



LIFE Project Number
LIFE 17 ENV/SK/000036
Akronym: LIFE – WATER and HEALTH

STRUČNÁ SPRÁVA

Metodika a výsledky merania arteriálnej tuhosti

(Aktivita B.4: Biomonitoring)

31. 01. 2020

Stanislav Rapant, Veronika Cvečková

ÚVOD

Strata pružnosti ciev (tzv. arteriálna tuhosť) je významným faktorom rizika vzniku kardiovaskulárnych ochorení (KVO). Tuhosť ciev (strata pružnosti, priechodnosti) odráža stupeň ich poškodenia. Vyskytuje sa často už v mladom veku ako následok bezpríznakového zápalu v tepnách. Odhaľuje riziko novej cievnnej príhody, ktorá často nesúvisí s krvným tlakom, hladinou cholesterolu, cukru či tuku v krvi, ale s arteriálnym vekom človeka a v tretine prípadov končí úmrtím. Stav tepien odzrkadľuje psychické a fyzické zdravie a je možné ich stav optimalizovať a vyhnúť sa tak úzkosti, depresii a náhlej cievnnej príhode, len je potrebné poznať ich stav a dozvedieť sa čo robiť, aby odpor artérií a arteriálny vek nebol vyšší, ako je normálne pre zdravého jedinca.

Meranie pružnosti ciev ako neinvazívna metóda sa v posledných rokoch stáva dôležitou súčasťou prediktívneho určovania kardiovaskulárnych rizík v rámci tzv. predklinickej medicíny/diagnostiky (DeLoach a Townsend, 2008; Farský, 2008). Ako hlavné rizikové faktory KVO sa vo všeobecnosti uvádzajú najmä stres, genetická predispozícia, obezita, fajčenie, nezdravé stravovacie návyky, nadmerná konzumácia alkoholu, no taktiež aj environmentálne faktory (najmä kvalita pitnej vody, ovzdušia, WHO 2011). Spomedzi environmentálnych faktorov veľmi dôležitú úlohu zohráva chemické zloženie pitnej vody, a to nielen z pohľadu zvýšeného obsahu zdraviu škodlivých potenciálne toxických prvkov, napr. As, Cd, Pb, Sb, Ba (Schroeder a Kraemer 1974; Bhatnagar 2006; Mitchell et al. 2011; Sturchio et al. 2013) ale aj z hľadiska dostatočného obsahu prvkov, potrebných pre ľudské zdravie, najmä Ca a Mg. Uvedené dva makroprvky sú esenciálne kationy podieľajúce sa v ľudskom organizme na mnohých biologických procesoch (metabolických, enzymatických). Okrem iného sú dôležité (napr. krvotvorba, správna funkcia srdca atď.) aj pre správny vývin cievnneho systému (Bencko et al., 2011).



Zlepšenie zdravotného stavu obyvateľov Slovenskej republiky prostredníctvom rekarbonizácie pitných vôd

História výskumu vplyvu obsahu makroprvkov v podzemnej/pitnej vode na zdravotný stav ľudí sa vo vzťahu ku KVO datuje na začiatok 50. rokov 20. storočia. Jedným z prvých, ktorý sa zaoberal vzťahom medzi mäkkou pitnou vodou (deficitný obsah Ca a Mg) a výskytom KVO bol Schroeder (1960 in NRC 1979). Poukázal na potrebu dostatočného obsahu Ca a Mg v pitnej vode pre správny vývin cievneho systému a výsledky svojho výskumu sformuloval do známeho výroku „MÄKKÁ VODA“ – „TVRDÉ CIEVY“. V súčasnosti existuje najmä v geochemickej literatúre nespočetne veľa prác, ktoré dokumentujú príčinnú súvislosť medzi zvýšenou incidenciou/úmrtnosťou na KVO a nízkym (deficitným) obsahom Ca a Mg v pitnej vode (napr. Dawson et al., 1978; Shaper et al., 1980; Rylander et al., 1991; Kožíšek, 2003, 2004; Rapant et al., 2015). Vo všeobecnosti je známe, že ideálny je látkový pomer Ca : Mg v pitnej vode v rozsahu 2 – 3 : 1. Väčšina autorov uvádza žiaduci obsah priaznivý pre ľudské zdravie (zahŕňajúc cievny systém) v rozsahu Ca 20 – 80 mg . l⁻¹, Mg 10 – 50 mg . l⁻¹ (Rosborg, ed. 2015). Napriek doterajším poznatkom nie je vo svete zavedený limitný obsah uvedených prvkov, definujúci ich optimálny koncentračný rozsah v pitnej vode na legislatívnej úrovni (minimálne potrebný, maximálne prípustný obsah). Na Slovensku sú v zmysle Vyhláška MZ SR č. 247/2017 Z. z. stanovené tzv. odporúčané hodnoty na úrovni Ca > 30 mg . l⁻¹, Mg > 10 mg . l⁻¹ a Ca + Mg (tvrdosť vody) 1,1 – 5,0 mmol . l⁻¹.

Prvým príkladom sledovania pružnosti ciev v závislosti od obsahu Ca a Mg, resp. tvrdosti pitnej vody bola práca realizovaná v rámci projektu LIFE FOR KRUPINA (Rapant et al., 2019). Na vzorke 144 náhodne vybraných respondentov vo viacerých obciach okresu Krupina bola sledovaná pružnosť ciev prostredníctvom rýchlosti pulzovej vlny na aorte (PWVao) a následného určenia arteriálneho veku. Respondenti boli rozdelení do dvoch skupín podľa toho akú vodu pijú. Prvá skupina bola zásobovaná mäkkou pitnou vodou s obsahom Ca približne 20 – 25 mg . l⁻¹, Mg približne 5 – 10 mg . l⁻¹ a tvrdosťou vody približne 0,6 – 1,0 mmol . l⁻¹. Druhá skupina respondentov bola zásobovaná výrazne tvrdšou vodou s obsahom Ca približne 60 – 90 mg . l⁻¹, Mg približne 25 – 30 mg . l⁻¹ a tvrdosťou vody približne 3,0 – 3,5 mmol . l⁻¹. Merania boli realizované v dvoch fázach. Na 44 respondentoch v máji 2014 a na 100 respondentoch v apríli 2015. Respondenti, ktorí pili mäkkú vodu sú označení ako skupina KRUPINA a respondenti, ktorí pili tvrdú vodu sú označení ako skupina DUDINCE. V tabuľke 1 sú zhrnuté výsledky meraní v jednotlivých fázach a spoločne.

Tab. 1
Štatistické zhrnutie merania pružnosti ciev zásobovaných pitnou vodou rôznej tvrdosti.

Štatistický parameter	DUDINCE – tvrdá pitná voda				KRUPINA – mäkká pitná voda			
	Aktuálny vek [roky]	Arteriálny vek [roky]	Rozdiel ¹	PWVao ² [m . s ⁻¹]	Aktuálny vek [roky]	Arteriálny vek [roky]	Rozdiel ¹	PWVao ² [m . s ⁻¹]
I. Fáza (n = 44)³								
Rozsah	32 – 35	13 – 71	-31 až +30	5,41 – 11,1	35 – 59	13 – 75	-25 až +36	5,63 – 12,5
Priemer	44,6	41,0	-3,55	7,97	45,4	48,3	+1,91	8,70
Medián	44,0	43,5	-4,00	7,79	45,0	46,5	0,00	8,29
SD ⁴	8,03	18,3	16,5	1,45	8,53	19,4	14,2	2,02
PWVao ⁵ > 10 m . s ⁻¹				2				
p-hodnota ⁶	0,482	0,211	0,246	0,186				
II. Fáza (n = 100)								
Rozsah	35 – 59	13 – 75	-32 až +33	5,56 – 12,1	36 – 60	11 – 75	-47 až +30	5,38 – 14,0
Priemer	45,6	42,3	-3,36	8,14	47,8	48,8	+0,96	8,95
Medián	44,0	39,5	-5,00	7,67	48,0	47,0	+7,00	8,35
SD ⁴	7,44	19,4	16,5	1,74	7,28	22,0	19,5	2,33
PWVao ⁵ > 10 m . s ⁻¹				9				16
p-hodnota ⁶	0,173	0,119	0,293	0,050				
Všetky merania (n = 144)								
Rozsah	32 – 59	13 – 75	-32 až +33	5,41 – 12,1	35 – 60	11 – 75	-47 až +36	5,38 – 14,0
Priemer	45,3	41,9	-3,42	8,09	47,4	48,6	+1,25	8,87
Medián	44,0	41,0	-5,00	7,69	48,0	47,0	+4,00	8,35
SD ⁴	7,58	18,9	16,4	1,65	7,65	21,1	18,00	2,23
PWVao ⁵ > 10 m . s ⁻¹				11				21
p-hodnota ⁶	0,105	0,045	0,106	0,018				

Pozn.: ¹ je rozdiel vypočítaný ako arteriálny vek – skutočný vek; kladné hodnoty znamenajú, že arteriálny vek je vyšší ako skutočný vek (t. j. horší stav tepien) a naopak; ² rýchlosť aortálnej pulzovej vlny; ³ počet respondentov; ⁴ smerodajná odchýlka; ⁵ počet respondentov s patologickým výsledkom; ⁶ na základe t testu.

Dosiahnuté výsledky jednoznačne preukázali horší stav arteriálnej pružnosti ciev obyvateľov zásobovaných pitnou vodou s nízkou tvrdosťou vody a s nízkym obsahom Ca a Mg v porovnaní so zvýšenou tvrdosťou vody a so zvýšeným obsahom Ca a Mg. Rozdiely sa prejavujú v rozdieloch arteriálneho veku, ktorý je v neprospech mäkkej vody v priemere o 4,6 roka nižší. Pri porovnaní mediánových hodnôt je tento rozdiel až 9 rokov. V prípade rýchlosti pulzovej vlny je rozdiel medzi



respondentami zásobovanými pitnou vodou rôznej tvrdosti v priemere o 0,76 vyšší, teda v neprospech obyvateľov zásobovaných mäkkou pitnou vodou.

VÝBER RESPONDENTOV

Na meranie pružnosti ciev obyvateľov v závislosti od rôznej tvrdosti vody je základnou podmienkou, aby obyvatelia mali trvalý pobyt v obci a teda pili rovnakú vodu aspoň päť rokov. Vekové obmedzenie nie je. Budeme však preferovať respondentov medzi 15 – 60 rokov. Ďalšou podmienkou je, že respondenti nie sú liečení na KVO. Respondenti nesmú pred meraním pružnosti ciev aspoň 10 hodín konzumovať alkoholické nápoje. Nesmú mať v krvi ani zvyškový alkohol. Nesmú piť jednu hodinu pred meraním kávu a ani iné stresujúce nápoje. Pred meraním pružnosti ciev respondenti vyplnia krátky dotazník, v ktorom uvedú údaje o: veku, pohlaví, výšku, váhu (BMI), či konzumujú alkohol a ako často, či sú fajčiari.

METODIKA MERANIA PRUŽNOSTI CIEV

Vyšetrovanie arteriálnej tuhosti je jednoduchá metóda známa približne 100 rokov, pričom v posledných 20 – 25 rokoch je využívaná ako užitočné neinvazívne vyšetrenie v rámci prevencie zdravia (DeLoach a Townsend, 2008). Markery arteriálnej stiffness: zvýšená rýchlosť pulzovej vlny aorty a zvýšený centrálny tlak aorty sú nezávislými prediktormi kardiovaskulárneho rizika (Illyes, 2005). Sú to tzv. tkanivové biomarkery artérií. Tieto markery sa ukázali prognosticky lepšie, než je tradičné meranie tlaku krvi, aj ako biomarkery v krvnom obeh. Okrem toho ich výrazná prediktívna hodnota upresňuje hodnotenie rizika stanovovaného na základe tzv. tradičných rizikových faktorov. Umožňujú nám pohľad do skutočných patologických procesov prostredníctvom hodnotenia straty pružnosti aorty. Zvýšená pulzová reflexia, zvýšený centrálny tlak aorty a zvýšená rýchlosť pulzovej vlny aorty nám pomáhajú stanoviť charakter a mieru poškodenia tepien. Postupom veku progreduje poškodenie endotelu a následne narušenie pomeru vazokonstriktčných a vazodilatačných mediátorov, to má za následok poškodenie arteriálnej elastickej, čo vedie k strate pružnosti cievnej steny. V určitej časti prípadov dochádza k predčasnému rozvoju týchto zmien, čo vedie k progresii aterosklerózy. U náchylných pacientov dochádza k predčasnému vaskulárnemu starnutiu (tzv. „vascular aging“), čo vedie k predčasnému rozvoju kardiovaskulárnych komplikácií (ischemickej chorobe srdca a rozvoju ochorení periférnych tepien). Vaskulárne starnutie môžeme zistiť aj priamo neinvazívnou metódou prostredníctvom merania arteriálnej tuhosti, centrálného tlaku a vlnovej reflexie odrážajúcej funkciu endotelu. Meranie budeme realizovať tzv. arteriografom, prístrojom vyvinutým v Maďarsku a patentovaným vo vyše 30 krajinách. Arteriograf dokáže jednoducho a bez zdravotného rizika merať také fyziologické parametre charakterizujúce stav tepien, ktoré sú nezávislé od ostatných známych rizikových faktorov (vek, pohlavie, hodnota tlaku krvi, hladina cholesterolu, fajčenie) a ktoré dokážu spoľahlivo zhodnotiť stav srdcovocievneho systému a predpovedať riziko komplikácií u asymptomatických, na prvý pohľad „zdravých“ pacientov. Tieto parametre sú potvrdené aj medzinárodnými smernicami pri diagnostike poškodenia cieľových orgánov (Anon 2008).

Meranie prebieha u pacienta v polohe v ľahu a podobá sa jednoduchému meraniu krvného tlaku s dodržiavaním štandardných pravidiel (Bortel et al., 2002; Laurent, 2007). Originálna a patentovaná oscilometrická metóda, ktorá bola validovaná aj invazívnymi metodikami získava informácie z pulzových kriviek registrovaných na ramene pacienta. Špeciálna tzv. „stop-flow“ metóda uplatňujúca úplnú oklúziu brachiálnej artérie zabraňuje deformácii tlakových kriviek, ktoré sa takto dajú dobre analyzovať. Oklúzia ramena trvá iba niekoľko sekúnd (Illyes, 2005). Meranie však dokáže stanoviť viac, než len samotný systolický a diastolický tlak krvi. Manžeta priložená na rameno vie detekovať celé pulzové krivky, ktoré prakticky zodpovedajú zmenám krvného tlaku. Tieto krivky dokáže prístroj pretransformovať na elektronický signál, následne ich počítačový program analyzuje. Získaná informácia charakterizuje funkciu malých tepien, tlakové pomery v hlavnej tepne (aorte) v tesnej blízkosti srdca (stanovenie bezprostrednej záťaže srdca), pružnosť hlavnej tepny zmeraním rýchlosti pulzovej vlny na aorte (PWVao).

Na základe hodnôt PWVao je možné následne odvodiť tzv. arteriálny vek jedinca. Vyhodnotením viac než 10 000 meraní bol odvodený tzv. stredo európsky priemerný arteriálny vek, ktorý predstavuje štandard voči ktorému porovnávame namerané výsledky. Hodnoty arteriálneho veku a korešpondujúce hodnoty PWVao pre stredo európsku populáciu sú uvedené v tab. 2. So zvyšujúcim sa vekom sa vplyvom prirodzeného starnutia zvyšujú aj hodnoty PWVao. Výpočet arteriálneho veku je integrovaným softvérovým výstupom arteriografu.



Tab. 2

Priemerné hodnoty PWVao v závislosti od veku stredo európskej populácie.

Arteriálny vek	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
PWVao [m . s ⁻¹]	5,35	6	6,6	6,8	7	7,3	7,7	8,3	8,6	8,8	9

V rámci tejto etapy výskumu budeme stanovovať pružnosť hlavnej tepny zmeraním rýchlosti pulzovej vlny na aorte a následne tzv. arteriálny vek respondentov. Namerané výsledky porovnáme s priemernými hodnotami stanovenými pre stredo európsku populáciu. Rýchlosť pulzovej vlny od 6 m/s do 10 m/s sa považuje za hodnoty v norme (Illyes, 2005; Laurent, 2007). V ideálnom prípade takto stanovený priemerný vek tepien predstavuje skutočný vek meranej osoby. Touto metódou sa dajú získať dôležité informácie o funkcii buniek v cievnej stene a o pružnosti hlavnej tepny (aorty). Čím pružnejšia je stena tejto tepny – nižšia rýchlosť pulzovej vlny, tým je aorta zdravšia a jej vek je nižší ako fyzický vek vyšetřovaného jedinca.

REALIZÁCIA MERANIA PRUŽNOSTI CIEV V RÁMCI PROJEKTU

V zmysle projektu zmeriame pružnosť ciev v dvoch skupinách obcí s rôznou tvrdosťou pitnej vody (aktivita B.4 – Biomonitoring). Takto získame predstavu o závislosti pružnosti ciev podľa konzumovanej pitnej vody. Skupina respondentov, ktorí pijú mäkkú vodu bude pozostávať z obyvateľov obce Devičie a z obce Kokava nad Rimavicou (približne 100 respondentov). V týchto dvoch obciach budeme rekarbonizovať pitnú vodu v rámci riešenia projektu (aktivita B.6 – Inštalácia dvoch prototypov do skúšobnej prevádzky a B.7 – Inštalácia dvoch prototypov do trvalej prevádzky). Druhá skupina respondentov (približne 100) bude pozostávať z obyvateľov vybraných obcí zásobovaných pitnou vodu so zvýšenou tvrdosťou.

V ďalšom budeme realizovať meranie pružnosti ciev v rámci aktivity C.2 – Monitorovanie vplyvu projektových aktivít na zdravie. Projekt zakladá 300 meraní. Dvesto meraní sa má v zmysle projektu realizovať na respondentoch v obci Devičie a v obci Kokava nad Rimavicou, a to 100 meraní po deviatich mesiacoch rekarbonizácie pitnej voda a 100 meraní po 18 mesiacoch rekarbonizácie pitnej vody. Približne 100 meraní bolo naplánovaných na meranie pružnosti ciev, opakovane u obyvateľov, ktorí pijú tvrdú vodu. Keďže toto meranie nám nedá prakticky žiadne výsledky potrebné k realizácii hlavného cieľa projektu (či dochádza k zlepšovaniu zdravotného stavu obyvateľov po konzumácii rekarbonizovanej pitnej vody) navrhujeme ho vypustiť. Miesto toho týchto 100 meraní navrhujeme realizovať na respondentoch, ktorí pijú rekarbonizovanú pitnú vodu v obci Devičie a v obci Kokava nad Rimavicou. Navrhujeme teda meranie pružnosti ciev v týchto obciach realizovať v polročných intervaloch, teda tri krát. Takto dosiahneme oveľa viac podkladov pre vyriešenie spomenutého hlavného cieľa projektu a budeme tak môcť objektívnejšie posúdiť, či dochádza k zlepšeniu zdravotného stavu po konzumácii pitnej vody so zvýšeným obsahom Ca a Mg.

Literatúra

- Anon (2008). Odporúčania pre manažment artériovej hypertenzie 2007. *Cardiol*, 17:2 – 48.
- Bencko, V., Novák, J., Suk, M. (2011). Health and natural conditions. (Medicine and geology). Praha. DOLIN, s. r. o. 389. (in Czech).
- Bhatnagar, A. (2006). Environmental Cardiology: Studying Mechanistic Links Between Pollution and Heart Disease. *Circulation research, Journal of the American Heart Association*, 99, 692 – 705, doi: 10.1161/01.RES.0000243586.99701.cf.
- Bortel, L. M. Van, Duprez, D., Starmans-Kool, M. et al. (2002). Clinical Applications of Arterial Stiffness, Task Force III: Recommendations for Ures Procedures. *Am J hypertens*, 15: 445 – 452.
- Dawson, E. B., Frey, M. J., Moore, T. D., McGanity, J. (1978). Relationship of metal metabolism to vascular disease mortality rates in Texas. *American Journal of Clinical Nutrition*, 31, 1 188 – 1 197.
- DeLoach, S. S. a Townsend, R.R. (2008). Vascular Stiffness: Its Measurements and Significance for Epidemiologic and Outcome Studies, *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 184 – 192.
- Farský, Š. (2008). Predklinická ateroskleróza: aké sú možnosti jej detekcie? *Interná medicína*, 8: 523 – 528.
- Illyes, M. (2005). New rapid screening method for non-invasive measurement of complex hemodynamic parameters and arterial stiffness by means of simple arm cough. *Am J Hypert*, 18: (5) 2nd part.



Zlepšenie zdravotného stavu obyvateľov Slovenskej republiky prostredníctvom rekarbonizácie pitných vôd

- Kožíšek, F. (2003). Health significance of drinking water calcium and magnesium, National Institute of Public Health, Prague, 29.
- Kožíšek, F. (2004). Health risks from drinking demineralised water. World Health Organization, Geneva, 148 – 163 In: WHO (2005) Nutrients in drinking water. Water, Sanitation and Health Protection and the Human Environment, World Health Organization, Geneva, 186.
- Laurent, S. (2007). Hypertension and macrovascular disease. Eur. Soc. Hypert. Scientific Newsletter, 31.
- Mitchell, E., Frisbie, S., Sarkar, B. (2011). Exposure to multiple metals from groundwater - a global crisis: Geology, climate change, health effects, testing, and mitigation. Metallomics. The Royal Society of geochemistry, DOI: 10.1039/c1mt00052g.
- NRC (1979). Geochemistry of water in relation to cardiovascular disease. National Research Council, National Academy of Sciences, Washington, D.C., 98.
- Rapant, S., Fajčíková, K., Cvečková, V., Ďurža, A., Stehlíková, B., Sedláková, D., Ženišová, Z. (2015). Chemical composition of groundwater and relative mortality for cardiovascular diseases in the Slovak Republic. Environ. Geochem. Health. 37, 745 – 756.
- Rosborg, I., ed. (2015). Drinking Water Minerals and Mineral Balance Importance, Health Significance, Safety Precautions. Springer International Publishing Switzerland, Springer Verlag, ISBN: 978-3-319-09592-9 (Print) 978-3-319-09593-6 (Online).
- Rylander, R., Bonevik, H., Rubenowitz, E. (1991). Magnesium and Calcium in Drinking Water and Cardiovascular Mortality. Scand. J. Work Environ. Health, 17, 91 – 94.
- Schroeder, H. A. a Kraemer L. A. (1974). Cardiovascular Mortality, Municipal Water, and Corrosion. Archives of Environmental Health: An International Journal, 28 (6), 303 – 311.
- Shaper, A. G., Packham, R. F., Pocock, S. J. (1980). The British regional Heart Study: Cardiovascular Mortality and Water Quality. J. Environ. Pathol. Toxicol. 3, 89 – 111.
- Sturchio, E., Zanellato, M., Minoia, C., Bemporad, E. (2013). Arsenic: Environmental contamination and exposure in Arsenic: Sources, Environmental Impact, Toxicity and Human Health – A Medical Geology Perspective. Nova Science Publishers, Inc. 3 – 38.
- Vyhláška MZ SR č. 247/2017 Z., ktorou sa ustanovujú podrobnosti o kvalite pitnej vody, kontrole kvality pitnej vody, programe monitorovania a manažmente rizík pri zásobovaní pitnou vodou. <http://www.zakonypreludi.sk/zz/2017-247>, (v znení č. 97/2018 Z. z.)
- WHO (2011). Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control. World Health Organization, Geneva, 155.