

Significance of selected new biomarkers in diagnosis of abdominal aortic aneurysm

Význam vybraných nových biomarkerov v diagnostike aneuryzmy abdominálnej aorty

Farkašová L¹, Rašiová M¹, Špak L², Koščo M¹, Petrášová D³, Hudák M¹, Valočik G⁴

Klinika angiológie VÚSCH, a. s. a LF UPJŠ, Košice, Slovenská republika

Farkasova L, Rasiova M, Spak L, Kosco M, Petrasova D, Hudak M, Valocik G. **Significance of selected new biomarkers in diagnosis of abdominal aortic aneurysm.** Cardiology Lett. 2019;28(2–3):87–93

Abstract. *Aim:* Abdominal aortic aneurysm (AAA) is a major cause of morbidity and mortality worldwide. It is generally accepted that risk factors and gene polymorphism of immunoregulatory genes, metalloproteinases and cytokines contribute to the formation of AAA. Our aim was to determine the concentrations of selected serum biomarkers in patients with AAA and in a control group without AAA and to determine the relationship of selected biomarkers with regards to the disease.

Methods: We evaluated selected types of novel serum biomarkers in AAA (insulin-like growth factor 1, peroxiredoxine, tenascin C, collagen IV and XVIII fragments) by ELISA in duplicate samples using commercially available kits. Serum samples were analyzed in 46 patients with AAA (mean age 71.45 ± 7.5 years) with documented abdominal aortic aneurysm with diameters above 30 mm and 35 controls without AAA (mean age 66.46 ± 10.1 years).

Results: AAA patients had a significantly increased collagen type XVIII concentration compared to a control group without AAA (60.23 ± 42.03 ng/ml vs. 35.0 ± 30.44 ng/ml; $p = 0.004$). Other biomarker concentrations did not differ significantly between groups. We identified three factors affecting the incidence of AAA: higher age, BMI, and collagen XVIII concentration, all those three factors significantly increased the risk of coincidence of AAA ($p = 0.012$; $p = 0.05$; $p = 0.008$). In our study, age was the only independent predictor increasing abdominal aortic aneurysm. The risk of AAA increases approximately by 7% with each year of patient life.

Conclusion: In the case of abdominal aortic aneurysm, basement-membrane components undergo structural alterations, particularly collagen IV and XVIII. Based on this preliminary analysis of a small number of subjects, patients with AAA had a significantly increased level of serum type XVIII collagen. Hope remains with the use of serum biomarkers which can be helpful in explaining the pathological processes of AAA existence and progression and allow early and targeted treatment of potentially at-risk patients. Tab. 4, Ref. 42, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: abdominal aortic aneurysm – biomarkers – risk factors

Farkašová L, Rašiová M, Špak L, Koščo M, Petrášová D, Hudák M, Valočik G. **Význam vybraných nových biomarkerov v diagnostike aneuryzmy abdominálnej aorty.** Cardiology Lett. 2019;28(2–3):87–93

Abstrakt. *Cieľ:* Aneuryzma abdominálnej aorty (AAA) je významnou príčinou morbidita a mortality na celom svete. Všeobecne sa akceptuje, že na vzniku AAA sa spolupodieľajú rizikové faktory a génový polymorfizmus imuno-regulačných génov, metalloproteináz a cytokínov. Naším cieľom bolo stanoviť koncentrácie vybraných sérových biomarkerov u pacientov s AAA a kontrolnou skupinou bez aneuryzmy a určiť ich vzťah k tomuto ochoreniu.

Z ¹Kliniky angiológie VÚSCH, a. s. a LF UPJŠ, Košice, ²Oddelenia invazívnej angiológie, Nemocnica Štefana Kukuru, Michalovce, ³Laboratória výskumných biomodelov LF UPJŠ, Košice a ⁴Kliniky kardiológie VÚSCH, a. s. a LF UPJŠ, Košice, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 2. júla 2019; prijaté dňa 5. júla 2019

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Ľudmila Farkašová, PhD., Klinika angiológie VÚSCH, a. s. a LF UPJŠ, Ondavská 8, 040 01 Košice, Slovenská republika, e-mail: lfarkasova@vusoch.sk

Metodika: Hodnotili sme vybrané typy nových biomarkerov v diagnostike AAA (inzulínu podobný rastový faktor 1, peroxiredoxín, tenascín C, fragmenty bazálnej membrány kolagén IV a XVIII) pomocou imunologickej metódy ELISA v duplicitných vzorkách pomocou komerčne dostupných setov. Analyzovali sa vzorky séra u 46 pacientov s AAA (priemerný vek $71,45 \pm 7,5$ rokov) s dokumentovanou aneuryzmou brušnej aorty s diametrom nad 30 mm a 35 kontrol bez AAA (priemerný vek $66,46 \pm 10,1$ rokov).

Výsledky: Pacienti s AAA mali významne zvýšenú koncentráciu kolagénu typu XVIII v porovnaní s kontrolnou skupinou bez AAA ($60,23 \pm 42,03$ ng/ml vs. $35,0 \pm 30,44$ ng/ml; $p = 0,004$). Ostatné koncentrácie biomarkerov sa medzi skupinami významne neodlišovali. Identifikovali sme tri faktory vplývajúce na výskyt AAA: vyšší vek, BMI a koncentrácia kolagénu XVIII štatisticky významne zvyšujú riziko výskytu AAA ($p = 0,012$; $p = 0,05$; $p = 0,008$). V našej štúdii bol vek jediným nezávislým prediktorom, ktorý zvyšoval výskyt aneuryzmy brušnej aorty. Každé zvýšenie veku jednotlivca o jeden rok štatisticky významne zvyšuje riziko výskytu aneuryzmy brušnej aorty o asi 7 %.

Záver: Pri aneuryzme brušnej aorty fragmenty bazálnej membrány sa štrukturálne menia, a to najmä kolagén IV a XVIII. Na základe tejto predbežnej analýzy malého počtu subjektov mali pacienti s AAA signifikantne zvýšenú hladinu sérového kolagénu typu XVIII. Nádej sa vkladá do sérových biomarkerov, ktoré môžu pomôcť vysvetliť patologické procesy existencie a progresie AAA a umožnili by skorú a cieleňú liečbu potenciálne rizikových pacientov. Tab. 4, Lit. 42, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: aneuryzma abdominálnej aorty – biomarkery – rizikové faktory

Aneuryzma abdominálnej aorty (AAA) je charakterizovaná zvýšenou proteolytickou aktivitou a remodeláciou extracelulárnej matrix v cievnej stene. AAA je definovaná ako patologická dilatácia infrarenálnej aorty nad 3 cm. Predstavuje závažné ochorenie, ktorého incidencia počas posledných troch desaťročí narástla. Príčinami tohto trendu je starnutie populácie, zdokonalenie diagnostických metód a zavedenie skríningových programov. Prevalencia AAA v európskej populácii mužov starších ako 65 rokov je 5 – 9 %, čo je asi osemkrát viac ako u rovnakej skupiny žien (1, 2). Najobávanejšou komplikáciou a často aj prvým príznakom ochorenia je ruptúra, ktorej riziko sa zväčšuje s priemerom vaku aneuryzmy a s rýchlosťou jej rastu. Celková incidencia ruptúr AAA v západných krajinách sa pohybuje medzi 6 – 18 na 100 000 obyvateľov ročne (3), mortalita ruptúr sa pohybuje medzi 80 – 90 % (4). Asi tretina neliečených AAA končí ruptúrou aorty (5). Odhaduje sa, že u troch zo štyroch pacientov je aneuryzma brušnej aorty asymptomatická (6).

Presná príčina vzniku AAA nie je známa. Ide o multifaktoriálne ochorenie, pričom na vzniku a aj na expanzii aneuryzmy brušnej aorty sa podieľa viacero faktorov. Hlavnými rizikovými faktormi AAA sú vek > 60 rokov, mužské pohlavie, fajčenie a rodinná predispozícia (AAA u prvostupňového príbuzného). Prevalencia AAA u dlhodobých fajčiarov je päťkrát vyššia ako u nefajčiarov a u fajčiarov bol dokázaný aj rýchlejší rast aneuryzmy (7, 8). K ďalším rizikovým faktorom vzniku AAA patrí zvýšený diastolický tlak, CHOCHP a hyperlipidémia (9). Rizikovými faktormi progresie AAA je ženské pohlavie, fajčenie a CHOCHP (10).

Základným problémom AAA je včasné odhalenie pacientov. Vo väčšine prípadov je priebeh asymptomatický a diagnóza náhodná ako vedľajší nález pri USG, CT alebo MR vyšetrení indikovaných z iných dôvodov. Väčšina odporúčaní udáva potrebu USG skríningu starších mužov ≥ 65 -ročných,

respektíve > 60-ročných, niektoré selektívnejšie u starších mužov fajčiarov (11). Objavenie senzitívnych a špecifických biomarkerov AAA, prípadne ich kombinácie by mohli pomôcť včasnej diagnostike AAA a odhadu rýchlosti expanzie a ruptúry. Poznanie mechanizmu patogenezy by sa mohlo využiť na účinnú farmakologickú inhibíciu rastu AAA.

Medzi biomarkery, pri ktorých existuje teoretický predpoklad, že by sa mohli uplatniť v diagnostike AAA, patria: **sérové peptidy elastínu, elastáza, plazmatické hladiny plazmín-antiplazmínových komplexov a tkanivového aktivátora plazminogénu, matrix-metaloproteinázy, cystatín C, katepsín, cytokíny, alfa-1-antitrypsín, homocystein, fibrinogén, hsCRP** (12 – 18). Medzi nové biomarkery s potencionálnym významom v diagnostike tohto ochorenia patrí: **insulin-like growth factor 1 (IGF-1), tenascín C, cirkulujúce fragmenty bazálnej membrány kolagénu typu IV a XVIII, plazmatický tetrahydrobiopterín, peroxiredoxín-1** (19 – 25). Pochopenie molekulárnych mechanizmov je dôležitým krokom k objasneniu patofyziológie, identifikácii genetických a molekulárnych biomarkerov a k rozvoju nových liečebných stratégií aneuryzmy abdominálnej aorty.

Súbor pacientov a metodika

Porovnávali sme koncentrácie vybraných nových sérových biomarkerov aneuryzmy abdominálnej aorty medzi dvoma skupinami pacientov (IGF-1, peroxiredoxín-1, tenascín C, fragmenty bazálnej membrány kolagénu IV a XVIII). Išlo o 46 pacientov s diagnózou aneuryzmy abdominálnej aorty (s diametrom > 30 mm), ktorí boli vyšetrení v ambulancii Kliniky angiologie VÚSCH, a. s. Časť pacientov s diametrom aneuryzmy nad 55 mm ($n = 33$) podstúpila endovaskulárnu liečbu implantáciou stentgraftu (PEVAR, percutaneous en-

dovascular aortic repair). Kontrolnú skupinu tvorili pacienti vyšetrení v angiologickej ambulancii VÚSCH, a. s. bez diagnózy AAA ($n = 35$). Všetci pacienti boli do súboru zaradení po získaní písomného informovaného súhlasu. Pri vyšetrení sa u pacientov realizovala venepunkcia, pričom vzorky sa po odbere spracovali centrifugáciou pri 4 000 otáčkach počas 10 minút a následne boli uskladnené pri teplote -72°C . Po skompletizovaní vzoriek sme supernatanty vyšetrili pomocou imunologickej metódy ELISA v duplicitných vzorkách pomocou komerčne dostupných setov (Cloud-Clone Corp., Katy, TX, USA; MYBioSource.com, San Diego, CA, USA). Hodnotili sme vybrané typy sérových biomarkerov v diagnostike AAA: IGF-1, peroxiredoxín-1, tenascin C, fragmenty bazálnej membrány kolagénu IV a XVIII. U pacientov sa realizoval základný biochemický skrining a tiež vyšetrenie CRP, fibrinogénu, koncentrácie vitamínu D, B12, kyseliny listovej, homocysteínu a alipoproteínu B. U hospitalizovaných pacientov po PEVAR sme sledovali výskyt prípadných včasných komplikácií výkonu (endoleak, krvácanie v mieste vpichu, výskyt kontrastnej nefropatie) a títo pacienti zostávajú naďalej v našom dispenzári.

U všetkých vyšetovaných pacientov sme ultrasonograficky hodnotili aj priemer vybraných tepien (arteria femoralis communis, arteria poplitea, arteria brachialis, arteria carotis externa).

Štatistická analýza sa realizovala pomocou štatistického programu SPSS 20.0. Na charakteristiku súboru sa použili základné popisné štatistiky. Rozdiel priemerov dvoch kvatitatívnych premenných sa posudzoval nepárovým Studentovým t-testom a Mann-Whitneyho testom neparametrickým U-testom. Na hodnotenie vplyvu jednotlivých faktorov a charakteristík na výskyt aneuryzmy brušnej aorty sa použila univariálna regresná analýza. Následne na zhodnotenie vplyvu vybraných faktorov a charakteristík na výskyt AAA sa použila multivariálna analýza.

Výsledky

Analýzovali sa vzorky séra u 46 pacientov (priemerný vek $71,45 \pm 7,5$ rokov; muži/ženy: 88 %/12 %) s dokumentovanou aneuryzmou brušnej aorty s diametrom nad 30 mm a 35 kontrol bez AAA (priemerný vek $66,46 \pm 10,1$ rokov; muži/ženy: 92 %/8 %). Základná charakteristika súboru je uvedená v **tabuľke 1**.

Pacienti s aneuryzmou abdominálnej aorty mali významne zvýšenú koncentráciu kolagénu typu XVIII v porovnaní s kontrolnou skupinou bez AAA ($60,23 \pm 42,03$ ng/ml vs. $35,0 \pm 30,44$ ng/ml; $p = 0,004$). Ostatné koncentrácie biomarkerov sa medzi skupinami významne neodlišovali. U pacientov sa vyšetrovali aj ďalšie biochemické parametre, ktorých prehľad uvádza **tabuľka 2**, neidentifikovali sme významný rozdiel medzi skupinami. Nezistili sme žiaden rozdiel v priemere

Tabuľka 1 Základná charakteristika súboru

Table 1 Basic characteristic of patients

Parameter	AAA	Kontrola	p
Vek (roky)	$71,45 \pm 7,5$	$66,45 \pm 10,1$	0,009
Muži/ženy	88 %/12 %	92 %/8 %	0,94
Arteriálna hypertenzia	90 %	89 %	0,94
Diabetes mellitus	18 %	23 %	0,86
ICHS dokum.	56 %	50 %	0,78
Stav po IM dokum.	30 %	14 %	0,14
Nikotinizmus/exnikotinizmus	75 %	94 %	0,05
CHOCHP dokum.	28 %	17 %	0,39

ICHS – ischemická choroba srdca, IM – infarkt myokardu, CHOCHP – chronická obštrukčná choroba pľúc

ultrasonograficky vyšetovaných tepien medzi týmito dvoma skupinami (**tabuľka 2**).

Identifikovali sme tri faktory, ktoré vplyvajú na výskyt aneuryzmy abdominálnej aorty: vyšší vek, BMI a koncentrácia

Tabuľka 2 Porovnanie jednotlivých faktorov a charakteristík medzi skupinou pacientov s aneuryzmou abdominálnej aorty a bez aneuryzmy

Table 2 Comparison of selected factors and characteristics among a group of patients with and without AAA

Parametre	AAA	Kontrola	p
Vek (roky)	$71,45 \pm 7,5$	$66,46 \pm 10,1$	0,009
BMI	$27,31 \pm 3,7$	$25,43 \pm 4,63$	0,05
Maximálny rozmer aorty (cm)	$5,54 \pm 0,89$	$1,74 \pm 0,38$	0,001
AFC vpravo (cm)	$1,07 \pm 0,19$	$1,02 \pm 0,23$	0,284
AFC vľavo (cm)	$1,08 \pm 0,19$	$0,99 \pm 0,27$	0,084
APo vpravo (cm)	$1,04 \pm 1,29$	$0,65 \pm 0,15$	0,075
APo vľavo (cm)	$0,99 \pm 1,21$	$0,61 \pm 0,14$	0,071
ABr vpravo (cm)	$0,71 \pm 0,89$	$0,53 \pm 0,09$	0,263
ABr vľavo (cm)	$0,68 \pm 0,84$	$0,51 \pm 0,08$	0,881
ACE vpravo (cm)	$0,74 \pm 0,87$	$0,55 \pm 0,08$	0,198
ACE vľavo (cm)	$0,72 \pm 0,66$	$0,56 \pm 0,09$	0,157
Celkový cholesterol (mg/l)	$4,72 \pm 1,24$	$4,88 \pm 0,98$	0,53
LDL (mmol/l)	$3,1 \pm 1,04$	$3,16 \pm 0,75$	0,77
TAG (mmol/l)	$1,65 \pm 0,97$	$1,52 \pm 0,45$	0,47
HDL (mmol/l)	$1,07 \pm 0,18$	$1,44 \pm 1,69$	0,16
Alipoprotein B (g/l)	$0,94 \pm 0,26$	$0,95 \pm 0,2$	0,89
Homocystein (μmol/l)	$14,975 \pm 3,9$	$14,58 \pm 6,76$	0,758
Vitamín B12 (pmol/l)	$190,8 \pm 110,3$	$152,1 \pm 61,2$	0,07
Kyselina listová (nmol/l)	$19,3 \pm 11,63$	$16,2 \pm 8,94$	0,2
Sérové železo (μmol/l)	$14,4 \pm 5,4$	$13,85 \pm 7,05$	0,7
Vitamín D (μg/l)	$20,2 \pm 10,38$	$18,03 \pm 10,87$	0,37
CRP (mg/l)	$8,12 \pm 11,239$	$12,43 \pm 17,8$	0,19
Fibrinogén (g/l)	$3,83 \pm 0,97$	$4,2 \pm 1,3$	0,16
IGF-1 (ng/ml)	$415,67 \pm 521,01$	$283,2 \pm 77,7$	0,14
Tenascin C (ng/ml)	$18,65 \pm 6,1$	$20,37 \pm 6,4$	0,23
Peroxiredoxín 1 (ng/ml)	$5,12 \pm 0,62$	$5,34 \pm 0,59$	0,12
Kolagén IV (ng/ml)	$43,56 \pm 26,257$	$43,42 \pm 29,89$	0,96
Kolagén XVIII (ng/ml)	$60,23 \pm 42,03$	$35,0 \pm 30,44$	0,004

AFC – arteria femoralis communis, APo – arteria poplitea, ABr – arteria brachialis, ACE – arteria carotis externa

kolagénu XVIII štatisticky významne zvyšujú riziko výskytu AAA ($p = 0,012$; $p = 0,05$; $p = 0,008$) (tabuľka 3). V našej štúdii bol vek jediným nezávislým prediktorom zvyšujúcim výskyt aneuryzmy brušnej aorty. Išlo o upravené výsledky s prihliadnutím na ostatné rizikové faktory (tabuľka 4). Každé zvýšenie veku jednotlivca o jeden rok štatisticky významne zvyšuje riziko výskytu aneuryzmy brušnej aorty o asi 7 %.

Pacienti s aneuryzmou brušnej aorty s diametrom nad 55 mm ($n = 33$) podstúpili na Klinike angiologie VÚSCH, a. s. perkutánnu endovaskulárnu liečbu AAA implantáciou stentgraftu. Výkon sa realizoval v lokálnej anestéze plne

perkutánnym prístupom cestou arteria femoralis communis. Hodnotený bol bezprostredný technický úspech implantácie, ako aj výskyt komplikácií. Bezprostredná technická úspešnosť výkonu bez potreby operačného prístupu bola prítomná u 32 pacientov (97 %). V postintervenčnom období sme u siedmich pacientov (21 %) dokumentovali nevýznamný endoleak II. typu (najčastejšie z arteria mesenterica inferior), bez nevyhnutnosti ďalšej liečby, bez progresie počas sledovania (horizont 3 – 6 mesiacov). Opakovaná intervencia bola indikovaná v 9 % ($n = 3$), jej príčinou bola akútna končatinová ischémia v dôsledku uzáveru jedného z ramienok stentgraftu (6 % v priebehu prvých 24 hodín, 3 % do 30 dní). Nedokumentovali sme žiadnu postkontrastnú nefropatiu ani akútnu intestinálnu ischémiu.

Tabuľka 3 Univariantná regresná analýza vplyvu jednotlivých faktorov a charakteristík na výskyt AAA

Table 3 Univariate regression analysis of impact of individual factors and characteristics on incidence of AAA

	p	OR	CI	
Vek (roky)	0,012	1,073	1,015	1,134
BMI	0,05	1,116	0,996	1,251
Pohlavie: ženy/muži	0,66	1,4	0,31	6,33
Nikotinizmus + exnikotinizmus	0,06	0,5	0,255	0,985
CHOCHP	0,266	1,87	0,62	5,64
Diabetes mellitus	0,644	0,771	0,257	2,23
Artériová hypertenzia	0,76	1,258	0,29	5,44
Celkový cholesterol	0,53	0,88	0,59	1,32
LDL	0,77	0,93	0,56	1,53
HDL	0,1	0,184	0,024	1,39
TAG	0,49	1,26	0,67	2,4
Alipoprotein B	0,89	0,972	0,123	6,172
Homocystein	0,755	1,014	0,93	1,1
Vitamín B12	0,082	1,006	0,99	1,013
Kyselina listová	0,211	1,032	0,98	1,08
Sérové železo	0,698	1,015	0,943	1,092
Vitamín D	0,373	1,02	0,976	1,07
CRP	0,2	0,98	0,95	1,01
Fibrinogén	0,16	0,75	0,49	1,13
IGF-1	0,09	1,004	0,99	1,008
Tenascín C	0,23	0,96	0,89	1,03
Peroxiredoxín-1	0,123	0,55	0,256	1,12
Kolagén IV	0,98	1,001	0,984	1,019
Kolagén XVIII	0,008	1,021	1,005	1,037

CHOCHP – chronická obštrukčná choroba pľúc

Tabuľka 4 Multivariantná analýza vplyvu vybraných faktorov a charakteristík na výskyt AAA

Table 4 Multivariate analysis of the impact of selected factors and characteristics on the incidence of AAA

	p	OR	CI (confidence interval)	
		(odds ratio)		
Vek (roky)	0,03	1,068	1,006	1,134
BMI	0,69	1,043	0,85	1,29
Kolagén XVIII (ng/ml)	0,108	1,013	0,997	1,029

Diskusia

Aneuryzma abdominálnej aorty je významnou príčinou morbiditu a mortality na celom svete. V mieste aneuryzmy dochádza k viacerým procesom, chronickému zápalu spojenému s neovaskulizáciou, narušeniu metabolizmu kolagénu, deštrukcii elastínu a k úbytku hladkosvalových buniek tunica media. Neexistuje adekvátny spôsob ako predpovedať, ktoré malé aneuryzmy budú progredovať a ako rýchlo. Predispozícia k AAA vzniká podľa niektorých autorov už počas embryogenézy. Syntéza elastínu je ukončená pri narodení a AAA môže byť dôsledkom narušenia fetálnej elastogenézy (26). Hoci AAA je fokálna lézia, predpokladá sa, že u pacientov s AAA je patologické celé cievne riečisko. Tendencia k takejto dilatácii bola dokumentovaná pri tepnách, pre ktoré nie je typické aterosklerotické postihnutie, napríklad arteria brachialis, arteria carotis externa. Popliteálna aneuryzma sa nachádza u 70 % pacientov s AAA. Tieto nálezy degenerácie kolagénových vlákien podľa niektorých autorov naznačujú, že AAA by mohla byť prejavom systémovej choroby (26, 27). Medzi našimi skupinami pacientov sme však nepozorovali signifikantný rozdiel v priemere ultrasonograficky vyšetrovaných tepien.

V ostatných rokoch sa skúma aj úloha tzv. nových biomarkerov v diagnostike AAA. Inzulínu podobný rastový faktor 1 sa považuje za mediátora kardiovaskulárnych ochorení; a zdá sa, že bunky kardiovaskulárneho systému, na rozdiel od iných typov buniek, reagujú odlišne na reguláciu a reakciu na IGF-1. Podľa niektorých štúdií je zvýšená hladina IGF-1 nezávislým prediktorom zvýšenej všeobecnej mortality a rizikom vzniku chronického srdcového zlyhania (28). Iné štúdie dokumentovali vzťah medzi zníženou koncentráciou cirkulujúceho IGF-1 a kardiovaskulárnym a cerebrovaskulárnym postihnutím (29 – 31). Bolo dokázané, že sérové koncentrácie IGF-1 pozitívne súviseli s veľkosťou a rastom AAA ($r = 0,23$; $p = 0,016$ a $r = 0,27$; $p = 0,004$) a predikovali potrebu budúcej operácie (AOC: 0,63; 95 % CI: 0,52 – 0,73) (19). V inej

štúdiu sa zistil vzťah medzi zvýšenou koncentráciou IGF-1 a výskytom AAA u starších mužov (20). Na základe týchto zistení sa predpokladá, že cirkulujúce IGF-1 môžu slúžiť ako nový biomarker pre AAA.

Tenascín-C (TN-C) je extracelulárny matrix proteín syntetizovaný pri patologických podmienkach v ranách, zápalovom tkanive a tumoroch. TN-C sa zo steny aneuryzmy v stabilných formách uvoľňuje do krvného obehu. V štúdiu na myšiach podľa Kimura et al. popisujú, že indukcia TN-C je stresom podmienený ochranný mechanizmus v dôsledku akútneho hemodynamického napätia a humorálnych zmien v stene aorty. Dokumentovali, že myši s deléciou génu pre tenascín-C boli náchylnejšie na vznik akútnej aortálnej disekcie. Podľa tejto štúdie TN-C pracuje ako stresom indukovaný tlmič za účelom zachovania aortálnej integrity pri akútnom strese (22).

Ďalší potenciál v diagnostike tohto ochorenia majú aj cirkulujúce fragmenty bazálnej membrány (BM) kolagénu typu IV a XVIII. Dokázal sa vzťah niektorých komponentov extracelulárnej matrix, napríklad kolagénu typ I a III vo vzťahu k aneuryzme brušnej aorty. Je však len minimum údajov o hodnotení fragmentov BM ako biomarkerov AAA. Zistilo sa, že u pacientov s aneuryzmou hrudnej aorty fragmenty BM podliehajú významným štrukturálnym zmenám (32). Na podklade tohto poznatku Ramazani et al. postavili svoju pilotnú štúdiu a dokumentovali, že aj pacienti s AAA majú významne vyššiu koncentráciu kolagénu typu IV a XVIII v porovnaní s kontrolnou skupinou ($p = 0,005$ a $p < 0,001$) (23).

Peroxiredoxín-1 (PRX-1) je antioxidačný enzým, ktorého hlavnou úlohou je redukcia peroxidu vodíka. Výsledky štúdie Martinez-Pinna et al. poukazujú na to, že PRX-1 sa uvoľňuje do cirkulácie ako odpoveď na prooxidačné prostredie prítomné v intraluminálnom trombe AAA. Regulácia oxidačného stresu má veľký význam v patofyziológii AAA. Imunodetekcia PRX-1 v trombe AAA ukázala farbenie v luminálnej vrstve spojené s erytrocytmi a polymorfonukleárnymi neutrofilmi. Pozorovalo sa aj difúzne farbenie, čo naznačuje potenciálne uvoľnenie PRX-1 do extracelulárneho priestoru. Sérový peroxiredoxín-1 sa vyšetroval ELISA testom a boli dokázané signifikantne vyššie koncentrácie PRX-1 u pacientov s AAA v porovnaní s kontrolami ($14,9 \pm 3,5$ vs. $8 \pm 0,6$ ng/ml, $p < 0,001$). Dokázaná bola aj pozitívna vzájomná súvislosť medzi sérovou koncentráciou PRX-1 a rýchlosťou rastu AAA počas päťročného sledovania (25).

V našom sledovaní sme dokumentovali významne zvýšenú koncentráciu len v prípade kolagénu typu XVIII v porovnaní pacientov s AAA a kontrolnou skupinou bez AAA ($60,23 \pm 42,03$ ng/ml vs. $35,0 \pm 30,44$ ng/ml; $p = 0,004$). Podobne sme nezistili signifikantné rozdiely ani medzi inými vybranými biochemickými parametrami (napríklad CRP, fibrinogén, homocysteín, alipoproteín B a iné).

Známe je, že vek spolu s hypertenziou, fajčením a mužským pohlavím sú kľúčovými rizikovými faktormi aneuryzmy abdominálnej aorty. Zároveň fajčenie a hypertenzia majú vý-

znamný vplyv na riziko ruptúry AAA a ich zjavné interakcie s vekom a pohlavím sa zhodujú so zisteniami štúdií, ktoré sledovali pacientov s AAA a riziko jej ruptúry (8, 33, 34). Podľa nášho zistenia vek bol jediným nezávislým prediktorom zvyšujúcim výskyt aneuryzmy brušnej aorty. Každé zvýšenie veku jednotlivca o jeden rok štatisticky významne zvyšuje riziko výskytu aneuryzmy brušnej aorty o asi 7 %.

Endovaskulárna liečba AAA predstavuje štandardnú liečebnú modalitu spojenú s nízkym rizikom mortality a akceptovateľným výskytom komplikácií. Úspešnosť endovaskulárnej liečby sa pohybuje okolo 95 % (35, 36). Medzi komplikácie, ktoré sa vyskytujú po endovaskulárnej liečbe AAA, patrí tzv. endoleak, perzistujúci tok krvi do vaku aneuryzmy, končatinová ischémia v dôsledku trombotizácie ramienka stentgraftu, kontrastná nefropatia, postimplantačný syndróm, pseudoneuryzma v mieste perkutánneho prístupu a iné. Endoleak sa vyskytuje po endovaskulárnej liečbe AAA u 15 – 30 % pacientov počas prvých 30 dní po zákroku (37, 38) a je jednou z najčastejších komplikácií spojených s implantáciou stentgraftu pre AAA. Približne polovica endoleakov sa uzatvára spontánne v prvých 12 mesiacov po výkone. Výskyt včasnej akútnej končatinovej ischémie v dôsledku uzáveru ramienka graftu sa popisuje v 5 – 10 % prípadov a vyžaduje okamžitú endovaskulárnu alebo operačnú liečbu (39, 40). Lokálne komplikácie v mieste perkutánneho prístupu sa vyskytujú v asi 3 – 10 % prípadov (hematóm, infekcia, pseudoaneuryzma arteria femoralis communis) (41, 42). V našom súbore endovaskulárne ošetrených pacientov s AAA sme výskyt nezávažného endoleaku po implantácii stentgraftu pozorovali u 21 % ($n = 7$), s úpravou v sledovanom období. Potreba reintervencie v dôsledku uzáveru ramienka stentgraftu sa vyskytla v 9 % prípadov ($n = 3$), z toho u dvoch pacientov do 24 hodín od výkonu, s následným úspešným riešením stavu.

Perkutánnu endovaskulárnu liečbu AAA aorty je mimoriadne účinnou a dnes často využívanou liečebnou metódou. No aj naďalej ostáva prvým krokom k eliminácii rizika náhlej smrti v dôsledku ruptúry aneuryzmy myslieť na eventúálnu prítomnosť tohto ochorenia a s tým sa následne spája včasná diagnostika a cielený skrining rizikových pacientov, v ktorom by svoju úlohu mohli zohrať aj určité sérové biomarkery.

Záver

Veda a výskum v ostatných rokoch priniesli veľký prehľad v patofyziológii aneuryzmy abdominálnej aorty. Pochopenie molekulárnych mechanizmov je dôležitým krokom k objasneniu patofyziológie, identifikácii genetických a molekulárnych biomarkerov a k rozvoju nových liečebných stratégií AAA. Aktuálne neexistujú špecifické laboratórne markery, ktoré by umožnili jednoduchým spôsobom rozlíšiť medzi pacientmi s AAA/prípadne rizikom vzniku AAA a populáciou bez

aneuryzmy abdominálnej aorty. Naším výskumom sme dokázali vzťah medzi kolagénom XVIII a výskytom aneuryzmy abdominálnej aorty. Treba však naďalej študovať fragmenty bazálnej membrány a stanoviť ich potenciálnu úlohu ako biomarkerov v diagnostike tohto ochorenia.

Limitácie

Limitáciou našej štúdie je menší počet pacientov.

Podakovanie

Projekt bol podporený grantom Slovenskej kardiologickej spoločnosti 2015 – 2018.

Literatúra

1. Fleming C, Whitelock EP, Beil TL, et al. Screening for abdominal aortic aneurysm: a best evidence systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2005;142:203–211.
2. Powel JT, Brady AR. Detection, management, and prospects for the medical treatment of small abdominal aortic aneurysms. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 2004;24:241–245.
3. Heikkinen M, Salenius JP, Auvinen O. Ruptured abdominal aneurysm in a well defined geographic area. *J Vasc Surg* 2002;36:291–296.
4. Shakibaie F, Hall JC, Norman PE. Indications for operative management of abdominal aortic aneurysms. *ANZ J Surg* 2004;74:470–476.
5. Darling RC, Messina CR, Brewster DC, et al. Autopsy study of unoperated abdominal aortic aneurysms. The case for early resection. *Circulation* 1997;56:II161–164.
6. Maďarič J, Tóth M, Balász T, et al. Aneuryzma abdominálnej aorty – perkutánne endovaskulárne riešenie. *Vask med* 2013; (Supl. S2):10–14.
7. Vardulaki KA, Walker NM, Day NE, et al. Quantifying the risk of hypertension, age, sex and smoking in patients with abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2000; 87:195–200.
8. Brady AR, Thompson SG, Fowkes FG, et al. Abdominal aortic aneurysm expansion: Risk factors and time intervals for surveillance. *Circulation* 2004;110:16–21.
9. Singh K, Bønaa KH, Jacobsen BK, et al. Prevalence of and risk factors for abdominal aortic aneurysms in a population-based study: The Tromsø Study. *Am J Epidemiol* 2001;154:236–244.
10. Choke E, Cockerill G, Wilson WR, et al. Review of biological factors implicated in abdominal aortic aneurysm rupture. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;30:227–244.
11. Ferket BS, Grootenboer N, Colkesen EB, et al. Systematic review of guidelines on abdominal aortic aneurysm screening. *J Vasc Surg* 2012;55:1296–1304.
12. Moris DN, Georgopoulos SE. Circulating biomarkers for abdominal aortic aneurysm: what did well earn in the last decade? *Int Angiol* 2013;32:266–280.
13. Eberlová L, Tonar Z, Křížková V, et al. Morfologie a etiopatogeneze aneuryzmatu břišní aorty. *Čas lék čes* 2012;151:55–63.
14. Lindholt JS, Vammen S, Fasting H, et al. The plasma level of matrix metalloproteinase 9 may predict the natural history of small abdominal aortic aneurysms. A preliminary study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;20:281–285.
15. Lv BJ, Lindholt JS, Cheng X, et al. Plasma cathepsin S and cystatin C levels and risk of Abdominal Aortic Aneurysm: a randomized population-based study. *PLoS One* 2012;7:article e41813.
16. Ormezzano O, Baguet JP, Thony F, et al. Amino-terminal propeptide of type III procollagen is associated with ascending aortic aneurysm growth rate. *International Journal of Cardiology* 2010;145:379–380.
17. Muehling BM, Paintner N, et al. In vivo study on the expression pattern of resistin in patients with AAA. *Vasc Endovasc Surg* 2011;45:63–68.
18. Třeška V, Topolčan O, Pecan L. Cytokines as plasma markers of abdominal aortic aneurysm. *Clin Chem Lab Med* 2000;38:1161–1164.
19. Lindholt JS, Martin-Ventura JL, Urbonavicius S, et al. Insulin-like growth factor I - a novel biomarker of Abdominal Aortic Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42:560–562.
20. Yeap BB, Chubb SAP, McCaul KA, et al. Associations of IGF1 and its bindings proteins with abdominal aortic aneurysm and aortic diameter in older men. *European Journal of Endocrinology* 2012;166:191–197.
21. Moris D, Mantonakis E, Avgerinos E, et al. Novel biomarkers of abdominal aortic aneurysm disease: identifying gaps and dispelling misperceptions. *Bio Med Research International* 2014;20:925840.
22. Kimura T, Shiraishi K, Furusho A, et al. Tenascin C protects aorta from acute dissection in mice. *Sci Rep* 2014;4:4051.
23. Ramazani M, Lundin C, Sund M. Increased circulating levels of basement-membrane components in patients with Abdominal Aortic Aneurysms - A Pilot Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42:484–487.
24. Siu KL, Cai H. Circulating tetrahydrobiopterin as a novel biomarker for abdominal aortic aneurysm. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014;307:H1559–564.
25. Martinez-Pinna R, Ramos-Mozo P, Madrigal-Matute J, et al. Identification of peroxiredoxin-1 as a novel biomarker of abdominal aortic aneurysm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:935–943.
26. Norman PE, Powell JT. Site Specificity of aneurysmal disease. *Circulation* 2010;121:560–568.
27. Takagi H, Sugimoto M, Kato T, et al. Postoperative incision hernia in patients with abdominal aortic aneurysm and aortoiliac occlusive disease: a systematic review. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2007;33:177–181.
28. Andreassen M, Raymond I, Kistorp C, et al. IGF1 as predictor of all cause mortality and cardiovascular disease in an elderly population. *Eur J Endocrinol* 2009;160:25–31.
29. Conti E, Carrozza C, Capoluongo E, et al. Insulin-like growth factor-1 as a vascular protective factor. *Circulation* 2004;110:2260–2265.
30. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Criqui MH, et al. The prospective association of serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-1 levels with all cause and cardiovascular disease mortality in older adults: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:114–120.

31. Juul A, Scheike T, Davidsen M, et al. Low serum insulin-like growth factor I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population-based case-control study. *Circulation*. 2002;106: 939-944.
32. Cotrufo M, De Santo L, Della Corte A, et al. Basal lamina structural alterations in human asymmetric aneurysmatic aorta. *Eur J Histochem* 2005;49:363e70.
33. Sode BF, Nordestgaard BG, Gronbaek M, et al. Tobacco smoking and aortic aneurysm: two population-based studies. *Int J Cardiol* 2013;167:2271-2277.
34. Sweeting MJ, Thompson SG, Brown LC, et al. Meta-analysis of individual patient data to examine factors affecting growth and rupture of small abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg* 2012;99:655-665.
35. Lee WA, Brown MP, Nelson PR, et al. Total percutaneous access for endovascular aortic aneurysm repair ("Preclose" technique). *Vasc Surg* 2007;45:1095-1101.
36. Quinn SF, Kim J. Percutaneous femoral closure following stent-graft placement: use of the Perclose device. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2004;27:231-236.
37. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines; Trans Atlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006;113:e463-654.
38. Cernohorsky P, Reijnen MM, Tiellu IF, et al. The relevance of aortic endograft prosthetic infection. *J Vasc Surg* 2011;54:327-33.
39. Maleux G, Koolen M, Heve S, et al. Limb occlusion after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms with supported endografts. 2008;19:1409-1412.
40. Wang G, Zhai S, Li T, et al. Limb graft occlusion following endovascular aortic repair: Incidence, causes, treatment and prevention in a study cohort. *Exp Ther Med* 2017;14:1763-1768.
41. Liaw JV, Clark M, Gibbs R, et al. Update: complications and management of infrarenal EVAR. *Eur J Radiol* 2009;71:541-551.
42. Maleux G, Koolen M, Heye S. Complications after endovascular aneurysm repair. *Semin Intervent Radiol* 2009;26:3-9.