



e-journal CVM
електронско списание за
кардиоваскуларна медицина



15/25



Одговорен уредник

Проф. д-р Маријан Бошевски

Уреднички одбор

**Проф. д-р Елизабета Србиновска Костовска, Проф.д-р Љубица
Георгијевска Исмаил, Проф. д-р Сашко Кедев, Проф. д-р Силвана
Јованова, Проф. д-р Марија Вавлукис, Проф. д-р Анастасија Стојшиќ,
Проф. д-р Васил Трајков, Проф. д-р Драган Симиќ**

Издавачки одбор

Проф. д-р Јорго Костов, Виш Науч.Сор.д-р Ирена Митевска,

Технички уредник

Д-р Ристе Секулоски

**Издава Македонско здружение по кардиологија, Водњанска 17 Скопје
marijan.bosevski@yahoo.com, contact@mscardiology.org.mk**





Содржина

Воведно 3

Оригинален труд 4

Ревиијален труд 18

Приказ на случај 34

Art is medicine / Medicine is art 42



Воведно

Почитувани колеги,

Нека е честит Светскиот ден на срцето (29.9), кој оваа година се слави четврт век или 25 години од востанувањето од страна на Светската федерација за срце.

Овогодишната тема е: *Не го пропуштај движењето (Don't miss the beat) или остани во ритам* на она што е најважно во секојдневието, а тоа е твоето здравје. Повикот до сите луѓе е да не престанат да се движат, да се дружат и да бидат што повеќе време со семејството.

Проф. д-р Маријан Бошевски, FESC



Асоцираност на генски полиморфизми на МАТРИКС МЕТАЛОПРОТЕИНАЗА – 1, – 9 и на АЗОТЕН ОКСИД СИНТЕТАЗА – 3 со коронарна артериска болест кај помлада популација

Association of gene polymorphisms of Matrix Metalloproteinase-1, -9, and Nitric oxide synthetase -3 with coronary artery disease in a younger population

Марјан Бошев

ABSTRACT

Introduction. Coronary artery disease (CAD) is a complex disease due to the interaction of numerous traditional risk factors and comorbid conditions, environmental factors and genetic factors. The evidence for a genetic contribution to the development of CAD, especially in the last two decades is strong and consistent.

Aim. The main aim of the study was to determine the genetic association of the gene polymorphisms MMP-1 -1607 1G/2G (rs1799750), MMP-9 C-1562T (rs3918242) и eNOS T-786C (rs2070744) from one side with the occurrence of angiographically verified significant CAD in a younger Macedonian population from other side.

Materials and methods. In this prospective, observational, genetic-association, case-control study, the genetic data of a study group of 40 cases with angiographically verified significant CAD and a control group of 40 patients with normal angiographic results or angiographic results without significant coronary lesions, both groups up to 45 years of age. Genotypes of the three gene polymorphisms were determined and real-time PCR amplification (RT-PCR). To evaluate the genetic association, statistical analyzes and different genetic-association models were used.

Results. Regarding the rs1799750 polymorphism in the MMP-1 gene, the carriers of the homozygous genotype 2G/2G according to the genotypic model have 5,641 times higher probability (OR - odds ratio) of CAD than those with the reference genotype 1G/1G ($p=0,045$). Concerning rs3918242 polymorphism in the MMP-9 gene, results showed that the homozygous variant genotype TT was associated with a 6,316-fold higher probability of development of significant CAD than carriers of the non-variant genotype CC ($p=0,034$). The results of the analyzes of the rs2070744 polymorphism in the eNOS gene showed that the carriers of the homozygous variant genotype CC have 4,219 times higher odds of developing significant CAD than those with the TT genotype used as a reference ($p=0,042$).



Conclusion. The results of this study clearly indicate the existence of a genetic association of MMP-1 1G/2G (rs1799750), MMP-9 C>T (rs3918242) and eNOS T>C (rs2070744) polymorphisms with significant CAD in Macedonian population up to 45 years old. Further studies are needed involving a larger number of subjects to validate and evaluate the applicability of these potential genetic markers in a personalized approach to the clinical prediction of CAD risk in younger patients.

Key words: coronary artery disease, gene polymorphisms, MMP-1, MMP-9, eNOS, patients up to 45 years old.

ВОВЕД

Според најновите сознанија, КАБ претставува комплексно заболување кое се должи на меѓусебна интеракција на бројни, таканаречени традиционални ризик фактори и коморбидни состојби (како што се дислипидемијата, пушењето цигари, дебелината, дијабетесот, артериската хипертензија), факторите на средината и генетските фактори. Некои автори ја дефинираат КАБ како едно комплексно генетско заболување кое не ги следи принципите на Менделово наследување, туку наследувањето се должи на мултипли генски варијанти (полигенско заболување) кои делуваат синхронизирано со факторите на средината и животниот стил во промоција на ова заболување. Кога станува збор за КАБ и „млада“ или „помлада популација“ во литературата постојат одредени разијдувања, но повеќето автори сметаат дека со овие термини би требало да се опфати популација до 45-годишна возраст.

Досегашните студии сугерираат дека кај помлада популација како најчести ризик фактори коишто се среќаваат се пушењето цигари, дебелината, дислипидемијата и позитивната фамилијарна историја за КАБ, а поретка е инциденцата на артериска хипертензија и дијабетес. Во студијата CARDIA особено е потенциран проблемот на дебелината кај младите Американци, додека, пак, индексот на телесната маса (BMI) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ се смета за еден од најбитните ризик-фактори за КАБ во корелација со пушењето цигари и дислипидемијата. Машкиот пол е многу почесто застапен кај акутниот коронарен синдром (АКС) и тоа односот машки : женски пол се движи во рангот од 5:2 до 9:1.

Основниот патогенетски механизам на настанување на КАБ се должи на атеросклерозата и таа претставува основа за манифестација на стабилна ангина пекторис (АПС) - форма на хроничен коронарен синдром (ХКС) која почесто се гледа кај повозрасната популација.



Спротивно, помладата популација многу почесто како прва манифестација на КАБ ја има најтешката форма на КАБ, односно АКС чија преваленца изнесува над 70%. Во основата на АКС кај помлада популација можат да се наоѓаат атеросклеротични и неатеросклеротични причини.

И покрај очигледното и докажано значење на факторите на средината, животниот стил и индивидуалните ризик-фактори и коморбидитети, доказите за генетскиот придонес кон развојот на КАБ, особено последниве 2 децении се силни и конзистентни. Расветлувањето на генетските детерминанти на КАБ останува проблематично и тешко делумно заради инволвираноста на мултипли гени, но и заради фактот што секој поединечен ген има само минорен ефект врз фенотипот.

Она што е особено индикативно е што голем број утврдени генски полиморфизми кај помлада популација со КАБ се наоѓаат во непосредна близина или се лоцирани во самите гени кои не се поврзани со липидниот метаболизам и коагулационите механизми, туку со инфламаторниот одговор и процесите на ткивно одржување и ремоделирање.

Од многуте генски полиморфизми инволвирани во етиопатогенезата на КАБ ризикот за појава кај помлада популација, во ова истражување одлучивме да испитаме вкупно 3 полиморфизми и тоа полиморфизмите на матрикс металопроотеиназите MMP-1 (MMP-1 -1607 1G/2G, rs1799750) и MMP-9 (MMP-9 -1562, C-1562T, rs3918242) коишто се инволвирани во процесите на ткивно одржување и ремоделирање и полиморфизмот на ендотелната азотен оксид синтетаза (eNOS -786, T-786C, E298D, rs2070744) којшто ја детерминира продукцијата на NO и ендотелната функција.

ЦЕЛИ

Основната цел на оваа студија беше да се определи постоење на генетска асоцијација на три полиморфизми со КАБ кај помлада македонска популација пациенти. Специфичните цели на нашето истражување беа:

- Да се утврдат генотипските и алелните фреквенции на генските полиморфизми на MMP, конкретно MMP-1 -1607 1G/2G и MMP-9 C-1562T, како и на ендотелната азотен оксид синтетаза eNOS T-786C кај испитаници до 45 годишна возраст со ангиографски докажана сигнификантна КАБ (испитувана група) наспроти испитаници на иста возраст со уреден ангиографски наод или ангиографски наод без сигнификантни коронарни лезии (контролна група),



- Да се споредат генотипските и алелните фреквенции на наведените генски полиморфизми помеѓу испитуваната и контролната група учесници,
- Да се утврди постоењето сигнификантна асоцијација на некој од наведените генски полиморфизми со КАБ, како и
- Да се утврди корелација помеѓу комбинациите на било кои од испитуваните генски полиморфизми која сигнификантно ја зголемува веројатноста за појава на КАБ кај млади лица.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Истражувањето претставува проспективна, моноцентрична, опсервациска, генетско-асоцијативна студија на случаи и контроли (case-control study).

Студијата се изведуваше во ЈЗУУ Клиника за кардиологија во соработка со Лабораторијата за молекуларна биологија и геномика при Институтот за биологија на Природно-математичкиот факултет – Скопје. Во неа се анализирани и компарирани демографските, клиничките, лабораториските и генетските податоци на испитувана хиперселективна група од 40 учесници (пациенти) на возраст од 18 до 45 години со ангиографски детектирана сигнификантна КАБ (позитивен ангиографски наод) и на контролна група од 40 учесници (пациенти) на иста возраст со ангиографски уреден наод или наод без сигнификантни лезии на коронарните артерии (негативен ангиографски наод). И обете групи пациенти (испитувана и контролна група) беа со потекло од Македонија.

Селектирањето и регрутирањето на учесници во студијата се изврши проспективно со примена на критериуми за вклучување (инклузиони критериуми) и исклучување односно невклучување во студијата (ексклузиони критериуми). Сите учесници непосредно пред самиот почеток на истражувањето потпишаа Информирана согласност за учество во истражувањето откако претходно истото им беше објаснето во целост и им беа одговорени сите прашања во врска со самото истражување. Потпишувањето на Информираната согласност беше своерачно и доброволно.

За реализација на молекуларно-генетските испитувања, кај секој учесник во студијата по претходна согласност беше земена вкупно 3 ml венска крв со антикоагулант (динатриумова сол на етилен диамин тетраацетат – Na-EDTA) по пат на венепункција како дополнување на рутинската постапка на земање венска крв за лабораториски анализи. Од рутинските лабораториски испитувања беа одредени: крвна слика, гликемија, липиден статус, CRP, HbA1c, креатинин и тропонин (hs-Tn I).



Земањето на примероците крв кај сите учесници (вклучително и на оние со АКС) се изврши без одложување непосредно по хоспитализацијата, а пред планираната коронарна ангиографија. Рутинските лабораториски анализи на крв беа изработени во ЈЗУ Универзитетски институт за клиничка биохемија – Скопје, додека молекуларно-генетските анализи беа направени во Лабораторијата за молекуларна биологија и геномика при Институтот за биологија на Природно-математичкиот факултет при УКИМ во Скопје. Определувањето на генотиповите на трите генски полиморфизми е извршено со генотипизација користејќи TaqMan-флуоресцентни сонди и PCR-амплификацијата во реално време (RT-PCR).

РЕЗУЛТАТИ

Во однос на молекуларно-генетските испитувања, кај сите три испитувани генски полиморфизми беше направена успешна генотипизација и беа одредени по 3 различни генотипа за секој испитуван полиморфизам и тоа: за MMP-1 -1607 1G/2G (rs1799750) тоа беа 1G/1G, 1G/2G и 2G/2G, за MMP-9 C1562T (rs 3918242) генотиповите CC, CT и TT, и за eNOS T786C (rs2070744) генотиповите TT, TC и CC.

Популациско-генетските пресметки во кај сите три полиморфизми не покажаа отстапување од Харди-Вајнберговата рамнотежа и според тоа нема статистички сигнификантни разлики помеѓу опсервираните и теоретски очекуваните фреквенции ($p > 0,05$) ниту кај контролната, ниту кај испитуваната група.

Со цел да се процени постоењето на генетска асоцијација на трите испитувани полиморфизми со КАБ, беа спроведени низа статистички анализи користејќи повеќе генетско-асоцијативни модели. Пресметките се направени со користење на Pearson-овиот χ^2 (Хи-квадрат) тест и со Fisher-овиот егзактен тест, како и со Cochran–Armitage тренд-тестот. Исто така, пресметан е и веројатносниот однос т.е. односот на шанси (odds ratio или OR) при интервал на доверливост од 95% (95% CI).

Кај првиот генски полиморфизам, MMP-1 -1607 1G/2G (rs1799750), споредба на фреквенциите во комбинации на генотипови според 5 различни генетски модели, како и на алелните фреквенции според два модела покажа дека постојат статистички сигнификантни разлики ($p < 0,05$) со користење на сите освен со хетерозиготниот и супердоминантниот модел. Така на пример, кај доминантниот модел, носителите кои имаат генотип со барем еден 2G алел имаат статистички сигнификантна 4,111 пати повисока веројатност за појава на КАБ отколку носителите на хомозиготниот генотип без овој алел, односно генотипот 1G/1G ($p = 0,034$).



Кај вториот генски полиморфизам, MMP-9 C1562T (rs 3918242), компарација на фреквенциите во комбинации на генотипови според 5 различни генетски модели, како и на алелните фреквенции според два модела покажа дека постојат статистички сигнификантни разлики ($p < 0,05$) со користење на сите освен со рецесивниот и супердоминантниот модел. Така на пример, според генотипскиот модел, носителите на хомозиготниот варијантен ТТ и хетерозиготниот СТ генотип имаат за 6,316 односно 2,982 пати, соодветно, повисока веројатност за појава на значајна КАБ кај помлади лица споредено со носителите на неваријантниот генотип СС ($p = 0,035$).

И кај третиот генски полиморфизам, eNOS T786C (rs2070744), споредбата на фреквенциите во комбинации на генотипови според 5 различни генетски модели, како и на алелните фреквенции според два модела покажа дека постојат статистички сигнификантни разлики ($p < 0,05$) со користење на сите освен со рецесивниот и супердоминантниот модел. Така, според генотипскиот модел, носителите на хомозиготниот варијантен генотип СС имаат 4,219 пати, а носителите на хетерозиготниот генотип ТС 2,915 пати повисоки шанси за развој на сигнификантна КАБ отколку тие со референтниот генотип ТТ ($p = 0,042$).

Предиктивната улога на трите испитувани генски полиморфизми во однос на појавата на сигнификантна КАБ кај пациентите до 45 години е евалуирана со мултиваријантна логистичка регресиона анализа на податоците од генотипизацијата кај испитуваната и контролната група (табела 1).

Од добиените податоци најголемо статистичко значење имаат вредностите на моделот за предикција на појавата на сигнификантна КАБ кај носителите на варијантниот генотип 2G/2G на полиморфизмот rs1799750 во генот MMP-1. Веројатносниот индекс OR за овој генотип изнесува 9,575 во интервалот на доверливост при 95% од 1,839 до 49,861 при што постои статистичка значајност ($p < 0,05$). Оттаму, носителите на генотипот 2G/2G имаат околу 9,5 пати повисока веројатност да развијат сигнификантна КАБ во помлада возраст при споредба со носителите на неваријантниот хомозиготен генотип 1G/1G.

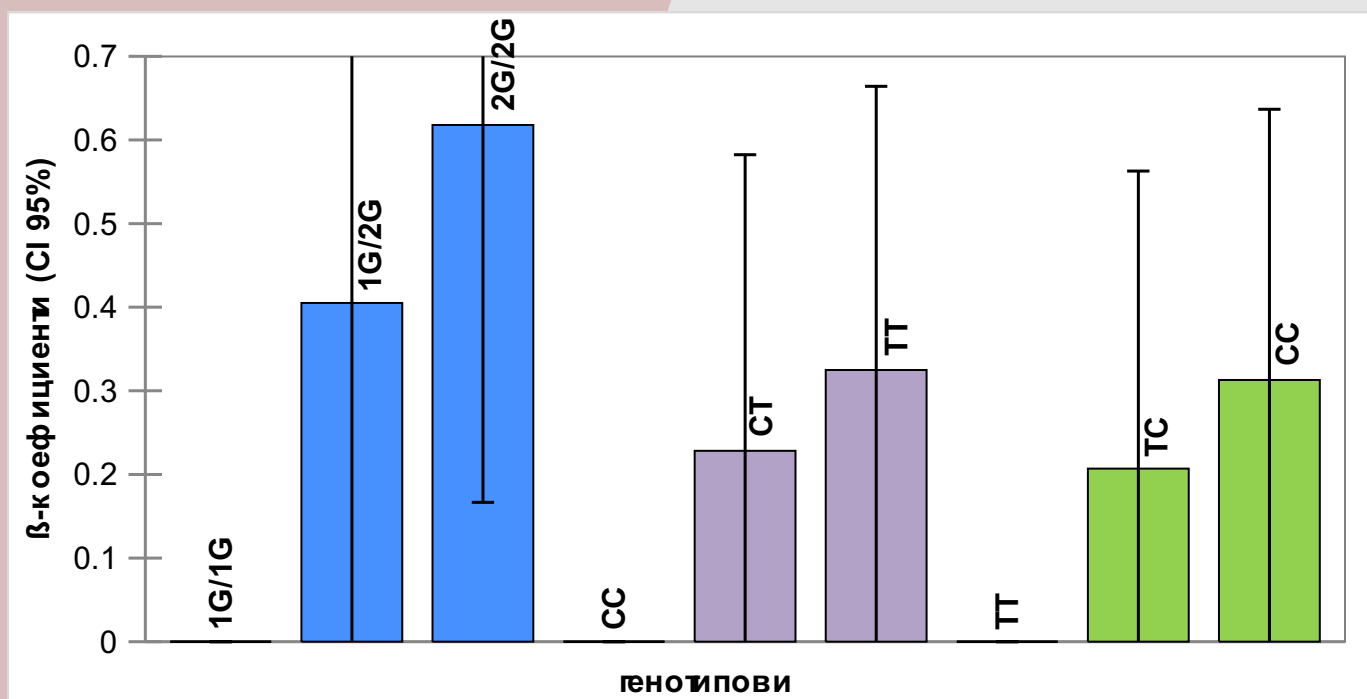


Табела 1. Мултиваријантна логистичка регресиона анализа

Варијанта	Генотип	β -коефиц. (CI 95%)	стандардна грешка (SE)	Wald-ов χ^2	p	OR (95% CI)
MMP-1 rs1799750	1G/1G	/	/	/	/	реф.
	1G/2G	1,499	0,841	3,179	0,075	4,479 (0,862 - 23,286)
	2G/2G	2,259	0,842	7,200	0,007	9,575 (1,839 - 49,861)
MMP-9 rs3918242	CC	/	/	/	/	реф.
	CT	0,884	0,700	1,594	0,207	2,420 (0,614-9,540)
	TT	2,434	1,297	3,521	0,061	11,410 (0,897 - 145,086)
eNOS rs2070744	TT	/	/	/	/	реф.
	TC	0,775	0,680	1,298	0,254	2,171 (0,572 - 8,237)
	CC	2,009	1,061	3,586	0,058	7,453 (0,932 - 59,598)

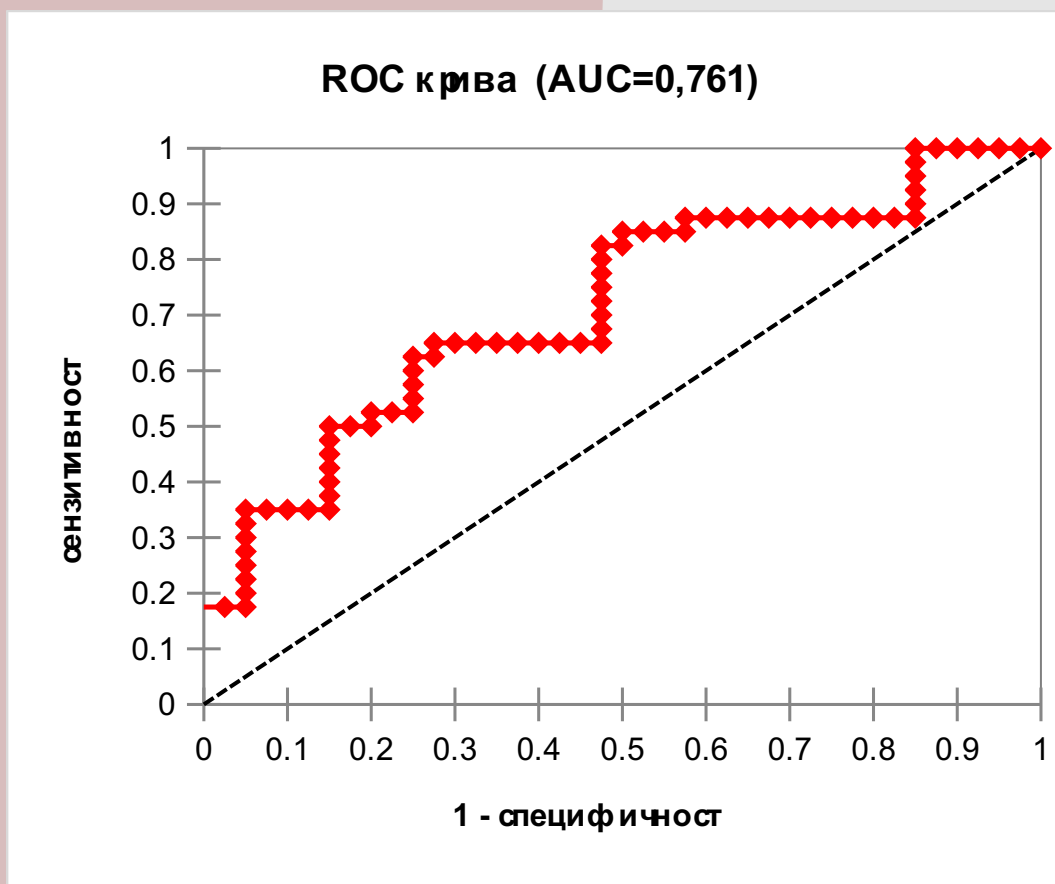


На графиконот 1 се прикажани β -коэффициентите пресметани со мултиваријантната логистичка регресиона анализа кои ја прикажуваат магнитудата на разликите (намалување или зголемување) на веројатноста од појава на сигнификантна КАБ која е поврзана со определен генотип од моделот. Според резултатите, хетерозиготните и варијантните хомозиготни генотипови на сите три испитувани полиморфизми видно ја зголемуваат вредноста на β -коэффициентите за веројатноста од појава на сигнификантна КАБ во однос на референтниот хомозиготен неваријантен генотип за секој полиморфизам, соодветно.



Графикон 1. Графички приказ на моделните параметри добиени со мултиваријантна логистичка регресиона анализа

Предиктивноста на сите три испитувани генски полиморфизми во однос на појавата на коронарната артериска болест графички е прикажана со ROC-кривата (графикон 2).



Графикон 2. ROC-крива и пресметана површина под кривата (AUC) добиени со мултиваријантна логистичка регресија со генотипскиот модел за предикција

Вредноста на површината под кривата (AUC=0,761) укажува на добра предиктивност на мултиваријантниот модел за комбинирани ефекти на полиморфизмите во однос на појавата на сигнификантна КАБ. Според бројот на точно и погрешно класифицирани бинарни категории за присуство на КАБ во однос на комбинираното присуство на испитуваните полиморфизми, со истиот модел се пресметани предиктивната сензитивност и специфичност, како и процентот на точна класификација (табела 2).

Табела 2. Класификациска табела на предиктивниот модел добиен со мултиваријантна логистичка регресија со истовремена примена на трите генски полиморфизм

Параметар	%
Специфичност	75,00
Сензитивност	57,50
Точно класифицирани	66,25



ДИСКУСИЈА

Резултатите од нашето истражување покажаа дека постои статистички сигнификантна асоцијација на полиморфизмот rs1799750 MMP-1 со сигнификантна КАБ кај млади лица од македонска популација и притоа носителите на генотипот 2G/2G, односно алелот 2G значајно го зголемуваат ризикот за развој на КАБ. Достапните податоци од литературата покажуваат дека асоцираноста помеѓу MMP-1 генските полиморфизми и ризикот за КАБ е сè уште предмет на дебати, односно постојат дискордантни резултати од истражувањата во оваа област. Така, во едно истражување спроведено врз над 200 ирански Турци со цел да се утврди асоцираноста помеѓу генските полиморфизми -1607 1G/2G MMP-1 (rs1799750) и -1612 5A/6A MMP-3 (rs3025058) и ризикот за КАБ е утврдено дека кај лицата постари од 50 години постои статистички сигнификантно повисока фреквенција на 2G алелите и 2G/2G генотипот на rs1799750 MMP-1 полиморфизмот во однос на здравите контроли ($p < 0,05$). Сепак, кај популацијата помлада од 50 години не била утврдена статистички сигнификантна разлика во фреквенцијата на овој генски полиморфизам помеѓу лицата со КАБ и здравите контроли. Qintao C. и соработниците спровеле поголемо истражување на над 800 лица од кинеската Хан популација барајќи специфични маркери кои придонесуваат кон генетска суспенцибилност кон КАБ. Имено, тие ја истражувале асоцираноста на вкупно 9 генски полиморфизми од MMP-1 генот (меѓу кои и rs1799750) со КАБ. Анализата на алелните и генотипските дистрибуции на овие полиморфизми помеѓу 438 здрави и 411 лица со КАБ открила слаба асоцираност помеѓу rs1799750 генотипската дистрибуција и КАБ ($p = 0,022$), но зголемениот ризик за КАБ бил сигнификантно асоциран со 2G алелите на rs1799750 ($p = 0,005$, OR=1,329, CI 1,090-1,620).

Добиените резултати од генетско-асоцијативната анализа на rs3918242 MMP-9 генскиот полиморфизам идентификуваа постоење на статистички сигнификантна разлика ($p < 0,05$) во дистрибуцијата на генотиповите и алелите помеѓу двете групи со користење на повеќе генетски модели. Носителите на TT генотипот, како и носителите на T алелот кај нашата млада популација имаат статистички сигнификантно повисок ризик за развој на КАБ во споредба со носителите на CC генотипот, односно C алелот. Слично како и за претходно споменатиот генски полиморфизам, и за полиморфизмот C-1562T MMP-9 (rs3918242) и неговата асоцираност со КАБ постојат бројни студии и систематски прегледи и мета-анализи, но, исто така, заклучоците од истражувањата се инконзистентни, а во некои случаи и спротивставени. Така, Mahmoodi и сор. во својата студија ги испитувале асоцијацијата на C-1562T MMP-9 (rs3918242) генскиот полиморфизам, генската експресија и циркулирачките нивоа на MMP-9 со ризикот за КАБ кај 100 лица со



ангиографски потврдена КАБ (испитувана група) и 100 здрави лица (контролна група) од една иранска суппопулација. Генотипските и алелните фреквенции на C-1562T MMP-9 (rs3918242) генскиот полиморфизам биле слични помеѓу пациентите со КАБ и здравите лица ($p > 0,05$). C-1562T MMP-9 (rs3918242) генскиот полиморфизам не го зголемил ризикот за КАБ кај доминантниот и рецесивниот генетски модел ($p = 0,537$ и $p = 0,249$, соодветно). Резултатите, пак, од една мета-анализа објавена во 2016 година која исто така го испитувала C-1562T (rs3918242) MMP-9 генскиот полиморфизам и КАБ кај 5468 лица од кинеската Хан популација покажуваат спротивни заклучоци. Тука комбинираната статистичка анализа покажала сигнификантна асоцираност помеѓу C-1562T (rs3918242) MMP-9 генскиот полиморфизам и КАБ според сите генетски модели.

Генетско-асоцијативната анализа, пак, со користење на повеќе генетски модели потврди дека во нашата популација постои статистички сигнификантна генетска асоцираност на полиморфизмот T-786C eNOS (rs2070744) со развојот на сигнификантна КАБ кај помлада македонска популација пришто носителите на генотипот CC, како и носителите на C алелот значајно го зголемуваат ризикот за развој на болеста. Достапните податоци од литературата говорат дека доказите за улогата на T-786C eNOS (rs2070744) генскиот полиморфизам и сусцептибилноста кон КАБ, особено во поглед на етничката припадност на испитуваните популации, се во одредена мера контрадикторни. Тука би сакал да издвојам една поголема студија на случаи и контроли (573 лица со потврдена КАБ наспроти 624 здрави контроли) од Западна Австралија каде биле истражувани и споредувани генотипските и алелните фреквенции на три генски полиморфизми на eNOS (4ab, G894T и T-786C). Не била идентификувана било каква поврзаност помеѓу генотипските и алелните фреквенции од една страна и ризикот за КАБ од друга страна при компарација на случаите и контролите. Од друга страна, еден систематски преглед и мета-анализа направен од страна на Liu Dan и соработниците кој опфатил 24 студии на над 6000 пациенти со КАБ и над 9000 здрави контроли покажал сигнификантна позитивна асоцираност помеѓу T-786C eNOS полиморфизмот и ризикот за КАБ и тоа во повеќето генетски модели.



ЗАКЛУЧОК

Резултатите од нашето истражување јасно покажуваат постоење генетска асоцијација на полиморфизмите MMP-1 1G/2G (rs1799750), MMP-9 C>T (rs 3918242) и eNOS T>C (rs2070744) со сигнификантна КАБ кај македонска популација на возраст до 45 години. Очигледно е дека етничката припадност и географската локализација имаат пресудно значење во постоењето статистички сигнификантна асоцираност на испитуваните генски полиморфизми со КАБ. Тоа сугерира дека е потребно да се извршат дополнителни истражувања со вклучување на поголем број испитаници со цел истите да се валидираат и да се евалуира апликативноста на овие потенцијални генски маркери во персонализираниот пристап при клиничката предикција на ризикот од појава на КАБ кај помлади пациенти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yilmaz S. et al. A study of coronary artery disease in young patients. *Folia Cardiologica* 2017; 12, 6: 543–550.
2. Anghel L. et al. Particularities of Acute Myocardial Infarction in Young Adults. *Journal of Cardiovascular Emergencies* 2019; 5(1): 25-31.
3. Gulati R. et al. Acute Myocardial Infarction in Young Individuals. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(1): 136-156.
4. Shah N, Kelly AM, Cox N, Wong C, Soon K. Myocardial Infarction in the "Young": Risk Factors, Presentation, Management and Prognosis. *Heart Lung Circ.* 2016 Oct; 25(10): 955-60.
5. Aggarwal A, Srivastava S, Velmurugan M. Newer perspectives of coronary artery disease in young. *World J Cardiol* 2016 December 26; 8(12): 728-734.
6. Lei L, Bin Z. Risk Factor Differences in Acute Myocardial Infarction between Young and Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Cardiovasc Sci.* 2019; 32 (2): 163-176
7. Maroszynska-Dmoch EM, Wozakowska-Kaplon B. Clinical and angiographic characteristics of coronary artery disease in young adults: a single centre study. *Kardiologia Polska* 2016; 74, 4: 314–321.



8. Dalepiane VLN, Silvello DN, Paludo CA, Roisenberg I, Simon D. Matrix metalloproteinase gene polymorphisms in patients with coronary artery disease. *Genetics and Molecular Biology*, 2007. 30 (3), 505-510.
9. Al-Koofee DAF, Mubarak SMH. Genetic Polymorphisms. The Recent Topics in Genetic Polymorphisms 2019. IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.88063
10. Kapoor C. et al. Seesaw of matrix metalloproteinases (MMPs). *J Can Res Ther* 2016; 12: 28-35.
11. Ghaffarzadeh, Ayda MSc*; Bagheri, Morteza PhD†; Khadem-Vatani, Kamal MD‡; Abdi Rad, Isa MD, PhD†. Association of MMP-1 (rs1799750)-1607 2G/2G and MMP-3 (rs3025058)-1612 6A/6A Genotypes With Coronary Artery Disease Risk Among Iranian Turks. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 74(5):p 420-425, November 2019. | DOI: 10.1097/FJC.0000000000000727
12. Qintao, Cui & Yan, Li & Changhong, Duan & Xiaoliang, Guo & Xiaochen, Liu. (2014). Genetic Polymorphism of Matrix Metalloproteinase-1 and Coronary Artery Disease Susceptibility: A Case–Control Study in a Han Chinese Population. *Genetic testing and molecular biomarkers*. 18. DOI: 10.1089/gtmb.2014.0222.
13. Ma YZ, Jiang QY, and Kong DQ. Association between matrix metalloproteinase 1 and type 2 diabetes mellitus coexisting with coronary heart disease in a Han Chinese population. *Genet. Mol. Res.* (2016) 15 (2): gmr.15027938. DOI <http://dx.doi.org/10.4238/gmr.15027938>
14. Mahmoodi K, Kamali K, Karami E, Soltanpour MS. Plasma concentration, genetic variation, and gene expression levels of matrix metalloproteinase 9 in Iranian patients with coronary artery disease. *J Res Med Sci*. 2017;22:8.
15. Li YY et al. Matrix metalloproteinase-9 Gene-1562C>T Gene Polymorphism and Coronary Artery Disease in the Chinese Han Population: A Meta-Analysis of 5468 Subjects. *Front Physiol*. 2016, 9;7:212.
16. Granath B, Taylor RR, Van Bockxmeer FM, Mamotte Cyril DS. Lack of Evidence for Association between Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms and Coronary Artery Disease in the Australian Caucasian Population, *Journal of Cardiovascular Risk*, 2001, 8:4, 235–241,
17. Liu D. et al. Association between the – 786T>C polymorphism in the promoter region of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and risk of coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Gene* Vol 545, Issue 1, 15 July 2014: 175-183





Bicuspid Aortic Valve and Sports Participation: Current Evidence, Clinical Challenges and Guidelines

Бикуспидна аортна валвула и учество во спорт: Актуелни докази, клинички предизвици и упатства

Ljubica Georgievska Ismail

Апстракт

Основи

Бикуспидната аортна валвула (БАВ) е најчестата конгенитална срцева аномалија, која често се идентификува случајно за време на кардиоваскуларниот скрининг кај спортистите. Иако често е асимптоматска, БАВ носи ризици од дисфункција на аортната валвула и прогресивна аортопатија, што потенцијално крајно води до дисекција и/или ненадејна срцева смрт.

Цел

Да се разгледаат морфолошките карактеристики, природната историја и клиничките импликации на БАВ во контекст на учество во физичка активност и/или спорт, со фокус на тековните препораки, ризик стратификацијата и практичните предизвици со справување со состојбата.

Методи

Овој наративен преглед синтетизира докази од неодамнешни консензуални изјави, студии за визуелизација на аортната валвула и податоци од лонгитудинално следење на БАВ кај спортисти.

Резултати

Спортистите со БАВ бараат индивидуализирана проценка на ризикот земајќи ја предвид функцијата на валвурата, големината на аортата, стапката на пораст на димензијата на аортата, семејната анамнеза и хемодинамиката специфично врзана за типот на спортот со кој индивидуата се занимава. Меѓународните упатства (ESC 2020 и АНА/ACC 2025) нудат структурирани препораки засновани на дијаметарот на аортата и поврзаните фактори на ризик. Студиите сугерираат дека учеството во спортот не ја забрзува прогресијата на болеста кај некомплицирани БАВ; сепак, редовно ехокардиографско следење и мултидисциплинарното донесување одлуки се неопходни.

Заклучок

Во отсуство на значајна аортопатија или валвуларна дисфункција, повеќето спортисти со БАВ можат безбедно да практикуваат физичка активност/спорт. Ограничувањето базирано на ризик и заедничкото донесување одлуки, водени од тековните докази и прилагодениот надзор со употреба на визуелизациони методи, се клучни за оптимизирање на исходите кај оваа популација.

Клучни зборови: Бикуспидна аортна валвула, спортисти, спортска кардиологија, дилатација на аортата, аортопатија



Introduction

Bicuspid aortic valve (BAV) is the most common congenital heart anomaly, affecting approximately 0.9–2.0% of the general population (1-3). Characterized by the presence of only two functional cusps in the aortic valve instead of the usual three, BAV is often asymptomatic and discovered incidentally during routine imaging or preparticipation cardiovascular screening, especially in young athletes (4-6). While many individuals with BAV remain clinically stable, this condition carries an increased risk of complications, including progressive aortic valve dysfunction (stenosis or regurgitation), aortic root and ascending aortic dilation, and, in rare cases, aortic dissection or sudden cardiac death (SCD) (2,5,6).

Transthoracic echocardiography (TTE) is the first-line BAV diagnostic and phenotyping modality, the best modality for hemodynamic assessment of valvular dysfunction, and the initial modality for assessment of thoracic aorta size, presence of aortic coarctation and other congenital lesions. Transesophageal echocardiography (TEE) may aid in the diagnosis and phenotyping of BAV that is not well visualized by TTE, has excellent accuracy for the diagnosis of aortic dissection and assessment of infective endocarditis and presence of vegetation. It may improve diagnostic accuracy and phenotyping BAV using other imaging modalities like computerized angiography (CT) and/or magnetic resonance imaging (MRI) (6). The growing emphasis on cardiovascular safety in sports has brought renewed attention to the implications of BAV in athletic populations. Intense physical activity, particularly sports with high static or dynamic load, may accelerate aortic dilation or precipitate adverse cardiovascular events in susceptible individuals. As such, the presence of BAV presents a complex challenge in balancing the well-documented benefits of physical activity with the potential risk of serious cardiovascular complications (7).

Current clinical guidelines offer structured but sometimes divergent recommendations regarding eligibility for competitive or recreational sports in patients with BAV, depending on factors such as aortic size, rate of progression, severity of valvular dysfunction, and family history of aortic disease (7-10). The interpretation of these guidelines in everyday clinical practice, especially in borderline cases, requires careful risk stratification and individualized decision-making.

This review aims to provide a comprehensive overview of the current understanding of BAV in the context of sports activity, with a focus on risk assessment, guideline recommendations, and practical challenges in clinical management. It also highlights areas of uncertainty and future directions in the care of athletes with BAV, emphasizing the need for a personalized, multidisciplinary approach.

Bicuspid Aortic Valve: morphology

Bicuspid aortic valve (BAV) is defined by the presence of two unequal-sized aortic valve leaflets due to congenital fusion of one of the three normal commissures. The anatomical variability in BAV is typically classified using the Sievers classification (10), which is based on the number of raphe (zones of commissural fusion), cusp orientation, and symmetry. However, there was considerable heterogeneity of nomenclature which is why in 2021 International Consensus Statement was issued (6) in order to overcome the differences. Therefore, according to this document there are 3 BAV types: the fused BAV (Figure 1), the 2-sinus BAV and the partial-fusion BAV (Figure 2), each with specific phenotypes.

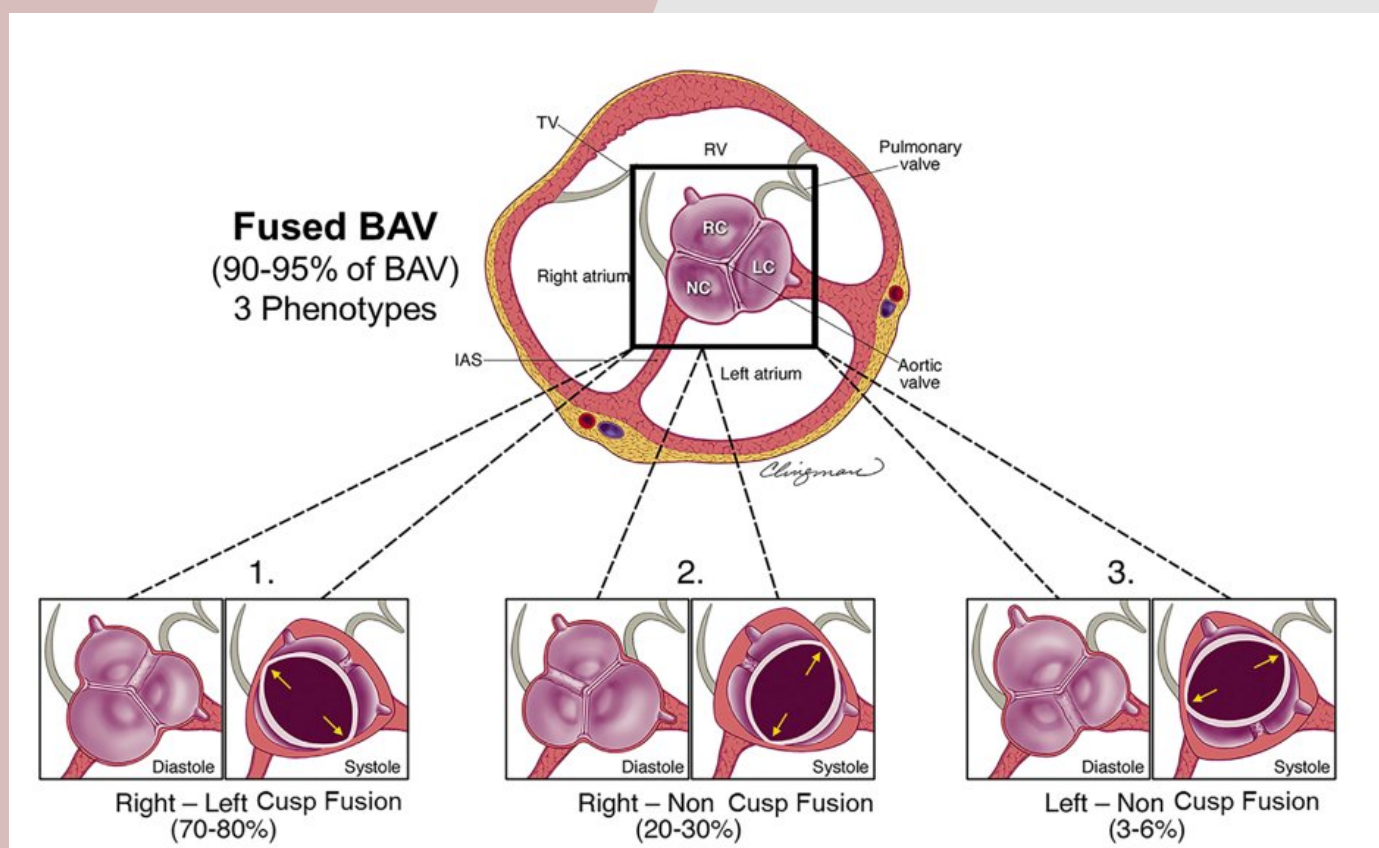


Figure 1. Schematic of fused BAV phenotypes as seen by parasternal short-axis transthoracic echocardiography (Mischelena et al. [6]).

The fused BAV type is the most common type, accounting for approximately 90-95% of cases (10,11). It is characterized by 2 cusps appeared fused or joined within 3 aortic sinuses, 2 commissures and presence of congenital fibrous ridge between the fused cusps, termed raphe. There are 3 specific BAV phenotypes within the fused type (Figure 1): right -left cusps fusion, right non-(non-coronary) cusps fusion and left non (non-coronary) cusps fusion. The right -left cusps fusion phenotype is the most common (70-80%) across world's population.



Further, it is important to evaluate symmetry for the fused BAV type which is defined by the angle between the commissures of the non-fused cusps (Figure 2). Very asymmetrical (angle of 120–139°) may exhibit retraction of the free edge of the fused cups at the raphe level which may contribute to valve regurgitation. It means that as the angle decreases the possibility of aortic regurgitation rises.

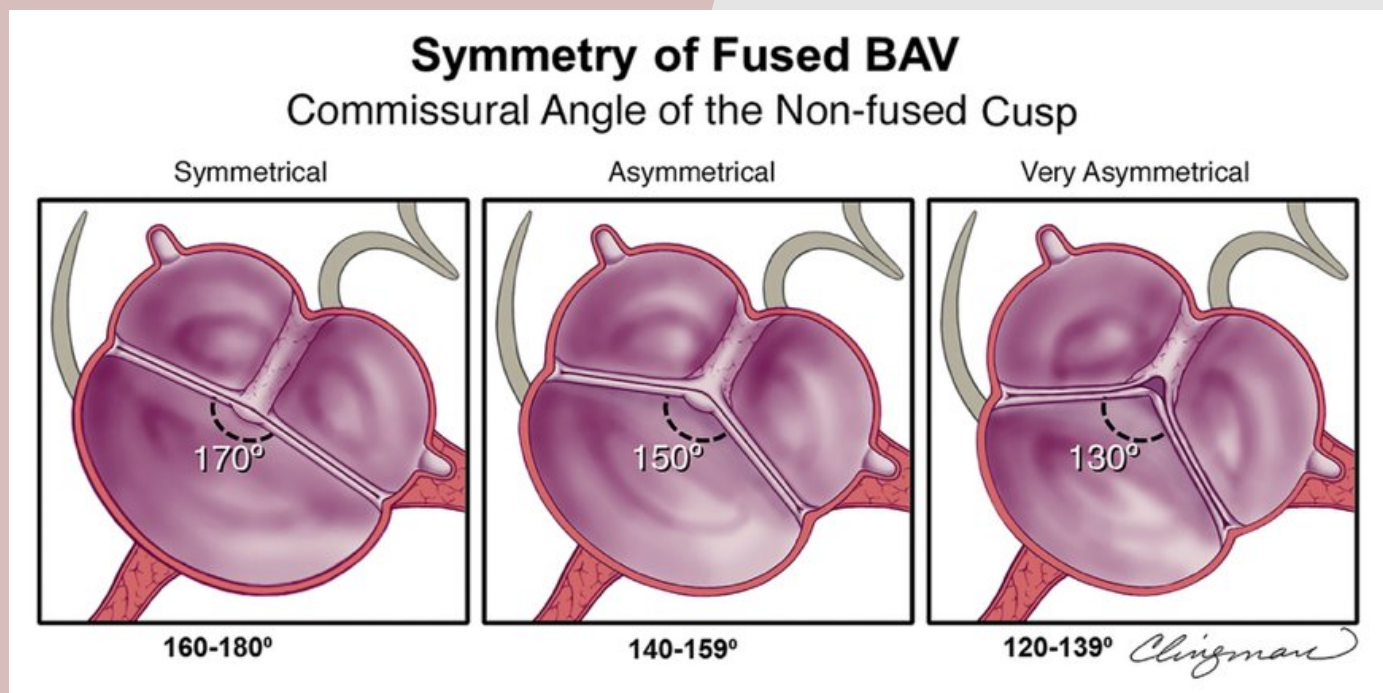


Figure 2. Schematic of the transthoracic echocardiographic evaluation of fused BAV symmetry in the parasternal short-axis view (Mischelena et al. [6]).

2-sinuses BAV (Figure 3) is formed of 2 cusps, roughly equal in size and shape, each cusp occupying 180° of the annular circumference, with only 2 aortic sinuses without raphe and with 180° commissural angles. There is a lack of scientific data on the clinical and especially prognostic consequences of this “morphologically severe” form of BAV.

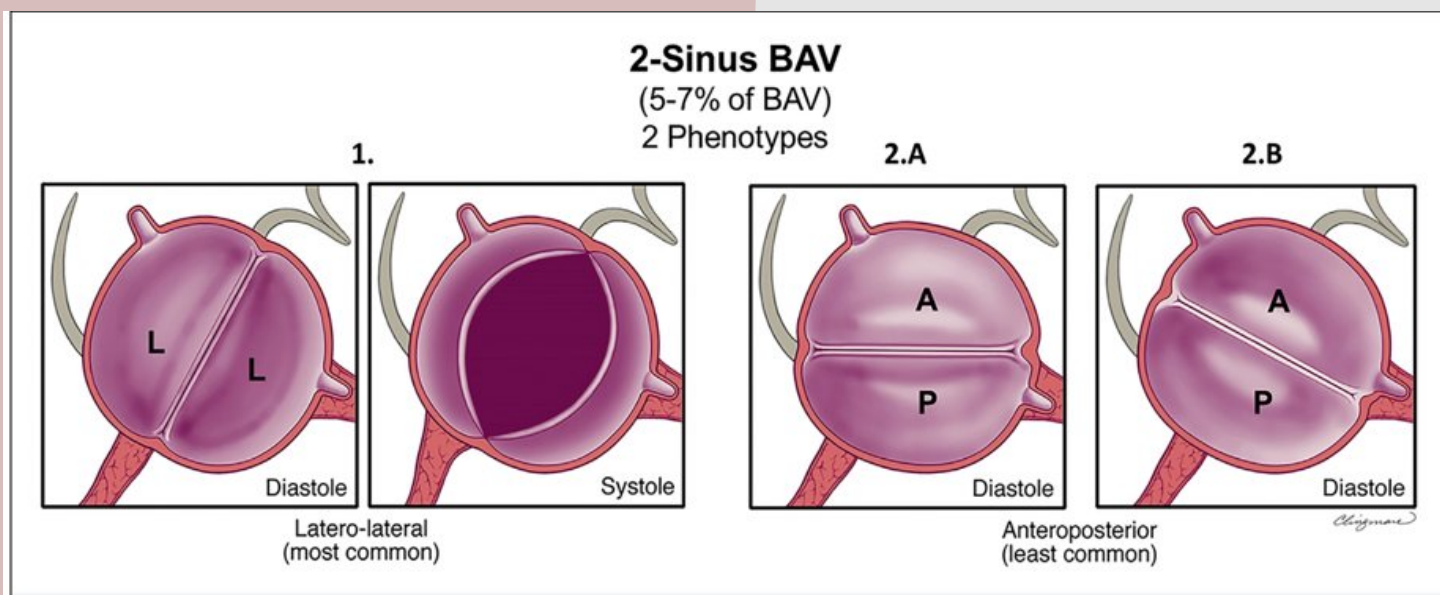


Figure 3. Schematic of the 2-sinus BAV phenotypes as seen by the transthoracic echocardiogram parasternal short-axis view (Mischelena et al. [6]).

And the last phenotype is partial-fusion BAV (Figure 4) formed of 3 aortic sinuses, 3 cusps, 3 commissures (2 normal+1 fused) and a small “mini-raphe”. This form of BAV has impact on the alteration of the aortic flow patterns manifested with increased flow eccentricity and increased vortexes, perhaps partially explaining the high prevalence of aortic dilatation among such patients.

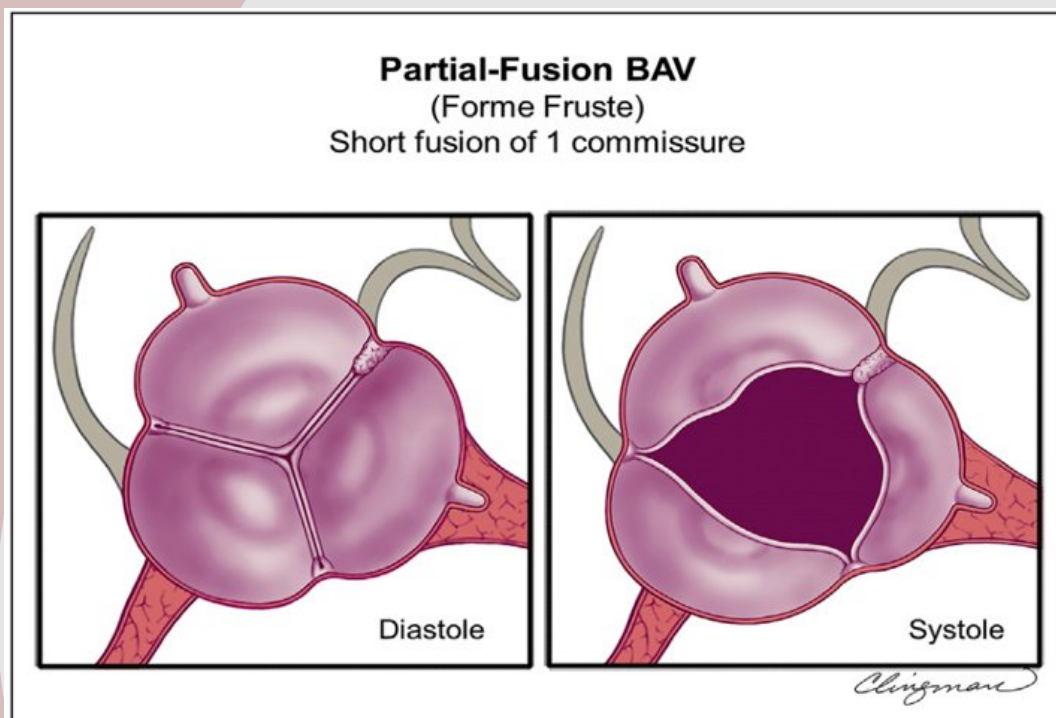


Figure 4. Schematic of the partial-fusion BAV phenotype as seen from the transthoracic echocardiogram parasternal short-axis view (Mischelena et al. [6]).

Beyond valvular morphology, BAV is increasingly recognized as a disorder of the entire aortic root and ascending aorta, collectively referred to as BAV-associated aortopathy (5,6,12-14). Histological changes of this condition are characterized by structural abnormalities of the aortic media, such as elastic fiber fragmentation and smooth muscle cell apoptosis, leading to increased aortic stiffness and susceptibility to dilation over time (14). Development of BAV-aortopathy has been attributed to genetic and hemodynamic bases, although for both explanations there were pro and contra arguments (5,6,12-14). The evidence supporting a genetic basis besides being more prevalent in first-degree relatives of the patients with BAV includes founded differences in aortic dimensions in persons with BAV with apparently normal-functioning BAV (5,14). On the other hand, the concept that abnormal valve dynamics lead to BAV- aortopathy is supported by the observation that even normally functioning BAV can have abnormal transvalvular-flow patterns, resulting in regional increases in wall shear stress that are predicted largely by the morphologic features of the bicuspid valve (5,6,12,14-16). Magnetic resonance imaging (MRI) studies have shown (Figure 5, Panel A) right-left fusion pattern results in a flow jet directed toward the right anterior wall of the ascending aorta to promote dilatation of predominantly ascending aorta. In the pattern with fusion of the right and noncoronary cusps (Figure 5, Panel B), the jet is directed toward the posterior wall of the ascending aorta to promote dilatation of within the proximal arch (14).

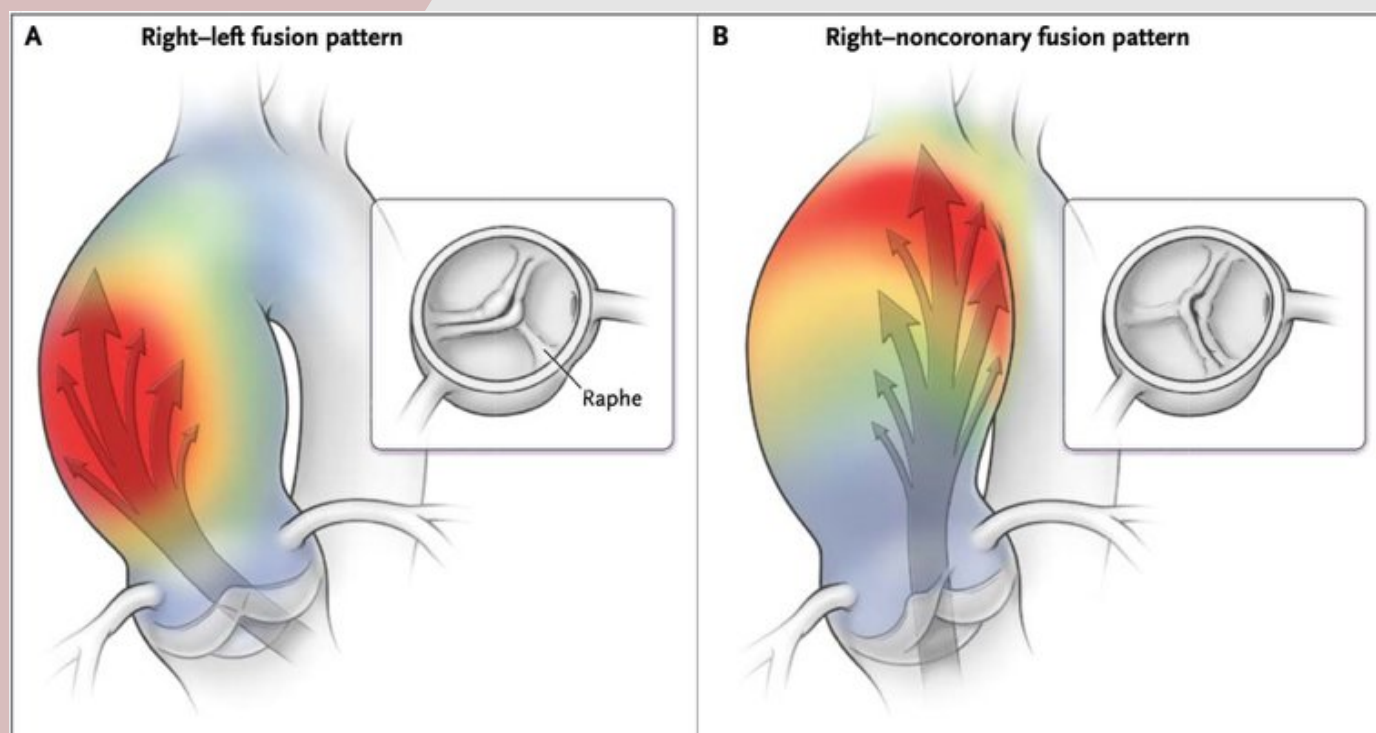


Figure 5. Schematic presentation of morphologic features of the BAV valve that influence the pattern of aortopathy (Verma&Siu [14]).

There are three major forms of aortic dilatation phenotypes (Figure 6): (I) the ascending phenotype-dilatation preferentially located at the tubular ascending tract beyond the sino-tubular junction accounting for approximately 70% of BAV aortopathy cases; (II) the root phenotype -dilatation preferentially located at the root (sinuses of Valsalva) accounting for approximately 20% of BAV aortopathy cases; and (III) the extended phenotype, where significant dilatation may be present in both the root and tubular ascending aorta without predominance. The ascending phenotypes are more frequent in older patients with BAV with aortic valve sclerosis or stenosis and the root phenotype usually is more frequent in younger patients, predominantly males with aortic regurgitation. The later phenotype showed faster growth and has been associated with greater rates of aortic dissection (6,12, 17).

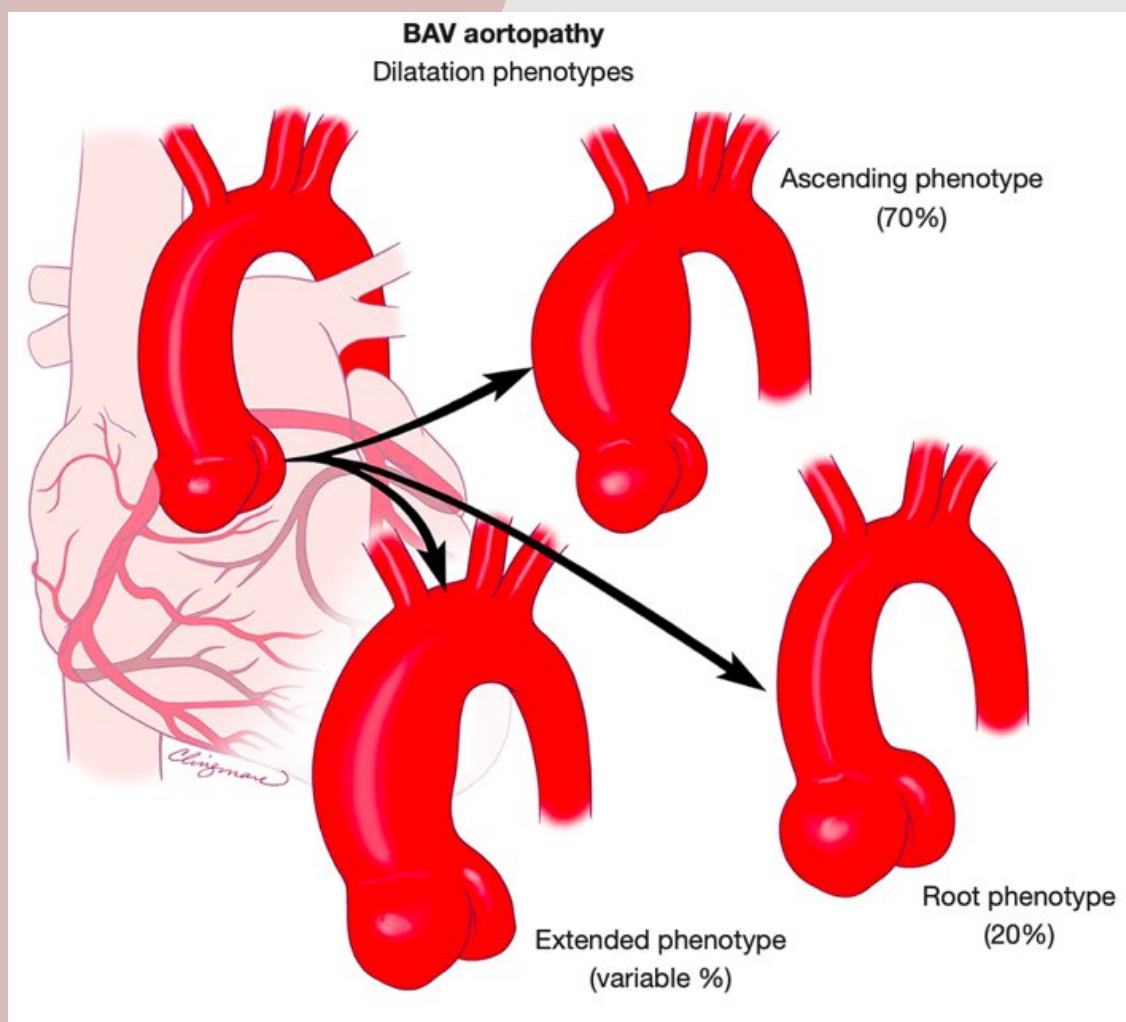


Figure 6. BAV-aortopathy phenotypes (Mischelena et al. [12]).



Bicuspid Aortic Valve: natural history

The natural history of BAV is heterogeneous. Many patients remain asymptomatic for decades, but a subset may develop complications such as:

- Aortic stenosis (AS), typically in middle age, due to accelerated calcification of the abnormal valve.
- Aortic regurgitation (AR), due to leaflet prolapse or dilation of the annulus and root.
- Aortic aneurysm or dissection, especially in individuals with aortic dilation exceeding 45-50 mm or rapid growth (>3 mm/year).

Importantly, the progression of aortopathy in BAV is not always correlated with the severity of valve dysfunction, emphasizing the need for lifelong imaging surveillance, even in asymptomatic individuals. Along with this fact we should emphasize that the rate of aortic growth depends of the age (younger patients exhibit faster growth), baseline aortic diameter, family history of aortic disease, associated valve dysfunction (regurgitation vs. stenosis), location of the dilatation (ascending vs. root) and haemodynamic factors. The risk of aortic dissection, although relatively low (<1% in most cohorts), increases significantly with aortic diameters exceeding 50 mm or in the presence of other risk factors such as hypertension, family history of dissection, or high-intensity physical exertion (12-14,18).

Bicuspid Aortic Valve in the Athletic Population

The detection of BAV in athletes is increasingly common, largely due to the widespread implementation of cardiovascular screening protocols prior to competitive sports participation. In many cases, BAV is asymptomatic and discovered incidentally during echocardiography performed for an abnormal murmur or as part of routine screening (7,19). However, the presence of BAV in athletes presents unique diagnostic and management challenges, and early identification and individualized risk assessment form the cornerstone of safe sports participation in this population (7,20,21).

In the athletic population, understanding the structural and functional implications of BAV is critical. Athletes are typically engaged in sustained high cardiac output states and repeated increases in afterload, particularly during resistance training and isometric exercise. These hemodynamic conditions may accelerate aortic dilatation in individuals predisposed to aortic wall abnormalities, such as those with BAV-associated aortopathy. However, Peliccia et al. (22) assessed 2317 athletes, engaged in 28 sports disciplines (28% participated in Olympic Games) and concluded that dilatation of aorta above the reference limits is uncommon and which is very important, they emphasize that such dilatation could not be physiological consequence of exercise training, but solely pathological condition, maintaining close clinical surveillance. In the meta-analysis of Iskandar and Thompson (23) on root size in elite athletes, they assessed 23 well defined studies



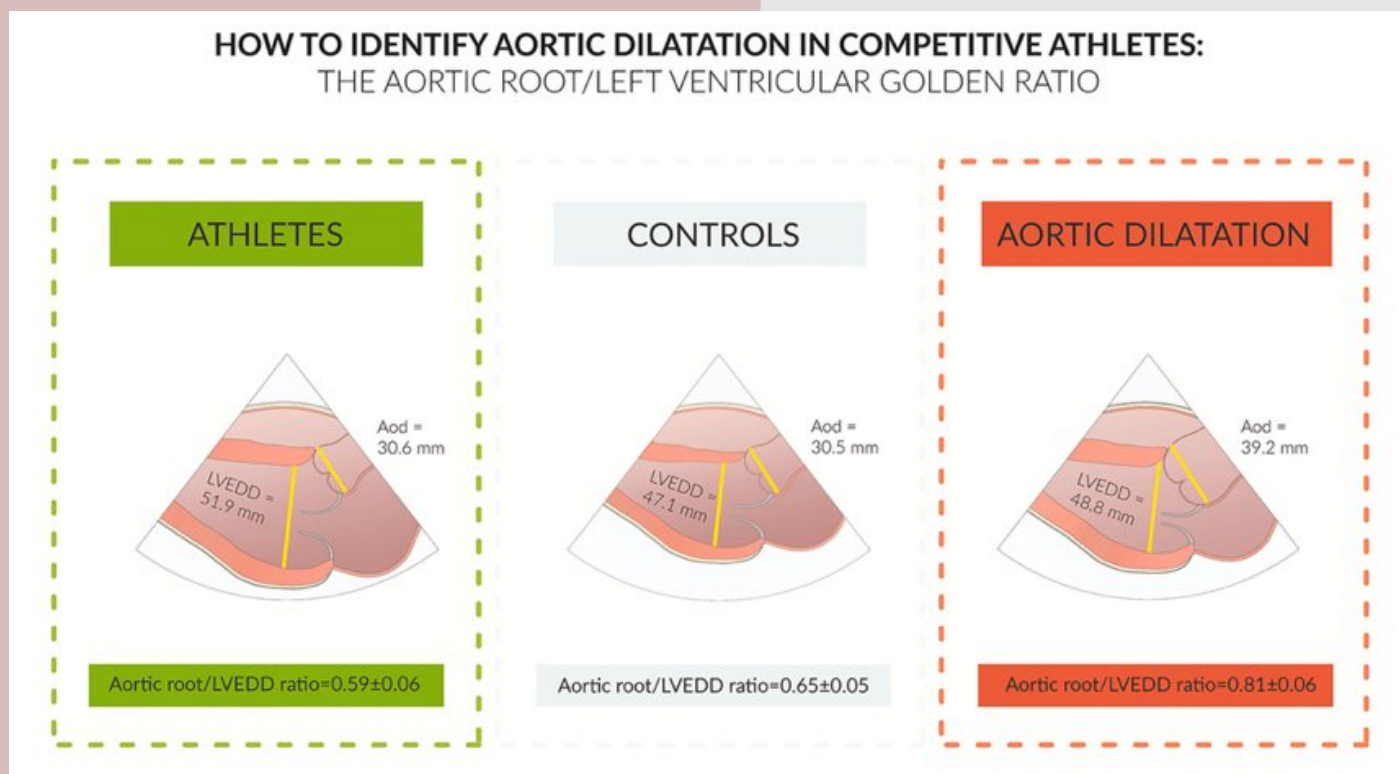
with 5580 athletes, and the data confirmed that besides insignificant larger aortic root diameter in athletes, marked dilatation represents not a physiological adaptation to exercise, but a pathological finding warranting follow-up. Similarly, Limongelli et al (24), 1995 athletes were evaluated for the aortic diameter at the level of sinuses of Valsalva and the results showed mild, although significant, increased aortic dimension in comparison to healthy controls which was associated with sport type and sex, but were rarely responsible for a dilatation above common threshold used for distinguishing pathology (≥ 40 mm in men, ≥ 35 mm in women).

Despite low incidence, the risk of sudden cardiac death (SCD), while rare in BAV patients, cannot be entirely excluded, especially in the presence of significant aortic enlargement, severe valve dysfunction (predominantly severe aortic stenosis), arrhythmias, and other complications arising from structural abnormalities of the valve (24,25).

In order to identify aortic dilatation in competitive athletes, the aortic root/left ventricular golden ratio was proposed (26). It was concluded that the ratio between aortic diameter (Valsalva) and LV end-diastolic diameter, with a cut off of 0.71, demonstrated a good sensitivity and specificity to differentiate between physiological and pathological remodelling of the aorta which may serve as additional parameter in echocardiographic assessment of athletes (Figure 7).

Although data on the natural history of athletes with BAV is limited, till nowadays we had few strong conclusions based on the long period of following-up of these athletes. Thus, Sparato et al. (27) after 5-19 years following-up showed that continued sport participation is not responsible for worsening of BAV, but could be connected with progressive worsening of the valvular lesion (AS, AR) and appearance of clinical symptoms. Galanti et al. (28) after 5 years of following-up showed that aortic dimensions increase significantly more than in athletes with tricuspid aortic valve (TAV), but do not differ from those in the general BAV population. Stefani et al. (29) after 5 years of following-up showed that in BAV patients the ascending aorta is involved in normal progressive, not necessarily pathological, enlargement. Along with the results of this studies, recent study of Boraita et al. (30) on a relatively small group of elite Spanish athletes with BAV and mild-to-moderately dilated aortas had concluded that high-intensity training and sports competition may engage in high dynamic cardiovascular exercise without adverse consequences, although an echocardiographic follow-up is recommended. Similar results were found in the study of Bianco et al. (31) in the athletes with uncomplicated BAV followed-up as median as 11,6 years, that high training volumes do not correspond to a more rapid and significant deterioration in valve function nor to a more rapid increase in aortic or cardiac chamber size. And finally, the results of international, multicenter study SPREAD (Sport Practice and its Effect on aortic size and valve function in bicuspid Aortic valve Disease) on large cohort of 504 athletes (32). The study demonstrates that competitive athletes with BAV have larger aortic diameters and worse valvular function than athletes with TAV.

Furthermore, athletes with BAV demonstrated a remodelling of the left ventricle (LV) that goes beyond usual training-induced adaptation.



However, future studies are needed to improve individualized risk of aortic dilatation, BAV dysfunction or remodeling of LV based on etiology, genetic factors, family history of dissection, aortic size, risk of bodily collision and sport-specific hemodynamic factors (33).

Guidelines for sport participation

Several international guidelines provide criteria for sports eligibility in athletes with BAV:

1. 2020 European Society of Cardiology (ESC) Guidelines (7):

- In the absence of aortopathy exercise recommendations for individual with BAV are identical to those in individuals with tricuspid aortic valve dysfunction.

Athletes with

asymptomatic moderate to severe valve disease should be assessed on individualised basis according to the risk of progression. Symptomatic severe valve disease should not participate in any competitive sport or recreational sport/exercise and treatment is recommended.

- In BAV with aorta < 40 mm all sports are permitted with preference of endurance over power sports. Follow up is mandatory every 2-3 years

- In BAV with aorta 40-45 mm it should be avoid high and very high intensity exercise, contact and power-sports with preference of endurance over power sports. Follow up is mandatory every 1-2 years

- In BAV with aorta > 50 mm sports are contra-indicated



2. 2025 AHA/ACC Scientific statement (34):

- The evaluation of competitive athletes with BAV should include assessment of additional features that may increase the risk for aortic dissection, including family history of aortic dissection, rapid aortic growth (≥ 3 mm/y), untreated substantial aortic coarctation, or features suggesting an underlying heritable thoracic aortic disease (HTAD).

- In the absence of aortopathy exercise recommendations for individual with BAV are identical to those in individuals with tricuspid aortic valve dysfunction.

- Competitive athletes with BAV and normal aortic dimensions can participate in competitive sports.

- Competitive sports participation for competitive athletes with BAV and mild to moderate thoracic aortic dilation (40–44 mm) and no additional risk factors for aortic dissection can be considered with shared decision-making (SDM). Risk stratification should consider the degree of dilation relative to age, sex, and body size.

- For competitive athletes with BAV and moderate to severe aortic dilation (≥ 45 mm), the risks likely outweigh the benefits of competitive sports participation. However, competitive sports participation can be considered in select cases with SDM, consultation with experts in aortic disease or sports cardiology, and longitudinal clinical surveillance.

- Competitive athletes with BAV and thoracic aortic aneurysm meeting surgical thresholds should not participate in competitive sports until surgical intervention

- Competitive sports participation for competitive athletes with BAV and aortopathy who have undergone ascending thoracic aortic aneurysm repair is reasonable after complete sternal healing and with SDM, consultation with experts in aortic disease or sports cardiology, and longitudinal clinical surveillance.

The practical summary of guidelines is shown on Table 1.

Special considerations, controversies and/or gaps in the knowledge

The psychological burden of a possible disqualification from sports, especially in young and competitive athletes, adds complexity to the decision-making process. Further, lack of consensus across guidelines, heterogeneity in aortic size thresholds and borderline aortic dilation established the dilemma and introduce the need of a large-scale longitudinal studies in order to provide more evidence-based guidelines on exercise prescription in individuals with valvular heart disease.

Also is very important to fulfill the lack of knowledge on the impact of sport on progression of aortic disease and risk of dissection or aortic rupture among individuals with aortopathy.

Until more data become available, engaging in shared decision-making (SDM) with patients and their families, employing a multidisciplinary health care approach, and ensuring regular monitoring can optimize safety. Educating both patients and sports personnel about potential risks and safety measures is crucial.



Table 1. Summary table of sports participation Guidelines in BAV

BAV condition	ESC 2020 Guidelines	AHA/ACC 2025 Statement
Aorta < 40 mm	All sports permitted, prefer endurance over power sports. Follow-up every 2-3 years.	Full participation allowed. No restriction. Routine monitoring.
Aorta 40-44 mm (mild dilatation)	Avoid high/very high intensity, contact and power sports. Endurance sport preferred. Follow-up every 1-2 years.	Sports participation may be considered with shared decision-making (SDM) in the absence of other risk factors. Individualized risk stratification required.
Aorta 45-49 mm (moderate dilatation)	Restricted to low-intensity sports (skill, light endurance). Follow-up every 6-12 months.	Generally, discouraged. May be considered in select cases with SDM and expert consultation. Longitudinal surveillance needed.
Aorta >= 50 mm	All sports contraindicated. Surgery considered.	Participation not recommended. Surgery indicated based on standard criteria.
Post-surgical repair of thoracic aorta	Not specified.	Participation may be considered after full recovery, with SDM and specialized follow-up.
Valve dysfunction (moderate/severe)	Asymptomatic: individualized evaluation Symptomatic: no participation and treatment is recommended	Same as for tricuspid valve. Individualized assessment needed. Severe symptomatic disease excludes participation



Conclusion

We should view BAV as a condition best characterized as a clinical spectrum with different aetiologies, where a detail analysis of valve morphotypes, cardiovascular risk factors, haemodynamic conditions, and aortic dilation patterns may help to stratify the risk of valvular dysfunction and aortic dilation.

Consequently, clinicians must balance the known cardiovascular benefits of physical activity with the potential risks of high-intensity sports in this population. A tailored, risk-based approach, incorporating clinical findings, imaging data, and guideline recommendations, is essential in determining appropriate sports eligibility. Along with the risk of sudden cardiac death, the focus of SDM must include the potential negative psychological, social, and overall health impacts of sports restriction.

References

1. Michelena HI, Prakash SK, Della Corte A, Bissel MM, Anavekar N, et al. Bicuspid aortic valve: Identifying knowledge gaps and rising to the challenge from the International BAV Consortium. *Circulation*. 2014;129(25):2691-704. doi:10.1161/circulationaha.113.007851.
2. Yang LT, Ullah MW, Maleszewski JJ, Scott CG, Padang R, et al. Bicuspid aortic valve: long-term morbidity and mortality. *Eur Heart J* 2023;44:4549-62. doi.org/10.1093/eurheartj/ehad477
3. Michelena HI, Vallabhajosyula S, Prakash SK. Nosology Spectrum of the bicuspid aortic valve condition: complex-presentation valvulo-aortopathy. *Circulation* 2020;142:294-9. doi.org/10.1161/circulationaha.120.120.046892
4. Kandah E, Kalantary A, Manasrah N, Madadha A, Pratiti R. The value of screening for bicuspid aortic valve in first degree family members. *Cureus*. 2021;13(2):e13201. Doi:10.7759/cureus.13201.
5. Kanagala SG, Sawhney A, Parikh K, Gupta V, Mahmood T, et al. Navigating the challenges of bicuspid aortic valve-aortopathy. *Global Cardiology Science and Practice* 2023;27 doi.org/10.21542/gcsp.2023.27
6. Michelena HI, Della Corte A, Evangelista A, Maleszewski JJ, Edwards WD, et al. International consensus statement on nomenclature and classification of the congenital bicuspid aortic valve and its aortopathy, for clinical, surgical, interventional and research purposes. *Eur J Cardiothorac Surg* 2021;60:448–76. doi.org/10.1093/ejcts/ezab038



7. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Back M, Borjesson M, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2020;00:1-80. Doi: 10.1093/eurheartj/ehaa605.
8. Braverman AC, Harris KM, Kovacs RJ, Maron BJ. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 7: Aortic diseases, including Marfan syndrome: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2398- 405
9. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin III JP, et al. 2020 ACC/AHA Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease. *Circulation*. 2021;143(5):e72–e227.doi.org/10.1161/cir.00000000 0000009
10. Sievers-H and Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:1226-33 doi:10.1016/j.jtcvs.2007.01.039
11. Sabet HY, Edwards WD, Tazelaar H, Daly RC. Congenitally bicuspid aortic valves: A surgical pathology study of 542 cases (1991 through 1996) and a literature review of 2715 additional cases. *Mayo Clin Proc* 1999; 74:14-26./[dx.doi.org/10.4065/74.1.14](https://doi.org/10.4065/74.1.14)
12. Michelena HI. Speaking a common language:the international consensus on bicuspid aortic valve nomenclature and classification. *Ann Cardiothorac Surg* 2022;11:[402-17.dx.doi.org/10.21037/acs-2022-bav-24](https://doi.org/10.21037/acs-2022-bav-24)
13. Verma S and Siu SC. Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve. *N Engl J Med* 2014;370:1920-9. doi:10.1056/nejmra1207059
14. Wang J, Deng W, Lv Q, Li Y, Liu T and Xie M. Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve. *Front Physiol* 2021; 12:615175. doi:10.3389/fphys.2021.615175.
15. Girdauskas E, Borger MA, Secknus MA, Girdauskas G, Kuntze T. Is aortopathy in bicuspid aortic valve disease a congenital defect or a result of abnormal hemodynamics? A critical reappraisal of a one-sided argument. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39:809-14. doi:10.1016/j.ejcts.2011.01.001.



16. Barker AJ, Markl M, Bürk J, et al. Bicuspid aortic valve is associated with altered wall shear stress in the ascending aorta. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:457-66. doi.org/10.1161/circimaging.112.9733
17. Della Corte A, Bancone C, Dialetto G, et al. The ascending aorta with bicuspid aortic valve: a phenotypic classification with potential prognostic significance. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;46:240-7 doi:10.1093/ejcts/ezt621
18. Kusner JJ, Brown JY, Gleason TG, Edelman ER. The natural history of bicuspid aortic valve disease. *Structural heart* 2023;100119 doi.org/10.1016/j.shj.2022.100119
19. D'Ascenzi F, Asnelmi F, Mondillo S, Finnochiario G, Caselli S, et al. The use of cardiac imaging in the evaluation of athletes in the clinical practice: A survey by the Sports Cardiology and Exercise Section of the European Association of Preventive Cardiology and University of Siena, in collaboration with the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28:1071-7. doi: 10.1177/2047487320932018
20. Monda E, Verrilo F, Rubino M, Palmiero G, Fusco A, et al. Thoracic aortic dilatation: implication for physical activity and sport participation. *Diagnostics* 2022; 12:1392 doi.org/10.3390/diagnostics12061392.
21. Pelliccia A, Di Paolo FM, Blasiis ED, Quattrini FM, Pisicchio C, et al. Prevalence and clinical significance of aortic root dilatation in highly trained competitive athletes. *Circulation* 2010; 122:698-706. doi: 10.1161/circulationaha.109.901074
22. Iskandar A and Thompson PD. A meta-analysis of aortic root size in elite athletes. *Circulation* 2013;127:791-8. doi.org/10.1161/circulationaha.112.00097
23. Salzillo C, Quaranta A, Di Lizia F, Lombardo M, Ciccone MM, et al. Bicuspid aortic valve and sudden cardiac death. *Life* 2025;15:868 doi.org/10.3390/life15060868
24. Chatrath N, Westaby J, Finocchiaro G, Sharma S, Esteban MT, et al. The role of the bicuspid aortic valve in sudden cardiac death-findings at cardiac autopsy. *Cardiovasc Pathol* 2023; 65:107527.
25. Cavigli L, Ragazzoni GL, Quer L, Cangiano N, Santoro A, et al. Aortic root/left ventricular diameters golden ratio in competitive athletes. *Int J Cardiol* 2023;390:132202 doi.org/10.1016/j.icard.2023.131202



26. Spataro A, Pelliccia A, Rizzo M, Biffi A, Masazza G, Pigozzi F. The natural course of bicuspid aortic valve in athletes. *Int J Sports Med* 2008; 29: 81-5. doi:10.1055/s-2007-965110.
27. Galanti G, Stefani L, Toncelli L, Vono MC, Mercuri R, Maffulli N. Effects of sports activity in athletes with bicuspid aortic valve and mild aortic regurgitation. *Br J Sports Med* 2010, 44, 275–279. doi: 10.1136/bjsm.2008.047407.
28. Stefani L, Galanti G, Innocenti G, Mercuri R, Maffulli N. Exercise training in athletes with bicuspid aortic valve does not result in increased dimensions and impaired performance of the left ventricle. *Cardiol. Res. Pract.* 2014; 2014: 238694 doi.org/10.1155/2014/238694
29. Boraita A, Morales-Acuna F, Marina-Breyse M, Heras ME, Canda A, et al. Bicuspid aortic valve behaviour in elite athletes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019; 20:772–80. doi:10.1093/ehjci/jez001
30. Bianco M, Sollazzo F, Modica G, Zovatto IC, Di Mario R, et al. Effect of sport activity on uncomplicated bicuspid aortic valve: Long-term longitudinal echocardiographic study. *J Cardiovasc Dev Dis* 2024;11:285 doi.org/10.3390/jcdd11090285
31. D’Ascenzi F, Cavigli L, Cameli M, Claessen G, Van Craenenbroeck EM, et al. Sport Practice and its Effects on aortic size and valve function in bicuspid Aortic valve Disease: a cross sectional report from SPREAD study. *Br J Sports Med* 2024;58:1419-25. doi:10.1136/bjsports-2023-107772.
32. Martinez MW, Kim JH, Shah AB, Phelan D, Emery MS, et al. Exercise-induced cardiovascular adaptation and approach to exercise and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1453-70 doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.003
33. Kim JH, Baggish AL, Levine BD, Ackerman MJ, Day SM, et al. Clinical considerations for competitive sports participation for athletes with cardiovascular abnormalities: A Scientific Statement from American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation* 2025; 151:e716-e761. doi:10.1161/cir.0000000000001297



Приказ на случај

Масивна акутна пулмонална емболија како компликација од COVID-19, успешно третирана со рана примена на инхибитори на фактор Ха.

Јане Талески, Билјана Зафировска, Даница Петкоска, Валентина Андова, Билјана Огненоска, Марија Вавлукис, Маријан Бошевски, Сашко Кедев

Abstract

Background

Thrombo-embolic complications during coronavirus COVID-19 infection have been described in multiple case reports and studies during and after the pandemic, and despite the growing understanding, management and prevention remains individual pending available recommendations. In this case report, we present the successful management of a high-risk pulmonary embolism (PE) as a complication of COVID-19 infection.

Case summary

A patient with COVID-19 developed sudden shortness of breath, hypotension and hypoxia. Early echocardiography showed enlarged right heart chambers with left ventricular D-shape in parasternal short-axis view. Thrombi were registered in the apex of the right heart chamber. Computed tomography pulmonary angiography performed in the first hour confirmed the diagnosis of massive PE. Intravenous crystalloid fluid and unfractionated heparin (UFH) infusion was started with regular aPTT measurements and was closely monitored for hemodynamic instability. UFH was transitioned early after 48 hours to oral anticoagulant therapy (Apixaban dose of 10mg b.i.d) with successful results, resolution of symptoms and reversal of right heart failure.

Conclusion

Pulmonary thromboembolism is a commonly reported occurrence in severe COVID-19 infection. In this case report, fast switch to NOAC and long-term treatment proved to be effective, and it may be considered for high-risk PE in COVID-19 patients.

Key words: Pulmonary thromboembolism (PE), COVID-19, NOAC.

Приказ на случај

Кон крајот на септември 2022 година, 71-годишна жена, пензиониран доктор на медицина, беше донесена во ургентна амбуланта со 10-дневна историја на замор, висока температура, сува кашлица и отежнато дишење, со постепено влошување на симптомите. Седум дена пред приемот, таа имала позитивен



Приказ на случај

На прием, лабораториските анализи беа значајни поради значително покачени вредности на D-димери $> 23.000 \text{ ng/ml}$ и NT-proBNP од 9503 pg/ml .

Раната трансторакална ехокардиографија (ТТЕ) откри знаци на десносрцева слабост со дилатација на десната комора (ДК), (сооднос ДК/левата комора (ЛК) > 1 ; патолошка граница > 1), базален дијаметар на десната комора од 45 mm (нормален опсег $25\text{--}41 \text{ mm}$), со редуцирана систолна функција (систолно движење на трикуспидниот анулус (TAPSE) 12 mm ; патолошка граница $< 16 \text{ mm}$) и пулмонална хипертензија (систолен пулмонален артериски притисок 61 mmHg ; патолошка граница $> 36 \text{ mmHg}$). Исто така, беа визуелизирани неколку мали тромби прилепени за трабекулите во апексот на десната комора (Слика 2).

Слика 2 Инцијална трансторакална ехокардиографија (ТТЕ)

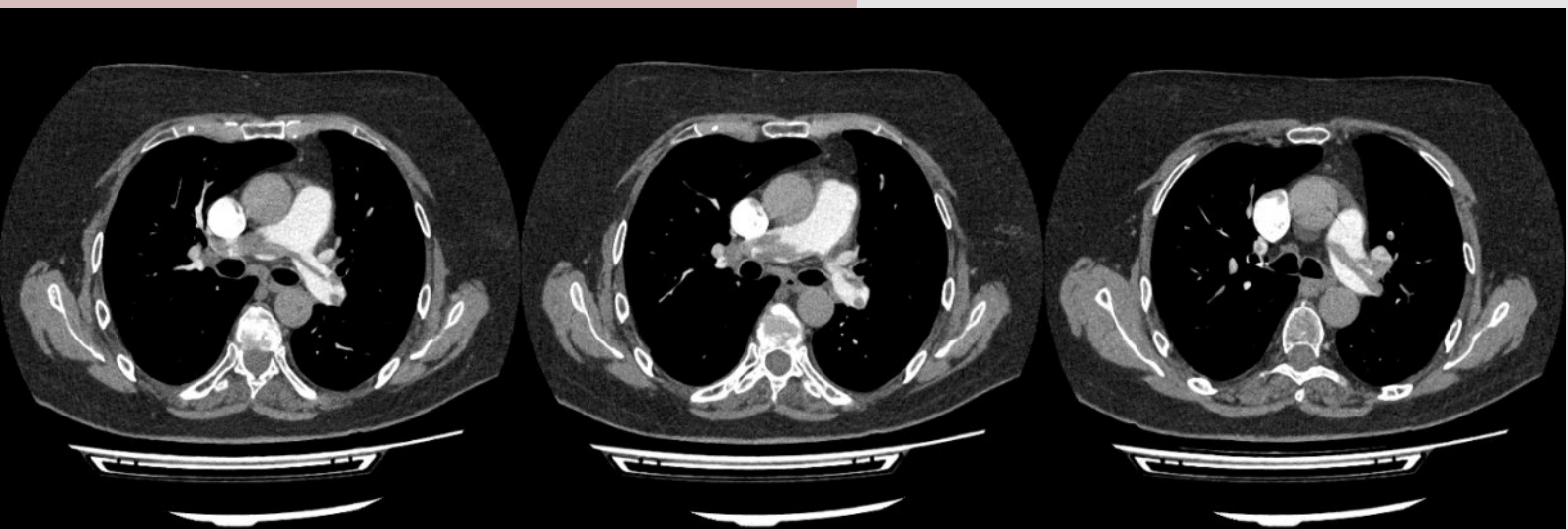


Лабораториските испитувања покажаа леукопенија, зголемен С-реактивен протеин и покачени D-димери, како што беше претходно наведено.

Со цел потврдување на дијагнозата, согласно последните препораки од Европското кардиолошко здружение (ESC) за третман на пулмонална емболија, во првиот час по приемот во ургентна амбуланта, беше реализирана КТПА (компјутеризирана томографија со пулмонална ангиографија). Наодите открија масивни дефекти во полнењето на контрастот, почнувајќи од бифуркацијата на пулмоналното стебло, двете пулмонални артерии, како и сегментните артерии (Слика 3).



Слика 3. Инцијална КТПА со масивни дефекти во полнење



Дуплекс венскиот ултразвук откри длабока венска тромбоза на десната поплитеална вена со оклузивна тромботична формација.

Лекување

Во Одделот за интензивна нега беше започнат третман со континуиран позитивен притисок во дишните патишта (CPAP), со клиничко подобрување. Беше ординирана интравенска терапија со нефракциониран хепарин (UFH) со болус доза прилагодена според телесна тежина, со редовно следење на aPTT вредностите. Пациентката беше внимателно следена за можни хемодинамски промени.

По 48 часа, при стабилна хемодинамика, пациентката беше префрлена на орална антикоагулантна терапија – инхибитор на фактор Ха (Apixaban, доза од 10 mg два пати дневно), со план за долготрајна антикоагулација, земајќи ја предвид историјата на претходна ДВТ, со планирана понатамошна реевалуација.

Контролната трансторакална ехокардиографија (ТТЕ) покажа повлекување на знаците на десносрцева слабост со намалување на димензиите на излезниот тракт на десната комора (RVOT), намалување на „D shape“ на левата комора, без евидентирана пулмонална артериска хипертензија (ПАХ). Соодносот помеѓу десната и левата комора (ДК/ЛК) беше < 0.9 .



Приказ на случај

Слика 4. Контролна трансторакална ехокардиографија (ТТЕ)

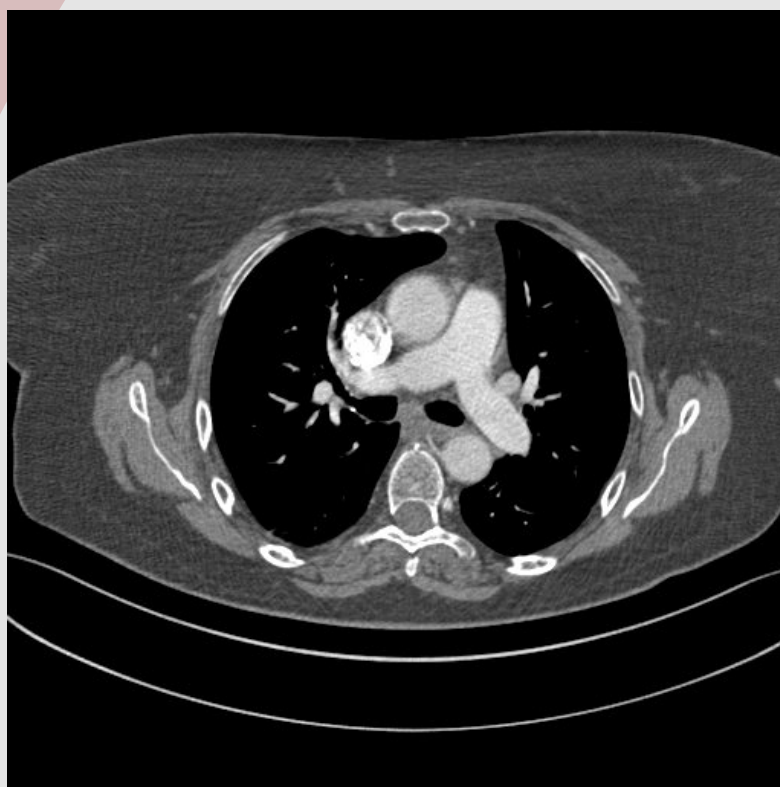


Следење

На едномесечната контролна посета, пациентката остана асимптоматска, без нови епизоди на диспнеа или хипоксија. Поради висок ризик од рецидив на пулмонална емболија (ПЕ) или венски тромбоемболизам (ВТЕ), препорачавме продолжување на орална антикоагулантна терапија на неопределено време, согласно најновите препораки на Европското кардиолошко здружение (ESC) за третман на ПЕ.

Пациентката продолжува со терапија со Арихабан, со планирана реевалуација на 6 месеци и можност за намалување на дозата на 2.5 mg двапати дневно. Еден месец по исписот, контролната КТПА ангиографија покажа присуство на мали тромби во сегментните артерии, со чисти главни пулмонални гранки (Слика 5).

Слика 5. Контролна КТПА ангиографија





Контролниот дуплекс венски ултразвук, реализиран три месеци по иницијалната дијагноза, покажа реканализација на десната поплитеална вена со задебелување на венскиот сид. Пациентката беше физички активна и без клинички симптоми.

Дискусија

Пандемијата со COVID-19 од нејзиниот почеток претставуваше невидена здравствена криза на глобално ниво и сериозен терапевтски предизвик. Заклучно со 7 јуни 2023 година, се пријавени 767.750.853 потврдени случаи на COVID-19, вклучувајќи 6.941.095 смртни случаи, во повеќе од 180 земји според податоците на СЗО.

Во текот на пандемијата беа објавени бројни случаи на COVID-19 комплицирани со масивна пулмонална емболија и десносрцева слабост^{1–5}. Сепак, и после повеќе од три години, и понатаму недостасуваат јасни насоки и докази за превенција и третман на оваа состојба.

Постојат неколку теории кои ја објаснуваат потенцијалната поврзаност помеѓу инфекцијата со COVID-19 и развојот на акутен респираторен дистрес синдром (ARDS)⁶, како и ARDS секундарен на COVID-19 поврзана хемоглобинопатија⁷. Објавените студии на оваа тема покажуваат дека речиси една третина од хоспитализираните пациенти со тешка форма на COVID-19 развиваат макроваскуларни тромботични компликации, вклучувајќи венски тромбоемболизам, миокардна повреда/инфаркт и мозочен удар⁹.

Коагулацијата на крвта игра значајна улога во процесот на повреда, поради зголемената побарувачка и намаленото снабдување со кислород за време на тешка инфекција со COVID-19, додека постоечката хиперкоагулабилна состојба и дифузното микроваскуларно оштетување посредувано од цитокини, се сметаат за потенцијална причина за COVID-19 индуцирана тромбоза. Исто така, зголемените вредности на D-димери се поврзуваат со прогресија и тежина на болеста, како што покажуваат повеќе студии^{8–10}.

Една студија, исто така ја евалуирала врската помеѓу сериозноста на болеста кај пациенти со COVID-19 и нивните параметри MPV, RDW и PVI, кои можат да се користат како важни биомаркери при одредување на сериозноста и смртноста од COVID-19, давајќи статистички значајни разлики според сериозноста на болеста¹¹.



Приказ на случај

Маркери, како што се D-димери и тропонини треба секогаш да се користат за идентификација на пациенти со ризик за срцева и кардиоваскуларна повреда, со цел навремено да се започне соодветна терапија за спречување или намалување на последиците од инфекцијата со COVID-19. Токму тука се поставува и најважното прашање во овој приказ на случај — за потребата од превенција на тромбоемболските компликации преку употреба на соодветна антикоагулантна терапија кај пациенти со тешка форма на COVID-19.

Во овој приказ на случај, пациентката на прием имаше екстремно покачени вредности на D-димери и покачени вредности на тропонин, заедно со симптоми што одговараат на тешка пулмонална тромбоемболија. Дополнителните ризик-фактори, како што се напредната возраст и претходна историја на ДВТ, заедно со постоечката хиперкоагулабилна состојба поради COVID-19, веројатно придонеле за тежината на оваа клиничка слика.

Заклучок

Пулмоналната тромбоемболија е честа компликација кај пациенти со тешка форма на COVID-19. Од клучно значење е следење на соодветни профилактички мерки за спречување на оваа живото-загрозувачка состојба. Ненадејното влошување на респираторниот статус, без сигнификантни радиолошки докажани промени на белите дробови, особено во присуство на високи вредности на D-димери, треба веднаш да предизвика сомнеж за пулмонална емболија. Потребни се дополнителни истражувања за да се утврди правилниот избор и доза на антикоагулантна терапија кај пациенти со тешка форма на COVID-19. Во овој приказ на случај, акутниот и долгорочниот третман на масивната ПТЕ со НОАК, се покажа како ефикасен и може да се земе предвид кај пациенти со високоризична ПЕ поврзана со COVID-19.

Референци

1. Ullah W, Saeed R, Sarwar U, Patel R, Fischman DL. COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism and Right-Sided Heart Failure. JACC Case Rep. 2020 Jul 15;2(9):1379-1382.
2. Sagardia LM, Daniels LM. Thrombolysis and use of argatroban for the treatment of massive pulmonary embolism following anticoagulation failure in a patient with COVID-19. Am J Health Syst Pharm. 2020 Nov 16;77(23):1961-1964.



3. Aaron L, Welch M, Shah A, Thomas T, McKechnie SR. Recurrent massive pulmonary emboli in a critically ill patient with COVID-19. *Anaesth Rep.* 2020 Aug 1;8(2):e12059.
4. Hegde S, Yesodharan G, Tedrow J, Goldman A. Massive Pulmonary Embolism Complicating Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: A Case Report. *Case Rep Crit Care.* 2020 Oct 28;2020:8875330. doi: 10.1155/2020/8875330. PMID: 33133702; PMCID: PMC7593723.
5. Petrov I, Stankov Z, Dobrev G, Polomski P. COVID-19 infection complicated with acute pulmonary embolism treated with percutaneous pulmonary artery thrombectomy: a case report. *Eur Heart J Case Rep.* 2022 Jun 10;6(7):ytac227.
6. Kovačević M. Patient clinical condition in relation to hypoxemia and chest x-ray changes in novel cov-19 pneumonia: a case report. *Acta Clin Croat.* 2021 Dec;60(4):769-772. doi: 10.20471/acc.2021.60.04.26. PMID: 35734480; PMCID: PMC9196219.
7. Shakoory TA, Hafeez MM, Malik A. Could Covid-19 be a hemoglobinopathy? *Acta Clin Croat.* 2020 Dec;59(4):740-744. doi: 10.20471/acc.2020.59.04.21. PMID: 34285445; PMCID: PMC8253065.
8. Gašević A, Borovac JA, Guerreiro RA, Giustozzi M, Parker W, Caldeira D, et al. Thrombotic Complications in Patients with COVID-19: Pathophysiological Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021 Apr;35(2):215-229. doi: 10.1007/s10557-020-07084-9. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33074525; PMCID: PMC7569200.
9. Mouhat B, Besutti M, Bouiller K, Grillet F, Monnin C, Ecartot F, et al. Elevated D-dimers and lack of anticoagulation predict PE in severe COVID-19 patients. *Eur Respir J.* 2020 Oct 22;56(4):2001811.
10. Plášek J, Gumulec J, Máca J, Škarda J, Procházka V, Grézl T, et al. COVID-19 associated coagulopathy: Mechanisms and host-directed treatment. *Am J Med Sci.* 2022 Jun;363(6):465-475.
11. Atik D, Kaya HB. Evaluation of the relationship of MPV, RDW and PVI parameters with disease severity in Covid-19 patients. *Acta Clin Croat.* 2021 Mar;60(1):103-114.



Art is medicine / Medicine is art



Костадин Танчев Динка. Оган