

Новости и достижения в кардиологии 2009

Атеросклероз

Т.е.

некоторые *события 2009*, имеющие отношение
к проблеме атеросклероза

и важные с точки зрения Н.А.Грацианского

*Центр атеросклероза
и лаборатория клинической кардиологии
НИИ Физико-Химической медицины Росздрава*

www.athero.ru

athero.ru

20/01/2010

American Heart Association 2009 Top Ten Research Report

Американская Ассоциация Сердца: 10 первостепенных исследований 2009

Dec. 22, 2009.

«Перечислены в порядке названий публикаций без какого-либо ранжирования».

1. Сравнение снижающих вес диет с различным содержанием жира, белка, и углеводов. *New England Journal of Medicine*, Feb. 26, 2009.
2. Уменьшение острых инфарктов миокарда после законов о свободе от табачного дыма и индивидуальный риск, обусловленный вторичным курением. *Circulation*: e-published Sept. 21, 2009.
9. Частота и прогрессирование субклинического атеросклероза у «молодых» взрослых с низким краткосрочным риском сердечно-сосудистого заболевания, но высоким риском его развития на протяжении жизни: Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Возникновение коронарного риска у молодых взрослых), Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) – Мультиэтническое исследование атеросклероза). *Circulation* e-published Jan. 29, 2009.
8. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension; Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. *Nature Genetics*, June 2009.

Предотвратимые причины смерти в США. Сравнительная оценка риска факторов питания, образа жизни и метаболических факторов

Смерти (в тыс), обусловленные индивидуальным риском
в возрасте до 70 лет

Курение

Избыточный вес-ожирение (высокий ИМТ)

Высокое артериальное давление

Высокая глюкоза крови

Физическая неактивность

Высокий холестерин ЛНП

Потребление алкоголя

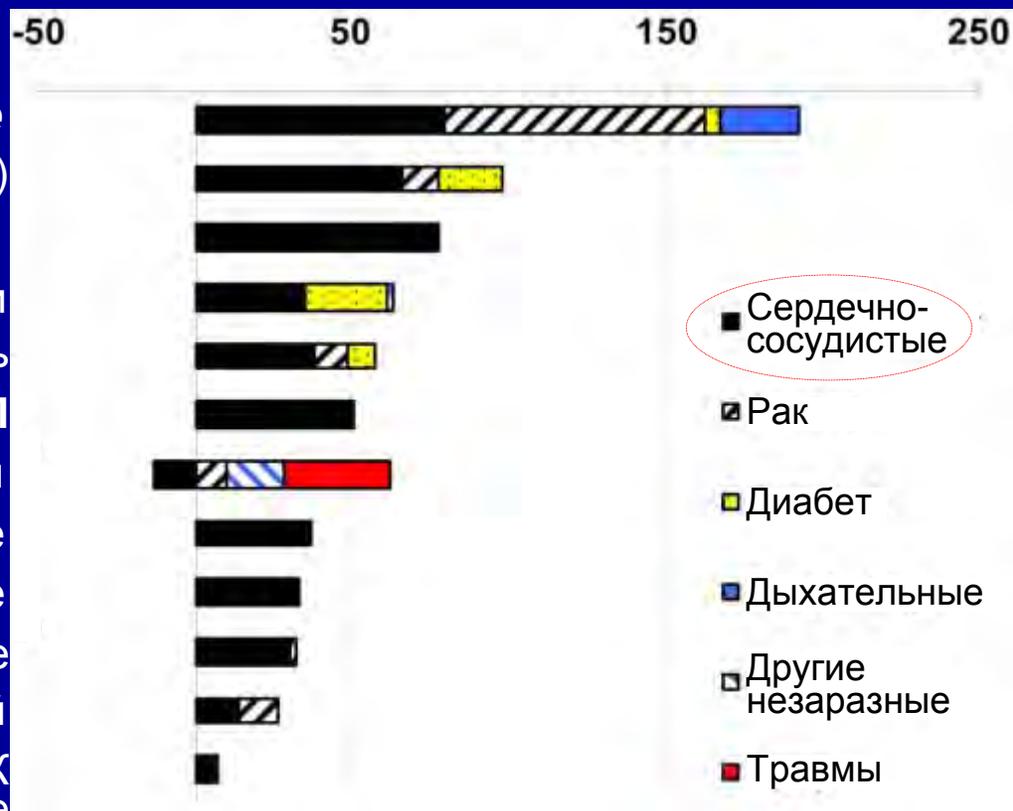
Высокие транс- жирные кислоты в пище

Низкие ω -3 ЖК («продукты моря») в пище

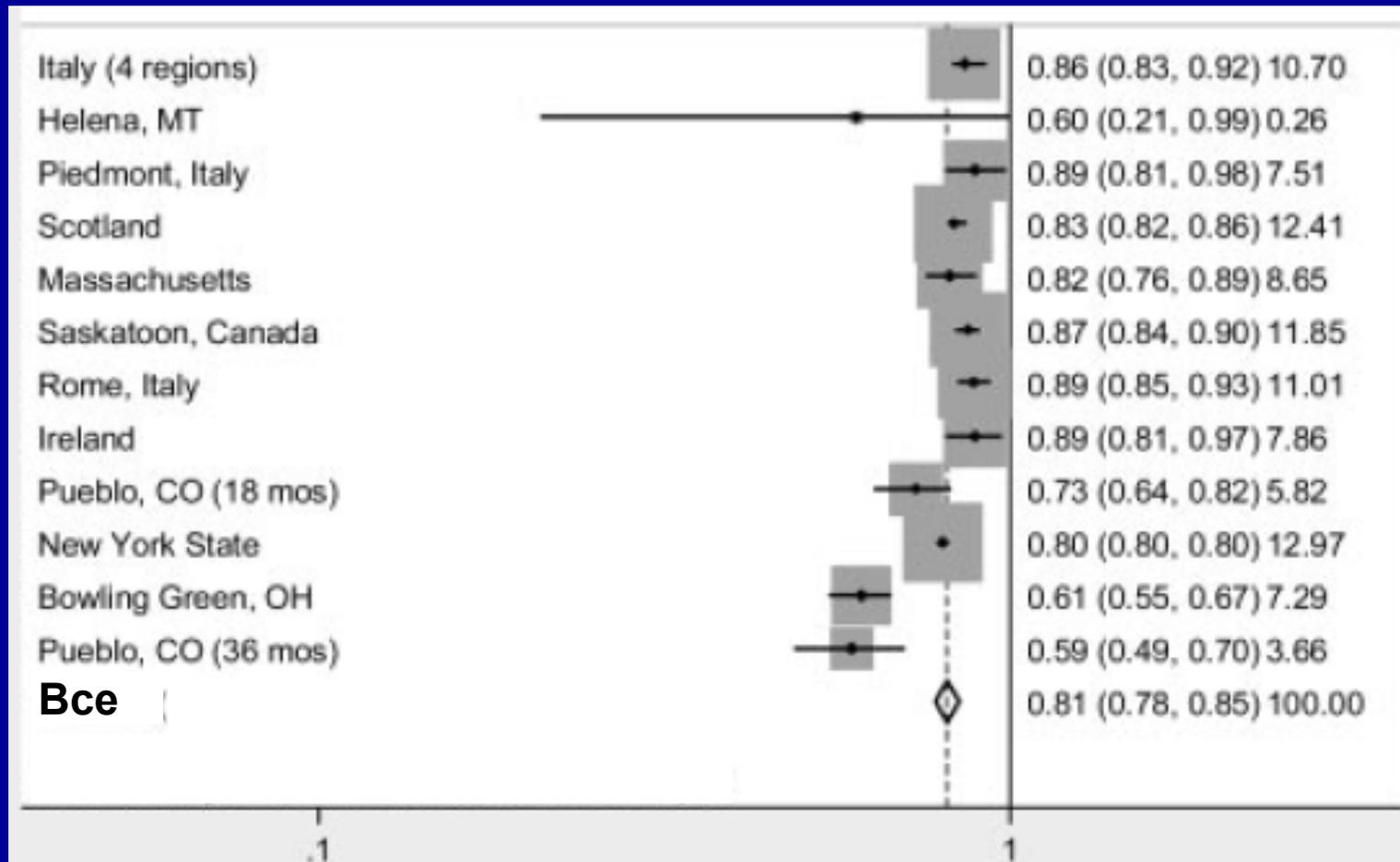
Высокий натрий (соль) в пище

Низкое потребление фруктов и овощей

Низкие полиненасыщенные ЖК
(вместо НЖК) в пище

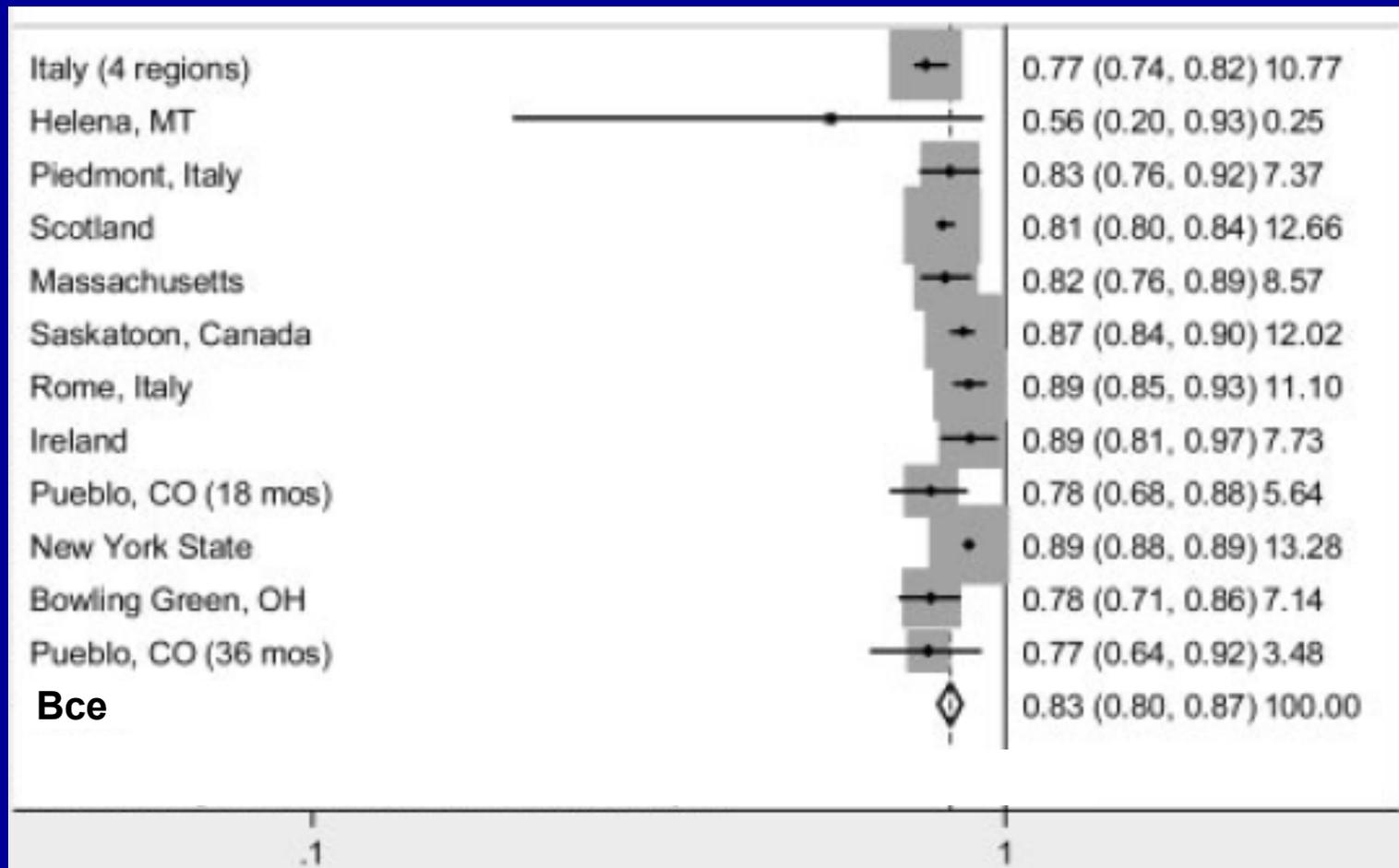


Уменьшение риска ИМ в территориальных образованиях (communities), ассоциируемое с политикой «свободы от табачного дыма»



Размер квадрата – вклад в определение эффекта при метаанализе. Исследования перечислены в порядке длительности наблюдения после введения запрета на курение в общественных местах.

Уменьшение риска ИМ в территориальных образованиях (communities), ассоциируемое с политикой «свободы от табачного дыма» в течение 12 месяцев

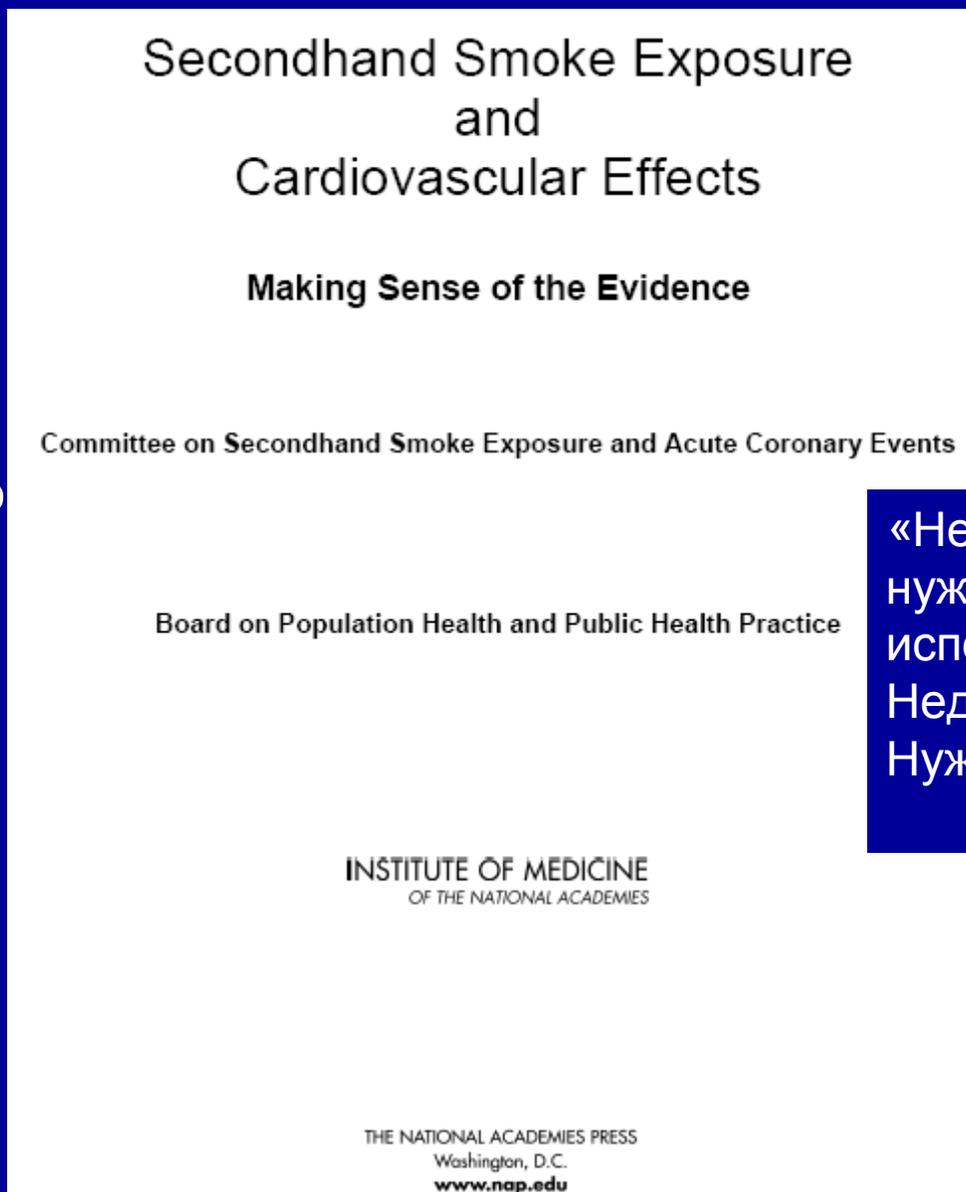


Оценка отношений рисков (относительного уменьшения ИМ) при длительности запрета на курение в общественных местах 12 месяцев

Lightwood JM, Glantz SA. Circulation 2009; 120:1373-1379

Экспозиция к вторичному табачному дыму Действие на сердечно- сосудистую систему

Доклад
соответствующего
Комитета
Института
Медицины
Национальных
Академий США
2009



Эпиграф
к докладу

*"Knowing is not enough; we must apply.
Willing is not enough; we must do."*
—Goethe

«Недостаточно знать,
нужно это знание
использовать.
Недостаточно желать,
нужно действовать»

Гёте

Подписание Акта о предупреждении курения в семьях и контроле табака (Family Smoking Prevention and Tobacco Control Act)



22 июня 2009 г.

Original Article

Сравнение диет, снижающих вес, с различным содержанием жиров, белков и углеводов Comparison of Weight-Loss Diets with Different Compositions of Fat, Protein, and Carbohydrates

Frank M. Sacks, M.D., George A. Bray, M.D., Vincent J. Carey, Ph.D., Steven R. Smith, M.D., Donna H. Ryan, M.D., Stephen D. Anton, Ph.D., Katherine McManus, M.S., R.D., Catherine M. Champagne, Ph.D., Louise M. Bishop, M.S., R.D., Nancy Laranjo, B.A., Meryl S. Leboff, M.D., Jennifer C. Rood, Ph.D., Lilian de Jonge, Ph.D., Frank L. Greenway, M.D., Catherine M. Loria, Ph.D., Eva Obarzanek, Ph.D., and Donald A. Williamson, Ph.D.

N Engl J Med, 2009
Volume 360(9):859-873

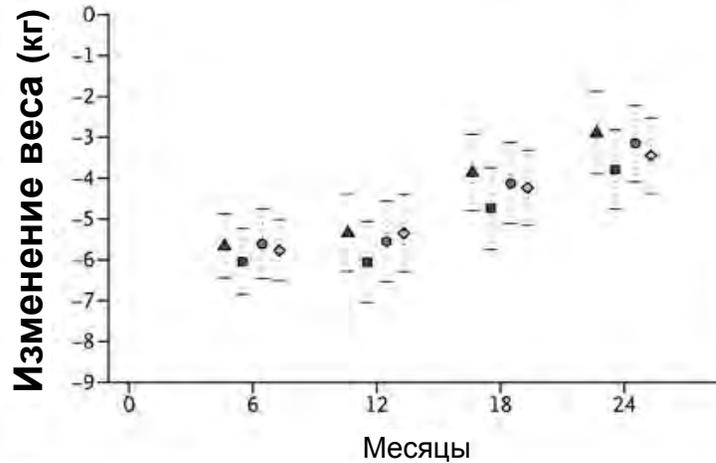


The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

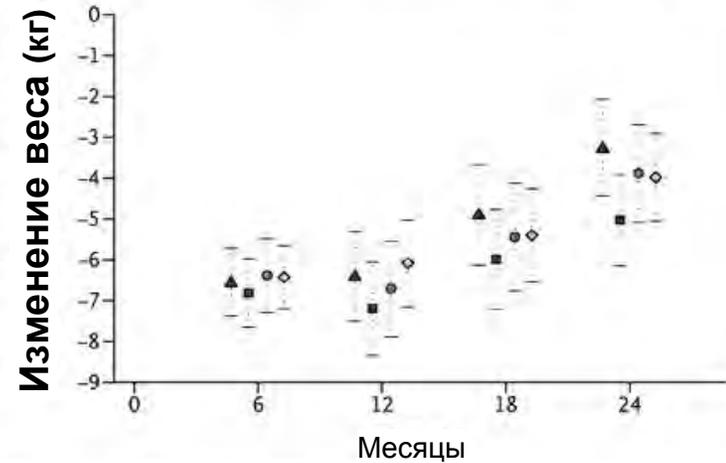
Средние изменения веса тела и окружности талии в различное время использования диеты

Углеводы / Белок/ Жир ▲ 65/15/20% ■ 55/25/20% ● 45/15/40% ◆ 35/25/40%

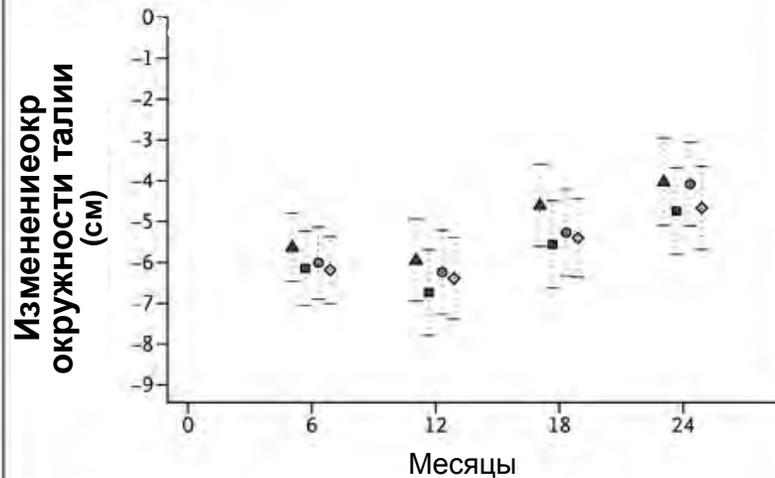
А Все участники



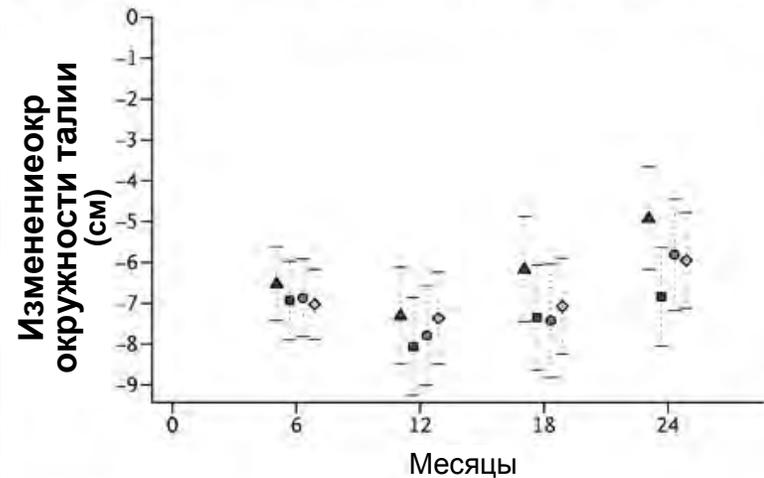
В Участники с повторными измерениями



С Все участники



Д Участники с повторными измерениями



Заключение

- Диеты со сниженным содержанием калорий приводят к клинически значимому снижению веса независимо от их преимущественного компонента (макронутриента)

Reduced-calorie diets result in clinically meaningful weight loss regardless of which macronutrients they emphasize

Наличие и прогрессирование субклинического атеросклероза у «молодых» взрослых с низким краткосрочным риском сердечнососудистого заболевания но высоким риском его развития на протяжении жизни

Фремингемская модель оценки риска классифицирует почти всех молодых взрослых как людей с низким 10 летним риском сердечно-сосудистых заболеваний. Но «молодым» людям предстоит долго жить (>>> 10 лет).
Предложено оценивать риск на протяжении всей оставшейся жизни (lifetime risk)

Гипотеза – у людей с низким 10-летним риском сердечно-сосудистого заболевания, но с высоким риском его возникновения на протяжении всей жизни субклинический атеросклероз будет более выраженным, чем у людей с низкими как 10-летним риском, так и риском на протяжении всей жизни.

Наличие и прогрессирование субклинического атеросклероза у «молодых» взрослых с низким краткосрочным риском сердечнососудистого заболевания но высоким риском его развития на протяжении жизни

Мужчины и женщины ≤ 50 лет

N= 2988 (Возникновение коронарного риска у молодых взрослых
- Coronary Artery Risk Development in Young Adults [CARDIA])

N=1076 (Мультиэтническое исследование атеросклероза
- Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [MESA]).

Маркеры субклинического атеросклероза:

кальций в коронарных артериях;

толщина интимы меди коронарных артерий

Стратификация риска сердечно-сосудистого заболевания на протяжении жизни

Риск на протяжении жизни	Низкий		Высокий		
	Все ФР оптимальны	≥1 неоптимального ФР	≥1 повышенного ФР	1 важный ФР	≥2 важных ФР
Систолическое/диастолическое АД, мм рт.ст.	<120/80	120–139/ 80–89	140–159/ /90–99	≥160/≥100 (или лечение)	≥160/≥100 (или лечение)
Общий холестерин, мг/дл	<180	180–199	200–239	≥240 (или лечение)	≥240 (или лечение)
Сахарный диабет
Курение	Нет	Нет	Нет	Да	Да
Предсказанный риск на протяжении жизни (мужчины), %	5	36	46	50	69
Предсказанный риск на протяжении жизни (женщины), %	8	27	39	39	50

Толщина интимы меди сонных артерий у молодых людей с разным длительным риском

Исследование/ артерия	Мужчины			Женщины		
	Низкий кратко- временный/ низкий на оставшуюся жизнь	Низкий кратко- временный/ высокий на оставшуюся жизнь	Высокий кратко- времен- ный	Низкий кратко- временный/ низкий на оставшуюся жизнь	Низкий кратко- временный/ высокий на оставшуюся жизнь	Высокий кратко- времен- ный
CARDIA						
Общая сонная, мм	0.80	0.83*	0.86*	0.75	0.79*	0.86*
Внутренняя сонная, мм	0.80	0.85*	0.88*	0.76	0.80*	0.82†
MESA						
Общая сонная, мм	0.75	0.78	0.82*	0.71	0.73	0.81*
Внутренняя сонная, мм	0.83	0.88	0.94†	0.73	0.76	0.90*

* p<0.001, † p<0.01

Кальций в коронарных артериях молодых людей с разным длительным риском

	Мужчины			Женщины		
	<i>Низкий</i> кратко- временный/ <i>низкий</i> на оставшуюся жизнь	<i>Низкий</i> кратко- временный/ <i>высокий</i> на оставшуюся жизнь	Высокий кратко- времен- ный	<i>Низкий</i> кратко- временный/ <i>низкий</i> на оставшуюся жизнь	<i>Низкий</i> кратко- временный/ <i>высокий</i> на оставшуюся жизнь	Высокий кратко- времен- ный
CARDIA						
Частота КК, %	9.8	16.7*	26.9*	2.3	7.1*	20.6*
Выраженность КК по шкале Agatston	6.8	12.9	50.7*	1.7	3.3	19.5*
MESA						
Частота КК, %	21.3	30.4†	45.3*	5.8	13.5†	24.3*
Выраженность КК по шкале Agatston	13.5	31.4	86.6*	2.80	5.09	7.44

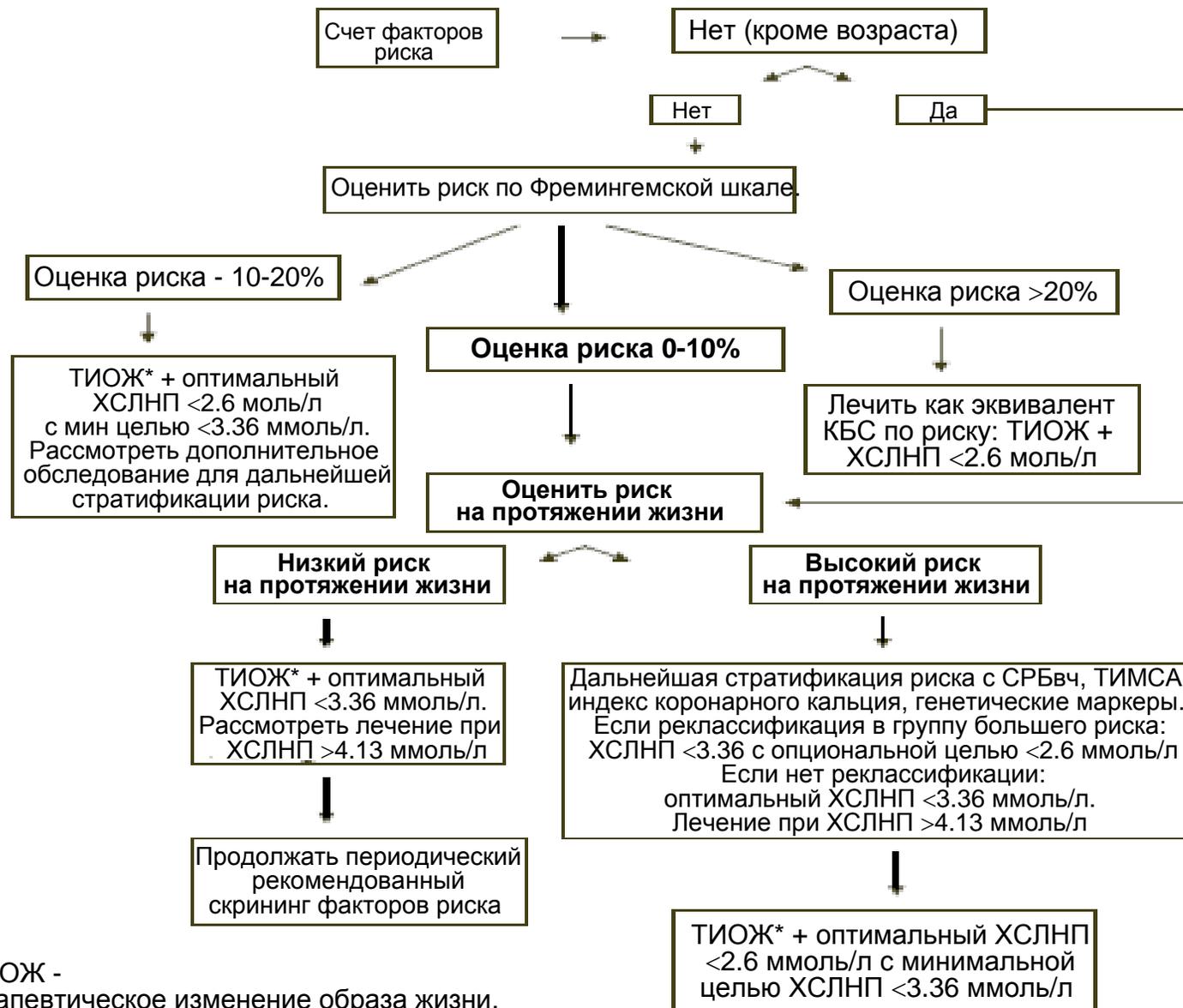
* p<0.001, † p<0.01

Прогрессирование кальцификации коронарных артерий молодых людей с разным длительным риском

	Мужчины			Женщины		
	<i>Низкий</i> кратковременный/ <i>низкий</i> на оставшуюся жизнь	<i>Низкий</i> кратковременный/ <i>высокий</i> на оставшуюся жизнь	Высокий кратковременный	<i>Низкий</i> кратковременный/ <i>низкий</i> на оставшуюся жизнь	<i>Низкий</i> кратковременный/ <i>высокий</i> на оставшуюся жизнь	Высокий кратковременный
CARDIA						
Прогрессирование КК, %	15.4	22.3†	36.6*	5.3	8.7†	23.7*
MESA						
Прогрессирование КК, %	13.4	21.6‡	37.1*	6.9	10.1	22.6*

* p<0.001, † p<0.01, ‡ p<0.05

Оценка риска и выводы из нее (реакция на Berry и соавт.)



*ТИОЖ -
терапевтическое изменение образа жизни.
ТИМСА – толщина интимы-медии сонных артерий.

Доля населения с показаниями к применению статинов с учетом результатов Юпитер (JUPITER). Оценка по данным NHANES (Национальное исследование состояния здоровья и питания)



Рекомендация консультативного комитета FDA по эндокринологическим и метаболическим лекарствам

Обсуждалось предложение включить в число пациентов, у которых следует использовать розувастатин, людей без признаков заболевания сердца или сосудов с нормальным (не повышенным) холестерином ЛНП с низким или умеренным сердечно-сосудистым риском, но с повышенным С-реактивным белком (по данным метода высокой чувствительности – вч СРБ).

Сообщается, что комитет одобрил (12+, 4-, 1=) применение розувастина

у мужчин ≥ 50 лет, женщин ≥ 60 лет
с ХСЛНП < 3.36 ммоль/л (< 130 мг/дл), вч-СРБ ≥ 2.0 мг/дл,
без сердечнососудистого заболевания,
заболевания сосудов мозга
или эквивалентов КБС по риску сосудистых осложнений.

Заключение комиссии (рабочей группы) по деятельности в области предупреждения болезней США (USPSTF) об использовании нетрадиционных факторов риска в оценке вероятности возникновения коронарной болезни сердца

Рассмотрены данные о 9 предложенных нетрадиционных маркерах риска КБС: **С-реактивном белке высокой чувствительности**, индексе лодыжка-плечо, количестве лейкоцитов, глюкозе крови натощак, заболеваниях периодонта, толщине интимы-медии сонных артерий, индексу кальцификации коронарных артерий по электронно-лучевой компьютерной томографии, гомоцистеину, липопротеину (а).

«USPSTF заключает, что имеющиеся в настоящее время данные не достаточны для того, чтобы оценить (установить) соотношение пользы и вреда от использования нетрадиционных факторов риска для скринирования мужчин и женщин, не имеющих симптомов [не предъявляющих жалоб] и каких-либо других указаний на наличие КБС, с целью предупреждения обусловленных этим заболеванием **нежелательных событий**».

U.S. Preventive Services Task Force. Using Nontraditional Risk Factors in Coronary Heart Disease Risk Assessment: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med 2009; 151: 474-482.

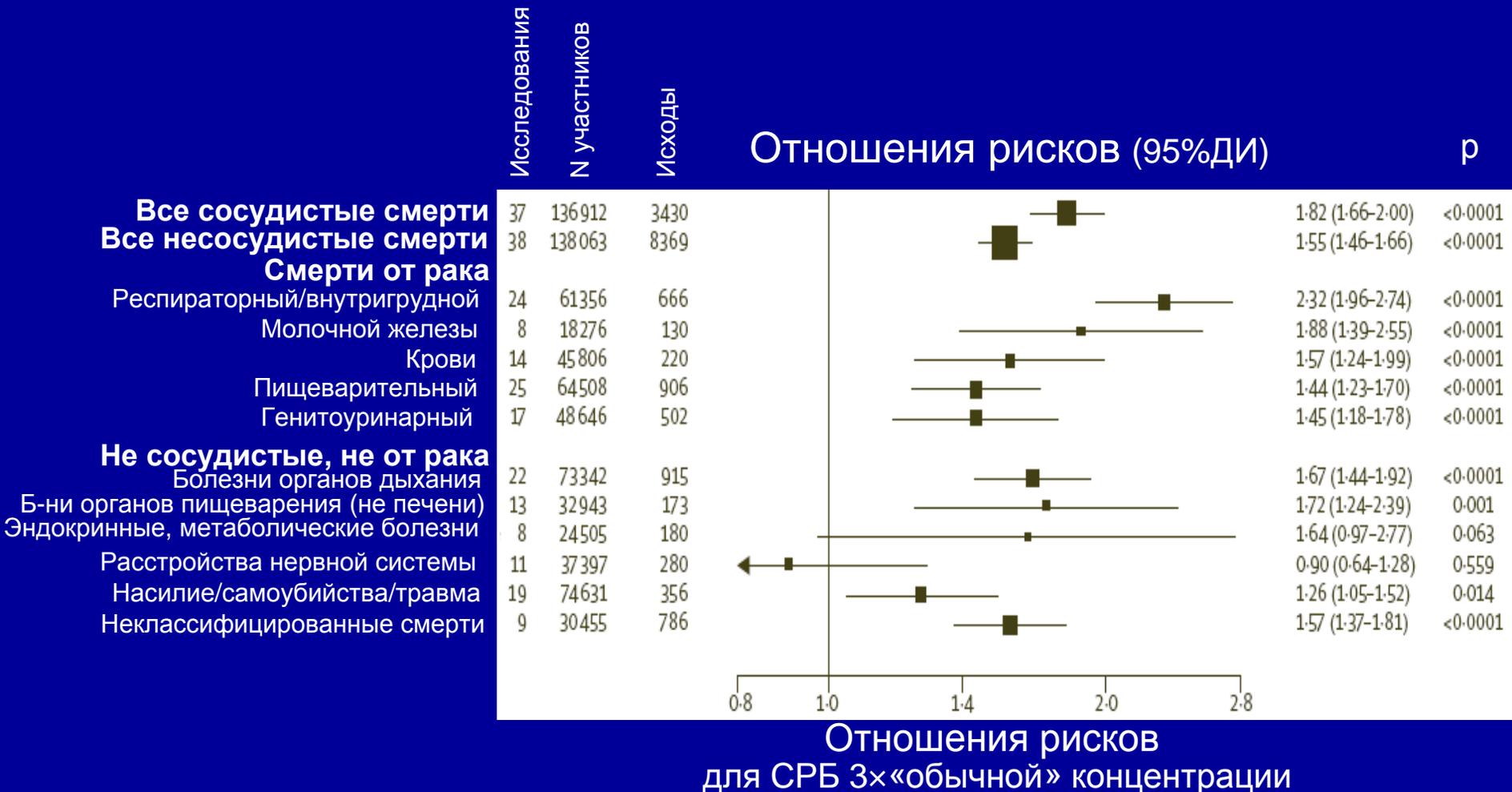
Концентрация С-реактивного белка и риск КБС, инсульта, и смертности: мета-анализ данных от индивидуальных участников

Ассоциация концентрации С-реактивного белка (СРБ) с риском основных заболеваний может быть оценена при длительном проспективном наблюдении большого числа людей.

Выполнен мета-анализ индивидуальных данных от **160309** человек без сосудистого заболевания в прошлом (1.3 миллиона человеко-лет подверженности риску, 27769 фатальных и нефатальных исходов заболеваний) из 54 длительных проспективных исследований.

*The Emerging Risk Factors Collaboration.
C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease,
stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis.
Lancet. Published online Dec 22, 2009. www.thelancet.com*

Отношения рисков смерти при увеличении концентрации СРБ в 3 раза



Концентрация С-реактивного белка и риск КБС, инсульта, и смертности: мета-анализ данных от индивидуальных участников

Отношение СРБ
к такому широкому диапазону расстройств
не ясно.

Ассоциация с ишемическими сосудистыми заболеваниями
существенно зависела от обычных факторов риска
и других маркеров воспаления.

The relevance of CRP to such a range of disorders is unclear. Associations with ischaemic vascular disease depend considerably on conventional risk factors and other markers of inflammation.

*Emerging Risk Factors Collaboration. Lancet. Published online December 22, 2009.
www.thelancet.com*

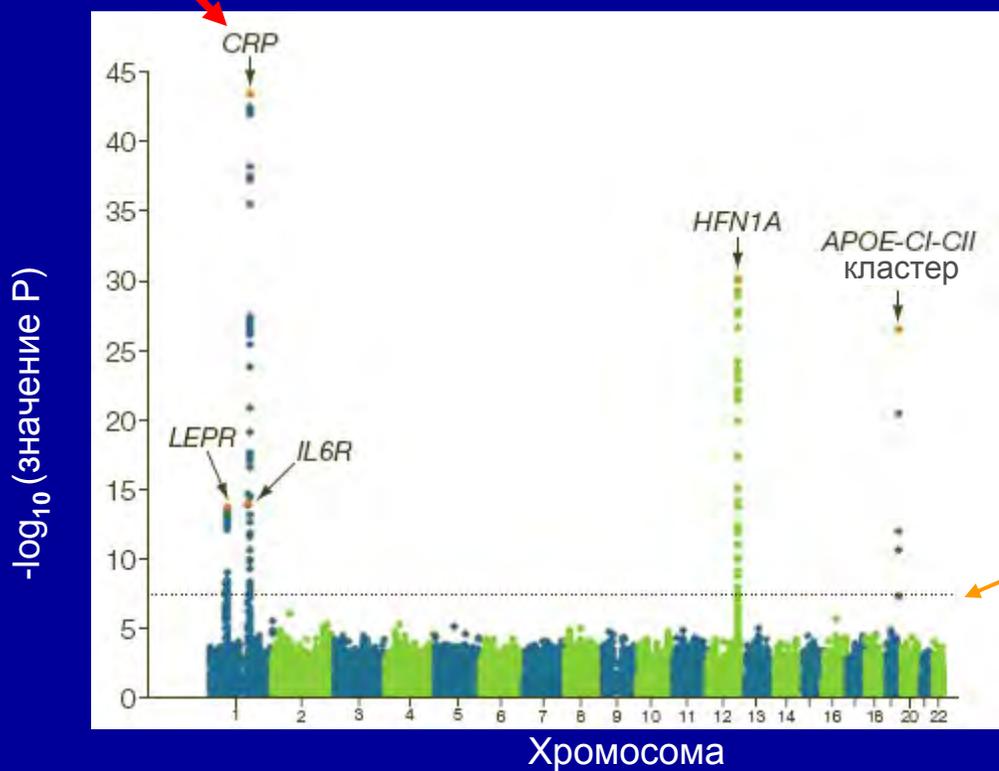
Генетические локусы, ассоциированные с уровнем С-реактивного белка и риск КБС

Уровни СРБ в плазме независимо связаны с риском КБС, но является ли эта ассоциация причинной, или СРБ – только маркер атеросклероза – не ясно.

Цель - оценить ассоциации генетических локусов с уровнем СРБ и риском КБС

Выполнены общегеномное исследование ассоциаций (n=17 967) и исследование по воспроизведению (n=13 615), чтобы идентифицировать генетические локусы, связанные с уровнем СРБ в плазме. Данные - 1989-2008, генотипирование 2003 -2008.

Результаты общегеномного поиска связи с уровнем СРБ



Порог значимости при общегеномном анализе 5×10^{-8}

Однонуклеотидный полиморфизм (SNP)	rs6700896	rs4537545	rs7553007	rs1183910	rs4420638
Хромосома	1	1	1	12	19
Локус	LEPR	IL6R	CRP	HNF1A	Кластер APOE-C1-C2
Общегеномная ассоциация, p	3.1×10^{-14}	1.8×10^{-14}	7.6×10^{-44}	1.2×10^{-30}	4.5×10^{-27}

Варианты локуса *CRP* и коронарная болезнь сердца

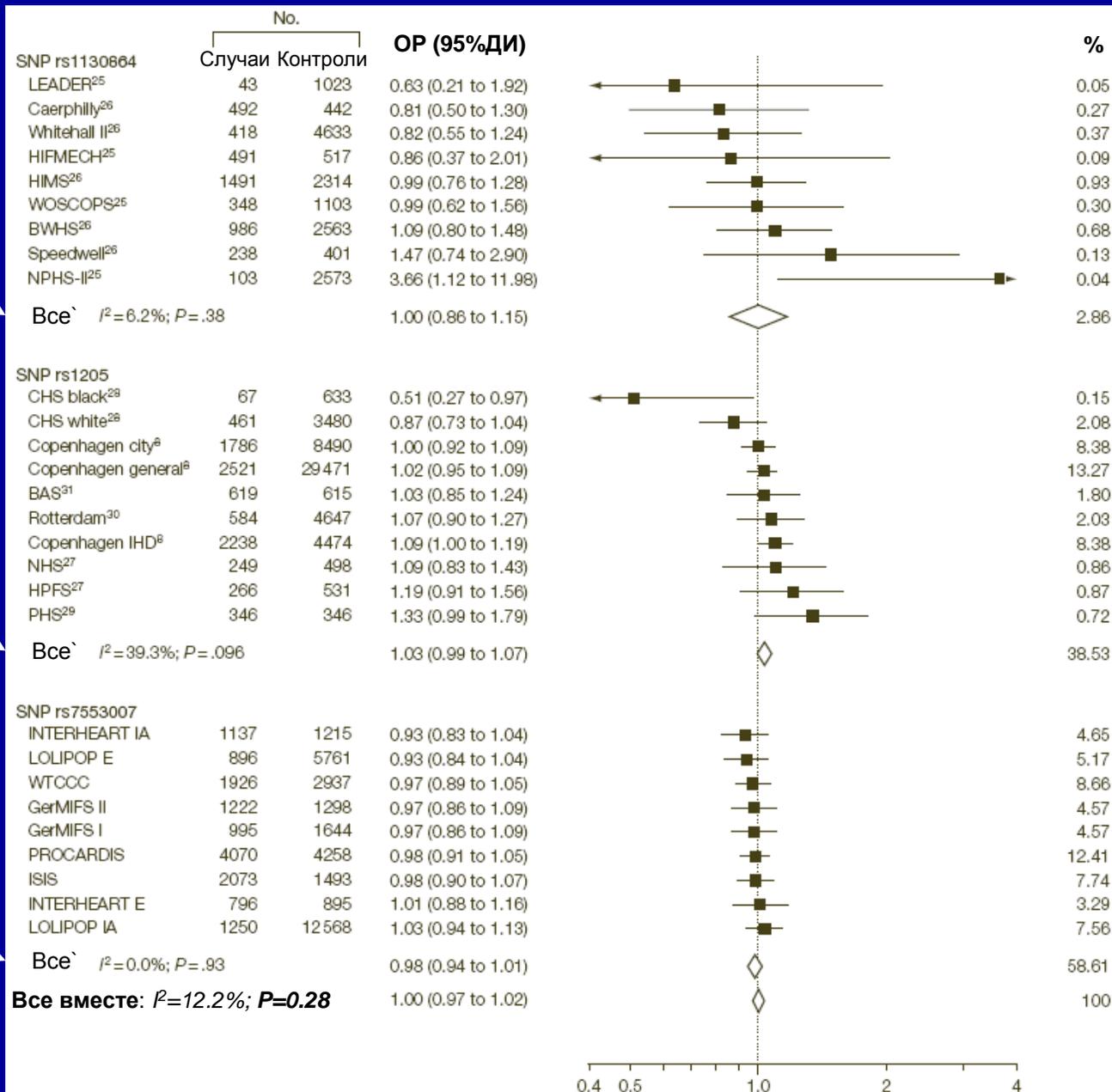
Fig 2

Связь с СРБ известна
из других исследований

ОНП (SNP)
rs1130664

ОНП (SNP)
rs1205

ОНП (SNP)
rs7553007



Elliott P.,
et al.
JAMA
2009;
302: 37

Генетические локусы, ассоциированные с уровнем С-реактивного белка и риск КБС

Наше исследование, включившее более 28000 случаев и 100000 контролей не обнаружило ассоциации вариантов в локусе *CRP* и коронарной болезнью сердца.

Это противоречит причинной роли СРБ в атеросклерозе.

Более того, исследование дает основание предполагать, что развитие терапевтических стратегий с целью специфического снижения СРБ, не окажется плодотворным.

In summary, our ... study of more than 28 000 cases and 100 000 controls found no association of variants in the *CRP* locus and CHD, arguing against a causal role for CRP in atherosclerosis. Moreover, this study suggests that development of therapeutic strategies eargeting specific reductions in plasma levels of CRP are unlikely to be fruitful.

Elliott P., et al. Genetic Loci Associated With C-Reactive Protein Levels and Risk of CHD. JAMA 2009; 302: 37

**Причинная роль липопротеина (а)
в происхождении
атеросклеротических заболеваний**

Генетические варианты, сопряженные с уровнем ЛП(а) и коронарной болезнью сердца

Повышенный уровень липопротеина [Lp(a)] рассматривается как фактор риска КБС с высокой степенью наследования.

Но генетические определяющие уровня Лп(а)
и их отношение к риску КБС
поняты недостаточно.

Использован новый генный чип, содержащий
48742 однонуклетидных полиморфизмов (ОНП - SNIPs)
в 2100 генах-кандидатах.

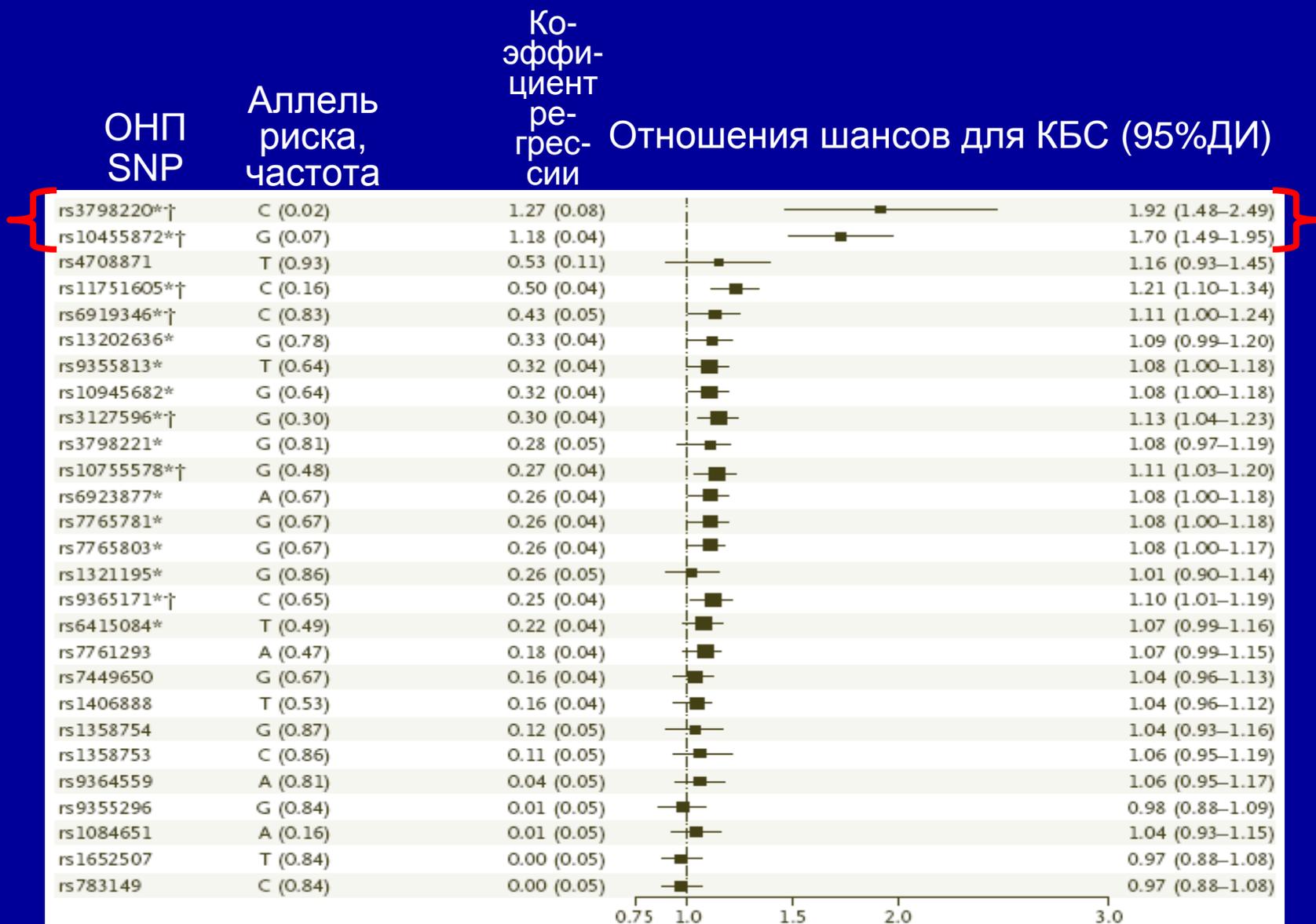
3145 «случаев» - людей с КБС и 3352 контролей – людей без КБС.

Воспроизводимость проверена на 3-х независимых выборках,
включавших 4846 пациентов с КБС и 4594 «контролей» без КБС.

Clarke R. et al for the PROCARDIS Consortium. NEJM 2009; 361:2518

PROCARDIS. Ассоциации ОНП (SNIPs) в гене *LPA* с уровнем Лп(а) и риском КБС

Fig 1



Воспроизведение ассоциаций ОНП в LRA с уровнями Лп(а) и риском КБС

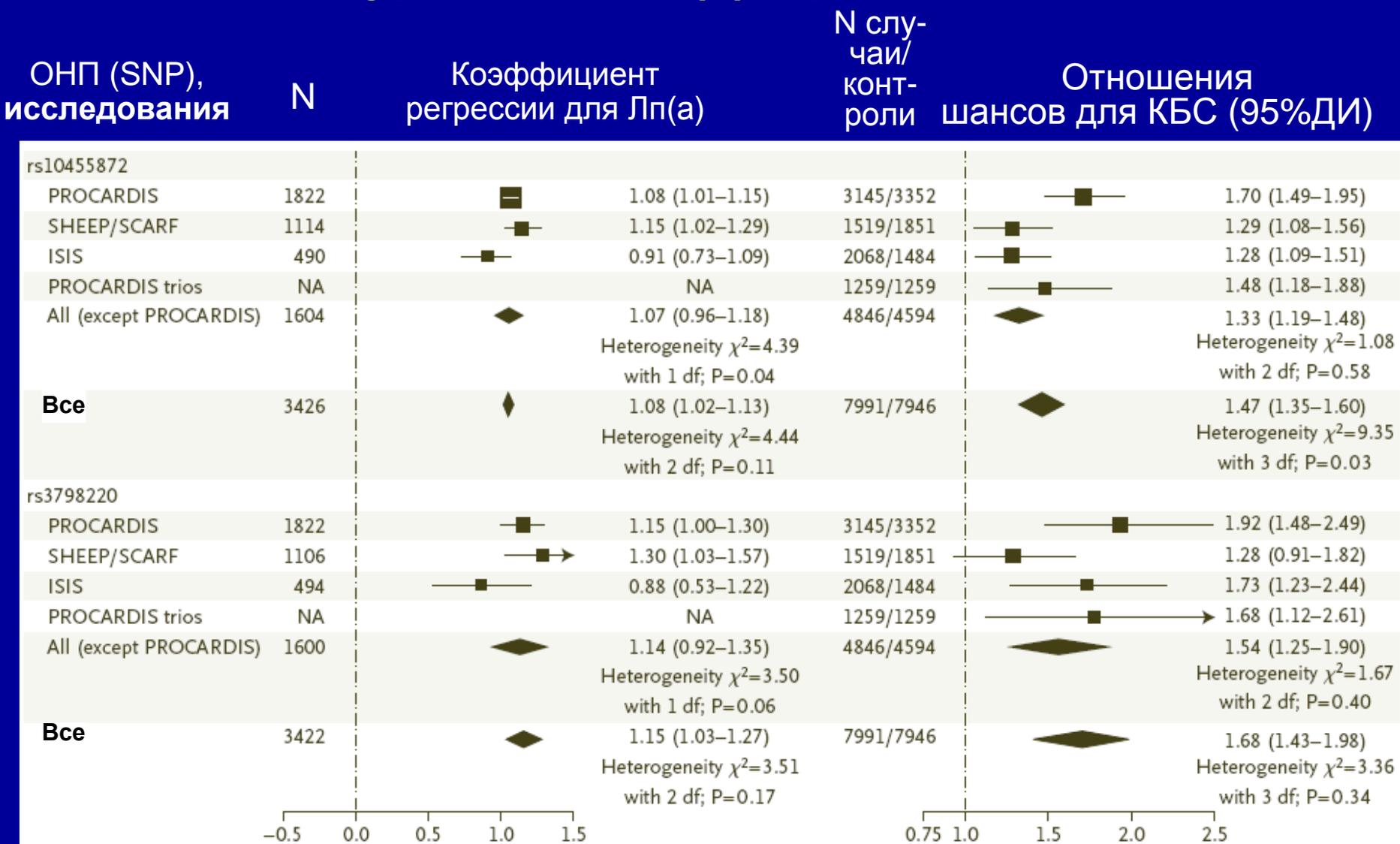
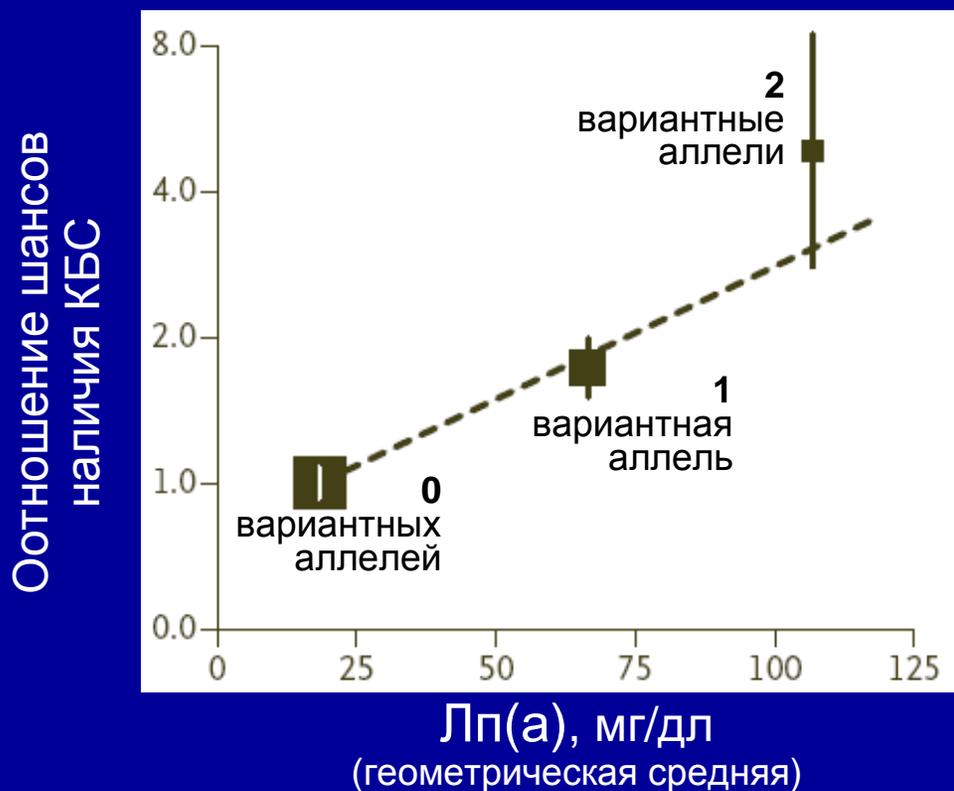


Fig 2

Ассоциация числа баллов по шкале генотипа (genotype score) и риском КБС в PROCARDIS

Fig 3



Комментарий к исследованию Clarke R. и соавт.

«Чтобы завершить петлю для липопротеина (а) плазмы от любопытного явления до причинного фактора, необходимо протестировать в рандомизированном клиническом испытании терапевтическое вмешательство, селективно снижающее уровень Лп (а) в плазме.

Исследование Clarke и соавт. является доводом, чтобы вновь направить внимание на Лп (а) плазмы как на потенциальную цель терапии».

«To close the loop for plasma Lp(a) lipoprotein from a curiosity to a causal risk factor, a therapeutic intervention that selectively lowers the plasma Lp(a) lipoprotein level will need to be tested in a randomized clinical trial. The study by Clarke et al. Argues for a refocus on the plasma Lp(a) lipoprotein level as a potential therapeutic target».

S.Kathiresan.

*Lp(a) Lipoprotein Redux — From Curious Molecule to Causal Risk Factor.
NEJM 2009; 361: 26.*

Генетически повышенный липопротеин (а) и риск инфаркта миокарда

Высокие уровни липопротеинов (а) ассоциируются с повышенным риском инфаркта миокарда. Соответствуют ли генетические данные причинному характеру этой ассоциации?

Три исследования белых людей из Копенгагена (Дания)

Copenhagen City Heart Study (CCHS), проспективное наблюдение выборки общего населения - 16 лет (1991-2007, n=8637, 599 ИМ);

Copenhagen General Population Study (CGPS), одномоментное исследование общего населения (2003-2006, n=29 388, 994 ИМ);

Copenhagen Ischemic Heart Disease Study (CIHDS), исследование случай-контроль - (1991-2004, n=2461, 1231 ИМ).

Основные учитываемые исходы (показатели):

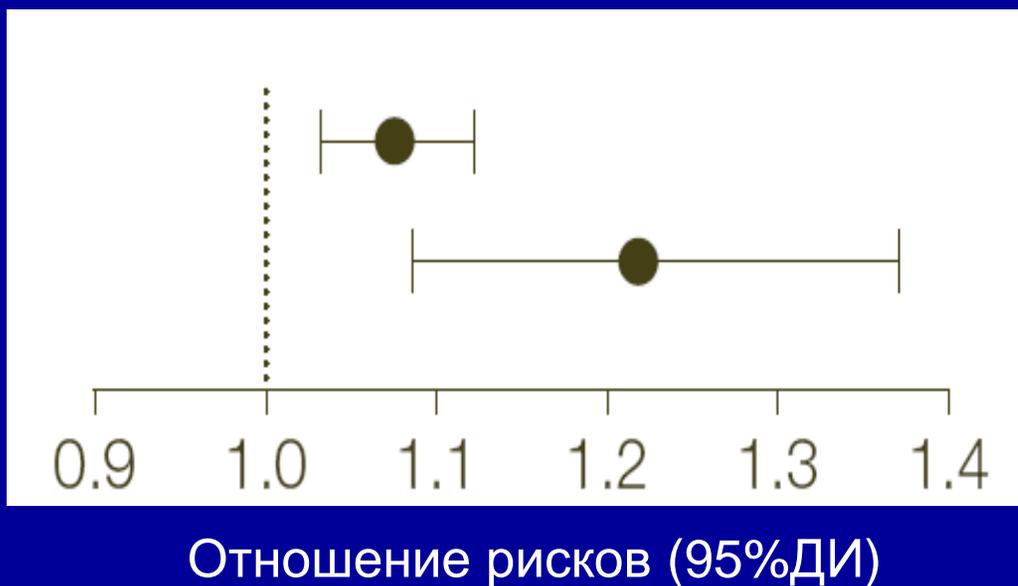
уровни Лп (а) в плазме,

генотип с кринглом IV типа 2 (KIV-2) липопротеина (а),
инфаркты миокарда с 1976 по 2007 год.

Генетически повышенный липопротеин (a) и риск ИМ

Риск инфаркта миокарда при удвоении уровней липопротеина (a) в CCHS

Липопротеин (a) плазмы
Генетически повышенный
липопротеин (a)



Генетически повышенный липопротеин (a) и риск инфаркта миокарда

Эти данные соответствуют причинной связи (ассоциации) между повышенными уровнями липопротеина (a) и увеличенным риском инфаркта миокарда.

Conclusion These data are consistent with a causal association between elevated lipoprotein(a) levels and increased risk of MI. *JAMA. 2009;301(22):2331-2339*

Некоторые другие события 2009 (1)

Первое исследование полипилл

The Indian Polycap Study (TIPS) Lancet 2009; 373: 1341*

Подсчет потерянных лет жизни после 50 лет при наличии факторов риска (от 10 до 15) на основании 38 лет наблюдения за 19000 мужчин в Whitehall study. *Clarke R et al. BMJ 2009; 339: b3513*

Сердечнососудистые эффекты запретов на курение в общественных местах. Систематический обзор и метаанализ в JACC. *Meyers DG, Neuberger JS, He J. JACC 2009; 54: 1249*

Метаанализ результатов применения статинов

у людей без СС заболевания, но с факторами риска.

Brugts JJ et al. BMJ 2009; 338: b2376

Некоторые другие события 2009 (2)

Согласие о метаболическом синдроме.

Совместное промежуточное заявление рабочей группы Международной федерации диабета по эпидемиологии и профилактике; Национального института сердца, легких и крови США; Американской Ассоциации Сердца; Всемирной федерации сердца; Международного общества по атеросклерозу; и Международной ассоциации для изучения ожирения.

Harmonizing the Metabolic Syndrome. A Joint Interim Statement of the IDF Task Force on Epidemiology/Prevention; NHLBI; AHA; WHF; IAS; and IASO.

Alberti K.G.M.M. et al. Circulation 2009; 120: 1640.

Общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой плотности и риск рака.

Ahn J., et al. Total and High-Density Lipoprotein Cholesterol and Risk of Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18: 2814.