

Univerzita Karlova v Praze

2. lékařská fakulta

Doktorský studijní program biomedicíny

Název oboru: Fyziologie a patofyziologie člověka



MUDr. Ondřej Auzký

Známky preklinické aterosklerózy na periferně uložených tepnách a jejich vztah
k výskytu žilní trombózy u pacientů s trombofilními stavy

Preclinical atherosclerosis of peripheral arteries and its relation to venous
thrombosis in patients with thrombophilias

Dizertační práce

Školitel:

MUDr. Jan Piřha, CSc.

Praha, 2011

Poděkování

Na tomto místě bych rád poděkoval všem, kteří mně umožnili absolvovat doktorský studijní program a kteří se mnou během postgraduálního studia spolupracovali a pomáhali mi. Hlavní měrou k uskutečnění této práce a publikaci výsledků přispěl můj školitel, MUDr. Jan Piřha, CSc. Jsem mu vděčný za odborné vedení a cenné rady, kterými udával směr mé práce. Děkuji také všem spoluautorům, jmenovitě MUDr. Libuši Pagáčové a MUDr. Tomášovi Šejdovi, Ph.D. za výběr pacientů, MUDr. Karlu Roztočilovi, CSc. za připomínky ke společné publikaci, RNDr. Věře Lánské za pomoc při statistickém zpracování údajů a paní Jance Němčkové za spolupráci při vyhodnocování sonografických výsledků. Děkuji rovněž prim. MUDr. Heleně Filipové a prof. MUDr. Janu Peregrinovi, CSc. za poskytnutí prostor pro provádění vyšetření.

V neposlední řadě si přeji poděkovat své rodině za pochopení, trpělivost a vytvoření zázemí pro mou činnost.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze 10. října 2011

Ondřej Auzký

Identifikační záznam:

AUZKÝ Ondřej. Znamky preklinické aterosklerózy na periferně uložených tepnách a jejich vztah k výskytu žilní trombózy u pacientů s trombofilními stavy. [*Preclinical atherosclerosis of peripheral arteries and its relation to venous thrombosis in patients with thrombophilias*]. Praha, 2011, 89 s. Disertační práce (Ph. D.). Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta. Školitel MUDr. Jan Piřha, CSc.

OBSAH

1. Seznam zkratek.....	2
2. Úvod.....	4
2.1. Společné rizikové faktory aterosklerózy a žilní trombózy.....	9
2.2. Možnosti neinvazivní detekce aterosklerózy.....	30
2.3. Vztah aterosklerózy a žilního tromboembolizmu.....	37
3. Hypotézy a cíle práce.....	47
4. Materiál a metodika.....	48
5. Výsledky.....	54
6. Diskuze.....	65
7. Závěry.....	72
8. Souhrn.....	74
9. Summary.....	76
10. Literatura.....	78
11. Seznam publikací autora.....	89

1. SEZNAM ZKRATEK

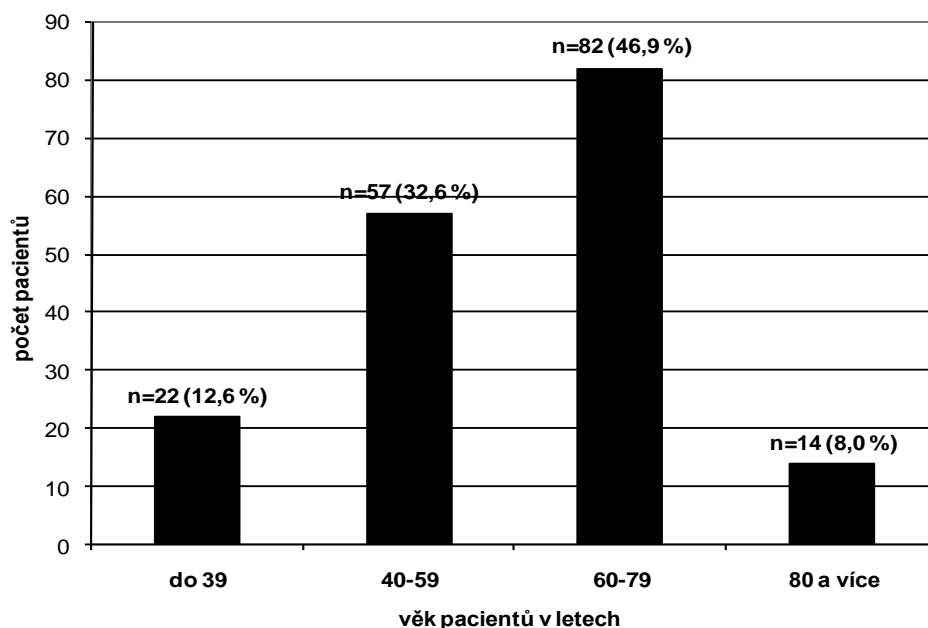
ABI	ankle – brachial index; index kotník/paže
ACAPS	Asymptomatic Carotid Artery Progression Study
ANCOVA	Analysis of Covariance; analýza kovariance
ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities
CHS	Cardiovascular Health Study
CRP	C-reaktivní protein
CT	computer tomography; počítačová tomografie
EBCT	electron beam computer tomography; elektronovým paprskem řízená počítačová tomografie
EKG	elektrokardiogram
HDL	high - density lipoprotein; lipoprotein o vysoké hustotě
HŽT	hluboká žilní trombóza
CHŽO	chronické žilní onemocnění
ICAM-1	inter-cellular adhesion molecule 1; intercelulární adhezní molekula-1
IMT	intima media thickness; tloušťka intimy - média
IMT CA	intima media thickness of carotid artery; tloušťka intimy - média karotické tepny
IKEM	Institut klinické a experimentální medicíny
JUPITER	Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin
LDL	low – density lipoprotein; lipoprotein o nízké hustotě
LITE	Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology
Lp(a)	lipoprotein(a)
MTHFR	metyléntetrahydrofolát reduktáza

NMR	nukleární magnetická rezonance
PAI-1	inhibitor aktivátoru plazminogenu-1
VCAM-1	vascular cell adhesion molecule 1; vaskulární celulární adhezní molekula-1
WHO	World Health Organization; Světová zdravotnická organizace
ŽTE	žilní tromboembolizmus

2. ÚVOD

Přes pokrok v poznání patofyziologie cévních chorob je relativně málo známo o vzájemném vztahu tepenných a žilních onemocnění. Přitom tepenná i žilní soustava vykazují skladebné i funkční podobnosti, které můžeme spatřovat již ve struktuře cév. Jejich stěna je, přes různé poměry zastoupení, tvořena endotelovou výstelkou, vrstvou tuniky intimy, tuniky média a adventicie. Nevíme však, zda přítomnost určitého cévního onemocnění znamená zvýšení rizika pro jiné cévní choroby. V naší práci jsme se zabývali atraktivní a v současnosti intenzivně diskutovanou hypotézou vztahu aterosklerózy a žilních chorob.

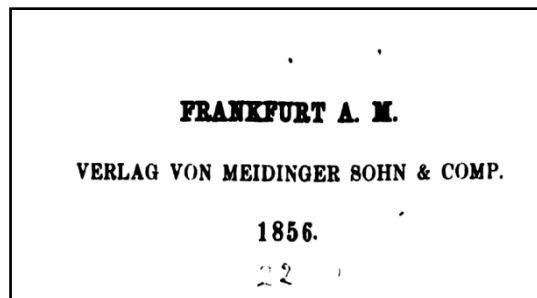
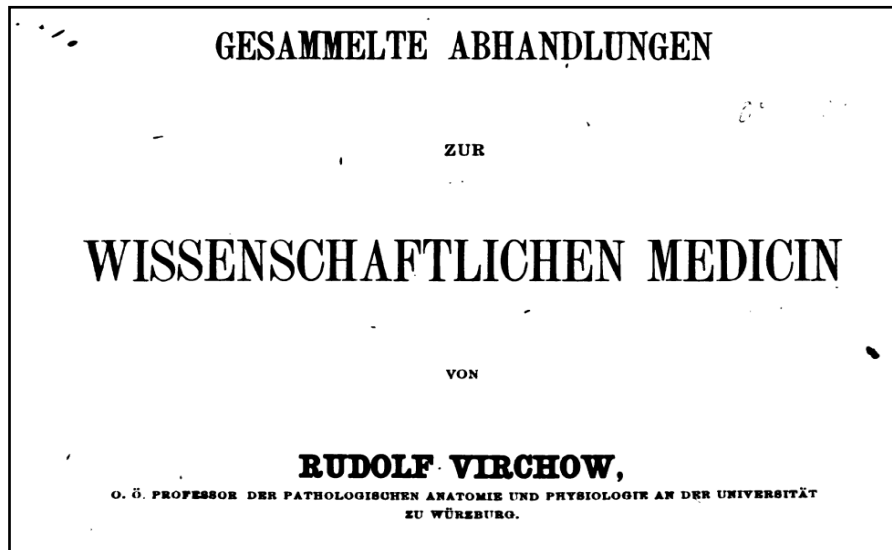
Mezi nejobávanější příčiny nemocnosti a úmrtí ve vyspělých zemích patří žilní tromboembolizmus (ŽTE), který je po infarktu myokardu a mozkové cévní příhodě třetí nejčastější příčinou kardiovaskulární mortality (Robetorye R., Rodgers G., 2001). Vysokou incidenci ŽTE dokládají výsledky řady studií. V databázi diagnóz pacientů propuštěných z amerických nemocnic byla roční incidence ŽTE stanovena na 79/100 000 (Gillum R., 1987). Švédská studie zahrnující veškeré pacienty s podezřením na žilní trombózu ze spádové oblasti velké nemocnice včetně nemocných již hospitalizovaných pro jinou diagnózu odhaduje incidenci žilní trombózy dolních končetin v populaci na 160/100 000 (Nordström M. et al., 1992). V našem neselektovaném souboru konsekutivních nemocných, kteří byli v průběhu 12 měsíců ošetřeni na příjmové ambulanci spádového interního oddělení ($n = 9\ 489$), bylo vyšetření k vyloučení ŽTE indikováno u 5 % pacientů a žilní trombóza dolních končetin nebo plicní embolie byla prokázána u více než třetiny (37 %) těchto vyšetřených (Auzký O., Piřha J., 2005). Vzhledem ke stárnutí populace je pro zdravotnictví vyspělých zemí významné, že výskyt ŽTE narůstá exponenciálně s věkem z 1/1000 za rok u osob ve věku 40-75 let na 1/100 za rok u osob starších než 75 let (Nordström M. et al., 1992, Anderson F. et al., 1991, Oger E., 2000, Silverstein M. et al., 1998, Kniffin D. et al., 2001, Karetová D., 2001). Stejný trend nárůstu výskytu ŽTE v závislosti na věku jsme pozorovali i v našem souboru (obr. 1) (Auzký O., Piřha J., 2005). Z uvedených poznatků vyplývá, že ŽTE představuje jednu z nejčastěji řešených medicínských otázek.



Obr. 1. Rozložení výskytu žilní trombózy ve věkových skupinách pacientů (n=175) (Auzký O., Piřha J., 2005).

Fyziologickým významem tvorby trombu je zachování homeostázy. Vymezení oblasti vzniku trombu pouze na místo cévního poškození je navozeno souhrou protrombogenních mechanismů na jedné straně a činností antitrombotických, antikoagulačních a fibrinolytických mechanismů na straně druhé. Patologické postižení cévy trombem vzniká v důsledku nerovnováhy působení těchto mechanismů. Moderní výzkum srážení krve se rozvíjí až od 19. století, kdy v roce 1832 byl Müllerem identifikován fibrin jako nerozpustná složka krevní sraženiny. Na základě Virchowova předpokladu existence rozpustného plazmatického prekursoru fibrinu izoloval Denis v roce 1856 fibrinogen. Následně Schmidt prokázal, že přeměna fibrinogenu na fibrin je fermentativní proces zprostředkovaný trombinem vznikajícím z protrombinu. Postupně byla odhalena kaskáda srážecích faktorů, jejichž vzájemná aktivace a amplifikace v interakci s krevními destičkami a cévní stěnou vede k vytvoření trombotické zátky. Moderní koncept etiopatogeneze trombotických stavů navrhl v polovině 19. století Virchow, který rozvinul dřívější představy o příčinách srážení krve reprezentované Hippokratem a Aristotelem, podle nichž je příčinou krevního srážení ochlazení krve. Na konci 18. století se Hunter domníval, že příčinou je kontakt krve se vzduchem. Podle Virchowa je vznik intraluminálního trombu spojen s trojicí rizikových

stavů, a to krevní stázy, poškození cévy a jejího okolí a hyperkoagulace (obr. 2) (Shapiro S., 2003, Viles-Gonzalez J. et al., 2005).



Demnach liess sich also die Reihe der möglichen Folgen der Verstopfung in drei Abtheilungen bringen:

- 1) Erscheinungen der Reizung des Gefässes und seiner Nachbarschaft;
- 2) Erscheinungen der Blutgerinnung ;
- 3) Erscheinungen der Unterbrechung des Blutstromes.

Obr. 2. Virchowova trias. Originální publikace Rudolfa Virchowa z roku 1856.

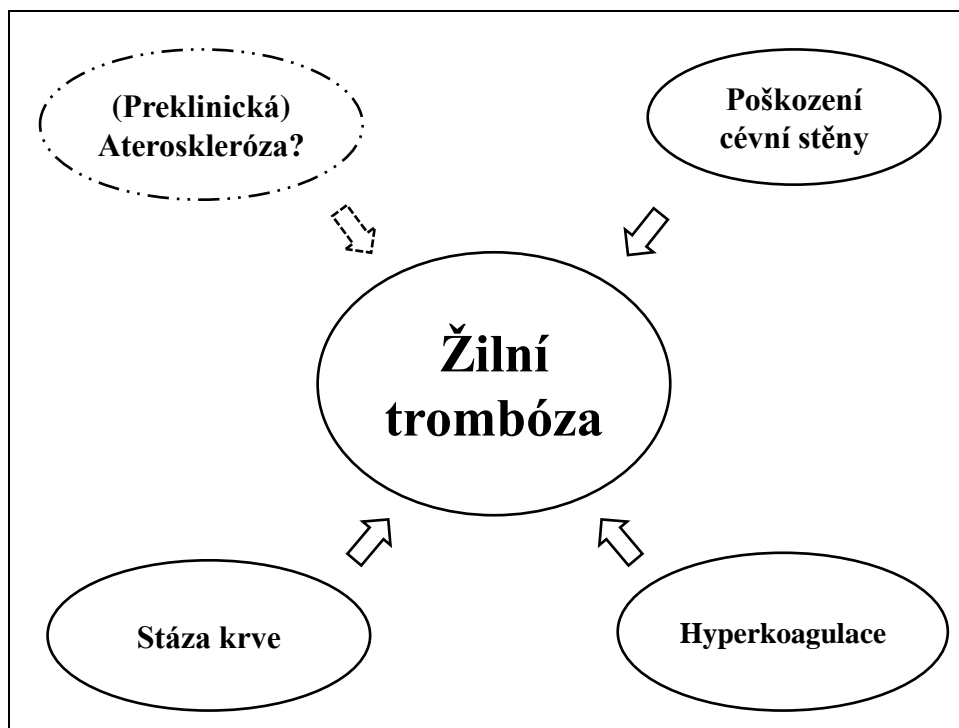
Virchowovu trias dnes rozšiřujeme o další faktory, především endotelovou dysfunkci, abnormality průtoku krve, abnormality funkce destiček, koagulace a fibrinolýzy, metabolické a hormonální faktory, zánět a nověji rovněž o prokoagulační vliv aterosklerózy.

Podstatou ŽTE i komplikované aterosklerózy je obstrukce průsvitu cévy intraluminálním trombem. Tím se oba stavy vzájemně podobají. Problematika trombózy obecně je tedy životně důležitá nejen pro pacienty s žilní trombózou ale i pro řádově desetitisíce pacientů s aterosklerotickým postižením srdečních a dalších tepen, protože vznik trombózy na povrchu vulnerabilního aterosklerotického plátu je nejčastější příčinou kardiovaskulárních příhod. I přes pokles mortality na kardiovaskulární onemocnění v celkové populaci, především v důsledku intervence rizikových faktorů a účinnější léčby infarktu myokardu, je ateroskleróza nejzávažnější příčinou morbidit a mortality v rozvinutých zemích a bude i nadále představovat závažný medicínsko-ekonomický problém v důsledku stárnutí populace a zvyšování prevalence některých rizikových faktorů – především obezity a diabetes mellitus.

Úloha aterosklerotického plátu při vzniku lokálního trombu již byla ozřejmena. Primárním spouštěcím faktorem arteriální trombózy je ve většině případů ruptura plátu. Porušení endotelové výstelky tepny vede k adhezi krevních destiček k cévní stěně prostřednictvím vazby na kolagen a von Willebrandův faktor zprostředkované specifickými povrchovými receptory trombocytů. Současně dochází ke srážení krve v důsledku kontaktu krve se smáčivým povrchem obnažené subendotelové vrstvy tepenné stěny (Mackman N., 2008). Již dlouho je známo, že ateroskleróza je provázena hyperkoagulačním stavem a řada poznatků o aktivaci koagulace u aterosklerózy byla publikována i v českém písemnictví. V práci Švehly a spol. ze šedesátých let dvacátého století je u aterosklerózy popisováno zkrácení srážecího času, rekalcifikačního času, trombinového času a zvýšená hladina fibrinogenu (Švehla C. et al., 1965, Švehla C., 1969). Stejní autoři zjistili u pacientů s ischemickou chorobou srdeční snížený antikoagulační účinek heparinu a zvýšenou adhezivitu a agregabilitu destiček (Švehla C., 1969). Také byla demonstrována přítomnost prokoagulačních faktorů, především tkáňového faktoru, ve stěně ateroskleroticky změněné aorty a tepen dolních končetin (Kniazev M. et al., 1975).

Z uvedených poznatků vyplývá, že ateroskleróza je spojena nejen s lokální, ale i se systémovou hyperkoagulací. Je tedy hypoteticky možné, že se aterotrombotické postižení tepenného řečiště s žilní trombózou může vzájemně ovlivňovat. Podstatou komplikací aterosklerózy i vzniku žilní trombózy je totiž nežádoucí tvorba trombu s možnými důsledky

nejen lokálními, ale i systémovými. Ateroskleróza by tak za určitých okolností – například již přítomného protrombotického stavu - mohla být zodpovědná za vznik žilního trombu a vysvětlit u části pacientů podstatu vzniku "idiopatické" žilní trombózy. V současnosti není jisté, zda hyperkoagulační stav navozený aktivací koagulačních a trombogenních faktorů aterosklerotickými pláty může svým systémovým působením ovlivnit tvorbu trombů nejen lokálně v arteriálním řečišti ale i v žilním řečišti, a zda preklinická ateroskleróza představuje rizikový faktor ŽTE (obr. 3). V současnosti jsou postoje k uvedeným vztahům rozdílné (Grant P., 2004, Reitsma P., 2004). Jak však bude vysvětleno v následující části, řada poznatků svědčí pro přítomnost společného rizikového působení aterosklerózy a žilní trombózy.



Obr. 3. Rizikové faktory žilní trombózy.

2. 1. Společné rizikové faktory aterosklerózy a žilní trombózy

Endotelová dysfunkce

Endotel je zdrojem antitromboticky, antikoagulačně a fibrinolyticky působících faktorů, jako je oxid dusnatý, prostacyclin, protein C, protein S, trombomodulin a tkáňový aktivátor plazminogenu. Vedle toho tvoří endotel i protromboticky a prokoagulačně účinné působky, především von Willebrandův faktor, faktor V, tkáňový faktor a inhibitor aktivátoru plazminogenu (Anderson T., 2003, Blann A., 2003, Davignon J., Ganz P., 2004). Dysfunkce endotelu provázející hypertenzi, diabetes mellitus, hyperlipidémii a kouření přispívá k porušení rovnováhy sekrece těchto faktorů. Bylo zjištěno, že nárůst tloušťky vrstvy intimy - média společných karotických tepen u nemocných s aterosklerózou periferních tepen koreluje s plazmatickými hladinami von Willebrandova faktoru (Cortellaro M. et al., 1996). U diabetiků byla pozorována ve srovnání se zdravými kontrolami vyšší aktivita tkáňového faktoru (Sambola A. et al., 2003). Ve studii ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) byly zvýšené hladiny inhibitoru aktivátoru plazminogenu (PAI-1) spojeny s progresí aterosklerózy (Salomaa V. et al., 2003). Ve studii Nielsena a spol. byla zvýšená hladina von Willebrandova faktoru, solubilního fibrinu, d-dimerů a komplexu trombin/antitrombin spojena s akutním koronárním syndromem (Nielsen N. et al., 2000). I když většina arteriálních trombóz vzniká v místě komplikovaného aterosklerotického plátu s porušenou endotelovou vrstvou, je ateroskleróza spojena s aktivací koagulace i bez mechanického poškození endotelové cévní výstelky (Holvoet P., Collen D., 2005) a za patologických okolností se arteriální trombus může vytvořit i v místech s intaktním endotelem bez zjevného poškození cévní stěny, což je časté rovněž v případě žilní trombózy.

Endotel, který je pravděpodobně nejdůležitějším místem kontroly prokoagulačního a antikoagulačního působení (Jerjez-Sanchez C., 2005), tak může hrát významnou roli nejen v procesu vzniku arteriální, ale i žilní trombózy. Některé práce se z toho důvodu na hodnocení endotelové funkce u ŽTE zaměřily (Migliacci R. et al., 2007, Jezovnik M., Poredos P., 2010). Funkci endotelu lze hodnotit nepřímo pomocí neinvazivního ultrazvukového vyšetření dilatace brachiální tepny vyvolané zvýšeným krevním průtokem (Sejda T. et al., 2005). Tepenná stěna je pod vlivem endotelem tvořených vazoaktivních působků, především kysličníku dusnatého, který se uvolňuje v důsledku smykového napětí působícího na tepnu při proudění krve. Vazodilatace závisí na funkční kapacitě endotelu a buněk hladkého svalstva

tepny. Ultrazvuková detekce změny průsvitu tepny navozené změnou krevního průtoku je principem metodiky hodnocení. Jezovniková a spol. (Jezovnik M. et al., 2010) hodnotili průtokem zprostředkovanou dilataci brachiální tepny u 49 pacientů po první příhodě idiopatického ŽTE a u 48 kontrolních osob. Nemocní s idiopatickým ŽTE vykazovali v porovnání se zdravými osobami kontrolního souboru sníženou vazodilatační odpověď brachiální tepny. U osob s idiopatickým ŽTE byly navíc zjištěny zvýšené plazmatické hladiny P-selektinu a von Willebrandova faktoru, které představují cirkulující markery endotelové dysfunkce (Blann A., 2006, Khare A. et al., 2005).

Rovněž klinické práce ukazují na přítomnost porušené funkce endotelu u stavů se zvýšeným rizikem výskytu arteriálních a žilních chorob. V souboru pacientů bez známých rizikových faktorů aterosklerózy, kteří prodělali žilní trombózu, byly neinvazivně technikou transtorakální echokardiografie hodnoceny elastické vlastnosti aorty (elastické vlastnosti aorty vyjádřené indexem tuhosti aorty mají prediktivní hodnotu pro detekci časných stupňů aterosklerózy). Index tuhosti aorty byl oproti kontrolnímu souboru významně vyšší u nemocných po prodělané žilní trombóze. Snížená elasticita aorty u nemocných po epizodě žilní trombózy tak může být spojena s endotelovou dysfunkcí, která je společná pro aterosklerózu i ŽTE (Duran N. et. al., 2010).

Endotelová dysfunkce je tedy stavem, který provází jak arteriální, tak i žilní trombózu. Hodnocení funkce endotelu však není běžně dostupným postupem. Proto při hledání společných charakteristik arteriálních a žilních chorob se můžeme dále zaměřit na hodnocení tradičních rizikových faktorů.

Vztah tradičních rizikových faktorů aterosklerózy k žilnímu tromboembolizmu

V řadě prací bylo zjištěno, že ateroskleróza i ŽTE sdílejí společné rizikové faktory (tab. 1).

Tabulka 1. Společné rizikové faktory aterosklerózy a žilní trombózy.

Autoři	Rok publikace	Společné rizikové faktory aterosklerózy a žilní trombózy
Agno W. et al.	2006	Metabolický syndrom
Agno W. et al.	2008	Obezita, arteriální hypertenze, diabetes mellitus, snížená hladina HDL cholesterolu, zvýšená hladina triglyceridů
Tsai A. et al.	2002	Obezita, diabetes mellitus
Vaya A. et al.	2002	Index tělesné hmotnosti, hypertriglyceridémie, hypercholesterolémie
Mahmoodi B. et al.	2009	Mikroalbuminurie
Baccarelli A. et al.	2008	Znečištění ovzduší prachovými částicemi
Rosendaal F. et al.	1997	Faktor V Leiden
Eitzman D. et al.	2005	Faktor V Leiden
Bank I. et al.	2004	Mutace protrombinu
Weischer M. et al.	2010	Mutace protrombinu
Mahmoodi B. et al.	2008	Deficit proteinu C a proteinu S
Folsom A. et al.	2009	Deficit proteinu C

Agno a spol. se ve studii případů a kontrol zabývali vztahem metabolického syndromu k ŽTE (Agno W. et al., 2006). Nemocní s metabolickým syndromem jsou nositeli celého souboru rizikových faktorů aterosklerózy, především abdominální obezity, hypertenze, inzulinové rezistence a dyslipidémie se zvýšenými triglyceridy a sníženou hladinou HDL cholesterolu (Park Y. et al., 2003). Metabolický syndrom je také spojen s hyperkoagulačním stavem v důsledku zvýšených plazmatických hladin PAI-1, fibrinogenu, koagulačních faktorů VII a VIII, von Willebrandova faktoru a adhezivních molekul ICAM-1 a VCAM-1 (Yudkin J., 1999). Právě hyperkoagulace spojená s metabolickým syndromem by mohla přispívat ke zvýšenému riziku ŽTE. Do studie bylo zahrnuto 93 pacientů s idiopatickou hlubokou žilní trombózou (HŽT) a 107 kontrolních osob. Metabolický syndrom se oproti kontrolní skupině vyskytoval významně častěji ve skupině idiopatické HŽT (poměr šancí 1,93; 95% interval spolehlivosti 1,05 – 3,56) (tab. 2).

Tabulka 2. Asociace mezi metabolickým syndromem a idiopatickou hlubokou žilní trombózou (HŽT) (Ageno W. et al., 2006).

	Metabolický syndrom +	Metabolický syndrom -	Celkem
Idiopatická HŽT	47	46	93
Kontrolní osoby	37	70	107
Celkem	84	116	200

Poměr šancí: 1,93; 95% interval spolehlivosti 1,05 – 3,56.

V metaanalýze 21 studií zahrnujících 63 552 pacientů hodnotili Ageno a spol. vztah rizikových faktorů aterosklerózy (indexu tělesné hmotnosti, arteriální hypertenze, diabetes mellitus, kouření, celkového cholesterolu, LDL a HDL cholesterolu a triglyceridů) k ŽTE (Ageno W. et al., 2008). Výsledky vztahu vybraných rizikových faktorů aterosklerózy k riziku ŽTE jsou uvedeny v tab. 3.

Tabulka 3. Asociace rizikových faktorů aterosklerózy a rizika žilního tromboembolizmu. Metaanalýza 21 studií (Ageno W. et al., 2008).

Rizikový faktor aterosklerózy	Počet studií, n	Poměr šancí (95% interval spolehlivosti)
Index tělesné hmotnosti	6	2,00 (1,72 – 2,32)
Hypertenze	5	1,21 (0,92 – 1,52)
Diabetes mellitus	9	1,42 (1,12 – 1,77)
Kouření	10	1,15 (0,92 – 1,44)
Celkový cholesterol	4	1,16 (0,67 – 2,02)

Se zvýšením rizika ŽTE byla pozitivně asociována nadváha vyjádřená indexem tělesné hmotnosti a diabetes mellitus. Po sdružení výsledků pěti studií nebyla s HŽT asociována arteriální hypertenze. Nicméně ve většině hodnocených studií neodpovídala definice arteriální hypertenze současným doporučením (Widimský J. et al., 2008). Pouze v jedné studii byla arteriální hypertenze definována jako hodnota krevního tlaku $\geq 140/90$ mmHg (Tsai A. et al., 2002) a takto definovaná hypertenze byla v metaanalýze s ŽTE asociována pozitivně (poměr šancí 1,61 (95% interval spolehlivosti 1,28 – 2,02)). Z dalších hodnocených rizikových

faktorů byla s ŽTE pozitivně asociována zvýšená hladina triglyceridů a negativně asociována snížená hladina HDL cholesterolu. Hladina celkového cholesterolu a kouření tabáku s vyšším rizikem ŽTE asociovány nebyly.

Vaya a spol. uspořádali studii případů a kontrol, ve které hodnotili vztah hyperlipidémie k ŽTE (Vaya A. et al., 2002). Zařazeno bylo 143 nemocných po první epizodě ŽTE a 194 zdravých osob. Obě skupiny se nelišily věkem, zastoupením mužů a žen, hladinou lačné glykémie a celkového cholesterolu. Index tělesné hmotnosti a hladina triglyceridů byly oproti zdravým kontrolám vyšší ve skupině ŽTE. Při porovnání nemocných s idiopatickým ŽTE (n = 39) a sekundárním ŽTE (n = 104) vykazovali jedinci s idiopatickým ŽTE vyšší hladinu cholesterolu (p = 0,002) a tento rozdíl zůstal významný po adjustaci na věk a pohlaví. Po rozdělení souboru do podskupin dle hodnoty celkového cholesterolu (< 5,69 mmol/l a > 5,69 mmol/l) byla hodnota celkového cholesterolu > 5,69 mmol/l spojena s 2,67krát vyšším rizikem ŽTE (95% interval spolehlivosti 1,24 – 5,73). Vysoká hladina celkového cholesterolu tak představuje podle této práce nejen rizikový faktor aterosklerózy, ale i ŽTE. Uvedený poznatek rovněž naznačila již studie z roku 1972 u nemocných s rekurentním nebo idiopatickým ŽTE (Talbot S. et al., 1972) a také výsledky souboru žen Framinghamské studie (Goldhaber S. et al., 1983).

Dosud prezentované výsledky nepotvrzují všechny práce ve všech bodech. Ve studii Quist-Paulsena a spol. (Quist-Paulsen P. et al., 2010) byla hodnocena souvislost tradičních rizikových faktorů aterosklerózy s rizikem ŽTE. Zařazeno bylo 515 pacientů po první příhodě ŽTE a 1 505 osob kontrolního souboru, které byly náhodně vybrány z reprezentativního vzorku norské populace. Z hodnocených rizikových faktorů aterosklerózy nebyla s rizikem ŽTE asociována hladina celkového cholesterolu, LDL a HDL cholesterolu, hladina triglyceridů, glykémie ani kouření. Hodnota systolického a diastolického krevního tlaku byla s rizikem ŽTE dokonce asociována inverzně. Poměr šancí vzniku ŽTE u osob v nejvyšším kvintilu hodnoty systolického krevního tlaku (> 171 mm Hg) byl oproti nejnižšímu kvintilu (< 126 mm Hg) 0,6 (95% interval spolehlivosti 0,40 – 0,90) a poměr šancí vzniku ŽTE v nejvyšším kvintilu hodnoty diastolického krevního tlaku (> 95 mm Hg) byl oproti nejnižšímu kvintilu (< 75 mm Hg) 0,5 (95% interval spolehlivosti 0,40 – 0,70). V této studii byla s rizikem ŽTE asociována pouze hladina C-reaktivního proteinu (CRP) (poměr šancí vzniku ŽTE byl ve skupině nejvyššího kvintilu oproti nejnižšímu kvintilu hladiny CRP 1,6 (95% interval spolehlivosti 1,20 – 2,20)) a rodinná anamnéza infarktu myokardu u

prvostupňového příbuzného před 60. rokem věku (poměr šancí 1,3 (95% interval spolehlivosti 1,1 – 1,6)). Výsledky studie však potvrdily souvislost nadváhy a obezity s rizikem ŽTE. Vyšší hodnota indexu tělesné hmotnosti byla spojena s 1,5 – 2krát vyšším rizikem ŽTE.

Hodnocení vztahu mezi rizikovými faktory aterosklerózy a ŽTE bylo také předmětem studie LITE (Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology) (Tsai A. et al. 2002), která zahrnuje výsledky prospektivních kohortových studií ARIC (ARIC investigators 1989) a CHS (Cardiovascular Health Study) (Fried L. et al., 1991). Studie ARIC je prospektivní epidemiologická studie zabývající se etiologií a komplikacemi aterosklerózy ve čtyřech okresech v USA. Studie CHS je populační longitudinální studie výskytu ischemické choroby srdeční a mozkových cévních příhod u osob ve věku 65 let a starších, které byly rekrutovány ze zdravotnické databáze dalších čtyř okresů v USA. Sdružení výsledků obou studií do studie LITE umožnil obdobný protokol hodnocení rizikových faktorů aterosklerózy. Celkem byly hodnoceny údaje 19 293 osob s mediánem doby sledování v délce 7,8 roku. Identifikováno bylo 215 příhod ŽTE odpovídajících incidenci 1,45 (95% interval spolehlivosti 1,27 – 1,66) na 1000 osoboroků. Údaje o poměru rizika žilního tromboembolizmu dle jednotlivých rizikových faktorů aterosklerózy po adjustaci na věk, etnikum a pohlaví jsou uvedeny v tab. 4.

Tabulka 4. Poměr rizika žilního tromboembolizmu dle rizikových faktorů aterosklerózy po adjustaci na věk, etnikum a pohlaví (Tsai A. et al., 2002).

Rizikový faktor aterosklerózy	Incidence ŽTE na 1000 osoboroků (95% interval spolehlivosti)	Poměr rizika (95% interval spolehlivosti)
Diabetes mellitus:		
Normální glykémie	1,19 (1,00 – 1,41)	1,00
Diabetes mellitus	2,12 (1,56 – 2,87)	1,70 (1,20 – 2,40)
Index tělesné hmotnosti		
< 25	0,83 (0,62 – 1,11)	1,00
≥ 30	2,01 (1,60 – 2,52)	2,27 (1,57 – 3,28)
LDL cholesterol (mmol/l)		
< 3,37	1,41 (1,15 – 1,72)	1,00
≥ 4,14	1,26 (0,94 – 1,68)	0,89 (0,63 – 1,27)
HDL cholesterol (mmol/l)		
≥ 1,48	1,41 (1,12 – 1,78)	1,00
< 1,11	1,46 (1,15 – 1,85)	0,91 (0,64 – 1,30)
Celkový cholesterol (mmol/l)		
< 5,18	1,34 (1,07 – 1,68)	1,00
≥ 6,22	1,26 (0,95 – 1,67)	1,03 (0,71 – 1,48)
Triglyceridy (mmol/l)		
< 1,03	1,03 (0,78 – 1,37)	1,00
≥ 2,51	1,31 (0,85 – 2,02)	1,34 (0,80 – 2,25)
Kouření cigaret		
Kuřáci	1,26 (1,01 – 1,56)	1,00
Nekuřáci	1,40 (1,03 – 1,88)	1,03 (0,71 – 1,49)
Krevní tlak		
Normotenze	1,21 (0,99 – 1,47)	1,00
Hypertenze	1,51 (1,21 – 1,85)	1,20 (0,90 – 1,60)

LDL, lipoprotein o nízké hustotě; HDL, lipoprotein o vysoké hustotě.

Hypertenze definována jako systolický tlak ≥ 140 mm Hg a/nebo diastolický tlak ≥ 90 mmHg a/nebo užívání antihypertenzní léčby.

S rizikem ŽTE byla významně asociována obezita a diabetes mellitus. Naproti tomu zvýšená hladina celkového cholesterolu, LDL cholesterolu, triglyceridů, zvýšená hladina HDL cholesterolu, arteriální hypertenze ani kouření cigaret se zvýšeným rizikem ŽTE spojeny nebyly.

Z uvedeného výčtu lze za nesporný rizikový faktor ŽTE považovat obezitu a diabetes mellitus, přičemž vztah ostatních tradičních rizikových faktorů aterosklerózy, jako je dyslipidémie, kouření tabáku a arteriální hypertenze, je méně jasný a rozporné výsledky přinesly i další, převážně starší studie.

V japonské studii případů a kontrol byla prevalence hyperlipidémie vyšší u pacientů ŽTE než u kontrolních osob (Kawasaki T. et al., 1995), avšak ve švédské studii (Hansson P. et al., 1999) nebyla u mužů prokázána souvislost ŽTE s hladinou cholesterolu nebo triglyceridů a podobně ve studii Nurses' Health Study nebyla zjištěna asociace mezi vysokou hladinou cholesterolu a plicní embolií (Goldhaber S. et al., 1997).

Také byla řešena otázka vztahu lipoproteinu(a) (Lp(a)) k riziku ŽTE. Vormittag a spol. (Vormittag R. et al., 2007) zjišťovali hladinu Lp(a) u 128 pacientů se spontánní HŽT, u 105 pacientů s plicní embolií a u 122 zdravých kontrolních osob. Hladiny Lp(a) se mezi skupinami statisticky významně nelišily (medián hladiny Lp(a) byl 170 mg/l ve skupině ŽTE, 140 mg/l ve skupině plicní embolie a 126 mg/l ve skupině kontrolních osob). Lp(a) podle výsledků této studie není rizikovým faktorem ŽTE.

Vztahu kouření tabáku a ŽTE se věnovala řada studií, kde nebyla zjištěna pozitivní asociace kouření a ŽTE (Pollock A., Evans M., 1978, Jick H. et al., 1996); naproti tomu ve Framinghamské studii byla nalezena hraničně významná asociace mezi kouřením cigaret a rizikem úmrtí na plicní embolii u mužů (Goldhaber S. et al., 1983), ve studii Nurses' Health Study bylo kouření cigaret prediktivní pro vznik plicní embolie (poměr rizika 3,3, 95% interval spolehlivosti 1,7 – 6,5) (Goldhaber S. et al., 1997) a ve studii švédských mužů byl u jedinců kouřících ≥ 15 cigaret denně oproti nekuřákům poměr rizika pro vznik ŽTE 2,82 (95 % interval spolehlivosti 1,30 – 6,13) (Hansson P. et al., 1999).

Poznatky o vztahu arteriální hypertenze a ŽTE doplňuje Nurses' Health Study, kde byla arteriální hypertenze s výskytem plicní embolie asociována pozitivně (poměr rizika 1,9, 95% interval spolehlivosti 1,2 – 2,8), avšak ve Framinghamské studii nebyla zjištěna souvislost mezi arteriální hypertenzí a rizikem úmrtí na plicní embolii (Goldhaber S. et al., 1983),

podobně ve studii švédských mužů nebyla arteriální hypertenze spojena s vyšší incidencí ŽTE (Hansson P. et al., 1999).

Vedle tradičních rizikových faktorů aterosklerózy byla hodnocena možná asociace ŽTE i s nověji diskutovanými kardiovaskulárními rizikovými faktory: mikroalbuminurií, hladinou CRP a expozicí polétavému prachu. V této souvislosti byl také hodnocen vliv diety a homocysteinu.

Mikroalbuminurie

Mikroalbuminurii definujeme jako albuminurii v množství 30 – 300 mg za 24 hodin. Bylo zjištěno, že mikroalbuminurie koreluje s rizikem vzniku aterosklerózy a s rizikem arteriálního tromboembolizmu (Hillege H. et al., 2001, Gerstein H. et al., 2001) a představuje senzitivní marker generalizované endotelové dysfunkce a změn krevní koagulace (Kario K. et al., 1996, Gruden G. et al., 1994). V populační kohortové studii hodnotili Mahmoodi a spol. riziko ŽTE u 8 574 pacientů s mikroalbuminurií a u 2 592 osob kontrolního souboru (Mahmoodi B. et al., 2008). V průběhu osmiletého sledování byla příhoda ŽTE pozorována u 3 % pacientů s mikroalbuminurií a u 1 % kontrolních osob. Riziko ŽTE vzrůstalo s velikostí mikroalbuminurie (tab. 5).

Tabulka 5. Riziko žilního tromboembolizmu* podle velikosti mikroalbuminurie (Mahmoodi B. et al., 2008).

Albuminurie (mg/24 h)	Poměr rizika	95% interval spolehlivosti
< 15	1,00	-
15 – 29	1,40	0,86 – 2,35
30 – 300	2,2	1,44 – 3,36
> 300	2,82	1,21 – 6,61

*Adjustováno na věk, nádorová onemocnění, užívání hormonální antikoncepce a rizikové faktory aterosklerózy.

Je známo, že neselektivní proteinurie u pacientů s nefrotickým syndromem je spojena se zvýšením rizika ŽTE. Jednou z příčin je ztráta antikoagulačních faktorů do moči. U

nemocných s mikroalbuminurií se riziko ŽTE zvyšuje pravděpodobně sekundárně v důsledku poškození endotelu a změn v hladinách prokoagulačních faktorů. Vzhledem k vysoké prevalenci mikroalbuminurie v celkové populaci (7,2 %) může mikroalbuminurie představovat na populační úrovni významný rizikový faktor ŽTE (Rosendaal F., 1999). Léčba mikroalbuminurie spočívající v inhibici systému renin – angiotenzin tak může přispívat nejen ke snížení rizika arteriálních, ale i žilních trombotických příhod.

C-reaktivní protein (CRP)

Zvýšená hladina CRP je spojena se zvýšeným rizikem aterotrombózy (Casas J. et al., 2008). Vztahem systémového zánětu odrážejícím se ve zvýšené hladině CRP k žilním trombotickým příhodám se zabývala studie Folsoma a spol. (Folsom A. et al., 2009), ve které byla vyšetřena hladina CRP u 10 505 osob zařazených do studie ARIC (ARIC investigators 1989). V průběhu mediánu doby sledování v délce 8,3 roků došlo ke vzniku 221 příhod ŽTE. Medián hladiny CRP u pacientů s ŽTE byl 3,2 mg/l ve srovnání s 2,3 mg/l u osob bez ŽTE. Pozitivní asociace s žilními trombotickými příhodami vzrůstala s hladinou CRP. Poměr rizika ŽTE pro nejvyšší kvintil hladiny oproti nejnižšímu kvintilu hladiny CRP byl 2,31 (95% interval spolehlivosti 1,48 – 3,6). Riziko ŽTE vzrůstalo s každým zvýšením hladiny CRP o 4 mg/l 1,29krát (95% interval spolehlivosti 1,14 – 1,46).

Hypotézu o společných mechanismech vzniku ŽTE a aterosklerózy doplňují i výsledky nedávno publikované studie JUPITER (Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) (Glynn R. et al., 2009), ve které léčba hypolipemikem rosuvastatinem (inhibitorem hydroxymethylglutaryl CoA reductázy – statinem) kromě snížení hladiny CRP a LDL cholesterolu vedla k významné redukci klinických komplikací aterosklerózy ale i symptomatického ŽTE. Pozitivní vliv statinů na snížení výskytu ŽTE byl pozorován také ve starších studiích (Ray J. et al., 2001, Ray J. et al., 2001).

Expozice polétavému prachu

Dalším hodnoceným rizikovým faktorem kardiovaskulárních chorob je expozice polétavým prachovým částicím ve znečištěném ovzduší. Zvýšená expozice prachu je spojena se zvýšenou krátkodobou i dlouhodobou morbiditou a úmrtností na srdeční onemocnění a mozkové cévní příhody (Dockery D. et al., 1993, Miller K. et al., 2007, Pope C. et al., 2002,

Brook R. et al., 2004). Jedním z mechanismů podílejících se na zvýšeném riziku vyplývajícím z expozice prachu je hyperkoagulace navozená zvýšenou hladinou koagulačních faktorů, jako je koagulační faktor VIII, von Willebrandův faktor a fibrinogen (Rückerl R. et al., 2006, Baccarelli A. et al., 2008). Bylo rovněž zjištěno, že expozice prachu je spojena se zkrácením protrombinového času (Baccarelli A. et al., 2007). V italské epidemiologické studii byl hodnocen vztah expozice polétavému prachu v ovzduší k riziku ŽTE (Baccarelli A. et al., 2008). Studie zahrnuje 871 případů HŽT a 1 210 kontrolních osob. Riziko HŽT bylo hodnoceno po adjustaci na věk, pohlaví, index tělesné hmotnosti, užívání hormonálních přípravků a přítomnost trombofilních mutací. Autoři zjistili, že každé zvýšení koncentrace prachových částic v ovzduší o $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ je spojeno se 70% zvýšením rizika HŽT (poměr šancí 1,7; 95% interval spolehlivosti 1,30 – 2,23) ($p < 0,001$).

Vliv diety

Režimová opatření opírající se o požívání vhodné diety jsou významnou součástí primární a sekundární prevence aterosklerózy. Vedle úpravy energetického příjmu je důležitý důraz na kvalitativní složení potravy, kde se upřednostňuje omezení příjmu jednoduchých sacharidů, živočišných tuků a soli a zvýšení příjmu vlákniny, rostlinných tuků, ω -3 mastných kyselin, zeleniny a ovoce (Piňha J., Poledne R., 2007). V současnosti však nejsou k dispozici dietní doporučení pro prevenci ŽTE. Bylo zjištěno, že příjem potravy bohaté na kyselinu listovou, vitaminy B a ω -3 mastné kyseliny ovlivňuje hladinu homocysteinu, koagulačního faktoru VIII a von Willebrandova faktoru. Rovněž plazmatické hladiny faktoru VII a d-dimerů mohou být ovlivněny složením tuku a obsahem vitamínu B v dietě (Mezzano D. et al., 2001, Blann A. et al., 1995, Shahar E. et al., 1993). Je zajímavé, že ve válečném období, kdy došlo k dietní restrikci spojené se snížením kalorického příjmu, omezením masa a živočišných tuků v potravě a naopak zvýšením konzumace ryb, odstředěného mléka, celozrnného chleba a brambor, byl zaznamenán pokles výskytu pooperačního ŽTE (Steffen L. et al., 2007). Uvedené údaje podporují hypotézu, že změny v dietních zvyklostech mohou příznivě ovlivnit riziko ŽTE. V práci Steffena a spol. (Steffen L. et al., 2007) byl hodnocen vztah příjmu potravy bohaté na vitaminy skupiny B a ω -3 mastné kyseliny k riziku ŽTE v průběhu 12,5letého sledování populace 15 792 osob zařazených do studie ARIC. Při konzumaci kyseliny listové v dávce $> 250 \mu\text{g}$ denně bylo riziko ŽTE sníženo o 51 % ($p = 0,06$), užívání vitamínu B6 v dávce $> 2,26 \text{ mg}$ denně vedlo ke snížení rizika ŽTE o 63 % ($p = 0,007$) a

konzumace ω -3 mastných kyselin v dávce $> 0,39$ g/l denně vedla ke snížení rizika ŽTE o 30 % ($p = 0,37$). Konzumace $\geq 2,5$ porcí ovoce a zeleniny denně byla spojena s 27 – 33% poklesem rizika ŽTE ($p = 0,03$). Konzumace ryb alespoň jedenkrát týdně vedla k 30 – 45% snížení rizika ŽTE ($p = 0,30$). Osoby konzumující $> 1,5$ porcí červeného a upravovaného masa denně měly naopak dvakrát vyšší riziko ŽTE než osoby konzumující $< 0,5$ porcí denně ($p = 0,02$). Složky potravy přispívající ke zlepšení endotelové funkce a úpravě krevní koagulace tak mohou vedle příznivých dopadů na primární a sekundární prevenci aterosklerózy přispět i v prevenci žilních onemocnění.

Homocystein

S dietními opatřeními souvisí i rozporuplná otázka vztahu hladiny homocysteinu k cévním chorobám. Novější data ukazují, že mírná homocysteinémie pravděpodobně není silným kauzálním rizikovým faktorem aterosklerózy. Zvýšené riziko žilní a arteriální trombózy je přítomno pouze u nemocných s výrazně zvýšenou sérovou hladinou homocysteinu u homocystinurie (Undas A. et al., 2005). Homocystinurie je vzácná autozomálně recesivně dědičná vrozená porucha metabolismu, jejíž nositelé vykazují hladinu homocysteinu překračující 400 $\mu\text{mol/l}$. V 90. letech 20. století byla v souvislosti s rizikem cévní trombózy věnována pozornost mírné hyperhomocysteinémii a mutacím metyléntetrahydrofolát reduktázy (MTHFR). MTHFR přeměňuje 5,10 metyléntetrahydrofolát na 5 tetrahydrofolát, který je cirkulující formou folátu (Frederiksen J. et al., 2004). Snížení aktivity MTHFR v důsledku mutace vede ke zvýšení sérové hladiny homocysteinu vzhledem k poruše metylace homocysteinu a jeho přeměně na methionin. Výsledky řady prací ukazovaly, že mírná hyperhomocysteinémie a polymorfizmy MTHFR mohou být rizikovým faktorem arteriální i žilní trombózy (Kelly P. et al., 2002, den Heijer M. et al., 1998). Nicméně v posledních letech jsou uvedené názory zpochybňovány. Frederiksen a spol. (Frederiksen J. et al., 2004) hodnotili na vzorku dánské populace vztah mutace MTHFR C677T a hyperhomocysteinémie k riziku ischemické choroby srdeční a ŽTE. Práce zahrnovala výsledky sedmi studií sdružených v souboru The Copenhagen City Heart Study, kam byly prospektivně zařazovány osoby z centrálního populačního registru. Z celkového souboru zahrnujícího více než 14 000 osob bylo identifikováno 3 961 heterozygotních a 848 homozygotních nositelů genotypu MTHFR C677T. Dalších 4 429 vyšetřených nebylo nositeli mutace. Průměrná hladina homocysteinu byla $14,7 \pm 0,5$ $\mu\text{g/l}$ u homozygotů, $11,8 \pm 0,1$ $\mu\text{g/l}$ u heterozygotů a $11,7 \pm 0,1$

μg/l u osob bez mutace. V průběhu sledování nebyl ve skupinách podle genotypu pozorován rozdíl ve výskytu ischemické choroby srdeční ani ŽTE. Rozdíly rovněž nebyly pozorovány po adjustaci na rizikové faktory aterosklerózy a leidenskou mutaci faktoru V. Skupiny se také nelišily ve výskytu ischemické mozkové cévní příhody a ischemické choroby dolních končetin.

V práci Lijferinga a spol. (Lijfering W. et al., 2007) bylo retrospektivně vyhledáno 170 konsekutivních nemocných s hyperhomocysteinémií mladších 50 let, kteří prodělali epizodu HŽT nebo arteriální trombotickou příhodu a jejich 478 prvostupňových příbuzných. Příbuzní pacientů podstoupili vyšetření hladiny homocysteinu. Za hranici normy byla stanovena lačná hladina homocysteinu 18 μmol/l. Cílem studie bylo stanovit absolutní riziko žilní a arteriální trombózy u osob s hyperhomocysteinémií oproti osobám bez hyperhomocysteinémie. Výsledky incidence trombotických komplikací uvádí tab. 6.

Tabulka 6. Roční incidence a relativní riziko žilní a arteriální trombózy podle hladiny homocysteinu (Lijfering W. et al., 2007).

	Doba sledování (počet osoboroků)	Počet příbuzných osob s trombotickou příhodou	Roční incidence, % (95% interval spolehlivosti)	Relativní riziko (95% interval spolehlivosti)	Relativní riziko po adjustaci* (95% interval spolehlivosti)
Žilní trombóza					
Hyperhomocysteinémie nepřítomna	8413	9	0,11 (0,05 – 0,20)	Referenční hodnota	Referenční hodnota
Hyperhomocysteinémie přítomna	6172	10	0,16 (0,06 – 0,30)	1,5 (0,7 – 3,8)	1,6 (0,6 – 4,5)
Arteriální trombóza					
Hyperhomocysteinémie nepřítomna	8418	20	0,24 (0,15 – 0,37)	Referenční hodnota	Referenční hodnota
Hyperhomocysteinémie přítomna	6132	21	0,34 (0,21 – 0,52)	1,4 (0,8 – 2,9)	1,5 (0,6 – 3,5)

*Adjustováno na věk a pohlaví (u arteriální trombózy adjustováno rovněž na arteriální hypertenzi, hyperlipidémii, kouření a diabetes mellitus).

I když byla hyperhomocysteinémie spojena s 1,6krát vyšším rizikem HŽT, rozdíly nebyly

statisticky významné. Riziko HŽT i arteriálních příhod bylo u osob s hyperhomocysteinémií nízké a nelišilo se od rizika v celkové populaci. Při hodnocení výsledků podskupiny osob s přítomnými trombofilními stavy (deficitem antitrombinu, proteinu C, proteinu S, leidenskou mutací faktoru V, mutací protrombinu a zvýšenou hladinou faktoru VIII) neměla hyperhomocysteinémie na trombotické riziko aditivní vliv. Současné poznatky tedy nepodporují názor, že mutace MTHFR a mírné zvýšení hladiny homocysteinu jsou spojeny se zvýšením rizika trombotických komplikací.

V uvedeném přehledu jsme ukázali, že osoby, které jsou nositeli tradičních i méně často uváděných rizikových faktorů aterosklerózy, mají rovněž zvýšené riziko ŽTE. Naopak u stavů, které v současnosti již nepovažujeme za rizikový faktor aterosklerózy (především mutace MTHFR a mírná hyperhomocysteinémie) nenacházíme ani zvýšené riziko ŽTE.

Doposud jsme se zabývali vztahem rizikových faktorů aterosklerózy k ŽTE. Zajímavé je však také hodnotit, jaký je vztah faktorů, které jsou tradičně spojovány s ŽTE, k riziku aterosklerózy. Modelovým příkladem patofyziologicky dobře popsáno rizikového faktoru ŽTE jsou trombofilie.

Hereditární trombofilie jako rizikový faktor aterosklerózy

Pokrok v poznání principů koagulační kaskády a molekulárních mechanismů hereditárních i získaných koagulačních poruch vedl v posledních desetiletích k objevu hereditárních trombofilií, jejichž nositelé mají zvýšené riziko trombotických komplikací. Rozlišujeme hereditární deficiencie inhibitorů koagulace a hereditární trombofilie spojené se zvýšenou hladinou nebo zvýšenou funkcí koagulačních faktorů (tab. 7) (Crowther M., Kelton J., 2003).

Tabulka 7. Nejvýznamnější hereditární trombofilie. Podle (Crowther M., Kelton J., 2003).

Hereditární deficiencie inhibitorů koagulace	Hereditární trombofilie spojené se zvýšenou hladinou nebo funkcí koagulačních faktorů
Deficit proteinu C	Leidenská mutace faktoru V, rezistence na aktivovaný protein C
Deficit proteinu S	Mutace protrombinu
Deficit antitrombinu	Zvýšená hladina faktoru VIII, IX a XI
	Zvýšená hladina lipoproteinu(a)
	Dysfibrinogénémie

Je zajímavé, že snížení hladiny inhibitorů koagulace je rizikovější pro vznik ŽTE než zvýšená hladina prokoagulačních faktorů (Crowther M., Kelton J., 2003). Pouze lehké snížení hladiny inhibitoru koagulace antitrombinu pod dolní hranici normy značí vysoké riziko trombotických komplikací. Naproti tomu z klinické praxe například víme, že u hemofilie nastávají krvácivé komplikace až po velmi hlubokém poklesu hladiny koagulačních faktorů.

Hereditární trombofilie jsou nesporně rizikovým faktorem ŽTE. Nověji se ukazuje, že přispívají i ke vzniku tepenné trombózy. Níže v textu se věnujeme vztahu vybraných trombofilii a komplikací aterosklerózy.

Hereditární trombofilie spojené se zvýšenou hladinou nebo funkcí koagulačních faktorů

Rezistence na aktivovaný protein C, leidenská mutace koagulačního faktoru V

Rezistence na aktivovaný protein C byla popsána v roce 1994 (Dahlbäck B. et al., 1994). Při tomto stavu dochází k poruše proteolytické inaktivace koagulačních faktorů Va a VIIIa. Přibližně 90 % pacientů s rezistencí na aktivovaný protein C je nositeli bodové mutace faktoru V (leidenské mutace). Záměna jediné aminokyseliny v místě štěpení faktoru V způsobuje poruchu inaktivace faktoru V aktivovaným proteinem C. Leidenská mutace faktoru V postihuje přibližně 5 % osob bělošské populace, vyskytuje se u 10 % pacientů s ŽTE a přibližně u 30 – 50 % pacientů vyšetřovaných pro trombofilii. Rezistence na aktivovaný protein C je spojena se zvýšeným rizikem ŽTE. Homozygotní forma onemocnění je spojena s vyšším rizikem ŽTE než forma heterozygotní. Ukazuje se, že hyperkoagulační stav při rezistenci na aktivovaný protein C je také spojen i se zvýšeným rizikem komplikací aterosklerózy. Rosendaal a spol. (Rosendaal F. et al., 1997) hodnotili ve studii případů a kontrol riziko infarktu myokardu u žen ve věku 18 – 44 let. Do studie bylo zařazeno 84 žen, které prodělaly první infarkt myokardu a kontrolní soubor 388 zdravých žen. Průměrný věk zařazených osob byl 38 let. Mutace faktoru V byla nalezena u 9,5 % žen po infarktu myokardu a u 4,1 % žen kontrolního souboru (poměr šancí 2,4 (95% interval spolehlivosti 1,0 – 5,9); riziko dále vzrostlo po adjustaci na kouření, diabetes mellitus, hypercholesterolémii, arteriální hypertenzi a obezitu – poměr šancí 4,0 (95% interval spolehlivosti 1,2 – 12,1)). V experimentální práci Eitzmana a spol. (Eitzman D. et al., 2005) se autoři zabývali rizikem výskytu arteriální trombózy a aterosklerózy na myším modelu homozygotní mutace faktoru V. Byla hodnocena doba do vzniku okluzivního trombu karotické tepny po fotochemickém

podnětu (aplikace bengálské červeně). U jedinců s homozygotní mutací faktoru V byl oproti kontrolním jedincům bez mutace pozorován signifikantně časnější nástup karotické okluze (27 ± 3 minuty oproti 56 ± 7 minut; $p < 0,01$). Dále byl hodnocen dlouhodobý vliv homozygotní mutace faktoru V na rozvoj aterosklerózy po 52 týdnech při konzumaci normální potravy. U nositelů mutace bylo oproti jedincům bez mutace pozorováno rozsáhlejší aterosklerotické postižení aorty (40 ± 6 % plochy aorty oproti 15 ± 3 %; $p < 0,02$).

Mutace genu pro protrombin

Mutace genu pro protrombin byla popsána v roce 1996 (Bank I. et al., 2004). Molekulární podstata mutace spočívá v záměně báze genu protrombinu v pozici 20210 vedoucí k poruše inaktivace genu a ke zvýšené syntéze protrombinu. Ve zdravé populaci se mutace nachází přibližně u 4 % jedinců, vyskytuje se u 5 - 10 % pacientů s ŽTE a přibližně u 15 % pacientů vyšetřovaných pro trombofilii. Vztahem mutace protrombinu ke vzniku arteriální trombózy a aterosklerózy se zabývalo několik studií.

Bank a spol. (Bank I. et al., 2004) hodnotili incidenci arteriálních trombotických příhod u 407 příbuzných pacientů s mutací protrombinu. Z celkového souboru bylo 204 nositelů heterozygotní mutace a 5 nositelů homozygotní mutace. Ostatní jedinci neměli mutaci a představovali kontrolní skupinu. U nositelů mutace bylo zjištěno 14 arteriálních trombotických příhod oproti 9 příhodám v kontrolní skupině. Po adjustaci na hlavní rizikové faktory aterosklerózy (kouření, diabetes mellitus, arteriální hypertenze a hyperlipidémie) nedosáhl pozorovaný rozdíl statistické významnosti (poměr šancí 2,3 (95% interval spolehlivosti 0,8 – 6,3)). Výjimku představoval první infarkt myokardu, kde nositelé mutace měli pětinašobné riziko. Roční incidence prvního infarktu myokardu byla 0,14 % (95% interval spolehlivosti 0,05 – 0,23) u jedinců s mutací oproti 0,05 % (95% interval spolehlivosti 0,01 – 0,14) u jedinců bez mutace (poměr šancí 4,7 (95% interval spolehlivosti 0,8 – 6,3); $p = 0,06$).

Gerdes a spol. (Gerdes V. et al., 2002) hodnotili vztah mutace protrombinu G20210A u pacientů s manifestní aterosklerózou k tloušťce tepenné vrstvy intimy – média a riziku recidivy ischemických příhod v průběhu průměrné doby sledování v délce 3,5 roku. Zařazení byli nemocní po infarktu myokardu, ischemické cévní mozkové příhodě nebo s onemocněním periferních tepen dolních končetin. Mutace protrombinu G20210A byla spojena s větší tloušťkou tepenné vrstvy intimy – média $1,17 \text{ mm} \pm 0,29$ (rozmezí 0,40 – 3,82) oproti $0,97 \pm 0,25$ (rozmezí 0,31 – 3,97) ($p = 0,02$) a s vyšším výskytem infarktu myokardu nebo mozkových cévních příhod ($p = 0,03$).

Weischer a spol. (Weischer M. et al., 2010) se zabývali vztahem mutace protrombinu G20210A k riziku ischemické choroby srdeční a ischemických mozkových cévních příhod v celkové populaci a ve dvou studiích případů a kontrol zahrnujících pacienty s ischemickou chorobou srdeční a s cerebrovaskulární ischemií. Hodnoceny byly údaje 9 231 osob celkové populace, 2 461 pacientů s ischemickou chorobou srdeční a 867 pacientů s cerebrovaskulární ischemií. Nositelé heterozygotní mutace protrombinu G20210A v celkové populaci měli oproti jedincům bez mutace 1,5krát vyšší riziko ischemické choroby srdeční (95% interval spolehlivosti 1,1 – 2,1), 1,7krát vyšší riziko infarktu myokardu (95% interval spolehlivosti 1,1 – 2,7), 1,1krát vyšší riziko cerebrovaskulární ischemie (95% interval spolehlivosti 0,6 – 2,9) a 1,1krát vyšší riziko mozkové cévní příhody (0,5 – 2,1). Jedinci se souběžným výskytem heterozygotní mutace protrombinu i leidské mutace faktoru V měli oproti osobám bez mutací šestinásobné riziko ischemické choroby srdeční (adjustovaný poměr rizika 6,0 (95% interval spolehlivosti 2,0 – 19,0)). Ve studiích případů a kontrol vykazovali nositelé heterozygotní mutace protrombinu oproti jedincům bez mutace rovněž vyšší riziko tepenných ischemických příhod (tab. 8).

Tabulka 8. Poměr šancí přítomnosti tepenných ischemických příhod. Nositelé mutace protrombinu G20210A oproti osobám bez mutace (Weischer M. et al., 2010).

	Poměr šancí	95% interval spolehlivosti
Ischemická choroba srdeční	2,0	1,1 – 3,4
Infarkt myokardu	2,0	1,0 – 3,8
Cerebrovaskulární ischemie	1,4	0,7 – 3,1
Mozková cévní příhoda	2,1	0,8 – 5,4

Hyperfibrinogenémie

Fibrinogen je ústředním plazmatickým koagulačním faktorem. Zvýšená plazmatická hladina fibrinogenu je spojena se zvýšeným rizikem arteriální trombózy (Danesh J. et al., 1998). Van Hylckama a Rosendaal (Van Hylckama V., Rosendaal F., 2003) hodnotili vztah mezi plazmatickými hladinami fibrinogenu a rizikem HŽT v souboru 474 po sobě jdoucích pacientů s první epizodou HŽT a u 474 kontrolních osob průměrného věku 45,1 respektive 44,7 let. Hluboká žilní trombóza byla spojena s vyšší plazmatickou hladinou fibrinogenu (průměrný rozdíl 0,18 g/l, 95% interval spolehlivosti 0,08 – 0,28). Riziko HŽT bylo u pacientů s hladinou plazmatického fibrinogenu nad 95. percentilem (4,48 g/l) ve srovnání

s osobami s hladinou fibrinogenu pod 95. percentilem vyšší 2,8krát (95% interval spolehlivosti 1,7 – 4,6). Stratifikace podle věku ukázala, že riziko ŽTE spojené s vysokou hladinou fibrinogenu je zvýšené především u starších osob. Osoby mladší 45 let zvýšené riziko ŽTE ve vztahu k hladině plazmatického fibrinogenu > 4,49 g/l nevykazovaly. Naproti tomu u starších jedinců byl patrný nárůst rizika trombotických komplikací již od hladiny plazmatického fibrinogenu > 3 g/l. Nález vyšší hladiny plazmatického fibrinogenu však může být pouze sekundárním projevem provázejícím stav po ŽTE, protože fibrinogen je reaktantem akutní fáze.

Hereditární trombofilie spojené se sníženou hladinou inhibitorů koagulační kaskády

Deficit proteinu C, proteinu S a deficit antitrombinu

Protein C je vitamin K dependentní antikoagulační faktor, který je aktivován komplexem trombin/trombomodulin. V přítomnosti svého kofaktoru, proteinu S, inaktivuje protein C faktor Va a faktor VIIIa, čímž brání tvorbě trombinu a aktivaci koagulace. Výskyt deficitu proteinu C v celkové populaci je 0,2 % a v populaci pacientů s ŽTE 2,5 – 6 %, deficiencie proteinu S se vyskytuje u 1,3 – 5 % pacientů s ŽTE (Tait R et al., 1995, Crowther M., Kelton J., 2003).

Antitrombin se kovalentně váže na trombin, faktor Xa, IXa, XIa, a XIIa. Vazba antitrombinu vede k inaktivaci těchto faktorů. Prevalence deficitu antitrombinu v celkové populaci je 0,2 % a v populaci pacientů s ŽTE 0,5 – 7,5 % (Crowther M., Kelton J., 2003).

Práce Mahmoodiho a spol. (Mahmoodi B. et al., 2008) se zabývala vztahem deficiencie proteinu C, proteinu S a antitrombinu k riziku arteriálních tromboembolických příhod. Populace ve studii sestávala ze tří kohort rodin s hereditární deficiencí proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu. Jednotlivé kohorty tvořili konsekutivní pacienti s ŽTE (probandi) a jejich příbuzní prvního a druhého stupně sledovaní po dobu 12 let. Celkem byly hodnoceny údaje 84 probandů a jejich 468 příbuzných. Deficit proteinu S byl zjištěn u 109 osob, deficit proteinu C u 120 osob a deficit antitrombinu u 79 osob. Jedinci bez trombofilie tvořili kontrolní skupiny. V souboru jedinců mladších 55 let bylo riziko aterotrombotické příhody u osob s trombofilií oproti osobám bez trombofilní mutace zvýšeno 4,7krát (95% interval spolehlivosti 1,5 – 14,2). Jedinci s deficitem proteinu S měli riziko vyšší 4,6krát (95% interval spolehlivosti 1,1 – 18,3), jedinci s deficitem proteinu C měli riziko vyšší 6,9krát (95% interval

spolehlivosti 2,1 – 22,2) a jedinci s deficitem protrombinu 1,1krát (95% interval spolehlivosti 0,1 – 10,9). Vznik aterotrombotické komplikace nastával u nositelů trombofilie oproti jedincům bez trombofilie průměrně o 11 let dříve. Anamnéza ŽTE s rizikem aterotrombotické příhody spojena nebyla. Na základě výsledků autoři práce doporučují zvažovat vyšetření na přítomnost deficitu proteinu C a S u všech mladších nemocných po prodělané aterotrombotické příhodě, nicméně význam screeningu trombofilii v rámci primární a sekundární prevence aterosklerózy musí být ověřen dalšími studiemi.

Vztah deficitu proteinu C k riziku aterotrombotických příhod byl hodnocen také v souboru osob ve studii ARIC (Folsom A. et al., 2009). V průběhu mediánu doby sledování v délce 16,9 let bylo v souboru 13 879 osob zaznamenáno 613 ischemických mozkových cévních příhod a 1 257 koronárních příhod. Pacienti v nejnižším kvintilu hladiny proteinu C vykazovali oproti nejvyššímu kvintilu 1,5krát vyšší riziko ischemické cévní mozkové příhody (relativní riziko 1,52 (95% interval spolehlivosti 1,17 – 1,98)), naproti tomu riziko koronární příhody s hladinou proteinu C asociováno nebylo.

V další studii byl hodnocen vztah trombomodulinu k riziku aterotrombotických komplikací. Bylo zjištěno, že snížená exprese trombomodulinu, membránového proteinu endotelových buněk, který aktivuje protein C, vede k vyššímu riziku trombózy. Osoby s mutací genu pro trombomodulin měly vyšší riziko vzniku infarktu myokardu (Ireland H et al., 1997).

Názory na vztah trombofilních mutací k riziku komplikací aterosklerózy však nejsou jednotné, podobně jako nejsou jednotné názory na vztah rizikových faktorů aterosklerózy k ŽTE.

V práci tureckých autorů (Dönmez Y. et al., 2004) byl hodnocen vztah mutace protrombinu G20210A a leidenské mutace faktoru V k riziku akutního infarktu myokardu u 96 pacientů mladších 55 let a 77 kontrolních osob. Rozdíly ve výskytu trombofilních mutací mezi hodnocenými skupinami nedosáhly statistické významnosti. Prevalence leidenské mutace faktoru V byla 6,3 % ve skupině pacientů s akutním infarktem myokardu a 5,2 % v kontrolní skupině (poměr šancí 0,6 (95% interval spolehlivosti 0,1 – 3,9)) a prevalence mutace protrombinu G20210A byla 4,2 % ve skupině pacientů s akutním infarktem myokardu ve srovnání s 2,6 % v kontrolní skupině (poměr šancí 2,8 (95% interval spolehlivosti 0,2 – 32,2)).

Palareti a spol. (Palareti G., et al., 2010) se zabývali výskytem časných aterosklerotických

změn u 161 osob s vrozenou trombofilií (deficitem antitrombinu, deficitem proteinu C, deficitem proteinu S, leidskou mutací faktoru V nebo mutací protrombinu) a 180 osob bez trombofilie. Všichni zařazení jedinci byli mladší 66 let. Hodnocena byla tloušťka tepenné vrstvy intimy - média karotických tepen a poměr tlaků kotník/paže. Prevalence hodnot tloušťky vrstvy intimy - média nad 90. percentilem se ve skupině s trombofilií oproti skupině bez trombofilie nelišila (15,2 % oproti 11,6 %, $p = 0,416$). V multivariační analýze byl se zvýšenou tloušťkou vrstvy intimy – média asociován pouze věk. Hodnota indexu kotník/paže pod 0,9, která je markerem preklinické aterosklerózy, nebyla zjištěna u žádného jedince z vyšetřovaného souboru.

Hemofilie

Jak jsme ukázali, výsledky řady prací prokazují u nositelů trombofilních stavů vyšší riziko aterosklerózy a jejích komplikací. Jednou z logických otázek vyplývajících z uvedených výsledků je, jaké je riziko aterosklerózy u pacientů, kteří mají naopak onemocnění spojená se zvýšenou krvácivostí.

Bilora a spol. (Bilora F. et al., 2006) řešili ve studii případů a kontrol, zda hemofilie chrání před rozvojem aterosklerózy. Do studie bylo zařazeno 50 pacientů s hemofilií A s aktivitou faktoru VIII pod 5 % a 50 osob kontrolního souboru. Průměrný věk byl v obou skupinách 42 let a obě skupiny byly srovnatelné z hlediska výskytu tradičních rizikových faktorů aterosklerózy (arteriální hypertenze, dyslipidémie, obezity, kouření a diabetes mellitus). U všech zařazených osob bylo provedeno ultrazvukové vyšetření karotických, brachiálních a femorálních tepen a břišní aorty. Hodnoty průměrné tloušťky vrstvy intimy – média vyšetřených tepen uvádí tab. 9.

Tabulka 9. Průměrná tloušťka tepenné vrstvy intimy – média (hodnoty uvedeny v mm ± SD) (Bilora F. et al., 2006).

	Hemofilici	Kontrolní osoby
Společná karotida	0,89 ± 0,17*	0,93 ± 0,26*
Karotický bulbus	0,79 ± 0,18*	0,93 ± 0,30*
Brachiální tepna	0,62 ± 0,09*	0,71 ± 0,26*
Femorální tepna	0,81 ± 0,11*	0,92 ± 0,16*
Abdominální aorta	2,81 ± 0,96*	3,23 ± 0,87*

SD, směrodatná odchylka. *p < 0,05.

Výskyt asymptomatické aterosklerózy byl u hemofiliků ve srovnání s kontrolním souborem skutečně významně nižší. Hemofilici vykazovali menší tloušťku tepenné vrstvy intimy – média ve všech vyšetřených segmentech tepenného povodí. Rovněž prevalence aterosklerotických plátů byla nižší ve skupině hemofiliků (12,0 % oproti 30,0 %). Hemofilie má tedy opravdu podle výsledku této studie protektivní dopady na rozvoj asymptomatické aterosklerózy. Zda má tento vliv význam z hlediska komplikací aterosklerózy a zda vede ke snížení výskytu klinických projevů aterosklerózy, však není známo.

2. 2. Možnosti neinvazivní detekce aterosklerózy

V předchozí části naší práce jsme posuzovali vzájemný vztah aterosklerózy a ŽTE z hlediska rizikových faktorů. Informace o vztahu již přítomné aterosklerózy k ŽTE můžeme získat pomocí řady neinvazivních metod umožňujících detekovat počínající morfologické tepenné změny u asymptomatických jedinců. Mezi uvedené metodiky můžeme zařadit počítačovou tomografii, nukleární magnetickou rezonanci a ultrazvuková vyšetření.

Elektronovým paprskem řízená počítačová tomografie (electron beam computed tomography, EBCT) je vyšetření, kterým lze zobrazit depozita kalcia ve věnitých tepnách (Wexler L. et al., 1996). Výsledkem vyšetření je takzvané „kalciové skóre“ koronárních tepen. Za rizikovou hodnotu považujeme rozmezí 300-500 jednotek. Předností vyšetření je přímé zobrazení koronárních tepen a dobrá reprodukovatelnost. Vyšetření však detekuje až poměrně pokročilé změny. Neukazuje stupeň tepenné obstrukce a není schopné detekovat nestabilní/vulnerabilní aterosklerotické pláty. Nezanedbatelným faktorem je vystavení vyšetřované osoby rentgenovému záření.

Jednou z nejmodernějších zobrazovacích metod v oblasti koronárních i periferně uložených tepen je nukleární magnetická rezonance (NMR) umožňující dokonalé zobrazení cévní stěny a především kvality plátů (Toussaint J. et al., 1996). Zvláště složení plátu by NMR mohla zobrazit lépe než sonografické metody. Současné přístroje také umožňují zobrazení vasa vasorum prorůstajících do aterosklerotických plátů a hrajících roli v jejich destabilizaci. Vyšetření nezatěžuje pacienta zářením, pro řadu osob je však limitující nutnost setrvat při vyšetření v uzavřeném prostoru. V dohledné době není pravděpodobné, že by toto vyšetření bylo rutinně klinicky využíváno v diagnostice časných aterosklerotických změn.

Obě uvedené metodiky, EBCT a NMR, jsou náročné na přístrojové a personální vybavení, vyšetření jsou finančně nákladná, časově náročná a nezdědká v uvedených indikacích špatně dostupná.

Mezi tradiční a nejvíce používané techniky patří ultrazvuková vyšetření. Výhodou ultrazvukových vyšetření je minimální zátěž pro vyšetřovanou osobu, možnost častého a opakovaného použití, snadná dostupnost, relativně nižší cena a dobrá reprodukovatelnost vybraných metodik (Piřha J., 2007, Holaj R. et al., 1998). Z uvedených důvodů jsme ultrazvuk využili i v naší práci, kde jsme se zaměřili na morfologická vyšetření karotických a femorálních tepen a na nepřímé hodnocení preklinické aterosklerózy pomocí tlakového indexu kotník/paže (ankle – brachial index, ABI).

Pro porozumění výsledkům ultrazvukových vyšetření je vhodné se seznámit s morfologií aterosklerotických změn a jejich klasifikací.

Klasifikace aterosklerózy

Podle histologické klasifikace můžeme rozlišit šest stupňů aterosklerotických změn (Piťha J., 2001, Stary H. et al., 1995). Jednotlivé stupně dobře charakterizují aterosklerotický plát z hlediska klinického významu. Určujícím prognostickým faktorem je stabilita plátu a ne jeho absolutní velikost. Změny typu I-III odpovídají iniciálním stupňům aterosklerózy. Typy IV-VI představují již rozvinuté, pokročilé aterosklerotické pláty.

U typu I dochází k počínající akumulaci lipidů v cévní stěně s patrnými známkami aktivace buněčných složek. Jsou zde přítomny spíše izolované skupinky makrofágů a pěnových buněk.

Pro typ II je již charakteristická organizace pěnových buněk ve vrstvách. Buňky hladké svaloviny obsahují tukové inkluze a jsou přítomny T lymfocyty a žírné buňky. Většina lipidů je uložena intracelulárně. Do této skupiny by původně patřily lipoidní proužky. Typ II je dále členěn na typ IIa, kde je již přítomno asymetrické zesílení intimy, tento typ má tendenci se vyvíjet do dalších stádií; naproti tomu u typu IIb s převládajícím symetrickým zesílením intimy není progresse do pokročilejších forem pravidlem.

Typ III je nazýván intermediární léze, tranzitorní léze, či preaterom. Mikroskopicky jsou již přítomna extracelulární depozita lipidů nacházející se i mezi buňkami hladké svaloviny cév a je přítomno jasné zesílení intimy tepny.

Pro typ IV je charakteristická přítomnost výše zmíněného lipidového jádra, mezi nímž a endotelem se nacházejí ve větším počtu makrofágy, hladké svalové buňky a často i lymfocyty a pěnové buňky. V tomto prostoru není ještě přítomno vazivo, a proto je tato oblast často postižena fisurami. Tyto léze se objevují většinou v oblastech, kde předcházelo zesílení intimy excentrického typu.

Typ V odlišuje od typu IV přítomnost nové, převážně fibrózní pojivové tkáně. Pro typ Va, nazývaný fibroaterom, je charakteristická přítomnost lipidového jádra, u typu Vb je toto jádro kalcifikováno, zatímco u typu Vc lipidové jádro chybí. Typ Vc tedy příliš nezapadá do lipidové teorie a jako vyvolávající faktor je u této léze uváděn fibrinogen, nebo jeho metabolit

fibrin, který stimuluje proliferaci hladkých svalových buněk a vznik „nelipidové léze“. Typy IV a V již mohou zužovat cévní lumen a způsobit klinickou manifestaci aterosklerózy.

Léze typu VI je již nazývána komplikovanou a může vzniknout jak z typu V, tak IV. Typ VIa je charakterizován narušeným endotelovým krytem. U typu VIb je přítomno krvácení do plátu či hematom. Pro typ VIc je charakteristická přítomnost trombózy. Jsou-li přítomny všechny tři uvedené stavy, označujeme tyto léze VIabc. Právě tyto léze jsou zodpovědné za vznik většiny klinických příhod.

Novější histologická klasifikace z roku 2000 rozlišuje osm typů změn, avšak nejedná se o zásadní přehodnocení uvedené starší klasifikace. Rozdílnost spočívá především v tom, že změny typu Vb jsou v nové klasifikaci označeny za typ VII a změny typu Vc za typ VIII (Stary H., 2000).

Princip ultrazvukového zobrazení aterosklerózy (Piřha J., 2001)

Principem vyšetření aterosklerózy ultrazvukovým zobrazením je vytváření dvojrozměrného zobrazení tepny na základě šíření ultrazvukových vln a jejich zpětného odrazu na tkáňových rozhraních s různou akustickou impedancí. V dvourozměrném sonografickém obraze je výsledkem šíření a zpracování odražených ultrazvukových vln na těchto rozhraních typický obraz tepny s jasně rozlišitelnou bližší a vzdálenou stěnou. Ultrazvukové vlny nejprve probíhají adventicií, dále médií a intimou bližší stěny tepny, následně proudící krví v lumen tepny a konečně intimou, médií a adventicií vzdálené stěny tepny.

Stěna zdravé tepny se zobrazuje jako dvě světlé echogenní linie oddělené úzkým tmavým hypoechogenním lemem. Tyto linie odpovídají vrstvám intimy - média a periadventicie (obr. 4). Při rozvoji aterosklerózy dochází v ultrazvukovém obraze ke ztlušťování vrstvy intimy - média s postupným vývojem detekovatelných aterosklerotických plátů (obr. 5). V současnosti máme k dispozici přístroje s vysokým rozlišením umožňující zachytit na periferně probíhajících tepnách i drobné subklinické změny, které lze pozorovat již u mladších jedinců. Bylo tak zjištěno, že ultrazvukové známky preklinické aterosklerózy se vyskytují až u 10 % osob ve věku 40 let a u 80 % šedesátiletých osob (Salonen R., Salonen J., 1990).

Nejčastěji vyšetřujeme povodí karotických tepen. Zobrazujeme společné karotické tepny, bifurkace a vnitřní karotické tepny. Vyšetření karotid je založeno na předpokladu, že aterosklerotické postižení je generalizovaný proces a postihuje celý cévní systém. Významná

korelace mezi aterosklerotickými změnami na karotidách a koronárních tepnách byla prokázána již v patologických studiích. Tato korelace platila pro obě pohlaví (Mitchel J., Schwartz C., 1962).

V osmdesátých letech dvacátého století se objevily první práce zaměřené na kvantitativní hodnocení přítomnosti aterosklerotických plátů v cévní stěně (Crouse J. et al., 1986). Ve stejné době byla rovněž prokázána souvislost mezi ultrazvukovým zobrazením cévní stěny a histologickými nálezy aterosklerotických změn na karotidách (Pignoli P. et al., 1986).

Výsledky ultrazvukového hodnocení periferních tepen mají též prognostický význam. V metaanalýze osmi populačních studií zjistili Lorenz a spol., že zvýšení tloušťky tepenné vrstvy intimy – média společných karotických tepen o 0,1 mm je po adjustaci na věk, pohlaví a rizikové faktory aterosklerózy spojeno s 10% nárůstem rizika infarktu myokardu a s 13% nárůstem rizika mozkové cévní příhody (Lorenz M. et al., 2007).

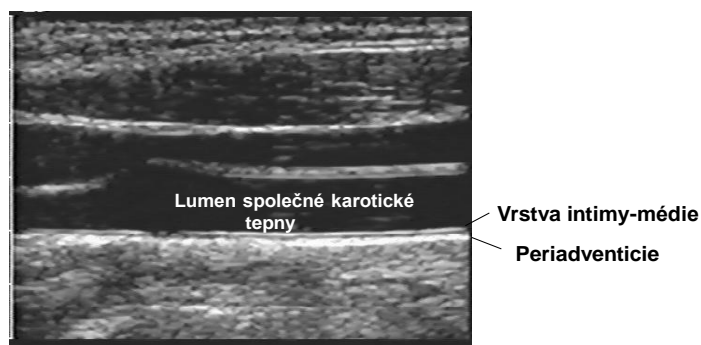
Vyšetření tloušťky tepenné vrstvy intimy – média (intima - media thickness; IMT) může být rovněž přínosem při sledování nově diskutovaných rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění – například C-reaktivního proteinu, adhezivních molekul, homocysteinu, koagulačních faktorů a genetických ukazatelů. Zároveň se ukazuje, že měřením IMT v čase lze stanovit i úspěšnost ovlivnění řady rizikových faktorů, především hypolipemické a antihypertenzní terapie (Peters S. et al., 2011).

Význam hodnocení preklinické aterosklerózy ultrazvukem dokládá také skutečnost, že výsledky ultrazvukového vyšetření periferních tepen představují i jedno z kritérií k určení intenzity léčebného postupu v prevenci kardiovaskulárních onemocnění v doporučení řady odborných společností (Cífková R. et al., 2005).

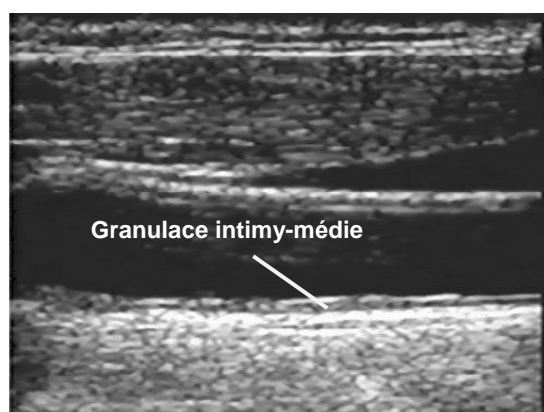
Kategorické, či “rizikové” hodnoty IMT se většinou neuvádějí, protože riziko kardiovaskulárního onemocnění s IMT vzrůstá spíše plynule. Nejčastěji uváděná „vysoká hodnota” IMT je hodnota vyšší než 0,8, 1,0 či 1,2 mm ve společné karotidě, záleží však na věku a pohlaví dané osoby a protokolu daného pracoviště (van der Meer I. et al., 2004, Lorenz M., 2007).

Jednoduchým a v klinické praxi dosažitelným způsobem ultrazvukového hodnocení preklinické aterosklerózy na periferních tepnách je morfologická klasifikace změn tepenné stěny dle Belcara a spol. (Belcaro G. et al., 1991, Belcaro G. et al. 1996). Tato klasifikace je založena nejen na hodnocení změn tloušťky vrstvy intimy – média a její morfologie, ale i na přítomnosti a velikosti aterosklerotických plátů. Klasifikace byla vytvořena na základě údajů

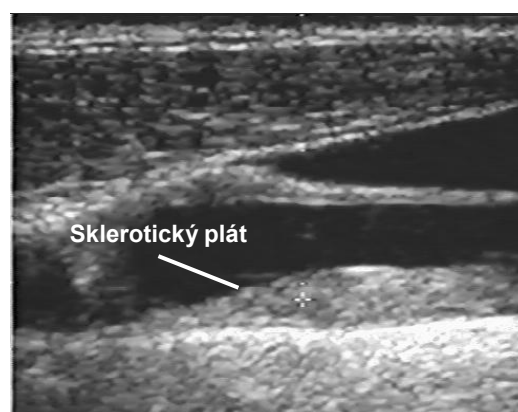
ze studie 2 322 zdravých asymptomatických osob věku 30 - 70 let sledovaných po dobu 6 let. Ze sledování byly vyřazeny osoby s klinicky významným onemocněním vyžadujícím jakoukoliv léčbu a osoby s anamnézou kardiovaskulárního, renálního, metabolického či genetického onemocnění. Cílem studie byl výskyt kardiovaskulárních příhod v průběhu sledování. Všechny zařazené osoby podstoupily v úvodu a poté v jednoletých intervalech vyšetření bifurkací karotických a femorálních tepen ultrazvukem s vysokou rozlišovací schopností. Závažnost aterosklerotických změn byla klasifikována do čtyř stupňů (obr. 4 a 5):



Obr. 4. Normální ultrazvukový nálezní na společné karotické tepně. Stupeň I dle Belcara a spol. (Belcaro G. et al., 1996).



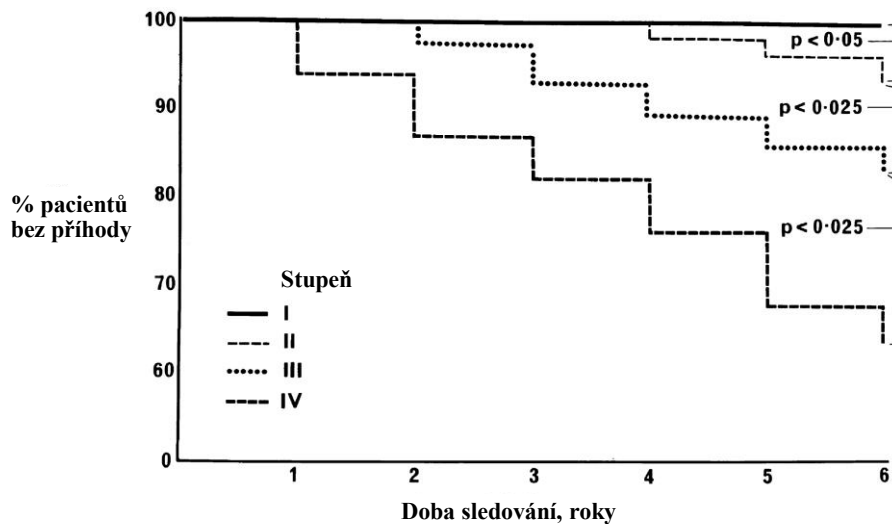
Stupeň II, granulace intimy - média a/nebo ztlustění vrstvy intimy - média (> 1 mm).



Stupeň III, hemodynamicky nevýznamný plát. Tloušťka intimy - média > 2 mm.
Stupeň IV odpovídá stenotickému plátu obturujícimu > 50 % průsvitu tepny.

Obr. 5. Semikvantitativní klasifikace preklinické aterosklerózy. Stupeň II-IV dle Belcara a spol. (Belcaro G. et al., 1996).

V průběhu šestiletého sledování se nevyskytla žádná kardiovaskulární příhoda u osob bez známek preklinické aterosklerózy (stupeň I dle klasifikace), u osob se známkami preklinické aterosklerózy se kardiovaskulární příhody vyskytly u 5,5 % nositelů stupně II, u 18,4 % nositelů stupně III a u 42 % nositelů stupně IV (obr. 6) (Belcaro G. et al., 1996).



Obr. 6. Podíl osob bez kardiovaskulární příhody ve vztahu ke stupni preklinické aterosklerózy dle Belcara a spol. v průběhu šestiletého sledování (log-rank test) (Belcaro G. et al., 1996).

K progresi preklinické aterosklerózy do vyššího stupně došlo u 106 osob. Pravděpodobnost progresu závisela na stupni preklinické aterosklerózy při zařazení do studie. Ateroskleróza progredovala u 7 % osob vykazujících v úvodu změny stupně I a u 41,9 % osob vykazujících v úvodu změny stupně IV. Dle výsledků studie lze tedy výskyt budoucích kardiovaskulárních příhod predikovat na základě jednoduchého systému hodnocení morfologických arteriálních změn.

Tlakový index kotník/paže

Jedná se o výzkumně i klinicky často používanou metodu, při které se pomocí tlakoměru a dopplerovského ultrazvukového přístroje měří na brachiálních tepnách a na periferních tepnách dolních končetin krevní tlak. Naměřené hodnoty slouží k výpočtu indexu, z jehož hodnoty lze nepřímou usuzovat na přítomnost ischemie dolních končetin (McDermott M. et al., 2002). Metoda je poměrně jednoduchá, snadno proveditelná a pro pacienta nezatěžující. Původně bylo hodnocení tlakového indexu kotník/paže určeno k ověření částečných či

úplných uzávěrů tepen dolních končetin u pacientů s klaudikacemi. Podstatná část pacientů však vykazuje patologické hodnoty ABI i při absenci klaudikací a vedle rizika ohrožení dolních končetin se u těchto pacientů vyskytuje i vyšší riziko ostatních kardiovaskulárních příhod včetně infarktu myokardu (Criqui M. et al., 1992). ABI je tak zároveň i markerem preklinické aterosklerózy. Měření ABI lze proto použít u rizikových pacientů (kuřáků, s poruchami látkové výměny tuků, cukrů, s vysokým krevním tlakem) ke zhodnocení kardiovaskulárního rizika.

2. 3. Vztah aterosklerózy a žilního tromboembolizmu

Neinvazivní hodnocení aterosklerózy bylo využito v řadě prací, které se zabývaly vztahem aterosklerózy a ŽTE.

První systematickou studií řešící otázku asociace mezi asymptomatickou aterosklerózou a rizikem ŽTE, byla práce Prandoniho a spol. (Prandoni P. et al., 2003). Autoři hodnotili ultrazvukem přítomnost aterosklerotických plátů ve stěně karotických tepen v souboru po sobě jdoucích pacientů s akutní žilní trombózou a u kontrolního souboru osob bez žilní trombózy. Byla porovnávána frekvence výskytu a charakteristika karotických plátů u pacientů se spontánně vzniklou žilní trombózou ($n = 153$), u pacientů se sekundární trombózou vzniklou v důsledku přítomnosti známého rizikového faktoru ($n = 146$) a u kontrolní skupiny ($n = 150$). Nemocní se ve skupinách nelišili ve výskytu rizikových faktorů aterosklerózy. Kromě toho bylo 44,4 % pacientů ve skupině se spontánně vzniklou trombózou a 43,8 % pacientů se sekundární trombózou vyšetřeno na přítomnost trombofilie. Trombofilní mutace byla zjištěna u 36,8 % pacientů vyšetřených ve skupině spontánní trombózy a 23,4 % vyšetřených nemocných ve skupině sekundární trombózy. Nejčastějším nálezem trombofilní mutace byla v obou skupinách leidská mutace faktoru V. Alespoň jeden karotický plát byl nalezen u 47,1 % pacientů ve skupině spontánní žilní trombózy, u 27,4 % pacientů ve skupině sekundární trombózy a u 32 % osob v kontrolním souboru. Výsledky logistické regresní analýzy ukázaly, že pacienti ve skupině spontánní žilní trombózy měly větší pravděpodobnost aterosklerotického postižení karotických tepen než nemocní se sekundární trombózou a kontrolní osoby. Po adjustaci na rizikové faktory aterosklerózy uvedené rozdíly přetrvávaly (poměr šancí pro přítomnost karotických plátů u nemocných se spontánní trombózou oproti souboru se sekundární trombózou a kontrolním souboru byl 2,4 (95% interval spolehlivosti 1,4 – 4,0)). Po adjustaci na přítomnost trombofilie uvedené rozdíly rovněž přetrvávaly, oddělená analýza nálezů nemocných s trombofilními mutacemi však nebyla provedena. Asociace mezi spontánní žilní trombózou a přítomností karotických plátů narůstala s věkem, a to zvláště u nemocných starších 60, resp. 70 let (poměr šancí 3,0 (95% interval spolehlivosti 1,7 – 5,4), resp. 3,9 (95% interval spolehlivosti 1,8 – 8,4)). Vedle přítomností karotických plátů si autoři všimli tloušťky tepenné vrstvy intimy – média. Tloušťka tepenné vrstvy intimy – média u nemocných se spontánní žilní trombózou byla $1,06 \pm 0,46$ mm oproti $0,83 \pm 0,32$ u pacientů se sekundární trombózou a $0,88 \pm 0,32$ mm u kontrolních osob. Rozdíly mezi výsledky souboru se spontánní žilní trombózou oproti výsledkům souboru se sekundární

trombózou a oproti kontrolnímu souboru byly statisticky významné ($p < 0,001$). Autoři uvedené práce uzavírají, že preklinická ateroskleróza může indukovat žilní trombózu a žilní i arteriální trombóza sdílí společné rizikové faktory.

Vedle ultrazvuku je možné k posuzování vztahu preklinické aterosklerózy a ŽTE použít techniku hodnocení výskytu koronárních kalcifikací pomocí počítačové tomografie (computer tomography, CT). Koronární kalcifikace jsou markerem aterosklerotického poškození koronárního řečiště (Wexler L. et al., 1996). V retrospektivní studii případů a kontrol hodnotili Hong a spol. (Hong C. et al., 2005) asociaci mezi ŽTE, koronárními kalcifikacemi a rizikovými faktory aterosklerózy u 89 pacientů s idiopatickým ŽTE a u 89 kontrolních osob. Koronární kalcifikace byly hodnoceny za použití CT angiografie, výskyt rizikových faktorů aterosklerózy byl hodnocen z dokumentace pacientů. Koronární kalcifikace byly zjištěny u 51,7 % pacientů s idiopatickým ŽTE a u 28,1 % kontrolních osob ($p = 0,001$). Vedle koronárních kalcifikací byly s vyšším rizikem ŽTE spojeny diabetes mellitus a hypertenze. S rizikem ŽTE nebyly asociovány obezita a hyperlipidémie.

Uvedené výsledky doplňují data ze starší studie případů a kontrol u nemocných s manifestní aterosklerózou, kde u jedinců s ischemickou chorobou dolních končetin byl s klesající hodnotou tlakového indexu kotník/paže pozorován zvýšený výskyt žilní trombózy (Libertiny G., Hands L., 1999).

Další studie se zabývaly výskytem arteriálních kardiovaskulárních příhod po epizodě ŽTE.

Ve studii Becattiniové a spol. (Becattini C. et al., 2005) byl prospektivně hodnocen výskyt kardiovaskulárních příhod u 209 nemocných po prodělané idiopatické plicní embolii a u 151 nemocných po plicní embolii vzniklé v souvislosti s tranzientními rizikovými faktory. Primárním cílem byl výskyt kardiovaskulárních příhod (rekurence ŽTE, akutní infarkt myokardu, mozková cévní příhoda nebo náhlé nevysvětlené úmrtí), úmrtí z kardiovaskulárních příčin a úmrtí z jakékoliv příčiny. Idiopatická plicní embolie byla spojena s vyšším rizikem arteriálních kardiovaskulárních příhod a s vyšším rizikem kardiovaskulárního úmrtí. V průběhu sledování (medián doby sledování 38 měsíců) bylo pozorováno 20 arteriálních kardiovaskulárních příhod u pacientů s idiopatickou plicní embolií a 2 arteriální kardiovaskulární příhody u pacientů s plicní embolií vzniklou v souvislosti s tranzientními rizikovými faktory (relativní riziko 7,2; 95% interval spolehlivosti 1,71 –

30,45). Ve skupině nemocných s idiopatickou plicní embolií zemřelo z kardiovaskulárních příčin v průběhu sledování 12 (5,7 %) pacientů ve srovnání s 2 (1,3 %) pacienty ve skupině plicní embolie vzniklé v souvislosti s transientními rizikovými faktory (relativní riziko 4,33; 95% interval spolehlivosti 0,98 – 19,09).

Bova a spol. (Bova C. et al., 2006) retrospektivně hodnotili výskyt arteriálních příhod (infarktu myokardu, ischemické choroby srdeční vyžadující provedení revaskularizačního výkonu, ischemické cévní mozkové příhody a ischemické choroby dolních končetin vyžadující chirurgickou léčbu) u 151 nemocných po epizodě ŽTE a u kontrolní skupiny 151 osob náhodně vybraných z databáze dvou rodinných lékařů. Hodnocen byl rovněž výskyt rizikových faktorů aterosklerózy (kouření, arteriální hypertenze, diabetes mellitus, obezity a hypercholesterolemie). Obě hodnocené populace se nelišily ve věku, rozdělení pohlaví a ve výskytu rizikových faktorů aterosklerózy. V průběhu průměrné doby sledování v délce 40,9 měsíců ve skupině ŽTE a 43,1 měsíce v kontrolní skupině byla alespoň jedna arteriální příhoda pozorována u 16 (10,6 %) pacientů ve skupině ŽTE ve srovnání se 6 (4,0%) pacienty v kontrolní skupině. Po adjustaci na věk a další rizikové faktory aterosklerózy byl poměr rizika symptomatické arteriální příhody u nemocných po ŽTE nejasného původu ve srovnání s kontrolní skupinou 2,86 (95% interval spolehlivosti 1,07 – 7,62).

Sørensen a spol. (Sørensen H. et al., 2007) hodnotili z údajů dánského registru výskyt následné hospitalizace pro akutní arteriální kardiovaskulární příhodu (akutní infarkt myokardu a mozkovou cévní příhodu) u 25 199 pacientů s hlubokou žilní trombózou, 16 925 pacientů s plicní embolií a u 163 566 kontrolních osob. V prvním roce sledování měli nemocní po hluboké žilní trombóze oproti kontrolní skupině 1,6krát vyšší relativní riziko akutního infarktu myokardu (95% interval spolehlivosti 1,35 – 1,91) a 2,19krát vyšší relativní riziko mozkové cévní příhody (95% interval spolehlivosti 1,85 – 2,6). V prvním roce měli nemocní po plicní embolii 2,6krát vyšší relativní riziko akutního infarktu myokardu (95% interval spolehlivosti 2,14 – 3,14) a 2,93krát vyšší riziko mozkové cévní příhody (95% interval spolehlivosti 2,34 – 3,66). Vyšší riziko arteriálních příhod po hluboké žilní trombóze a plicní embolii přetrvávalo i v průběhu dalšího sledování v délce trvání 2 – 20 let. V podskupinách provokovaného a neprovokovaného ŽTE se relativní riziko arteriálních kardiovaskulárních příhod nelišilo.

Dvě rozsáhlejší populační studie však neprokázaly asociaci preklinické aterosklerózy a ŽTE.

Do longitudinální populační studie van der Hagen a spol. (van der Hagen P. et al., 2006)

bylo zahrnuto 4108 osob ve věku ≥ 65 let, které byly rekrutovány v rámci studie CHS v letech 1989 - 1990. Autoři se zaměřili na výskyt preklinické aterosklerózy hodnocený pomocí vyšetření tlakového indexu kotník/paže a ultrazvukového vyšetření karotických tepen zahrnujícího hodnocení tloušťky tepenné vrstvy intimy - média a hodnocení přítomnosti aterosklerotických plátů. Preklinická ateroskleróza byla rovněž hodnocena nepřímo pomocí elektrokardiografického (EKG) vyšetření, kde byl posuzován výskyt poruch nitrokomorového vedení, přítomnosti vln Q, hypertrofie levé srdeční komory, abnormality úseku ST-T, fibrilace síní a síňokomorového bloku 1. stupně. Zaznamenávány byly rovněž údaje o výskytu rizikových faktorů aterosklerózy (diabetes mellitus, tělesné váze, hypertenzi, kouření a hladině glukózy a lipidů). Údaje o vývoji zdravotního stavu vyšetřených osob byly získávány ve dvouletých intervalech. Hodnocení zahrnovalo výskyt ŽTE mezi lety 1989 a 2001. Průměrný věk účastníků studie byl 72,4 let, 61 % souboru tvořily ženy, 84 % sledovaných byli běloši a u 81 % vyšetřených byly zaznamenány výsledky hodnocení známek preklinické aterosklerózy. Nejčastější formou výskytu preklinické aterosklerózy byly rizikové aterosklerotické pláty karotických tepen (vyskytující se u 54 % vyšetřených) charakterizované nepravidelným povrchem, nehomogenní strukturou a stenózou průsvitu tepen o více než 50 %. V průběhu sledování bylo zaznamenáno 133 příhod ŽTE. Riziko ŽTE bylo asociováno s vyšší hladinou sérového cholesterolu, s diabetes mellitus a s kouřením. Překvapivým závěrem studie bylo v rozporu s výsledky práce Prandoniho a spol. (Prandoni P. et al., 2003) zjištění, že závažnější formy preklinické aterosklerózy nejsou asociovány s rizikem ŽTE. Incidence ŽTE ve skupině s jakoukoliv formou preklinické aterosklerózy byla nižší oproti skupině bez preklinické aterosklerózy (3,10 (95% interval spolehlivosti 2,55 – 3,77) oproti 3,98 (95% interval spolehlivosti 2,83 – 5,6) na 1000 pacientoroků). Při hodnocení podskupin s definovanými formami preklinické aterosklerózy byly výsledky méně konkluzivní. Incidence karotických plátů a změn na EKG záznamu byla s ŽTE asociována inverzně, zatímco hodnota indexu kotník – paže $< 0,9$ a zvětšená tloušťka vrstvy intimy – média společných karotických tepen byly asociovány pozitivně (tab. 10). Po adjustaci na věk, pohlaví, etnikum, koagulační faktor VIII však nebyla zjištěna pozitivní asociace žádné formy preklinické aterosklerózy s rizikem ŽTE (tab. 11).

Tabulka 10. Incidence žilního tromboembolizmu na 1000 pacientoroků podle známek preklinické aterosklerózy v úvodu (van der Hagen P. et al., 2006).

Známky preklinické aterosklerózy	Incidence žilního tromboembolizmu	95% interval spolehlivosti
Index kotník/paže		
≥ 0,9	3,12	2,6 – 3,75
< 0,9	4,03	2,29 – 7,09
Tloušťka tepenné vrstvy intimy – médie společné karotické tepny (dle pohlaví*)		
< 80. percentil	3,18	2,63 – 3,85
≥ 80. percentil	3,74	2,55 – 5,49
Změny na EKG		
Nepřítomny	3,46	2,87 – 4,17
Přítomny	2,53	1,63 – 3,93
Karotické pláty		
Nepřítomny	3,79	2,78 – 5,17
Středně rizikové karotické pláty	2,92	1,97 – 4,32
Vysoce rizikové karotické pláty	3,15	2,48 – 4,0
Přítomnost jakékoliv formy preklinické aterosklerózy		
Ne	3,98	2,83 – 5,6
Ano	3,1	2,55 – 3,77

EKG, elektrokardiogram.

*Hodnoty 80. percentilu: tloušťka tepenné vrstvy intimy – médie společné karotické tepny u mužů 1,23 mm; tloušťka tepenné vrstvy intimy – médie společné karotické tepny u žen 1,14 mm.

Tabulka 11. Poměr rizika žilního tromboembolizmu podle známek preklinické aterosklerózy v úvodu po adjustaci na věk, pohlaví, etnikum, faktor VIII a obezitu (van der Hagen P. et al., 2006).

Známky preklinické aterosklerózy	Adjustovaný poměr rizika žilního tromboembolizmu	95% interval spolehlivosti
Index kotník – paže		
≥ 0,9	1,00	Referenční hodnota
< 0,9	0,91	0,44 – 1,91
Tloušťka tepenné vrstvy intimy – média společné karotické tepny (dle pohlaví*)		
< 80. percentil	1,00	Referenční hodnota
≥ 80. percentil	0,93	0,56 – 1,54
Změny na EKG		
Nepřítomny	1,00	Referenční hodnota
Přítomny	0,50	0,27 – 0,92
Karotické pláty		
Nepřítomny	1,00	Referenční hodnota
Středně rizikové karotické pláty	0,73	0,43 – 1,24
Vysoce rizikové karotické pláty	0,65	0,42 – 1,00
Přítomnost jakékoliv formy preklinické aterosklerózy		
Ne	1,00	Referenční hodnota
Ano	0,60	0,39 – 0,91

EKG, elektrokardiogram.

*Hodnoty 80. percentilu: tloušťka tepenné vrstvy intimy – média společné karotické tepny u mužů 1,23 mm; tloušťka tepenné vrstvy intimy – média společné karotické tepny u žen 1,14 mm.

Ve studii ARIC hodnotili Reich a spol. (Reich L. et al., 2006) vztah preklinické aterosklerózy a ŽTE u 15 792 osob ve věku 45 – 64 let zařazených mezi lety 1987 – 1989. Vstupní vyšetření zahrnovalo rozbor rizikových faktorů aterosklerózy a ultrazvukové vyšetření karotických tepen k detekci preklinické aterosklerózy (karotických plátů a tloušťky tepenné vrstvy intimy – média). Sledování z hlediska výskytu ŽTE probíhalo do konce roku 2001. V průběhu sledování bylo zjištěno 225 případů ŽTE. Incidence ŽTE vzrůstala s tloušťkou tepenné vrstvy intimy – média. V porovnání s nejnižším kvantilem byl poměr rizika ŽTE pro druhý až čtvrtý kvartil tloušťky tepenné vrstvy intimy – média 1,16, 1,64 a 1,52. Asociace rizika ŽTE a tloušťky tepenné vrstvy intimy – média však vymizela po adjustaci na věk, pohlaví a etnickou skupinu a také po adjustaci na index tělesné hmotnosti a diabetes mellitus. Podobné výsledky přineslo hodnocení asociace karotických plátů a ŽTE. Karotické pláty byly v úvodu detekovány u 33 % účastníků. Po adjustaci nebyla pozorována asociace karotických plátů se vznikem ŽTE (poměr rizika 0,97, 95% interval spolehlivosti 0,72 – 1,29) (tab. 12). V této studii však byla nalezena signifikantní asociace symptomatické aterosklerózy vyjádřené první arteriální kardiovaskulární příhodou s následným ŽTE (poměr rizika 1,51, 95% interval spolehlivosti 1,01 – 2,25).

Tabulka 12. Poměr rizika (95% interval spolehlivosti) žilního tromboembolizmu podle kvartilů tloušťky karotické vrstvy intimy – média a podle přítomnosti nebo absence karotických plátů (Reich L. et al., 2006).

	Poměr rizika podle kvartilů průměrné tloušťky karotické vrstvy intimy – média				Poměr rizika podle přítomnosti karotických plátů	
	1 (0,372 – 0,619 mm)	2 (0,619 – 0,700 mm)	3 (0,700 – 0,806 mm)	4 (0,806 – 2,284 mm)	Plát nepřítomen	Plát přítomen
Celkový poměr rizika	1,00	1,16 (0,77 – 1,75)	1,64 (1,12 – 2,40)	1,52 (1,03 – 2,25)	1,00	1,09 (0,82 – 1,43)
Adjustace na věk, etnikum a pohlaví	1,00	1,06 (0,70 – 1,60)	1,40 (0,95 – 2,08)	1,18 (0,78 – 1,79)	1,00	0,95 (0,72 – 1,26)
Adjustace na věk, etnikum, pohlaví, diabetes mellitus a BMI	1,00	0,98 (0,65 – 1,49)	1,27 (0,85 – 1,88)	1,00 (0,65 – 1,53)	1,00	0,97 (0,72 – 1,29)
Adjustace na věk, etnikum, pohlaví, BMI, faktor VIII a vWF	1,00	1,01 (0,66 – 1,53)	1,29 (0,87 – 1,91)	1,06 (0,70 – 1,62)	1,00	0,99 (0,74 – 1,32)

BMI, body mass index, index tělesné hmotnosti; vWF, von Willebrandův faktor.

Autoři uzavírají, že nestabilní aterosklerotický plát provázený endotelovou dysfunkcí a aktivací systémové koagulace může být důležitým rizikovým faktorem formace žilního trombu, nicméně k riziku ŽTE může u nemocných se symptomatickou aterosklerózou (infarktem myokardu nebo mozkovou cévní příhodou) přispívat také imobilizace, hospitalizace a chirurgická léčba.

Vidíme, že otázka vzájemného vztahu aterosklerózy a žilních chorob není uspokojivě vyřešena. Je nesporné, že ateroskleróza představuje generalizované onemocnění provázené protrombotickým stavem. Zvyšuje-li přítomnost aterosklerotického postižení riziko ŽTE, může být ateroskleróza jedním z rozhodujících spouštějících mechanismů vzniku žilní trombózy u jedinců predisponovaných pro vznik ŽTE. Z hlediska rizika ŽTE jsou jednoznačně ohroženou skupinou nositelé hereditárních trombofilií. V současnosti neumíme u většiny nositelů trombofilních mutací jednoznačně identifikovat jedince, u kterých během života ke vzniku ŽTE dojde. Vzhledem k poměrně vysokému výskytu hereditárních trombofilií v populaci by nalezení jednoduchého nástroje k rizikové stratifikaci pacientů s trombofiliemi mohlo významně přispět ke zlepšení situace ve vztahu k prospěchu a riziku používaných diagnostických a léčebných opatření. V naší práci jsme se proto zaměřili na řešení otázky, zda nemocní s trombofiliemi a preklinickou aterosklerózou mají vyšší riziko ŽTE než nositelé trombofilií bez aterosklerózy. Pokud jsou aterosklerotické změny skutečně schopné systémově aktivovat prokoagulační/protrombotické faktory, pak u pacientů s trombofilními stavy by mohlo být i subklinické postižení tepenného systému rozhodujícím faktorem pro klinickou manifestaci trombózy.

Také vztah žilních chorob obecně k výskytu aterosklerózy nebyl podle našich znalostí dosud řešen v žádné studii. Přitom obtíže provázející chronické žilní onemocnění (CHŽO) mají vysokou prevalenci a postihují 80 – 85 % mužů a žen ve věku 18 – 64 let (Evans C. et al., 1999). Příznaky CHŽO dolních končetin jsou časté a negativně ovlivňují kvalitu života a nemocnost (Bergan J. et al., 2006). Vedle objektivních příznaků (varixy, teleangiektázie, retikulární žíly, otoky, změny kůže a kožní vředy) mohou být pro CHŽO patognomické rovněž subjektivní obtíže, jako je brnění, bolest, pálení, svalové křeče, otoky, pocity těžkých nohou, svědění kůže, neklidné dolní končetiny a únava dolních končetin (Porter J., Moneta G., 1995, International Union of Phlebology Working Group, 2003, Eklof B. et al., 2009). Rizikové faktory CHŽO zahrnují pozitivní rodinnou anamnézu, vyšší věk a obezitu (Laurikka

J. et al., 2002). Vedle těchto rizikových faktorů CHŽO, které jsou rovněž rizikovými faktory aterosklerózy (Lewis S., 2009, Alberti K. et al., 2009), sdílejí žilní choroby a ateroskleróza další společné charakteristiky, jako je endotelová dysfunkce (Migliacci R. et al., 2007) a přítomnost zánětu v cévní stěně (Berck B. et al., 2001, Mujlivoř A. et al., 2002). Práce hodnotící vztah aterosklerózy a žilních chorob, především žilního tromboembolizmu, mají kontroverzní výsledky (Prandoni P. et al., 2003, van der Hagen P. et al., 2006). Proto jsme se rovněž zaměřili na řešení otázky, zda příznaky CHŽO jsou asociovány se zvýšeným rizikem preklinické aterosklerózy a dalšími kardiovaskulárními rizikovými faktory.

3. HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE

Předmětem naší práce bylo stanovit, zda přítomnost preklinické aterosklerózy na periferně uložených tepnách a další rizikové faktory aterosklerózy jsou u nemocných s trombofiliemi spojeny s vyšším rizikem ŽTE.

V naší další studii jsme se zaměřili na hodnocení vztahu mezi CHŽO a kardiovaskulárními rizikovými faktory u perimenopauzálních žen.

Hypotézy:

1. Přítomnost preklinické aterosklerózy je rizikovým faktorem ŽTE u pacientů s trombofilním onemocněním.
2. Příznaky chronického žilního onemocnění dolních končetin jsou spojeny s preklinickou aterosklerózou a jejími rizikovými faktory.

Cíle práce

1. Stanovit rozdíly ve výskytu žilní trombózy u pacientů s trombofilními stavy z hlediska přítomnosti preklinické aterosklerózy a kardiovaskulárních rizikových faktorů.
2. Stanovit přítomnost chronického žilního onemocnění v závislosti na preklinické ateroskleróze a kardiovaskulárních rizikových faktorech.

4. MATERIÁL A METODIKA

Metodika 1.

Preklinické známky aterosklerózy a kardiovaskulární rizikové faktory u osob s trombofilními stavy ve vztahu k žilnímu tromboembolizmu

Soubor sestával z pacientů s definovanými trombofilními stavy, kteří jsou sledováni v hematologické ambulanci Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze (IKEM). Všichni účastníci studie podepsali informovaný souhlas s účastí. Studie byla schválena etickou komisí Fakultní Thomayerovy nemocnice a IKEM.

Anamnestické údaje účastníků studie byly zjišťovány podle standardizovaného dotazníku. Získávány byly údaje o typu hematologem potvrzeného trombofilního stavu, přítomnosti infarktu myokardu, anginy pectoris, tranzitorní ischemické ataky, mozkové cévní příhody, intermitentních klaudikací, arteriální revaskularizace, kouření tabáku, diabetes mellitus, vysokém krevním tlaku, dyslipidémii, nádorových onemocněních a současné medikaci včetně informací o užívání hormonálních přípravků.

U každého účastníka byla zjišťována tělesná výška, váha, obvod pasu a krevní tlak. Index tělesné hmotnosti byl vypočítáván jako poměr váhy v kilogramech ke čtverci výšky v metrech. Pro účely statistické analýzy byli nemocní s anamnézou pravidelného kouření tabáku definováni jako kuřáci, arteriální hypertenze byla definována jako užívání antihypertenzní léčby a/nebo hodnota systolického krevního tlaku nad 139 mmHg a/nebo hodnota diastolického krevního tlaku nad 89 mmHg. Diabetes mellitus byl definován jako pacientem hlášené užívání diabetické diety a/nebo užívání antidiabetik. Dyslipidémie byla definována jako pacientem sdělený údaj o zvýšené hodnotě krevních lipidů a/nebo užívání hypolipidemik.

U každého nemocného byla zjišťována anamnéza ŽTE, lokalizace žilní trombózy, příčina ŽTE a užívání antikoagulační léčby. Provokovaná žilní trombóza byla definována jako trombóza vzniklá za přítomnosti exogenních rizikových faktorů (imobilizace, trauma, chirurgický zákrok, nádorové onemocnění, těhotenství, užívání steroidní medikace).

Všichni nemocní podstoupili oboustranné ultrazvukové vyšetření karotických a femorálních tepen za použití sonografického přístroje Toshiba APLIO 50 XV (Tochigi, Japonsko) s lineární ultrazvukovou sondou v rozsahu 7-10 MHz. Vyšetřované osoby byly uloženy do

polohy na zádech s hlavou rotovanou o 45 stupňů proti vyšetřované straně. Z laterálního přístupu byla oboustranně získávána zobrazení společné, vnitřní a zevní karotické tepny.

Femorální tepny byly vyšetřovány rovněž v poloze na zádech a podobně jako při vyšetření karotického řečiště byly lineární sondou zobrazeny společné femorální tepny a tepenné bifurkace.

Při vyšetření byl v reálném čase snímán jednosvodový končetinový EKG záznam. Zařízení pro snímání EKG záznamu je součástí vybavení sonografického přístroje. Pro analýzu byla využita zobrazení získaná na konci diastoly, kterou identifikujeme jako začátek R vlny na simultánním jednosvodovém EKG záznamu. Získaná digitalizovaná zobrazení byla odečítána off-line pomocí specializovaného softwarového vybavení (vPACS DS software, verze 6.9.25, Česká republika). Závažnost preklinické aterosklerózy byla hodnocena nejprve semikvantitativně podle Belcara a spol. (Belcaro G. et al., 1996) a poté měřením tepenné vrstvy intimy – média.

Při semikvantitativním hodnocení dle Belcara a spol. je závažnost aterosklerotických změn klasifikována do čtyř stupňů podle těchto kritérií:

Stupeň I: normální nález. Zobrazují se tři ultrazvukové vrstvy tepenné stěny (intima - média, adventicie a periadventicie), vrstvy jsou jasně odděleny, v délce nejméně 3 cm není přítomna disrupce luminálního povrchu intimy (jsou přípustné iniciální změny vyjádřené disrupcí luminálního povrchu intimy v délce $< 0,5$ cm).

Stupeň II: granulace intimy - média, echogenní granulace hlubší, fyziologicky anechogenní vrstvy intimy-média a/nebo zvětšení tloušťky vrstvy intimy-média (> 1 mm).

Stupeň III: hemodynamicky nevýznamný aterosklerotický plát a/nebo lokalizované ztlustění vrstvy intimy - média a zvýšení ultrazvukové denzity všech vrstev tepenné vrstvy. Tloušťka vrstvy intimy - média > 2 mm.

Stupeň IV: stenotický plát. Ultrazvukový nález je obdobou ultrazvukového nálezu u stupně III. Při duplexním ultrazvukovém vyšetření se však nachází stenóza > 50 % průsvitu tepny.

Při měření tepenné vrstvy intimy – média byla na digitalizovaných snímcích v segmentech délky 10 mm na vzdálené stěně vyšetřované tepny označena rozhraní média – adventicie a intima – lumen. Průměrná hodnota tloušťky vrstvy intimy – média společných karotických

tepen byla vypočítávána podle jedné z publikovaných metodik (Pitha et al., 1999). Ke statistickému hodnocení byly použity průměry čtyř měření vzdálené stěny distálního (10 mm) segmentu obou společných karotických tepen (dvě měření vpravo a dvě měření vlevo). Obdobně bylo postupováno při hodnocení tloušťky vrstvy intimy – média na společných femorálních tepnách.

Vyšetřující i hodnotící člen týmu nebyli informováni o anamnestických údajích týkajících se přítomnosti/nepřítomnosti ŽTE a užívání antikoagulační léčby.

Hodnocení variability výsledků sonografických vyšetření karotických a femorálních tepen bylo provedeno u 10 náhodně zvolených pacientů (5 mužů, 5 žen, věk 20 - 73 let). Vyšetření prováděli nezávisle dva sonografisté s týdenním odstupem. Variabilita mezi vyšetřujícími byla 2% s korelačním koeficientem intra - class 0,96.

Statistické hodnocení

Výsledky kontinuálních proměnných byly stanoveny jako průměry. Výsledky kategorických proměnných byly prezentovány jako procenta výskytu. Porovnání mezi skupinami bylo pro kontinuální veličiny provedeno za použití párového t-testu, pro diskrétní proměnné byl použit chí-kvadrát test. Byly hodnoceny rozdíly ve sledovaných parametrech mezi pacienty s tromboembolickými příhodami a pacienty bez anamnézy tromboembolických příhod. K určení případného matoucího faktoru (confounder) – především typ trombofilní poruchy - byly provedeny stratifikované analýzy. Pro podskupiny byl použit Fisherův exaktní test. Ke stanovení proměnných signifikantně asociovaných s ŽTE byla použita parciální korelační analýza (standardizace na index tělesné hmotnosti a arteriální hypertenzi).

Metodika 2.

Preklinické známky aterosklerózy a kardiovaskulární rizikové faktory u žen v období kolem menopauzy ve vztahu k žilním onemocněním

Do studie byly zařazovány ženy, které souhlasily s účastí v rozsáhlejší studii výskytu kardiovaskulárních rizikových faktorů v období perimenopauzy. Hodnocený soubor sestával z reprezentativního, náhodně vybraného 5% vzorku 29 440 žen věku 45 - 54 let, které žijí v obvodu Prahy 4. Údaje byly získány z registru zdravotních pojišťoven a zahrnovaly všechny ženy daného věku obývající vybraný městský obvod. Z náhodného vzorku 1 472 žen souhlasilo s vyšetřením 908 (62 %). Kompletní vyšetření bylo provedeno u 902 žen. Studie

byla schválena etickou komisí Fakultní Thomayerovy nemocnice a IKEM a všechny účastnice podepsaly formulář informovaného souhlasu.

Všechny účastnice vyplňovaly standardizovaný dotazník hodnocení příznaků chronické žilní insuficience dolních končetin (Erevnidou K. et al., 2004). Dotazník se zaměřuje na přítomnost těchto příznaků CHŽO: pocity těžkých nohou/bolesti v dolních končetinách, svalové křeče, otoky a poruchy spánku v důsledku obtíží zapříčiněných CHŽO. Příznaky CHŽO byly uváděny ve čtyřech stupních závažnosti jako zřídka se vyskytující, občas se vyskytující, často se vyskytující nebo vyskytující se denně. Do dotazníku bylo rovněž zaznamenáváno, zda příznaky CHŽO způsobují omezení ve výkonu každodenních aktivit. Pro účely naší studie byla hodnocena pouze přítomnost/nepřítomnost příznaků CHŽO. Stupeň závažnosti příznaků hodnocen nebyl.

U všech žen byla hodnocena anamnéza kardiovaskulárních onemocnění, přítomnost kardiovaskulárních rizikových faktorů a osobní anamnéza. Tělesná výška, váha, obvod pasu a krevní tlak byly měřeny podle protokolu studie WHO MONICA (“MONItoring trends and determinants in CARDiovascular disease”) (Tunstall-Pedoe H., 1985, Multinational monitoring of trends and determinants in cardiovascular diseases: “MONICA Project”, Manual of operations WHO/MNC 82.2, 1983). Index tělesné hmotnosti byl vypočítán jako poměr váhy v kilogramech ke čtverci výšky v metrech. Systolický a diastolický krevní tlak byly měřeny vsedě na pravé paži po 10 minutách pobytu v klidu. Krevní tlak byl měřen třikrát a pro analýzu byla použita hodnota získaná jako průměr z druhého a třetího měření.

Pro účely statistické analýzy byly za kuřáčky považovány ženy s anamnézou současného kouření nebo pravidelného kouření v minulosti. Nepravidelné kuřáčky (méně než jedna cigareta denně) nebyly do analýzy kouření zařazeny. Arteriální hypertenze byla definována jako užívání antihypertenzní medikace a/nebo hodnota systolického krevního tlaku ≥ 140 mm Hg a/nebo hodnota diastolického krevního tlaku ≥ 90 mm Hg. Diabetes mellitus byl definován jako používání diabetické diety nebo pravidelné užívání antidiabetik nebo jako plazmatická glykémie nalačno $> 6,9$ mmol/l (World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation, 1999).

Krevní vzorky byly odebírány po nočním lačnění. Celkový sérový cholesterol a triglyceridy byly měřeny za použití plně automatické (HITACHI 911 autoanalyser, Japonsko) enzymové metody s reagensiemi společnosti Hoffmann - La Roche (Bazilej, Švýcarsko). HDL

cholesterol byl stanovován stejnou metodou po precipitaci sérových lipoproteinů nadbytkem hořečnatých iontů. Sérový LDL cholesterol byl určen automatickou metodou s přímým stanovením pomocí diagnostické sady LDL-C plus kit společnosti Hoffmann-La Roche (Bazilej, Švýcarsko). CRP byl stanovován ultrasenzitivní metodou (Orion, Finsko).

U všech účastnic studie byl stanoven tlakový index kotník/paže a tloušťka tepenné vrstvy intimy – média karotických tepen.

Vyšetření tlakového indexu kotník/paže bylo prováděno po nejméně pěti minutách klidu v poloze na zádech. Na obě paže a nad kotníky obou dolních končetin byly přiloženy manžety sfygmomanometru. Velikost manžet je standardizována k obvodu bérce, respektive k obvodu paže. Tužkovou sondou přenosného kontinuálního dopplerovského přístroje (Multi Dopplex II, Huntleigh Diagnostics, Velká Británie) byly auskultačně lokalizovány pulzace měřené tepny. Následně byla manžeta rychle nafukována do hodnoty tlaku přibližně o 20 mm Hg výše nad hodnotu, při které vymizel tepenný dopplerovský signál. Tlak v manžetě byl poté snižován přibližně o 2 mm Hg za vteřinu. Hodnota tlaku v manžetě, při kterém se poprvé zachytí poslechový dopplerovský signál měřené tepny, odpovídá hodnotě systolického krevního tlaku. Prováděla se dvě měření na každé vyšetřované tepně. Nejprve se měření zahajovalo na pravé brachiální tepně, poté na pravé arteria dorsalis pedis a arteria tibialis posterior, dále na levé arteria dorsalis pedis a arteria tibialis posterior a konečně na levé brachiální tepně. Druhá měření byla prováděna v opačném pořadí. Pro každou tepnu byl vypočítán průměr ze dvou měření. Index kotník/paže dané dolní končetiny (pravé nebo levé) byl vypočítán jako poměr nejvyšší hodnoty systolického krevního tlaku na dolní končetině k nejvyšší hodnotě systolického krevního tlaku na pažích. Jako výsledný index kotník/paže vyšetřované osoby byla použita hodnota dolní končetiny s nižším indexem.

K ultrazvukovému hodnocení tloušťky vrstvy intimy - média karotických tepen jsme použili metodiku uvedenou na str. 48 - 50.

Statistické hodnocení

Výsledky byly prezentovány jako procentuální výskyt u kategoriálních proměnných a průměry a směrodatné odchylky u kontinuálních proměnných. K porovnání kontinuálních proměnných mezi skupinami byl použit t-test a analýza kovariance (ANCOVA) v případě standardizace na věk. U diskrétních proměnných byly vypočítávány poměry šancí a příslušné 95% intervaly spolehlivosti; ke standardizaci na věk byla použita logistická regrese. K detekci

proměnných, které byly po adjustaci na věk signifikantně asociovány s preklinickou aterosklerózou, byla využita metoda parciální korelační analýzy.

5. VÝSLEDKY

Výsledky 1.

Preklinické známky aterosklerózy a kardiovaskulární rizikové faktory u osob s trombofilními stavy ve vztahu k žilnímu tromboembolizmu

Soubor osob s trombofilními stavy sestával ze 134 nemocných. Dvacet pět nemocných bylo následně z hodnocení vyřazeno z důvodů nepotvrzení významného trombofilního stavu (šestnáct těchto nemocných vykazovalo mutaci methylenetetrahydrofolát reduktázy s/bez hyperhomocysteinémie, u kterých bylo riziko vzniku ŽTE hodnoceno jako velmi nízké (Lijfering W. et al., 2007) a u 9 subjektů nebyla posléze potvrzena laboratorní diagnóza trombofilního stavu). Do závěrečné analýzy byly zahrnuty údaje 109 nemocných (43 muži, průměrný věk $41,5 \pm 13$ let). Čtyřicet sedm (43,1 %) nemocných prodělalo ŽTE, z nichž u 19 (40,4 %) vznikla příhoda ŽTE bez zjevné vyvolávající příčiny. Charakteristiku analyzovaného souboru pacientů rozděleného dle přítomnosti nebo nepřítomnosti ŽTE uvádí tab. 13 a tab. 14.

Tabulka 13 Klinická charakteristika souboru studovaných pacientů.

Údaje vyjádřeny jako n (%) pokud není uvedeno jinak.

	Anamnéza žilního tromboembolizmu n = 47	Bez žilního tromboembolizmu v anamnéze n = 62	p (χ^2 nebo t-test)
Věk, let (průměr ± SD)	42,9 ± 13,0	40,3 ± 12,9	0,80
Muži	22 (46,8)	21 (33,9)	0,17
Anamnéza kardiovaskulárního onemocnění	2 (4,2)	2 (3,2)	1,0
Anamnéza diabetes mellitus/porušené glukózy nalačno	0 (0)	2 (3,2)	0,51
Kouření v anamnéze	17 (36,2)	24 (38,7)	0,92
Užívání hypolipidemik	5 (10,6)	7 (11,3)	0,91
Užívání antihypertenziv	12 (25,5)	5 (8,1)	0,013
Hormonální léčba	4 (8,5)	8 (12,9)	0,68
Tělesná výška, cm, (průměr ± SD)	174,9 ± 9,2	173,9 ± 9,7	0,61
Tělesná váha, kg, (průměr ± SD)	81,6 ± 18,0	74,6 ± 16,3	0,04
Obvod pasu, cm, (průměr ± SD)	89,3 ± 15,0	84,1 ± 13,6	0,06
Obvod boků, cm, (průměr ± SD)	103 ± 10,3	100 ± 9,1	0,12
Index tělesné hmotnosti, kg*m⁻² (průměr ± SD)	26,5 ± 5,0	24,4 ± 3,7	0,04
Systolický krevní tlak, mm Hg, (průměr ± SD)	119,1 ± 14,1	119,8 ± 16,6	0,84
Diastolický krevní tlak, mm Hg, (průměr ± SD)	73,8 ± 10,2	73,3 ± 9,5	0,78
Tepová frekvence, n/min, (průměr ± SD)	69,4 ± 7,8	69,7 ± 7,6	0,81
IMT, mm (průměr ± SD)	0,577 ± 0,170	0,558 ± 0,123	0,07

IMT, tloušťka intimy - médie (intima media thickness); SD, směrodatná odchylka (standard deviation).

Tabulka 14. Prevalence trombofilie v souboru sledovaných pacientů.
Údaje jsou vyjádřeny jako n (%).

	Anamnéza žilního tromboembolizmu n = 47	Bez žilního tromboembolizmu v anamnéze n = 62	p (χ^2 nebo t-test)
Heterozygotní mutace faktoru V Leiden	30 (68,1)	50 (80,6)	0,05
Homozygotní mutace faktoru V Leiden	6 (12,8)	2 (3,0)	0,06
Heterozygotní mutace protrombinu G20210A	8 (17,0)	15 (24,2)	0,36
Deficit proteinu C, S	2 (4,3)	1 (1,6)	0,58
Deficit antitrombinu	2 (4,3)	0	0,19
Lupus antikoagulans	2 (4,3)	0	0,19
Více než jeden trombofilní stav	3 (6,4)	6 (9,7)	0,73

Ve skupině po prodělané tromboembolické příhodě se vyskytovalo více nemocných s homozygotní mutací faktoru V Leiden, zatímco ve skupině bez prodělané tromboembolické příhody bylo přítomno více heterozygotních nositelů leidenské mutace. Tyto rozdíly byly na hranici statistické významnosti, avšak celková prevalence leidenské mutace se v obou skupinách nelišila ($p = 0,34$). V celém souboru užívalo 6 nemocných betablokátor, 9 nemocných užívalo inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu, 3 nemocní užívali blokátor receptoru pro angiotensin, 8 nemocných užívalo blokátor kalciového kanálu, jeden nemocný (pacient bez anamnézy ŽTE) užíval thiazidové diuretikum a jeden nemocný užíval antihypertenzívum z jiné skupiny.

Nález Belcaro skóre nad I indikující přítomnost preklinické aterosklerózy byl přítomen u 68,1 % nemocných s anamnézou ŽTE a u 59,7 % nemocných bez anamnézy ŽTE. Rozdíl nebyl statisticky významný ani po stratifikaci na index tělesné hmotnosti a antihypertenzní léčbu (tab. 15).

Tabulka 15 Preklinická ateroskleróza vyjádřená jako hodnota Belcaro skóre > I a související hodnoty tloušťky intimy - média u nemocných s trombofiliemi.

	Anamnéza žilního tromboembolizmu	Bez žilního tromboembolizmu v anamnéze	p (χ^2 nebo t-test)
Celý soubor	n=47	n=62	
Belcaro skóre > I*, n (%)	32 (68,1)	37 (59,7)	0,37
IMT, mm (průměr ± SD)	0,613 ± 0,189	0,592 ± 0,141	0,17
Nemocní s hodnotou BMI < 30 kg*m⁻²	n=33	n=59	
Belcaro skóre > I*, n (%)	23 (69,7)	34 (57,6)	0,25
IMT, mm (průměr ± SD)	0,586 ± 0,181	0,586 ± 0,135	0,97
Nemocní s hodnotou BMI < 30 kg*m⁻² a bez antihypertenzní léčby	n=31	n=55	
Belcaro skóre > I*, n (%)	21 (67,7)	30 (54,5)	0,23
IMT, mm (průměr ± SD)	0,568 ± 0,097	0,574 ± 0,132	0,59

*Definováno jako nejvyšší zjištěná hodnota na vyšetřovaných tepnách (karotické a/nebo femorální tepny).

IMT, tloušťka intimy - média (intima media thickness); SD, směrodatná odchylka (standard deviation); BMI, index tělesné hmotnosti (body mass index).

V podrobné analýze byl nález Belcaro skóre stupně I v karotickém a/nebo femorálním povodí zjištěn u 31,9 % (n = 15) nemocných s anamnézou ŽTE a u 40,3 % (n = 25) nemocných bez anamnézy ŽTE. Stupeň II dle Belcaro skóre v karotickém a/nebo femorálním povodí byl přítomen u 23,4 % (n = 11) nemocných s anamnézou ŽTE a u 9,7 % (n = 6) nemocných bez anamnézy ŽTE. Stupeň III byl v karotickém a/nebo femorálním povodí přítomen u 23,4 % (n = 11) nemocných s anamnézou ŽTE a u 25,9 % (n = 16) nemocných bez anamnézy ŽTE. V uvedených podskupinách nedosáhly rozdíly statistické významnosti.

Tloušťka intimy - média v karotickém a/nebo femorálním povodí byla u nemocných s anamnézou ŽTE 0,577 ± 0,170 mm oproti 0,558 ± 0,123 mm u nemocných bez anamnézy ŽTE. Rozdíl nebyl statisticky významný (tab. 13). V podskupině nemocných s leidskou mutací faktoru V se výsledky nelišily od výsledků celého souboru (tab. 16).

Tabulka 16. Tloušťka intimy - média a preklinická ateroskleróza vyjádřená jako hodnota Belcaro skóre > I u nemocných s leidskou mutací faktoru V.

	Anamnéza žilního tromboembolizmu n = 36	Bez žilního tromboembolizmu v anamnéze n = 53	p (χ^2 nebo t-test)
Tloušťka intimy - média, mm (průměr ± SD)	0,574 ± 0,179	0,560 ± 0,109	0,20
Belcaro skóre > 1*, n (%)	25 (69,4)	32 (61,5)	0,455

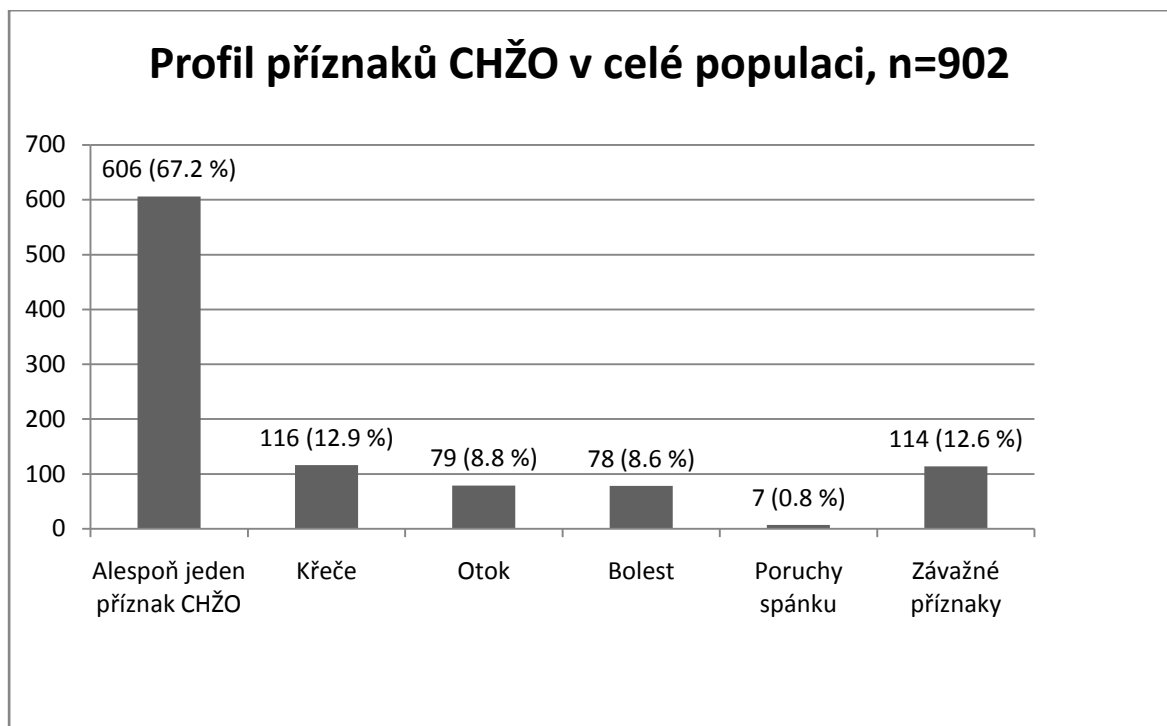
*Definováno jako nejvyšší zjištěná hodnota na vyšetřovaných tepnách (karotické a/nebo femorální tepny). SD, směrodatná odchylka (standard deviation).

Výsledky 2.

Preklinické známky aterosklerózy a kardiovaskulární rizikové faktory u žen v období kolem menopauzy ve vztahu k žilním onemocněním

Průměrný věk hodnoceného souboru 902 perimenopauzálních žen byl 50,0 (\pm 2,7) let. Alespoň jeden příznak CHŽO (křeče, bolest, otok, poruchy spánku) udávalo 606 (67,2 %) žen. Příznaky výrazné intenzity vedoucí k omezení každodenních aktivit udávalo 114 (12,6 %) žen.

Při analýze jednotlivě se vyskytujících příznaků byly nejčastější křeče (12,9 %) následované otoky a bolestivostí (8,8 % a 8,6 %), poruchy spánku se jako samostatný příznak vyskytovaly nejméně často (0,8 %) (obr. 7).



Obr. 7. Profil příznaků chronického žilního onemocnění. CHŽO, chronické žilní onemocnění.

Výsledky hodnocení rozdílů ve výskytu kardiovaskulárních rizikových faktorů mezi ženami s příznaky CHŽO a bez příznaků CHŽO uvádí tab. 17 a tab. 18.

Ženy s příznaky CHŽO byly oproti ženám bez příznaků CHŽO starší, měly významně vyšší výskyt ischemické choroby srdeční, vyšší hodnotu indexu tělesné hmotnosti, větší obvod pasu, vyšší hodnotu sérových triglyceridů, vyšší hodnotu sérového CRP a nižší hodnotu HDL cholesterolu.

Po standardizaci na věk přetrvával u symptomatických žen významně vyšší výskyt ischemické choroby srdeční, větší index tělesné hmotnosti, větší obvod pasu a vyšší sérové triglyceridy (tab. 17).

Ženy se závažnými příznaky CHŽO byly oproti ženám bez příznaků CHŽO starší, měly významně vyšší výskyt ischemické choroby srdeční a jiných onemocnění na podkladě aterosklerózy a byly častěji léčeny hypolipidemiky. Tyto rozdíly byly významné i po standardizaci na věk (tab. 18).

Tabulka 17. Charakteristiky účastnic s příznaky a bez příznaků chronického žilního onemocnění dolních končetin.

Údaje vyjádřeny jako průměry (\pm SD) nebo relativní frekvence výskytu.

	Bez příznaků	S příznaky	OR (95% CI)	p (t test)	Standardizace na věk
Věk, roky	49,8 (2,7) n=296	50,2 (2,7) n=606		0,037	-
Kuřačky (%)	29,1 n=296	29,6 n=605	0,98 (0,72 - 1,32)	-	-
ICHS (%)	0,3 n=296	4,6 n=606	14,29 (1,94 - 105,6)	-	13,1 (1,76 - 97,3)
Jiné onemocnění na podkladě aterosklerózy (%) ⁺	1,4 n=296	3,1 n=606	2,36 (0,80 - 7,01)	-	-
Hypertenze (%) [§]	32,8 n=296	27,1 n=606	0,76 (0,56 - 1,03)	-	-
Diabetes mellitus podle definice WHO (%) [*]	0,7 n=294	2,6 n=604	3,97 (0,91 - 17,37)	-	3,75 (0,85 - 16,5)
Antihypertenzní léčba (%)	16,9 n=296	14,2 n=606	0,81 (0,56 - 1,19)	-	-
Hypolipidemická léčba (%)	5,1 n=296	7,4 n=605	1,51 (0,82 - 2,75)	-	-
Menopauza (%)	32,8 n=296	38,8 n=606	1,3 (0,97 - 1,74)	-	-
Index tělesné hmotnosti, kg* m⁻²	25,1 (4,2) n=296	26,5 (5,2) n=606	-	< 0,001	< 0,001
Obvod pasu, cm	84,5 (11,1) n=296	88,1 (13,1) n=606	-	< 0,001	< 0,001
Systolický krevní tlak, mm Hg	119,0 (17,1) n=296	118,9 (15,4) n=606	-	0,71	-
Diastolický krevní tlak, mm Hg,	78,9 (10,3) n=296	78,9 (9,3) n=606	-	0,64	-
Index kotník/paže	1,1 (0,1) n=294	1,1 (0,1) n=604	-	0,89	-

Tabulka 17, pokračování

	Bez příznaků	S příznaky	OR (95% CI)	p (t test)	Standardizace na věk
Sérový cholesterol, mmol/l	5,6 (0,9) n=295	5,6 (0,9) n=606	-	0,5	-
Sérově triglyceridy, mmol/l	1,3 (0,7) n=295	1,4 (0,8) n=606	-	0,02	0,017
Sérový LDL cholesterol, mmol/l	3,4 (0,8) n=295	3,5 (0,9) n=606	-	0,18	-
Sérový HDL cholesterol, mmol/l	1,7 (0,4) n=295	1,6 (0,4) n=604	-	0,04	0,059
Plazmatická glukóza, mmol/l	5,1 (0,5) n=294	5,3 (1,2) n=604	-	0,5	-
Sérový CRP, g/l	1,9 (6,2) n=295	2,4 (6,7) n=606	-	< 0,001	p= 0,736
Tloušťka vrstvy intimy – médie karotických tepen, mm	0,58 (0,07) n=294	0,58 (0,07) n=603	-	0,38	-

⁺Anamnéza ischemické choroby dolních končetin, mozkové cévní příhody a tranzitorní ischemické ataky.

[§]Definovaná jako užívání antihypertenzní léčby a/nebo systolický krevní tlak ≥ 140 mmHg a/nebo diastolický krevní tlak ≥ 90 mmHg.

*Definovaný jako plazmatická glukóza nalačno $\geq 6,9$ mmol/l.

CI, confidence interval, interval spolehlivosti; CRP, C-reaktivní protein; HDL, high density lipoprotein, lipoprotein o vysoké hustotě; ICHS, ischemická choroba srdeční; LDL, low density lipoprotein, lipoprotein o nízké hustotě; n, počet účastnic zahrnutých v analýze; OR, odds ratio, poměr šancí; SD, standard deviation, směrodatná odchylka; WHO, World Health Organization, Světová zdravotnická organizace.

Tabulka 18. Charakteristiky účastnic se závažnými příznaky a bez závažných příznaků chronického žilního onemocnění dolních končetin.

Údaje vyjádřeny jako průměry (\pm SD) nebo relativní frekvence výskytu.

	Bez závažných příznaků	Závažné příznaky	OR (95% CI)	p (t test)	Standardizace na věk
Věk, roky	50,0 (2,7) n=788	50,6 (2,7) n=114	-	0,02	-
Kuřačky (%)	29,9 n=787	26,3 n=114	0,84 (0,54 – 1,31)	-	-
ICHS (%)	2,0 n=788	11,4 n=114	6,21 (2,90 – 13,28)	-	5,54 (2,56 – 12,0)
Jiné onemocnění na podkladě aterosklerózy (%)⁺	1,9 n=788	7,0 n=114	3,89 (1,61 – 9,39)	-	3,45 (1,41 – 8,42)
Hypertenze (%) [§]	28,6 n=788	31,6 n=114	1,16 (0,76 – 1,76)	-	-
Diabetes mellitus podle definice WHO (%) [*]	1,8 n=784	3,5 n=114	2,00 (0,65 – 6,18)	-	-
Antihypertenzní léčba (%)	14,5 n=788	19,3 n=114	1,41 (0,85 – 2,34)	-	-
Hypolipidemická léčba (%)	5,3 n=787	15,8 n=114	3,33 (1,84 – 6,01)	-	3,13 (1,72 – 5,69)
Menopauza (%)	35,7 n=788	44,7 n=114	1,46 (0,98 – 2,17)	-	-
Index tělesné hmotnosti, kg* m ⁻²	26,0 (4,9) n=788	26,4 (5,0) n=114	-	0,27	-
Obvod pasu, cm	86,7 (12,5) n=788	88,5 (13,0) n=114	-	0,12	-
Systolický krevní tlak, mm Hg	119,1 (16,2) n=788	117,9 (14,0) n=114	-	0,73	-
Diastolický krevní tlak, mm Hg	79,0 (9,8) n=788	78,3 (8,6) n=114	-	0,63	-
Index kotník/paže	1,1 (0,1) n=784	1,1 (0,1) n=114	-	0,16	-

Tabulka 18, pokračování

	Bez závažných příznaků	Závažné příznaky	OR (95% CI)	p (t test)	Standardizace na věk
Sérový cholesterol, mmol/l	5,6 (0,9) n=787	5,5 (1,0) n=114	-	0,18	-
Sérové triglyceridy, mmol/l	1,3 (0,7) n=787	1,4 (1,0) n=114	-	0,49	-
Sérový LDL cholesterol, mmol/l	3,4 (0,8) n=787	3,3 (0,9) n=114	-	0,36	-
Sérový HDL cholesterol, mmol/l	1,6 (0,4) n=785	1,6 (0,4) n=114	-	0,58	-
Plazmatická glukóza, mmol/l	5,2 (1,0) n=784	5,2 (1,0) n=114	-	0,75	-
Sérový CRP, g/l	2,3 (6,9) n=787	2,0 (2,6) n=114	-	0,24	-
Tloušťka vrstvy intimy – médie karotických tepen, mm	0,58 (0,07) n=785	0,59 (0,08) n=112	-	0,24	-

⁺Anamnéza ischemické choroby dolních končetin, mozkové cévní příhody a tranzitorní ischemické ataky.

[§]Definovaná jako užívání antihypertenzní léčby a/nebo systolický krevní tlak ≥ 140 mmHg a/nebo diastolický krevní tlak ≥ 90 mmHg.

*Definovaný jako plazmatická glukóza nalačno $> 6,9$ mmol/l.

CI, confidence interval, interval spolehlivosti; CRP, C-reaktivní protein; HDL, high density lipoprotein, lipoprotein o vysoké hustotě; ICHS, ischemická choroba srdeční; LDL, low density lipoprotein, lipoprotein o nízké hustotě; n, počet účastnic zahrnutých v analýze; OR, odds ratio, poměr šancí; SD, standard deviation, směrodatná odchylka; WHO, World Health Organization, Světová zdravotnická organizace.

Průměrné hodnoty ABI se mezi hodnocenými skupinami nelišily. U žen s jakýmkoliv příznaky CHŽO i u žen se závažnými příznaky CHŽO však byla oproti ženám bez příznaků CHŽO nalezena významně vyšší prevalence patologických hodnot ABI < 0,91 (tab. 19). Analýza jednotlivých příznaků CHŽO nebyla vzhledem k relativně nízkým počtům provedena.

Tabulka 19. Vztah hodnoty indexu kotník/paže < 0,91 a příznaků chronického žilního onemocnění.

Údaje vyjádřeny jako n (%).

	Jakékoliv příznaky		OR (95% CI)
	Ano	Ne	
	606	296	
ABI < 0,91	24 (4,0)	2 (0,7)	6,5 (1,4 – 25,8)
Závažné příznaky			
	Ano	Ne	
	114	788	
ABI < 0,91	9 (7,9)	25 (3,2)	2,6 (1,2 – 5,8)

ABI, ankle brachial index, index kotník/paže; CI, confidence interval, interval spolehlivosti; OR, odds ratio, poměr šancí.

6. DISKUZE

Ve studovaném souboru nemocných s trombofiliemi byla arteriální hypertenze a nadváha významně asociována s ŽTE. Preklinická ateroskleróza hodnocená dle Belcaro skóre nebo dle tloušťky vrstvy intimy - média karotických a femorálních tepen s ŽTE významně spojena nebyla.

Arteriální hypertenze je považována za jeden z možných faktorů přispívajících ke zvýšenému riziku vzniku ŽTE, protože je provázena protrombotickým stavem (Remkova A., Remko M., 2010), avšak doposud provedené práce přinesly rozporné výsledky. Ve studii Honga a spol. (Hong C. et al., 2005) byla arteriální hypertenze signifikantně spojena s rizikem idiopatického ŽTE, avšak v jiných studiích (Ageno W. et al., 2008, Glyn R., Rosner B., 2005) tento vztah prokázán nebyl. V našem souboru byla antihypertenzní léčba spojena s rizikem ŽTE a tento vztah může zároveň souviset s vyšší hodnotou indexu tělesné hmotnosti více rizikových nemocných.

Oproti jiným studiím byla naše studie provedena v populaci mladších pacientů. Z toho důvodu se v našem souboru nemocných s ŽTE vyskytovala častěji obezita a hypertenze, tedy stavy předcházejících klinický rozvoj aterosklerózy a nikoliv již rozvinutá, ultrazvukem detekovatelná ateroskleróza jako například v souborech starších nemocných ve studiích Prandoniho a Honga (Prandoni P. et al., 2003, Hong C. et al., 2005). Průměrný věk nemocných byl v těchto studiích 67 respektive 61 let v kontrastu s průměrným věkem 43 let v naší studii. Dalším, pravděpodobně ještě významnějším faktorem byla skutečnost, že do uvedených studií byli zařazováni nemocní z celkové populace, zatímco náš soubor představoval selektovanou populaci nemocných s trombofiliemi.

Více než polovina příhod ŽTE v našem souboru byla spojena s předpokládaným vyvolávajícím faktorem žilní trombózy. Proto může být absence vztahu preklinické aterosklerózy a ŽTE v naší studii vysvětlena i vyšším výskytem sekundárních trombóz (u 59,6 % nemocných byl zjištěn možný vztah ŽTE s imobilizací nebo užíváním hormonálních přípravků).

Ve dvou publikovaných studiích (Prandoni P. et al., 2003, van der Hagen P. et al., 2006) nebyly sekundárně vzniklé příhody ŽTE spojeny s vyšší prevalencí aterosklerózy, a ve studii Jezovnikové a spol. byl nalezen vztah mezi idiopatickou žilní trombózou a ultrazvukovými známkami preklinické aterosklerózy (Jezovnik M. et al., 2010). Do studie Jezovnikové bylo

zahrnuto 47 pacientů a 44 kontrolních osob. Ultrazvukové vyšetření preklinické aterosklerózy bylo zaměřeno na přítomnost aterosklerotických plátů karotických a femorálních tepen a měření tloušťky tepenné vrstvy intimy – média. Nemocní s idiopatickou žilní trombózou vykazovali 1,26krát (95% interval spolehlivosti 1,15 – 1,39) větší tloušťku tepenné vrstvy intimy – média karotických i femorálních tepen. Idiopatická žilní trombóza byla rovněž významně asociována s přítomností aterosklerotických plátů. Alespoň jeden plát byl přítomen u 33 ze 47 pacientů ve skupině idiopatické žilní trombózy a u 15 ze 44 kontrolních osob (poměr šancí 4,47, 95% interval spolehlivosti 1,73 – 12,14). Uvedená významná asociace přetrvávala po adjustaci na rizikové faktory aterosklerózy. Výpovědní hodnotu studie Jezovnikové však omezuje větší počet kuřáků a více obézních ve skupině pacientů s idiopatickou žilní trombózou.

Význam naší studie spočívá v zaměření na nemocné s definovanými trombofilními stavy, u kterých vztah aterosklerózy a ŽTE dosud nebyl studován. K definitivnímu potvrzení či vyloučení přítomnosti vztahu preklinické aterosklerózy a ŽTE a ke zlepšení rizikové stratifikace nemocných s trombofiliemi bude třeba provést další studie s účastí více pracovišť, která zahrnou oproti našemu souboru větší populace nemocných.

Ačkoliv mělo v naší studii více nemocných po prodělané příhodě ŽTE preklinickou aterosklerózu, rozdíly nebyly statisticky významné. Výsledky však nově ukazují, že v prevenci ŽTE mohou hrát významnou roli i klasické kardiovaskulární faktory, které jsou tradičně spojovány se vznikem aterosklerózy. Ovlivnění těchto rizikových faktorů, především hypertenze a obezity, může u nemocných s trombofilními stavy snížit riziko žilní tromboembolické příhody.

V doplňující studii žen v období kolem menopauzy - hodnocení vztahu CHŽO k tradičním rizikovým faktorům aterosklerózy a k výskytu preklinické aterosklerózy - byl u pacientek s příznaky CHŽO oproti ženám bez příznaků CHŽO nalezen vyšší výskyt patologických hodnot ABI. Patologické hodnoty ABI byly častější u žen s alespoň jedním příznakem CHŽO i u žen se závažnými příznaky CHŽO spojenými s omezením ve vykonávání každodenních aktivit. Příznaky CHŽO byly navíc provázeny nepříznivým kardiovaskulárním rizikovým profilem. Po vyloučení vlivu věku byly příznaky CHŽO nadále silně asociovány s anamnézou ischemické choroby srdeční a jiných onemocnění na podkladě aterosklerózy a s řadou kardiovaskulárních rizikových faktorů zahrnujících hypolipidemickou léčbu, vyšší index

tělesné hmotnosti, větší obvod pasu a vyšší hodnotu sérových triglyceridů. Tyto výsledky podporují předpoklad existence vzájemných patofyziologických mechanismů vzniku aterosklerózy i žilních chorob (Migliacci R. et al., 2007, Prandoni P. et al., 2003, Hong C. et al., 2005).

Věk je tradičním rizikovým faktorem aterosklerózy a CHŽO (Laurikka J. et al., 2002, Lewis S., 2009). Proto nepřekvapuje, že v naší studii byly ženy s příznaky CHŽO významně vyššího věku než ostatní ženy bez příznaků CHŽO. Další klinicky relevantní rizikové faktory spojené s aterosklerózou i CHŽO zahrnují pozitivní rodinnou anamnézu a obezitu (Laurikka J. et al., 2002, Lewis S., 2009, Alberti K. et al., 2009). Ženy s jakýmkoliv příznakem CHŽO měly v naší studii významně vyšší index tělesné hmotnosti. Patofyziologické mechanismy, kterými obezita zvyšuje riziko cévních chorob se u aterosklerózy a CHŽO odlišují. U osob s CHŽO způsobuje obezita omezení odtoku žilní krve, které společně se sníženým uplatněním svalové pumpy dolních končetin vede k žilnímu refluxu a žilní hypertenzi (Bergan J. et al., 2006). U aterosklerózy je obezita spojena s inzulínovou rezistencí a dalšími metabolickými změnami, které ve svém důsledku zvyšují riziko tvorby aterosklerotického plátu ve stěně tepny (Lo J. et al., 2006).

Podle našich znalostí nebyl doposud v žádné studii hodnocen výskyt markerů preklinické aterosklerózy u pacientů s CHŽO. V naší práci jsme nezjistili významnou asociaci příznaků CHŽO se zvýšením tloušťky vrstvy intimy – média karotických tepen. Při hodnocení jiného markeru preklinické aterosklerózy, ABI, však byly zjištěny významně snížené hodnoty indexu u žen s příznaky CHŽO. Jedná se o významný výsledek, protože snížená hodnota ABI předchází klinickou manifestaci ischemické choroby dolních končetin (Hirsch A. et al., 2001, Ankle Brachial Index Collaboration, 2008). Využití jednoduché metodiky měření ABI tak může přispět k časnému rozpoznání periferní aterosklerózy u jinak zdravých osob s příznaky CHŽO a umožnit zahájení intervence kardiovaskulárních rizikových faktorů. Výsledky naší studie potvrzují potřebu vyšetřovat ovlivnitelné kardiovaskulární rizikové faktory u jedinců s CHŽO. Příznaky CHŽO se v populaci vyskytují často a významně snižují kvalitu života postižených osob (Kaplan R. et al., 2003). Například v italské studii udávalo příznaky CHŽO až 80 % jinak zdravých jedinců (Chiesa R. et al., 2007). Příznaky unavených/těžkých končetin, bolest a otoky se vyskytovaly u 78,7 %, 50,7 % a 57,0 % osob mladších 30 let. Vysokou prevalenci CHŽO potvrdila i naše studie. Příznaky CHŽO udávaly dvě třetiny vyšetřených z městské populace žen středního věku.

Příznaky CHŽO byly v naší studii silně asociovány s užíváním hypolipidemik. Tato skutečnost může částečně vysvětlovat vyšší výskyt ischemické choroby srdeční a snížené hodnoty ABI v hodnocené populaci.

Ačkoliv řada prací ukázala, že subjektivní obtíže jsou patognomické pro CHŽO (Porter J., Moneta G., 1995, International Union of Phlebology Working Group, 2003, Eklof B. et al., 2009), může subjektivní hodnocení příznaků účastníky studie snižovat výpovědní hodnotu získaných dat vzhledem k tomu, že některé obtíže nemusí mít žilní příčinu (Chiesa R. et al., 2007). Tato skutečnost představuje hlavní limitaci naší studie. Předností naší studie je zaměření na neselektovanou populaci žen středního věku s příznaky CHŽO, které doposud nebyly běžně považovány za nositele zvýšeného rizika výskytu aterosklerózy a jejích rizikových faktorů.

V našich studiích jsme k hodnocení preklinické aterosklerózy používali ultrazvukové metody (Piřha J., 2001).

Jako validní ukazatel preklinické aterosklerózy je používána sonograficky měřená tloušťka intimy - média společné karotidy (intima - media thickness of carotid artery; IMT CA). Ke konečnému vyhodnocení se nejčastěji používají průměrné hodnoty IMT CA vzdálené stěny pravé a levé společné karotidy, či kombinace průměrných hodnot společné karotidy, bifurkace a vnitřní karotidy. Průměry maximálních hodnot naměřených ve všech zmíněných úsecích karotid je možno použít jako citlivější ukazatel přítomnosti preklinické aterosklerózy.

Nedořešenou otázkou zůstává interpretace hodnoty IMT CA na bližší stěně, kde korelace sonografických nálezů s histologickými vzorky byla menší než u stěny vzdálené od sondy. Tento rozdíl je vysvětlován vlastnostmi ultrazvuku, kdy v případě bližší stěny ultrazvukové vlny procházejí z hustší tkáně do řidší a vytvořený obraz ne zcela odpovídá anatomickým poměrům. V některých studiích však mělo i hodnocení bližší stěny z hlediska odhadu vzniku kardiovaskulárních onemocnění obdobnou výpovědní hodnotu jako hodnocení stěny vzdálené (Bots M. et al., 1997).

Je třeba si uvědomit určité limitace sonografického stanovení IMT CA jako ukazatele aterosklerotických změn. Ačkoliv u naprosté většiny pacientů je zvýšení IMT CA skutečně obrazem počínajících aterosklerotických změn, u některých pacientů s hypertenzí se může jednat o kompenzační hyperplazii hladkých svalových buněk, u některých osob pak vzácně o

myointimální hyperplazii. Není také jasné, do jaké míry zvýšená hodnota IMT CA odráží adaptační mechanizmy cévní stěny, které ještě nemusí vést k ateroskleróze (Linhart A. et al., 1996, Abergel E. et al., 1998).

Některá pracoviště se proto zaměřují spíše na stanovení aterosklerotických plátů ve sledovaných tepnách (Ebrahim S. et al., 1998). Tento přístup má větší senzitivitu, vážným problémem může být špatná reprodukovatelnost. Definice aterosklerotického plátu je často velice subjektivní, jedná se o vyšetření spíše semikvantitativní. Nicméně preklinická ateroskleróza se častěji vyskytuje v oblasti tepenných bifurkací, proto ultrazvuková morfologická klasifikace aterosklerotických změn má oproti hodnocení tepenné tloušťky intimy – média společné karotické tepny výhodu ve větším záchytu preklinické aterosklerózy. Ve studii Belcara a spol. vykazovalo přibližně 65 % osob, u kterých byly diagnostikovány aterosklerotické změny stupně II – IV, normální tloušťku tepenné vrstvy intimy – média společné karotické tepny (Belcaro G. et al., 1996). I podle jiných autorů byla semikvantitativní klasifikace lepším indikátorem kardiovaskulárního rizika než samotné hodnocení tloušťky vrstvy intimy - média tepenné stěny, protože až polovina jedinců se zjištěnými aterosklerotickými pláty měla normální hodnotu tloušťky vrstvy intimy - média společných karotických tepen (Veller M. et al., 1993). Asymptomatický jedinec s normální tloušťkou tepenné vrstvy intimy – média karotické tepny tak může vykazovat aterosklerotické změny, které mohou v blízké budoucnosti způsobit kardiovaskulární příhodu. Navíc 30 % osob s normálním nálezem na karotických tepnách vykazuje aterosklerotické změny femorálních tepen. Z toho důvodu lze společné morfologické vyšetření karotických i femorálních tepen považovat za metodiku, která přináší komplexnější obraz rozsahu aterosklerotického postižení vyšetřované osoby, protože i nestenotické pláty v oblasti femorálních tepen jsou prediktivní pro vznik budoucích kardiovaskulárních příhod (Schmidt C. et al., 2005). Ultrazvuková klasifikace preklinické aterosklerózy tak napomáhá identifikovat asymptomatické jedince s vysokým stupněm kardiovaskulárního rizika.

Sonografické zobrazení stěny periferně uložených tepen odpovídá skutečným anatomickým poměrům a ve většině případů dává spolehlivou informaci o přítomnosti a progresi aterosklerózy. Jednou z hlavních nevýhod sonografických vyšetření je subjektivní složka spočívající v závislosti výsledku na osobě vyšetřujícího. Tato skutečnost vyžaduje pečlivou standardizaci a stanovení inter- a intraindividuální variability. Především v případě dlouhodobých studií se sledováním stejných osob po určitou dobu je dobrá reprodukovatelnost

zásadní. Variabilita měření by měla být uvedena jako součást metodiky ve všech projektech zabývajících se sonografickým měřením IMT CA. Nicméně i variabilita je v jednotlivých publikacích hodnocena rozdílně (korelační koeficienty, procentuální rozdíly, maximální a minimální odchylky). Důsledná kontrola kvality měření byla provedena v longitudinální klinické studii ACAPS (Asymptomatic Carotid Artery Progression Study), kde byl průměrný rozdíl v úseku společných karotid $0,01 \pm 0,13$ mm (minimální 0, maximální 0,45 mm; korelační koeficient 0,79) v případě jednoho vyšetřujícího a $0,0 \pm 0,15$ mm (minimální 0, maximální 0,55 mm; korelační koeficient 0,75) v případě více vyšetřujících (Riley W. et al., 1996, Riley W. et al., 1992).

Na našem pracovišti bylo při hodnocení společných karotid dosaženo srovnatelné variability IMT CA. V případě průměru IMT CA pravé a levé společné karotidy bylo dosaženo korelačního koeficientu 0,73 (95% interval spolehlivosti 0,49 – 0,86). Větší rozdíly a menší výtěžnost byly v distálních, hůře zobrazitelných částech karotid (Pitřha J. et al., 1999).

V řadě publikovaných sdělení je ke spolehlivé standardizaci měření využit rozestup vnitřní a zevní karotidy - tzv. "flow divider", který představuje referenční bod při opakovaných měřeních u téhož pacienta. Tento způsob je více používán na pracovištích ve Spojených státech, a pouze některými evropskými výzkumnými centry.

Řada pracovišť (především v Evropě) spíše používá metody, kdy je řečiště karotid rozděleno na tři úseky - orientačním bodem je přechod společné karotidy do bulbu; tím je vyklenutí společné karotidy (často obtížně definovatelné), kde blízká a vzdálená stěna přestávají být zcela paralelní.

Další metodou, kterou jsme použili v naší práci, bylo hodnocení tlakového indexu kotník/paže. K výpočtu indexu kotník/paže pro každou dolní končetinu byla v naší studii používána hodnota periferní tepny s vyšším systolickým krevním tlakem. K výpočtu indexu kotník/paže lze také využít hodnotu periferní tepny s nižším systolickým krevním tlakem (hodnota na arteria dorsalis pedis nebo arteria tibialis posterior). Tímto postupem dosáhneme vyšší senzitivity vyšetření za cenu nižší specifity (Espinola-Klein C. et al., 2008). Hodnota indexu kotník paže pod 0,90 dosahuje až 95% senzitivity a 99% specifity pro ischemickou chorobu dolních končetin (McDermott M. et al., 2002). Uvedená hodnota ABI je tak cenným ukazatelem přítomnosti preklinické aterosklerózy. Vyšetření je však málo senzitivní u iniciálních aterosklerotických lézí (Newman A. et al., 1993). Měření rovněž není spolehlivé u

pacientů se sníženou kompresibilitou tepen v důsledku zvýšení tepenné tuhosti. Se zvýšenou tuhostí tepen se setkáváme u diabetiků a pacientů s chronickým selháním ledvin, kde mohou být naměřeny falešně vysoké hodnoty systolických tlaků na dolních končetinách; u těchto pacientů se za rizikové považují rovněž zvýšené hodnoty $ABI > 1,3 - 1,4$.

7. ZÁVĚRY

První hypotéza, že přítomnost preklinické aterosklerózy je rizikovým faktorem žilních trombotických klinických příhod u pacientů s trombofilním onemocněním, nebyla potvrzena. V našem souboru nemocných s trombofiliemi jsme nenalezli významný vztah mezi aterosklerózou a ŽTE. Zjistili jsme však významnou asociaci obezity a arteriální hypertenze s výskytem příhody ŽTE.

Druhá hypotéza, že příznaky CHŽO jsou spojeny s preklinickou aterosklerózou a jejími rizikovými faktory, potvrzena byla. Příznaky CHŽO byly u populace žen v období kolem menopauzy silně asociovány se snížením hodnoty ABI a s vybranými rizikovými faktory aterosklerózy.

I když jsou choroby žil a tepen tradičně vnímány bez souvislostí, přispěly i naše poznatky k vzrůstajícímu množství dokladů o existenci jejich vzájemného vztahu. Ukazuje se, že arteriální i žilní choroby vykazují obdobné patofyziologické mechanismy vzniku a společné rizikové faktory. Pro tepenná i žilní onemocnění je charakteristická porušená funkce endotelu a přítomnost společných rizikových faktorů, jako je hypertenze, kouření, diabetes mellitus a dyslipidémie. Uvedené rizikové faktory byly dříve zmiňovány především v souvislosti s aterosklerózou, nověji se tak ukazuje, že představují riziko i pro onemocnění žil.

Potřebu hledání nových netradičních rizikových faktorů ŽTE podporuje skutečnost, že až 50 % případů žilních trombóz a plicních embolií nemá jasně definovanou příčinu (Nordström M. et al., 1992, White R. et al., 1998, Cushman M. et al., 2004). Zlepšení možností stratifikace osob ohrožených ŽTE je důležitým cílem, protože diagnostický a léčebný přístup k ŽTE je dosud převážně empirický. Nemocným, kteří prodělají žilní trombózu nebo plicní embolii, je po předchozí léčbě heparinem nebo frakcionovaným heparinem přechodně podávána antikoagulační léčba warfarinem, která se zpravidla po 3 až 6 měsících léčby vysazuje. Nemocným s opakovanou příhodou ŽTE je v rámci sekundární prevence doporučována doživotní perorální antikoagulační léčba. Takový postup zpravidla uplatňujeme u osob s provokovaným i neprovokovaným ŽTE včetně osob s definovanými trombofilními stavy (Eichinger S. et al., 2002, Marchiori A. et al., 2007). Z toho je patrné, že je nutné lépe stratifikovat riziko ŽTE a identifikovat ohroženější nemocné, kteří by více profitovali z antikoagulační léčby. Současně je třeba nevystavovat možným komplikacím antikoagulační léčby nemocné s nižším rizikem tromboembolických komplikací. Terapeutické ovlivnění

koagulace je vždy spojeno s rizikem vzniku krvácivých nežádoucích příhod, což umocňuje skutečnost, že pro řadu nových přípravků v léčbě ŽTE není k dispozici antidotum a zřejmě ještě dlouho nebude na trhu ideální přípravek se zanedbatelným rizikem krvácení (Merli G. et al., 2009). Antikoagulační léčba bude nadále představovat zásadní přístup v péči o nemocné s ŽTE. Nověji se pozornost patofyziologického výzkumu v oblasti trombózy zaměřuje na imunitní mechanismy (Wakefield T. et al., 2008). Jedná se například o ovlivnění činnosti toll-like receptorů, jejichž aktivace vede k intracelulární signalizaci uplatňující se v procesu sterilního zánětu provázejícího vznik a rezoluci trombu (Beutler B., 2004). Snaha o využití těchto mechanismů v léčbě žilní trombózy je však doposud ve fázi preklinického výzkumu (Beutler B., 2004, Henke P. et al., 2011).

Jak jsme ukázali i na našich výsledcích, v prevenci žilních chorob a zvláště v prevenci ŽTE mohou hrát významnou roli i klasické kardiovaskulární rizikové faktory, které jsou tradičně spojovány výhradně se vznikem aterosklerózy. Ovlivnění těchto rizikových faktorů, především obezity a hypertenze může (například u nemocných s trombofilními stavy) snížit riziko žilní tromboembolické příhody. Ačkoliv má hodnocení vlivu preklinické aterosklerózy na zvýšení aktivity prokoagulačních mechanismů a následně na zvýšení rizika žilní trombózy jistě patofyziologické opodstatnění, je nutné k definitivnímu potvrzení či vyloučení přítomnosti vztahu preklinické aterosklerózy a ŽTE a ke zlepšení rizikové stratifikace nemocných s trombofiliemi získat další informace především z rozsáhlejších prospektivních studií zaměřených i na specifické vysoce rizikové skupiny pacientů.

8. SOUHRN

V naší práci jsme se zaměřili na hodnocení vztahu žilních onemocnění a preklinické aterosklerózy a jejích rizikových faktorů. Konkrétním cílem bylo zjistit případnou asociaci mezi kardiovaskulárními rizikovými faktory, známkami preklinické aterosklerózy a žilními onemocněními vyjádřenými jako žilní tromboembolizmus či jako standardně zjištěné subjektivní obtíže.

Cílem první naší studie bylo zjistit, zda existuje významný vztah mezi preklinickou aterosklerózou včetně rizikových faktorů aterosklerózy a výskytem žilních tromboembolických příhod u pacientů s trombofiliemi; preklinická ateroskleróza by mohla svým prokoagulačním působením zvyšovat riziko žilní trombózy. Bylo vyšetřeno 109 pacientů (66 žen) s trombofilií (leidenská mutace faktoru V, mutace protrombinu, deficit antitrombinu, deficit proteinu C a S). Znamky preklinické aterosklerózy byly stanoveny ultrazvukem na karotických a femorálních tepnách. Sledovány byly: věk, kouření, antropometrická data (výška, váha, index tělesné hmotnosti, obvod pasu), krevní tlak, přítomnost poruch metabolismu lipidů, glycidů, terapie těchto poruch, hormonální terapie a další parametry. Byl vyhodnocen rozdíl mezi pacienty s ($n = 47$) a bez ($n = 62$) anamnézy žilní tromboembolické příhody. Rozdíly byly hodnoceny nepárovým t-testem pro spojité veličiny a chí-kvadrát testem pro kategorické veličiny.

Preklinická ateroskleróza se vyskytovala častěji ve skupině s anamnézou žilní tromboembolické příhody. Rozdíl však nedosáhl statistické významnosti (68,1 % vs 59,7 %, $p = 0,37$). Nemocní s anamnézou tromboembolické příhody měli významně vyšší index tělesné hmotnosti ($26,5 \pm 5,0$ vs $24,4 \pm 3,7$ $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$; $p = 0,04$) a častěji léčenou hypertenzi (25,5 % vs 8,1 %; $p = 0,013$).

Cílem druhé studie bylo stanovit vztah mezi příznaky chronického žilního onemocnění dolních končetin (CHŽO) a kardiovaskulárními rizikovými faktory včetně markerů preklinické aterosklerózy. Do studie bylo zahrnuto 902 žen z celkové populace, věku 45-54 let, které vyplňovaly standardizovaný dotazník zaměřený na příznaky CHŽO. Všechny ženy podstoupily vyšetření zaměřené na kardiovaskulární rizikové faktory včetně tlakového indexu kotník/paže a ultrazvukového hodnocení tloušťky intimy - média karotických tepen. Byly hodnoceny rozdíly ve výskytu kardiovaskulárních rizikových faktorů a markerů preklinické aterosklerózy mezi ženami s příznaky CHŽO a ženami bez příznaků CHŽO. Příznaky CHŽO (křeče, bolesti, otoky a/nebo omezení spánku) se vyskytly u 606 (67.2 %) žen. Sto čtrnáct

(12.6 %) žen udávalo příznaky výrazné intenzity, které je omezovaly ve výkonu každodenních aktivit.

U žen s jakýmkoliv příznaky a u žen se závažnými příznaky CHŽO bylo častěji zaznamenáno snížení tlakového indexu kotník/paže $< 0,91$ ($p = 0,005$, resp. $p = 0,029$), vyšší výskyt ischemické choroby srdeční a jiných onemocnění na podkladě aterosklerózy, zvýšené hodnoty indexu tělesné hmotnosti, větší obvod pasu, vyšší hodnoty sérových triglyceridů, a častější hypolipidemická léčba.

Závěr: V první studii byly u pacientů s trombofiliemi vyšší tělesná váha a léčená hypertenze významně spojeny s vyšším výskytem tromboembolických příhod. Nenalezli jsme však významný vztah mezi výskytem tromboembolických příhod a známkami preklinické aterosklerózy stanovenými ultrazvukem.

Ve druhé studii byly příznaky CHŽO v silné asociaci s častějším výskytem patologických hodnot tlakového indexu kotník/paže a dalších ovlivnitelných kardiovaskulárních rizikových faktorů.

Klíčová slova: preklinická ateroskleróza - chronické žilní onemocnění - žilní tromboembolizmus – trombofilie - rizikové faktory

9. SUMMARY

The aim of our study was to evaluate association between venous disorders and preclinical atherosclerosis and its risk factors. The study was particularly focused on the association between cardiovascular risk factors and preclinical atherosclerosis with venous diseases represented by venous thromboembolism and/or symptoms of chronic venous disease evaluated by standard protocol.

In our first study we evaluated the association between preclinical atherosclerosis and prevalence of venous thromboembolic events in patients with thrombophilias. Preclinical atherosclerosis might increase through its procoagulative action the risk of venous thromboembolism. Presence of preclinical atherosclerosis in common carotid and femoral arteries measured by ultrasound was assessed by Belcaro score (based mainly on presence of plaques) and by measurements of intima media thickness in the same location in 109 patients (43 men, mean age 41.5 ± 13 years) with established thrombophilias. Other parameters under study were age, presence of traditional cardiovascular risk factors, anthropometric and clinical data including blood pressure measurements and medication. The differences between patients with ($n = 47$) and without ($n = 62$) thromboembolic events were assessed by paired t-test and chi square tests.

In patients with a history of venous thromboembolism, body mass index and the prevalence of antihypertensive treatment were significantly higher than in patients without history of thromboembolism (26.5 ± 5.0 vs 24.4 ± 3.7 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$; $p = 0.04$, and 25.5% vs 8.1% ; $p = 0.013$).

In our second study we evaluated the potential association between the symptoms of chronic venous disease (CVD) and cardiovascular risk factors including markers of preclinical atherosclerosis. A questionnaire for chronic lower limb venous insufficiency was completed by 902 women, aged 45-54 years, from the general population. At the same time, all women were examined for the presence of cardiovascular risk factors, including the ankle/brachial systolic blood pressure index (ABI) and carotid intima media thickness of the common carotid arteries measured by ultrasound. Differences in cardiovascular risk factors and markers of preclinical atherosclerosis between women with and without symptoms of CVD were evaluated.

Symptoms (cramps, aching, oedema and/or disturbance of sleep) suggestive of CVD in the lower extremities were reported by 606 (67.2 %) women and 114 (12.6 %) reported that those

symptoms were severe enough to limit their usual daily activities. A higher prevalence of ABI of less than 0.91 was observed in women with any ($p=0.005$) or severe ($p=0.029$) CVD symptoms. A significantly higher prevalence of the following was observed in women with any or severe CVD symptoms: coronary artery disease, other atherosclerotic disease, increased body mass index, increased waist circumference, increased serum triglycerides and hypolipidemic treatment.

Conclusion:

In our first study no significant between-group differences were found regarding preclinical atherosclerosis. Overweight and hypertension, but not preclinical atherosclerosis, were more prevalent in patients with thrombophilias suffering from thromboembolism.

In our second study CVD symptoms were strongly associated with a higher prevalence of pathological values of ABI and several other manageable cardiovascular risk factors. These findings support the data that chronic venous disease might also indicate increased risk for atherosclerosis.

Key words: preclinical atherosclerosis - chronic venous disease - venous thromboembolism - thrombophilias – risk factors

10. LITERATURA

1. Abergel E, Linhart A, Chatellier G, et al. Vascular and cardiac remodeling in world class professional cyclists. *Am Heart J* 1998;136:818-23.
2. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation* 2008;117:93-102.
3. Ageno W, Prandoni P, Romualdi E, et al. The metabolic syndrome and the risk of venous thrombosis: a case-control study. *J Thromb Haemost* 2006;4:1914-18.
4. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonising the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.
5. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT study. *Arch Intern Med* 1991;151:933-8.
6. Anderson TJ. Nitric oxide, atherosclerosis and the clinical relevance of endothelial dysfunction. *Heart Fail Rev* 2003;8:71-86.
7. Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:197-208.
8. ARIC investigators. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study: design and objectives. *Am J Epidemiol* 1989;129:687-702.
9. Auzký O, Piřha J. Výskyt a příčiny hluboké žilní trombózy v neselektované populaci interních pacientů. *Cor Vasa* 2005;47:45-9.
10. Baccarelli A, Martinelli I, Zanobetti A, et al. Exposure to particulate air pollution and risk of deep vein thrombosis. *Arch Intern Med*. 2008;168:920-7.
11. Baccarelli A, Zanobetti A, Martinelli I, et al. Effects of exposure to air pollution on blood coagulation. *J Thromb Haemost* 2007;5:252-60.
12. Bank I, Libourel EJ, Middeldorp S, et al. Prothrombin 20210A mutation: a mild risk factor for venous thromboembolism but not for arterial thrombotic disease and pregnancy-related complications in a family study. *Arch Intern Med* 2004;164:1932-7.
13. Becattini C, Agnelli G, Prandoni P, et al. A prospective study on cardiovascular events after acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005;26:77-83.
14. Belcaro G, Barsotti A, Nicolaidis AN. Ultrasonic biopsy: a non-invasive screening technique to evaluate the cardiovascular risk and to follow up the progression and the regression of arteriosclerosis. *Vasa* 1991;20:40-50.
15. Belcaro G, Nicolaidis AN, Laurora G, et al. Ultrasound morphology classification of the arterial wall and cardiovascular events in a 6-year follow-up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:851-6.
16. Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Smith PD, Nicolaidis AN, Boisseau MR, Eklof B. Chronic venous disease. *N Engl J Med* 2006;355:488-98.

17. Berk BC, Abe JI, Min W, Surapisitchat J, Yan C. Endothelial atheroprotective and anti-inflammatory mechanisms. *Ann N Y Acad Sci* 2001;947:93-109.
18. Beutler B. Inferences, questions and possibilities in Toll-like receptor signalling. *Nature*. 2004;430:257-63.
19. Bilora F, Zanon E, Petrobelli F, et al. Does hemophilia protect against atherosclerosis? A case-control study. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006;12:193-8.
20. Blann AD, Jackson P, Bath PM, Watts GF. von Willebrand factor, a possible indicator of endothelial cell damage, decreases during long-term compliance with a lipid-lowering diet. *J Intern Med* 1995;237:557-61.
21. Blann AD. Assessment of endothelial dysfunction: focus on atherothrombotic disease. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003;33:256-61.
22. Blann AD. Plasma von Willebrand factor, thrombosis, and the endothelium: the first 30 years. *Thromb Haemost* 2006;95:49-55.
23. Bots ML, de Jong PT, Hofman A, Grobbee DE. Left, right, near or far wall common carotid intima-media thickness measurements: associations with cardiovascular disease and lower extremity arterial atherosclerosis. *J Clin Epidemiol* 1997;50:801-7.
24. Bova C, Marchiori A, Noto A, et al. Incidence of arterial cardiovascular events in patients with idiopathic venous thromboembolism. A retrospective cohort study. *Thromb Haemost* 2006;96:132-6.
25. Brook RD, Franklin B, Cascio W, et al. Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. *Circulation* 2004;109:2655-71.
26. Casas JP, Shah T, Hingorani AD, Danesh J, Pepys MB. C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. *J Intern Med* 2008;264:295-314.
27. Cífková R, Býma S, Češka R, et al. Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku - Společné doporučení českých odborných společností. *Vnitřní lékařství* 2005;51:1021-36.
28. Cortellaro M, Baldassarre D, Cofrancesco E, et al. Relation between hemostatic variables and increase of common carotid intima-media thickness in patients with peripheral arterial disease. *Stroke* 1996;27:450-4.
29. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992;326:381-6.
30. Crouse JR, Harpold GH, Kahl FR, Toole JF, McKinney WM. Evaluation of a scoring system of extracranial carotid atherosclerosis extent with B-mode ultrasound. *Stroke* 1986;17:270-5.
31. Crowther MA, Kelton JG. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system. *Ann Intern Med* 2003;138:128-34.
32. Cushman M, Tsai AW, White RH, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004;117:19-25.

33. Dahlbäck B, Hildebrand B. Inherited resistance to activated protein C is corrected by anticoagulant cofactor activity found to be a property of factor V. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:1396-400.
34. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1477-82.
35. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109:III27-32.
36. den Heijer M, Rosendaal FR, Blom HJ, Gerrits WB, Bos GM. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 1998;80:874-7.
37. Dockery DW, Pope CA 3rd, Xu X, et al. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med* 1993;329:1753-9.
38. Dönmez Y, Kanadasi M, Tanriverdi K, et al. Prothrombin 20210GA and factor V Leiden mutations in patients less than 55 years old with myocardial infarction. *Jpn Heart J* 2004;45:505-12.
39. Duran NE, Oğuz E, Duran I, et al. Aortic elastic properties in patients with venous thromboembolism. *Phlebology* 2010;25:246-51.
40. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women. The British Regional Heart Study. *Stroke* 1998;30:841-50.
41. Eichinger S, Weltermann A, Mannhalter C, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in heterozygous carriers of factor V Leiden and a first spontaneous venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2002;162:2357-60.
42. Eitzman DT, Westrick RJ, Shen Y, et al. Homozygosity for factor V Leiden leads to enhanced thrombosis and atherosclerosis in mice. *Circulation* 2005;111:822-5.
43. Eklof B, Perrin M, Delis KT, Rutherford RB, Gloviczki P. Updated terminology of chronic venous disorders: the VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document. *J Vasc Surg* 2009;49:498-501.
44. Erevnidou K, Launois R, Katsamouris A, Lionis C. Translation and validation of a quality of life questionnaire for chronic lower limb venous insufficiency into greek. *Int Angiol* 2004;23:394-9.
45. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Bickel C, et al. Different calculations of ankle-brachial index and their impact on cardiovascular risk prediction. *Circulation* 2008;118:961-7.
46. Evans CJ, Fowkes FGR, Ruckley CV, Lee AJ. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. *J Epidemiol Community Health* 1999;53:149-53.
47. Folsom AR, Lutsey PL, Astor BC, Cushman M. C-reactive protein and venous thromboembolism. A prospective investigation in the ARIC cohort. *Thromb Haemost* 2009;102:615-9.
48. Folsom AR, Ohira T, Yamagishi K, Cushman M. Low protein C and incidence of ischemic stroke and coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Thromb Haemost* 2009;7:1774-8.

49. Frederiksen J, Juul K, Grande P, Jensen GB, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism (C677T), hyperhomocysteinemia, and risk of ischemic cardiovascular disease and venous thromboembolism: prospective and case-control studies from the Copenhagen City Heart Study. *Blood* 2004;104:3046-51.
50. Fried LP, Borhani NO, Enright P. The Cardiovascular Health Study: design and rationale. *Ann Epidemiol* 1991;1:263-76.
51. Gerdes VE, ten Cate H, de Groot E, et al. Arterial wall thickness and the risk of recurrent ischemic events in carriers of the prothrombin G20210A mutation with clinical manifestations of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2002;163:135-40.
52. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421-6.
53. Gillum RF. Pulmonary embolism and thrombophlebitis in the United States, 1970 – 1985. *Am Heart J* 1987;114:1262-64.
54. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;360:1851-61.
55. Glynn RJ, Rosner B. Comparison of risk factors for the competing risks of coronary heart disease, stroke, and venous thromboembolism. *Am J Epidemiol* 2005;162:975-82.
56. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA* 1997;277:642-5.
57. Goldhaber SZ, Savage DD, Garrison RJ, et al. Risk factors for pulmonary embolism: the Framingham Study. *Am J Med* 1983;74:1023-1028.
58. Grant PJ. Is hypercoagulability an issue in arterial thrombosis? Yes. *J Thromb Haemost* 2004;2:690-1.
59. Gruden G, Cavallo-Perin P, Bazzan M, Stella S, Vuolo A, Pagano G. PAI-1 and factor VII activity are higher in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetes* 1994;43:426-9.
60. Hansson PO, Eriksson H, Welin L, Svärdsudd K, Wilhelmsen L. Smoking and abdominal obesity: risk factors for venous thromboembolism among middle-aged men: "the study of men born in 1913". *Arch Intern Med* 1999;159:1886-90.
61. Henke PK, Mitsuya M, Luke CE, et al. Toll-like receptor 9 signaling is critical for early experimental deep vein thrombosis resolution. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:43-9.
62. Hillege HL, Janssen WM, Bak AA, et al. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Intern Med* 2001;249:519-26.
63. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001;286:1317-24.
64. Holaj R, Spáčil J, Petrášek J, Malík J, Achermann M, Haas T. Vztah tloušťky intimy a medie společné karotidy, aterosklerotických plátů na karotidách a manifestní aterosklerózy tepen dolních končetin ke koronární ateroskleróze. *Čas Lék čes* 1998;137:716-20.
65. Holvoet P, Collen D. Thrombosis and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1997;8:320-8.

66. Hong C, Zhu F, Du D, Pilgram TK, Sicard GA, Bae KT. Coronary artery calcification and risk factors for atherosclerosis in patients with venous thromboembolism. *Atherosclerosis* 2005;183:169-74.
67. Chiesa R, Marone EM, Limoni C, Volontè M, Petrini O. Chronic venous disorders: correlation between visible signs, symptoms, and presence of functional disease. *J Vasc Surg* 2007;46:322-30.
68. International Union of Phlebology Working Group. The "C" of CEAP: suggested definitions and refinements: an International Union of Phlebology conference of experts. *J Vasc Surg* 2003;37:129-31.
69. Ireland H, Kunz G, Kyriakoulis K, Stubbs PJ, Lane DA. Thrombomodulin gene mutations associated with myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:15-8.
70. Jerjes-Sanchez C. Venous and arterial thrombosis: a continuous spectrum of the same disease? *Eur Heart J* 2005;26:3-4.
71. Jezovnik M, Poredos P, Lusa L. Idiopathic Venous Thrombosis is Associated with Preclinical Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2010;17:304-11.
72. Jezovnik M, Poredos P, Stalc M. Impairment of the vasodilatation capability of the brachial artery in patients with idiopathic venous thrombosis. *J Atheroscler Thromb* 2010;17:1190-8.
73. Jezovnik M, Poredos P. Idiopathic venous thrombosis is related to systemic inflammatory response and to increased levels of circulating markers of endothelial dysfunction. *Int Angiol* 2010;29:226-31.
74. Jick H, Derby LE, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996;348:981-3.
75. Kaplan RM, Criqui MH, Denenberg JO, Bergan J, Fronck A. Quality of life in patients with chronic venous disease: San Diego population study. *J Vasc Surg* 2003;37:1047-53.
76. Karetová D. Flebotrombóza, tromboembolická nemoc. In: Karetová D, Staněk F., et al. *Angiologie pro praxi*. Praha. Maxdorf, 2001:204-37.
77. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, et al. Factor VII hyperactivity and endothelial cell damage are found in elderly hypertensives only when concomitant with microalbuminuria. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:455-61.
78. Kawasaki T, Kambayashi J, Sakon M. Hyperlipidemia: a novel etiologic factor in deep vein thrombosis. *Thromb Res* 1995;79:147-51.
79. Kelly PJ, Rosand J, Kistler JP, et al. Homocysteine, MTHFR 677C-->T polymorphism, and risk of ischemic stroke: results of a meta-analysis. *Neurology* 2002;59:529-36.
80. Khare A, Shetty S, Ghosh K, Mohanty D, Chatterjee S. Evaluation of markers of endothelial damage in cases of young myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2005;180:375-80.
81. Kniazev M, Zyrianov B, Nikitin Y. Arterial - wall tissue factors influencing haemocoagulation, and their release into circulation in endarterectomy. *Cor Vasa* 1975;17:22-31.

82. Kniffin WD, Baron JA, Barrett J, et al. The epidemiology of Diagnosed Pulmonary Embolism and Deep Venous Thrombosis in the Elderly. *Arch Intern Med* 1994;154:861-6.
83. Laurikka JO, Sisto T, Tarkka MR, Auvinen O, Hakama M. Risk indicators for varicose veins in forty- to sixty-year-olds in the Tampere varicose vein study. *World J Surg* 2002;26:648-51.
84. Lewis SJ. Prevention and treatment of atherosclerosis: a practitioner's guide for 2008. *Am J Med* 2009;122(1 Suppl):S38-50.
85. Libertiny G, Hands L. Deep venous thrombosis in peripheral vascular disease. *Br J Surg* 1999;86:907-10.
86. Lijfering WM, Coppens M, van de Poel MH, et al. The risk of venous and arterial thrombosis in hyperhomocysteinaemia is low and mainly depends on concomitant thrombophilic defects. *Thromb Haemost* 2007;98:457-63.
87. Linhart A, Garipey J, Giral P, Levenson J, Simon A. Carotid artery and left ventricular structural relationship in asymptomatic men at risk for cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 1996;127:103-12.
88. Lo J, Dolan SE, Kanter JR, et al. Effects of obesity, body composition, and adiponectin on carotid intima-media thickness in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1677-82.
89. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115:459-67.
90. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115:459-67.
91. Mackman N. Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature* 2008;451:914-8.
92. Mahmoodi BK, Brouwer JL, Veeger NJ, van der Meer J. Hereditary deficiency of protein C or protein S confers increased risk of arterial thromboembolic events at a young age: results from a large family cohort study. *Circulation* 2008;118:1659-67.
93. Mahmoodi BK, ten Kate MK, Waanders F, et al. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study. *Circulation* 2008;117:224-30.
94. Marchiori A, Mosenal L, Prins MH, Prandoni P. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. A systematic review of prospective studies. *Haematologica* 2007;92:1107-14.
95. McDermott MM, Greenland P, Liu K, et al. The ankle brachial index is associated with leg function and physical activity: the Walking and Leg Circulation Study. *Ann Intern Med* 2002;136:873-83.
96. Merli G, Spyropoulos AC, Caprini JA. Use of emerging oral anticoagulants in clinical practice: translating results from clinical trials to orthopedic and general surgical patient populations. *Ann Surg* 2009;250:219-28.

97. Mezzano D, Leighton F, Martínez C, et al. Complementary effects of Mediterranean diet and moderate red wine intake on haemostatic cardiovascular risk factors. *Eur J Clin Nutr* 2001;55:444-51.
98. Migliacci R, Becattini C, Pesavento R, et al. Endothelial dysfunction in patients with spontaneous venous thromboembolism. *Haematologica* 2007;92:812-18.
99. Miller KA, Siscovick DS, Sheppard L, et al. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *N Engl J Med* 2007;356:447-58.
100. Mitchell JRA, Schwartz CJ. Relationship between arterial disease in different sites. *Br Med J* 1962;1:1293-1301.
101. Mulivor AW, Lipowsky HH. Role of glycocalyx in leukocyte-endothelial cell adhesion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:H1282-91.
102. Multinational monitoring of trends and determinants in cardiovascular diseases: "MONICA Project", Manual of operations WHO/MNC 82.2, 1983.
103. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation* 1993;88:837-45.
104. Nielsen NE, Siegbahn A, Swahn E. Markers of hypercoagulation and von Willebrand factor in postmenopausal women with unstable coronary artery disease. Discriminatory ability regarding unstable coronary artery disease and coronary atherosclerosis using receiver operating characteristics. *J Intern Med* 2000;248:151-8.
105. Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellström T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992;232:155-60.
106. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. *Thromb Haemost* 2000;83:657-60.
107. Palareti G, Valdré L, Favaretto E, Bovina V, Cini M, Legnani C. No early signs of atherosclerotic alterations in carriers of inherited thrombophilia. *Eur J Intern Med* 2010;21:273-7.
108. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003;163:427-36.
109. Peters SA, Palmer MK, Grobbee DE, et al.; on behalf of the METEOR Study Group. Effect of number of ultrasound examinations on the assessment of carotid intima-media thickness changes over time: the example of the METEOR study. *J Hypertens* 2011;29:1145-54.
110. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus media thickness of the arterial wall; a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399-406.
111. Pitha J, Krajickova D, Cifkova R, et al. Intima-media thickness of carotid arteries in borderline hypertensives. *J Neuroimaging* 1999;9:19-22.
112. Piťha J, Poledne R. Nefarmakologická léčba dyslipidemií. *Postgrad Med* 2007;9:434-40.

113. Piřha J, Skibová J, Krajíčková D, Cířková R, Novozámská E. Variabilita měření tlouřky intimy-medie arteriae carotides u hraničních hypertoniků. *Cor Vasa* 1999;41:186-9.
114. Piřha J. Detekce preklinické aterosklerózy. *Interní Med* 2007;4:175-7.
115. Piřha J. in: Aluřík Š a kol. Ateroskleróza. Katedra interního lékařství, IPVZ 2001.
116. Pollock AV, Evans M. Cigarette smoking and postoperative deep-vein thrombosis. *Br Med J* 1978;2:637.
117. Pope CA 3rd, Burnett RT, Thun MJ, et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 2002;287:1132-41.
118. Porter JM, Moneta GL. Reporting standards in venous disease: an update. International Consensus Committee on Chronic Venous Disease. *J Vasc Surg* 1995;21:635-45.
119. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, Bernardi E, Petrobelli F, Lensing AW. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2003;348:1435-41.
120. Quist-Paulsen P, Naess IA, Cannegieter SC, et al. Arterial cardiovascular risk factors and venous thrombosis: results from a population-based, prospective study (the HUNT 2). *Haematologica* 2010;95:119-25.
121. Ray JG, Mamdani M, Tsuyuki RT, Anderson DR, Yeo EL, Laupacis A. Use of statins and the subsequent development of deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2001;161:1405-10.
122. Ray JG, Rosendaal FR. The role of dyslipidemia and statins in venous thromboembolism. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001;2:165-70.
123. Reich LM, Folsom AR, Key NS, Boland LL, Heckbert SR, Rosamond WD. Prospective study of subclinical atherosclerosis as a risk factor for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2006;4:1909-13.
124. Reitsma PH. Is hypercoagulability an issue in arterial thrombosis? No. *J Thromb Haemost* 2004;2:692-4.
125. Remkova A, Remko M. The role of renin – angiotensin system in prothrombotic state in essential hypertension. *Physiol Res* 2010;59:13-23.
126. Riley WA, Barnes RW, Applegate WB, et al. Reproducibility of noninvasive ultrasonic measurement of carotid atherosclerosis. *Stroke* 1992;23:1062-8.
127. Riley WA, Craven TA, Romont A, Furberg CD for the ACAPS Research Group. Assessment of temporal bias in longitudinal measurements of carotid intimal-medial thickness in the Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS). *Ultrasound Med Biol* 1996;22: 405-11.
128. Robotorye RS, Rodgers GM. Update on selected inherited venous thrombotic disorders. *Am J Hematol* 2001;68:256-68.
129. Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM, et al. Factor V Leiden (resistance to activated protein C) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood* 1997;89:2817-21.
130. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999;82:610-9.

131. R ckerl R, Ibald-Mulli A, Koenig W, et al. Air pollution and markers of inflammation and coagulation in patients with coronary heart disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:432-41.
132. Salomaa V, Stinson V, Kark JD, Folsom AR, Davis CE, Wu KK. Association of fibrinolytic parameters with early atherosclerosis. The ARIC Study. *Atherosclerosis Risk in Communities Study. Circulation* 1995 15;91:284-90.
133. Salonen R, Salonen JT. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis* 1990;81:33-40.
134. Sambola A, Osende J, Hathcock J, et al. Role of risk factors in the modulation of tissue factor activity and blood thrombogenicity. *Circulation* 2003;107:973-7.
135. Sejda T, Pit'ha J, Svandov E, Poledne R. Limitations of non-invasive endothelial function assessment by brachial artery flow-mediated dilatation. *Clin Physiol Funct Imaging* 2005;25:58-61.
136. Shahar E, Folsom AR, Wu KK, et al. Associations of fish intake and dietary n-3 polyunsaturated fatty acids with a hypocoagulable profile. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1205-12.
137. Shapiro SS. Treating thrombosis in the 21st century. *N Engl J Med* 2003;349:1762-4.
138. Schmidt C, Fagerberg B, Hulthe J. Non-stenotic echolucent ultrasound-assessed femoral artery plaques are predictive for future cardiovascular events in middle-aged men. *Atherosclerosis* 2005;181:125-30.
139. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158:585-93.
140. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P: Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet* 2007;370:1773-9.
141. Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1512-31.
142. Sary HC; Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1177-8.
143. Steffen LM, Folsom AR, Cushman M, Jacobs DR Jr, Rosamond WD. Greater fish, fruit, and vegetable intakes are related to lower incidence of venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Circulation* 2007;115:188-95.
144. Ţvehla C, Ryšnek K, Koenig J, Ţpnkov H, Mlejnkov M. Hyperkolagulace krve u arteriosklerozy. *Čas Lk čes* 1965;40:1087-92.
145. Ţvehla C. Some findings on hypercoagulation mechanisms in relation to atherosclerosis. *Rev Czech Med* 1969;15:65-78.
146. Tait RC, Walker ID, Reitsma PH, et al. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *Thromb Haemost* 1995;73:87-93.

147. Talbot S, Wakley EJ, Langman MJ. A19 A29 B, and O blood-groups, Lewis blood-groups, and serum triglyceride and cholesterol concentrations in patients with venous thromboembolic disease. *Lancet* 1972;1:1152-4.
148. Toussaint JF, LaMuraglia GM, Southern JF, et al. Magnetic resonance images lipid, fibrous, calcified, hemorrhagic, and thrombotic components of human atherosclerosis in vivo. *Circulation* 1996;94:932-8.
149. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002;162:1182-9.
150. Tunstall-Pedoe H. Monitoring trends in cardiovascular disease and risk factors: the WHO "Monica" project. *WHO Chron* 1985;39:3-5.
151. Undas A, Brozek J, Szczeklik A. Homocysteine and thrombosis: from basic science to clinical evidence. *Thromb Haemost* 2005;94:907-15.
152. van der Hagen PB, Folsom AR, Jenny NS, Heckbert SR, O'Meara ES, Reich LM. Subclinical atherosclerosis and the risk of future venous thrombosis in the Cardiovascular Health Study. *J Thromb Haemost* 2006;4:1903-8.
153. van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, del Sol AI, van der Kuip DA, Witteman JC. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 2004;109:1089-94.
154. van Hylckama VA, Rosendaal FR. High levels of fibrinogen are associated with the risk of deep venous thrombosis mainly in the elderly. *J Thromb Haemost* 2003;1:2677-8.
155. Vaya A, Mira Y, Ferrando F, et al. Hyperlipidaemia and venous thromboembolism in patients lacking thrombophilic risk factors. *Br J Haematol* 2002;118:255-9.
156. Veller MG, Fisher CM, Nicolaidis AN, et al. Measurement of the ultrasonic intima-media complex thickness in normal subjects. *J Vasc Surg* 1993;17:719-25.
157. Viles-Gonzalez JF, Fuster V, Badimon JJ. Thrombin/inflammation paradigms: a closer look at arterial and venous thrombosis. *Am Heart J* 2005;149(1 Suppl):S19-31.
158. Vormittag R, Vukovich T, Stain M, Lehr S, Minar E, Pabinger I. Lipoprotein (a) in patients with spontaneous venous thromboembolism. *Thromb Res* 2007;120:15-20.
159. Wakefield TW, Myers DD, Henke PK. Mechanisms of venous thrombosis and resolution. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:387-91.
160. Weischer M, Juul K, Zacho J, et al. Prothrombin and risk of venous thromboembolism, ischemic heart disease and ischemic cerebrovascular disease in the general population. *Atherosclerosis* 2010;208:480-3.
161. Wexler L, Brundage B, Crouse J, et al. Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications: a statement for health professionals from the American Heart Association: writing group. *Circulation* 1996;94:1175-92.
162. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of idiopathic deep venous thrombosis and secondary thromboembolism among ethnic groups in California. *Ann Intern Med* 1998;128:737-40.
163. Widimský J, jr., Cífková R, Špinar J. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007. *Cor Vasa* 2008;50:K5-22.

164. World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva, World Health Organization, 1999.
165. Yudkin JS. Abnormalities of coagulation and fibrinolysis in insulin resistance. Evidence for a common antecedent? *Diabetes Care* 1999;Suppl 3:C25-30.

11. SEZNAM PUBLIKACÍ DOKTORANDA

1. publikace *in extenso*, které jsou podkladem disertace

a) s IF

Auzky O, Pagacova L, Sejda T, Pitha J. Preclinical atherosclerosis and other determinants of venous thromboembolism in patients with thrombophilias. *Phys Res* 2010;59:721-8. IF 1,430.

Auzky O, Lanska V, Pitha J, Roztocil K. Association between symptoms of chronic venous disease in the lower extremities and cardiovascular risk factors in middle-aged women. *Int Angiol* 2011;30:335-41. IF 1,155.

b) bez IF

Auzký O, Piřha J. Výskyt a příčiny hluboké žilní trombózy v neselektované populaci interních pacientů. *Cor Vasa* 2005;47:45-9.

Auzký O, Pagáčová L, Piřha J. Preklinická ateroskleróza jako příčina žilního tromboembolizmu. *Cor Vasa* 2011;53:268–72.

2. abstrakta

Auzky O, Pagacova L, Sejda T, Pitha J. Association of preclinical atherosclerosis with venous thromboembolism in patients with hypercoagulable states. *Atherosclerosis Supplements* 2008 Vol. 9, Issue 1, Page 247.

Auzky O, Pagacova L, Sejda T, Pitha J. Association of preclinical atherosclerosis with venous thromboembolism in patients with hypercoagulable states. *Atherosclerosis Supplements* 2009 Vol. 10, Issue 2, Page e1267.

Auzký O, Pagáčová L, Šejda T, Piřha J. Determinanty žilního tromboembolizmu u nemocných s trombofiliemi. XIII. kongres o ateroskleróze. Špindlerův Mlýn, 10.-12. 12. 2009. Sborník abstrakt s. 17.

Králová Lesná I, Piřha J, Sekerová A, Auzký O, Lejsková M, Žecová S, Sajdlová A. Endoteliální progenitorové buňky – nový marker kardiovaskulárního rizika u žen. Výživa – nedílná součást léčby závažných chorob, V. ročník mezinárodní konference. Poděbrady, CZ, 18. 11. 2010 – 19. 11. 2010. In: Sborník abstrakt V. ročník mezinárodní konference Výživa – nedílná součást léčby závažných chorob, České Budějovice: Jihočeská univerzita. 2010, s. 24 – 25.