 (2001) 1236–1241.
- [14] J. Filipovský, Možnosti léčebného ovlivnění tepenné tuhosti, *Kardiologická revue* 12 (2010) 7–9.
- [15] S.S. DeLoach, R.R. Townsend, Vascular stiffness: its measurement and significance for epidemiologic and outcome studies, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 3 (2008) 184–192.
- [16] M. Briet, P. Boutouyrie, S. Laurent, G.M. London, Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD, *Kidney International* 4 (2012) 388–400.
- [17] J. Blacher, A.P. Guerin, B. Pannier, et al., Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease, *Circulation* 99 (1999) 2434–2439.
- [18] R.R. Townsend, N.J. Wimmer, J.A. Chirinos, et al., Aortic PWV in chronic kidney disease: a CRIC ancillary study, *American Journal of Hypertension* 23 (2010) 282–289.
- [19] C.A. Peralta, D.R. Jacobs Jr., R. Katz, et al., Association of pulse pressure, arterial elasticity, and endothelial function with kidney function decline among adults with estimated GFR >60 ml/min/1.73 m²: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), *American Journal of Kidney Disease* 59 (2012) 41–49.
- [20] S. Li, W. Chen, S.R. Srinivasan, G.S. Berenson, Childhood blood pressure as a predictor of arterial stiffness in young adults: the Bogalusa Heart Study, *Hypertension* 43 (2004) 541–546.
- [21] T. Koivisto, N. Hutri-Kähönen, M. Juonala, et al., Metabolic syndrome in childhood and increased arterial stiffness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study, *Annals of Medicine* 43 (2011) 312–319.
- [22] S. Riggio, G. Mandruffino, M.A. Sardo, et al., Pulse wave velocity and augmentation index, but not intima-media thickness, are early indicators of vascular damage in hypercholesterolemic children, *European Journal of Clinical Investigation* 40 (2010) 250–257.
- [23] E.M. Urbina, P.R. Khoury, C.E. McCoy, et al., Triglyceride to HDL-C ratio and increased arterial stiffness in children, adolescents, and young adults [published correction appears in *Pediatrics* 2013;132:780], *Pediatrics* 131 (2013) e1082–e1090.
- [24] J. Kucerová, J. Filipovský, J.A. Staessen, et al., Arterial characteristics in normotensive offspring of parents with or without a history of hypertension, *American Journal of Hypertension* 19 (2006) 264–269.
- [25] E. Lurbe, I. Torro, C. Garcia-Vicent, et al., Blood pressure and obesity exert independent influences on pulse wave velocity in youth, *Hypertension* 60 (2012) 550–555.
- [26] E.M. Urbina, P.R. Khoury, C. McCoy, et al., Cardiac and vascular consequences of pre-hypertension in youth, *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)* 13 (2011) 332–342.
- [27] H. Zhu, W. Yan, D. Ge, et al., Cardiovascular characteristics in American youth with prehypertension, *American Journal of Hypertension* 20 (2007) 1051–1057.
- [28] E.M. Urbina, T.R. Kimball, P.R. Khoury, et al., Increased arterial stiffness is found in adolescents with obesity or obesity-related type 2 diabetes mellitus, *Journal of Hypertension* 28 (2010) 1692–1698.
- [29] A.S. Shah, L.M. Dolan, Z. Gao, et al., Clustering of risk factors: a simple method of detecting cardiovascular disease in youth, *Pediatrics* 127 (2011) e312–e318.
- [30] H. Zhu, W. Yan, Y. Tan, et al., Adhesion molecule polymorphisms and pulse wave velocity in American youth, *Twin Research and Human Genetics* 11 (2008) 517–523.
- [31] I. Voges, M. Jerosch-Herold, J. Hedderich, et al., Normal values of aortic dimensions, distensibility, and pulse wave velocity in children and young adults: a cross-sectional study, *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 14 (2012) 77.
- [32] H. Senzaki, M. Akagi, T. Hishi, et al., Age-associated changes in arterial elastic properties in children, *European Journal of Pediatrics* 161 (2002) 547–551.
- [33] G.S. Reusz, O. Cseprenka, M. Temmar, et al., Reference values of pulse wave velocity in healthy children and teenagers, *Hypertension* 56 (2010) 217–224.
- [34] D.C. Fischer, C. Schreiber, M. Heimhalt, et al., Pediatric reference values of carotid-femoral pulse wave velocity determined with an oscillometric device, *Journal of Hypertension* 30 (2012) 2159–2167.
- [35] E.V. Hidvégi, M. Illyés, B. Beczúr, et al., Reference values of aortic pulse wave velocity in large healthy population aged between 3 and 18 year, *Journal of Hypertension* 30 (2012) 2314–2321.
- [36] A. Benetos, C. Adamopoulos, J.M. Bureau, 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) 1202–1207.
- [37] G. Llauro, V. Ceperuelo-Mallafre, C. Vilardell, et al., Arterial stiffness is increased in patients with type 1 diabetes without cardiovascular disease, *Diabetes Care* 35 (2012) 1083–1089.
- [38] R.P. Wadwa, E.M. Urbina, A.M. Anderson, et al., Measures of arterial stiffness in youth with type 1 and type 2 diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study, *Diabetes Care* 33 (2010) 881–886.
- [39] E.M. Urbina, R.P. Wadwa, C. Davis, et al., Prevalence of

- increased arterial stiffness in children with type 1 diabetes mellitus differs by measurement site and sex: the SEARCH for Diabetes in Youth Study, *Journal of Pediatrics* 156 (2010) 731–737.
- [40] A.S. Shah, D. Dabelea, J.W. Talton, et al., Smoking and arterial stiffness in youth with type 1 diabetes: the SEARCH CVD study, *Journal of Pediatrics* 165 (2014) 110–116.
- [41] D. Dabelea, J.W. Talton, R. D'Agostino Jr., et al., Cardiovascular risk factors are associated with increased arterial stiffness in youth with type 1 diabetes: the SEARCH CVD study, *Diabetes Care* 36 (2013) 3938–3943.
- [42] A. Benetos, C. Adamopoulos, J.M. Bureau, 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) 1202–1207.
- [43] D. Gordin, M. Rönnback, C. Forsblom, et al., Acute hyperglycaemia rapidly increases arterial stiffness in young patients with type 1 diabetes, *Diabetologia* 50 (2007) 1808–1814.
- [44] K. Heilman, M. Zilmer, M. Lintrop, et al., Arterial stiffness, carotid artery intima–media thickness and plasma myeloperoxidase level in children with type 1 diabetes, *Diabetes Research and Clinical Practice* 84 (2009) 168–173.
- [45] L.K. Midyett, J. Grunt, S.D. Simon, Noninvasive radial artery tonometry augmentation index and urinary albumin/creatinine levels in early adolescents with type 1 diabetes mellitus, *Journal of Pediatric Endocrinology* 22 (2009) 531–537.
- [46] D.Z. Cherney, E.B. Sochett, Evolution of renal hyperfiltration and arterial stiffness from adolescence into early adulthood in type 1 diabetes, *Diabetes Care* 34 (2011) 1821–1826.
- [47] M.W. Taal, M.K. Sigrist, A. Fakis, et al., Markers of arterial stiffness are risk factors for progression to end-stage renal disease among patients with chronic kidney disease stages 4 and 5, *Nephron Clinical Practice* 107 (2007) c177–c181.
- [48] A. Covic, D.J. Goldsmith, L. Florea, et al., The influence of dialytic modality on arterial stiffness, pulse wave reflections, and vasomotor function, *Peritoneal Dialysis International* 24 (2004) 365–372.
- [49] Centers for Disease Control and Prevention, National Chronic Kidney Disease Fact Sheet: General Information and National Estimates on Chronic Kidney Disease in the United States, 2010, U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, 2010.
- [50] I. Dursun, H.M. Poyrazoglu, Z. Gunduz, et al., The relationship between circulating endothelial microparticles and arterial stiffness and atherosclerosis in children with chronic kidney disease, *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 24 (2009) 2511–2518.
- [51] A. Covic, N. Mardare, P. Gusbeth-Tatomir, et al., Increased arterial stiffness in children on haemodialysis, *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 21 (2006) 729–735 (Epub ahead of print).
- [52] S. Briese, M. Claus, U. Querfeld, Arterial stiffness in children after renal transplantation, *Pediatric Nephrology* 23 (2008) 2241–2245.
- [53] B. Aoun, F. Lorton, H. Wannous, et al., Aortic stiffness in ESRD children before and after renal transplantation, *Pediatric Nephrology* 25 (2010) 1331–1336.
- [54] O. Cseprekál, E. Kis, P. Schäffer, et al., Pulse wave velocity in children following renal transplantation, *Nephrology Dialysis Transplantation* 24 (2009) 309–315.
- [55] E. Lurbe, R. Cifkova, J.K. Cruickshank, et al., Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension, *Journal of Hypertension* 27 (2009) 1719–1742.