

Univerzita Karlova
Lékařská fakulta v Plzni

Disertační práce

Plzeň 2020

Petra KARNOSOVÁ

**Univerzita Karlova
Lékařská fakulta v Plzni**

Studijní program: Vnitřní nemoci

METABOLICKÉ DETERMINANTY TUHOSTI CENTRÁLNÍCH TEPEN

**THE METABOLIC DETERMINANTS OF CENTRAL ARTERIAL
STIFFNESS**

Disertační práce

Školitel: doc. MUDr. Jitka Mlíková Seidlerová, Ph.D.

Plzeň, 2020

MUDr. Petra Karnosová

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala 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 Plzni, 23.01.2020

Petra Karnosová

Poděkování:

Ráda bych touto cestou poděkovala své školitelce, doc. MUDr. Jitce Mlíkové Seidlerové, Ph.D. za vedení, ochotu, čas, cenné rady a milou spolupráci.

Dále bych chtěla poděkovat panu prof. MUDr. Janu Filipovskému, CSc. a celému pracovnímu kolektivu II. IK FN Plzeň za spolupráci a umožnění realizace proběhlých studií.

V neposlední řadě bych moc poděkovala své rodině, především manželovi a rodičům za stálou podporu a hlídání synka při vzniku této práce.

V Plzni, 23.01.2020

Petra Karnosová

Obsah:

Prohlášení o shodě

Poděkování

Obsah

1. Úvod

1.1. Význam a měření tepenné tuhosti

1.2. Parametry ovlivňující tepennou tuhost

1.2.1. Věk a pohlaví

1.2.2. Genetické vlivy

1.2.3. Metabolický syndrom a tepenná tuhost

1.2.3.1. Vliv arteriální hypertenze na tepennou tuhost

1.2.3.2. Obezita a tepenná tuhost

1.2.3.3. Dyslipidémie a tepenná tuhost

1.2.3.4. Hyperglykémie a tepenná tuhost

1.2.4. Solubilní receptor pro koncové produkty pokročilé glykace (sRAGE) a tepenná tuhost

1.3. Využití v klinické praxi

2. Cíle dizertační práce

3. Společná metodika uvedených prací

3.1. Studované kohorty

3.2. Vyšetření

3.3. Měření tepenných vlastností

3.4. Statistika

4. Výsledky

4.1. Vliv jednotlivých rizikových faktorů metabolického syndromu na rozdílné parametry tepenné tuhosti

4.2. Solubilní receptor pro AGEs a zvýšená aortální tuhost u obecné populace

4.3. Rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění u potomků nemocných po časném infarktu myokardu

4.4. Solubilní RAGEs a rizikové faktory aterosklerozy u dospělých potomků s časnou manifestací ischemické choroby srdeční

5. Souhrnná diskuze k publikacím

5.1. Metabolický syndrom, sRAGE a jejich vliv na tepennou tuhost

5.2. Možnosti ovlivnění-prevence metabolického syndromu, ovlivnění osy AGE/RAGE a tepenné tuhosti

6. Závěr

7. Seznam literatury

8. Seznam zkratk

9. Seznam příloh

9.1. Příloha 1

9.2. Příloha 2

9.3. Příloha 3

9.4. Příloha 4

1. Úvod

Tato dizertační práce se zabývá jednak konvenčními metabolickými, hemodynamickými a genetickými faktory a jejich interakcemi ovlivňující tepennou tuhost, jednak jsme v této souvislosti blíže studovali solubilní receptor pro koncové produkty pokročilé glykace (sRAGE) a jeho roli jako možného prediktora kardiovaskulárního rizika.

Práce je založena na 4 monotematicky zaměřených vědeckých publikacích zkoumajících rizikové faktory kardiovaskulárních (KV) onemocnění u dvou zcela odlišných populačních souborů. První dvě publikace studují populaci obecnou v rámci epidemiologického šetření trendů ve výskytu kardiovaskulárních rizikových faktorů u náhodně vybraného vzorku obyvatel v okrese Plzeň město (součást projektu MONICA-MONITOring trends and determinants in CArdiovascular disease a post-MONICA).

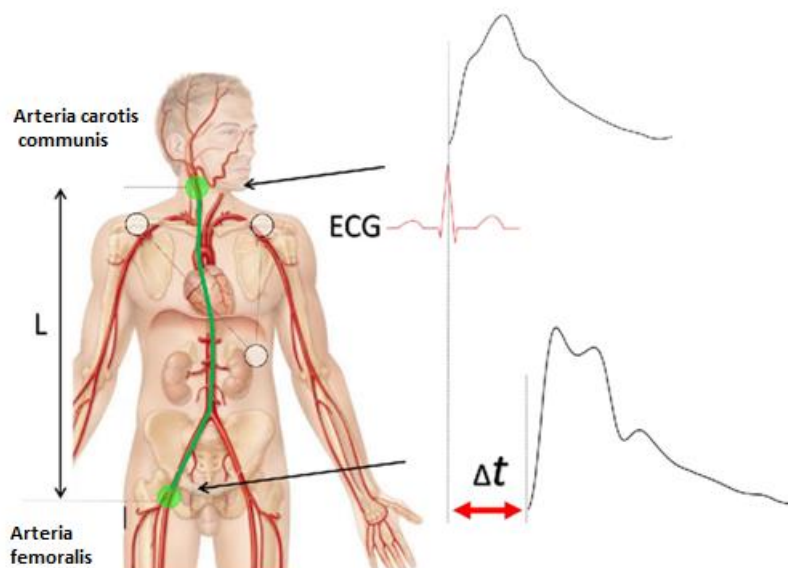
V ostatních publikacích jsme se zaměřili na populaci potomků pacientů s předčasnou manifestací (před 50. rokem věku) ischemické choroby srdeční a porovnávali jsme jejich KV rizikové faktory s kontrolní skupinou.

Výsledky našich prací byly prezentovány v české i zahraniční literatuře a přednášeny na domácích i zahraničních symposiích zabývajících se tématem arteriální hypertenze.

1.1 Význam a měření tepenné tuhosti

Tepenná tuhost (rigidita) odráží vlastnosti cévní stěny a je jedním z významných a nezávislých prediktorů kardiovaskulárního rizika bez ohledu na ostatní známé rizikové faktory [1]. Na rozdíl od aterosklerozy, která je procesem lokalizovaným a probíhajícím především v cévní intimě, je arteriální rigidita procesem difuzním a je následkem přibývání kolagenních vláken (zejména kolagenu typu I, III, IV a fibronektinu), které vede k desintegraci elastických vláken v cévní médii. Tím dochází k zesílení média, rozšíření tepny a jejímu prodloužení, aorta se stává vinutou. Změna v poměru elastin/kolagen vede ke snížení tepenné poddajnosti a zvýšení její tuhosti [2]. Základní metodou měření tepenné tuhosti je měření rychlosti šíření pulzové vlny na aortě – Pulse Wave Velocity Toto měření je prováděno neinvazivně a pro svoji jednoduchost je vhodné pro použití v populačních studiích. Z praktického hlediska má největší význam sledování rychlosti na aortě (karotidofemorální PWV-aPWV), kdy tento parametr charakterizuje nárazníkovou funkci centrálního řečiště a odráží míru rigidity příslušného

úseku-čím je vyšší rychlost, tím rigidnější je vyšetřovaná tepna. Nejčastějším způsobem měření je sfygmometrická registrace, při které za současného snímání EKG křivky vyhodnocujeme časový posun pulzových vln mezi dvěma místy na povrchu těla (například při měření tuhosti aorty vzdálenost tepu na karotické a femorální tepně příslušné strany) a zjišťujeme časový posun vln mezi těmito dvěma místy (obr 1,2). Méně často se pak používá měření rychlosti šíření pulzové vlny na muskulárních tepnách dolních končetin (periferní PWV nebo lePWV=low extremity Pulse Wave Velocity). Měření je obdobné jako v předchozím případě, místa registrace pulzové vlny jsou a. femoralis a a.tibialis posterior/a. dorsalis pedis příslušné končetiny.



Obrázek 1 Měření pulzové vlny

Δt = časový posun mezi dvěma místy registrace pulzové vlny, L = vzdálenost mezi dvěma místy měření; $PWV = L/\Delta t$;

Upraveno podle Sharman et al. Arterial (Aortic) stiffness in patients with resistant hypertension:from Assessment to treatment. Curr Hypertens Rep 2017 [3]



Obrázek 2 Zobrazení výsledku měření aPWV přístrojem Sphygmocor za současné EKG registrace
Horní část – registrace pulzové vlny na *a.carotis communis*, spodní část- na *a.femoralis*

Za normální hodnoty aPWV byly stanoveny hodnoty naměřené v podskupině osob s optimálním krevním tlakem, bez přítomnosti kardiovaskulárního onemocnění a diabetu, které neužívaly antihypertenziva ani hypolipidemika (referenční populace, n=1455) [4]. Absolutní hranice pro patologicky vysokou rychlost aPWV je hodnota 10 m/s, za relativní hranici lze považovat takovou, která přesahuje 90. percentil distribuce v příslušné věkové dekádě a rozmezí krevního tlaku (viz následující tabulka).

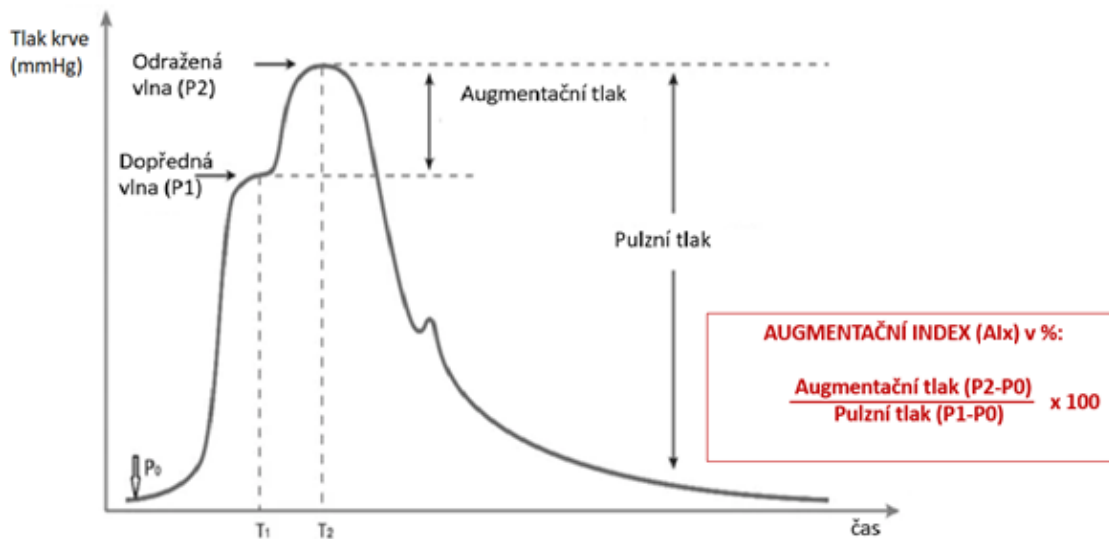
Tab 1 Rychlosti pulzové vlny v referenční populaci podle věku a krevního tlaku

Krevní tlak (mHg)	<120/80		120-129/80-84		130-139/85-89		140-159/90-99		≥160/100	
	medián	90. pc	medián	90. pc	medián	90. pc	medián	90. pc	medián	90. pc
Věk (roky)	(m/s)	(m/s)	(m/s)	(m/s)	(m/s)	(m/s)	(m/s)	(m/s)	(m/s)	(m/s)
<30	6,0	7,0	6,4	7,5	6,7	7,9	7,2	9,3	7,6	9,9
30-39	6,5	7,9	6,7	8,2	7,0	8,8	7,2	9,3	7,6	11,2
40-49	6,8	8,5	7,4	9,0	7,7	9,5	8,1	10,8	9,2	13,2
50-59	7,5	9,2	8,1	10,4	8,4	11,3	9,2	12,5	9,7	14,9
60-69	8,7	11,4	9,3	12,2	9,8	13,2	10,7	14,1	12,0	16,5
≥70	10,1	13,8	11,1	15,5	11,2	15,8	12,7	16,7	13,5	18,2

Převzato z *Reference Values for Arterial Stiffness, Eur Heart J 2010 [4]*

Jak již bylo uvedeno, u tužších tepen je rychlost pulzové vlny vyšší. Odražené vlny se tak vrací zpět k centrálním tepnám dříve, přidají se k primární vlně a vedou k navýšení

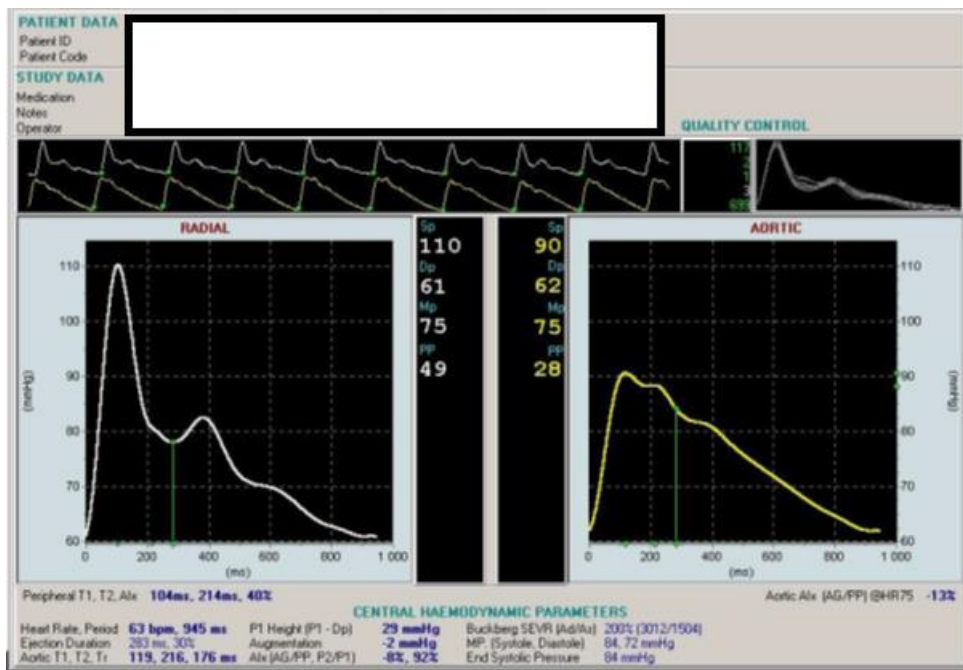
systolického krevního tlaku. Míru, jakou se odražená pulzní vlna podílí na vzestupu krevního tlaku, vyjadřuje tzv. index odrazu neboli augmentační index (AIx), obr 3. Je to parametr více komplexní než PWV.



Obrázek 3 ukazuje navýšení systolického krevního tlaku v důsledku časného návratu odražené vlny; rozdíl tlaků mezi sekundární (odraženou) a primární vlnou se nazývá augmentační tlak; augmentační index (AIx) se pak vypočítá jako poměr augmentačního tlaku k pulznímu tlaku (rozdíl systolického a diastolického tlaku);

Upraveno podle Wu at al. Type 2 diabetes compromises the value of non-invasively measured augmentation index in predicting the severity of coronary artery disease: a hospital-based observational study. BMC Cardiovasc Disord 2016 [6]

Nejvýznamnější je tvar tlakové vlny na aortě, protože vypovídá o tlakové zátěži pro levou komoru srdeční. Tvar vlny registrovaný na a. carotis communis je podobný tvaru vlny na aortě. V naší práci jsme k analýze pulzové vlny (PWA) používali opět přístroj Sphygmocor, a to měřením na a. carotis communis a a. radialis (obr 4). Tvar pulzové vlny na a. radialis jako na muskulárním typu tepny je odlišný než na aortě či karotidě, pro měření na radiální tepně se pak proto používá matematická transformace k získání tvaru vlny na aortě [2, 5].



Obrázek 4 Zobrazení výsledku analýzy pulzové vlny (PWA) přístrojem Sphygmocor
Aortální tlakovou vlnu lze získat matematickým výpočtem z radiální pulzové vlny (viz text) [5].

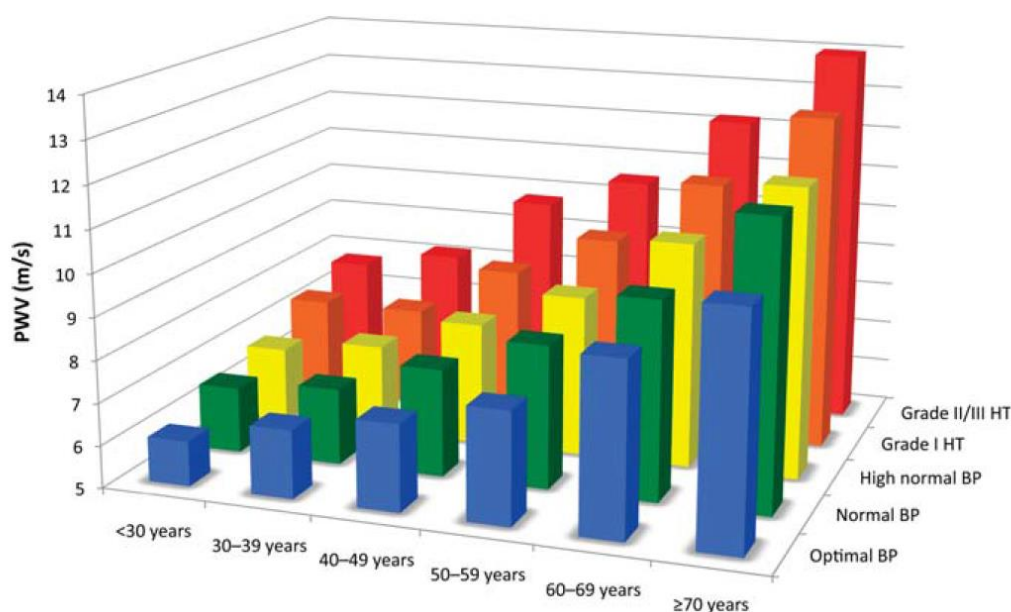
Existují ještě další metody k měření tepenné tuhosti jako je například stanovení poddajnosti (compliance) a roztažnosti (distensibility) pomocí sonografického vyšetření velkých tepen. Compliance (C) je definována jako změna objemu cévního oddílu (ΔV) při změně tlaku (ΔP); $C = \Delta V / \Delta P$. Vztah tlaku a objemu není lineární, za nízkého se při šíření pulzové vlny uplatňují zejména elastinová vlákna a za vysokého pak vlákna kolagenová kladoucí tlakové vlně větší odpor, proto je cévní stěna za těchto podmínek méně poddajná. Poddajnost tedy může být definována pouze s konkrétní hodnotou tlaku a lze odvodit, že je přímo úměrná druhé mocnině PWV. Distensibilita je pak relativní změna objemu vztažená na změnu tlaku; $\Delta V / V \cdot \Delta P$ [2]. Dále se v současné době využívá k měření tepenné tuhosti i magnetická rezonance, ta však pro svoji cenu a kapacitu není pro použití v populačních studiích vhodná.

1.2 Parametry ovlivňující tepennou tuhost

1.2.1. Věk a pohlaví

Fyziologické stárnutí cév je spojeno se změnami jejich struktury a funkce, kdy se mění poměr elastinových a kolagenových vláken ve prospěch rigidnějšího kolagenu a dochází ke zhoršení endotelem zprostředkované vasodilatace [2].

S přibývajícím věkem dochází ke zvyšování rigidity především centrálních tepen způsobující porušenou nárazníkovou funkci. Zvyšuje se pulzní tlak, proto je ve stáří typická systolická hypertenze. Podkladem morfologických změn při stárnutí je mechanické opotřebování stěn velkých tepen, dochází k zesílení média, rozšíření tepny a snížení poddajnosti, což vede k jejímu prodloužení. K těmto změnám začíná docházet kolem 20. roku věku a ve věku nad 80 let je plocha aorty 3-4krát větší než ve 20 letech. Aorta má tak větší objemovou kapacitu, klesá schopnost vypuzovat krev do periferního řečiště, což přispívá k narůstání centrálního systolického tlaku krve [7]. Obrázek 5 demonstruje narůstající tepennou rigidity a krevní tlak podle věkových dekad, zobrazeny jsou průměrné hodnoty.



Obrázek 5 Průměrné hodnoty pro PWV podle věku a krevního tlaku

BP=krevní tlak, HT=arteriální hypertenze; Optimal BP<120/80mmHg; Normal BP \geq 120/80mmHg a zároveň <130/85mmHg; High normal \geq 130/85mmHg a zároveň <140/90mmHg; Grade I HT \geq 140/90mmHg a zároveň <160/100mmHg; Grade II/III HT \geq 160/100mmHg

Převzato z Reference Values for Arterial Stiffness, Eur Heart J 2010 [4]

Co se týče pohlaví, bylo prokázáno, že mužské pohlaví vykazuje vyšší rychlost aPWV než ženské, hodnoty AIx jsou ale u mužů nižší [8]. Příčin těchto rozdílů se nabízí několik. Nižší tělesná výška žen má za následek dřívější odraz v systole důsledkem kratší vzdálenosti mezi srdcem a odrazovými místy. Tělesná výška souvisí také s průměrem, délkou aorty a srdečním indexem, což přispívá k vyššímu AIx u žen. Ve studii starší populace australských autorů demonstrovali vyšší arteriální rigidity u starších žen (ve věku nad 50let) a naopak nižší

rigiditu u žen mladších v porovnání se stejně starými muži [9]. Věk, ve kterém u žen dochází ke změnám elastických tepenných vlastností odpovídá období menopauzy. Role pohlavních hormonů se tím pádem nabízí jako další z pravděpodobných vysvětlení těchto rozdílů tepenné tuhosti mezi ženami a muži [10].

1.2.2. Genetické vlivy

Vlastnosti tepen vykazují multifaktoriální typ dědičnosti. V jedné z předchozích studií pocházející z našeho pracoviště jsme prokázali, že aPWV je u normotenzních dětí hypertenzních rodičů vyšší než u normotenzních potomků normotenzních rodičů [11]. Toto zjištění připouští modifikaci elastických vlastností tepen již ve stádiu „prehypertenze“ a může tedy přispívat k nástupu hypertenze v mladším věku. V dalším výzkumu genetického podkladu tepenné tuhosti byla věnována pozornost studiu kandidátních genů – v ose renin-angiotensin-aldosteron byly popsány variace v promotorové oblasti genu pro angiotensinogen [12], polymorfismus v genu pro angiotensin konvertující enzym [13-14], aldosteron syntázu [15], pro endoteliální syntázu oxidu dusnatého [16-17], dále byla popsána i variabilita v genech pro podjednotky adducin [18].

1.2.3. Metabolický syndrom a tepenná tuhost

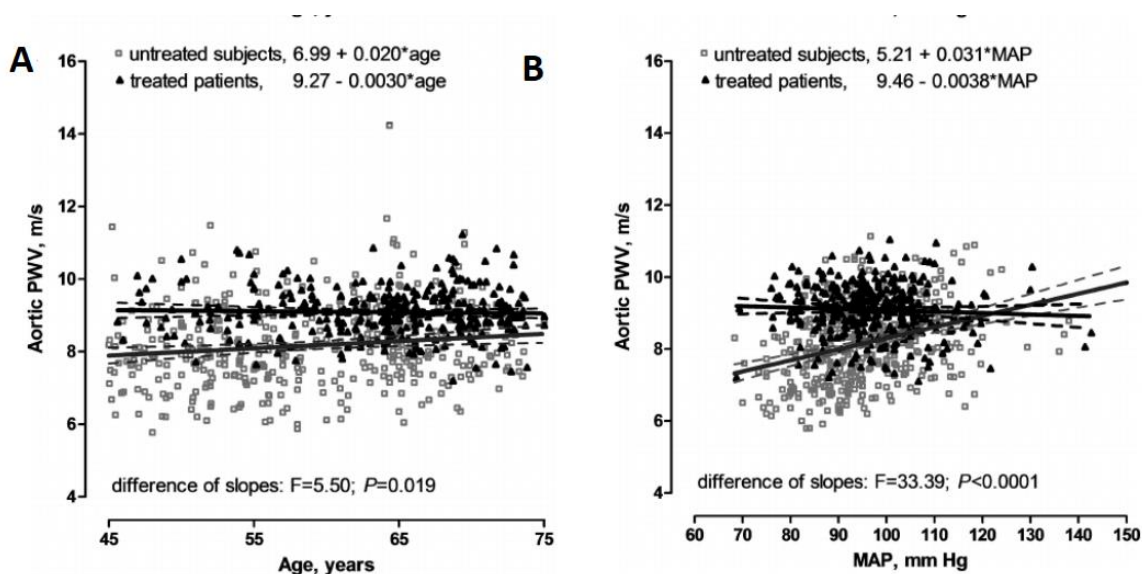
Metabolický syndrom (MS) je soubor rizikových faktorů, jejichž společný výskyt podle dlouhodobého sledování není náhodný, a které jsou asociovány s inzulinovou rezistencí. Je spojen se systémovým zánětem endotelu a svou aterogenní dyslipidemií a sníženou fibrinolytickou aktivitou se podílí na rozvoji předčasné aterosklerozy s vysokým rizikem aterosklerotických příhod [19]. Jedinci s tímto syndromem mají vysokou prevalenci kardiovaskulárních onemocnění na podkladě aterosklerozy a diabetu 2. typu. MS je také spojen s rychlejší progresí aortální rigidity s přibývajícím věkem nezávisle na klasických kardiovaskulárních faktorech [20]. V naší první publikaci této dizertační práce jsme prokázali, že se tepenná tuhost zvyšuje lineárně s přibývajícím počtem rizikových faktorů MS. MS se vyvíjí v čase v závislosti na životním stylu, genetické predispozici a věku. V klinické praxi se užívají diagnostická kritéria, která byla vydána v roce 2001 v rámci National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III [21], s úpravou pak v roce 2005 [22]. Podle této definice se MS vyskytuje u jedinců se třemi a více z pěti uvedených rizikových faktorů: 1. arteriální hypertenze (krevní tlak $>130/85$ mmHg) nebo antihypertenzní

lčba, 2. centrální obezita (obvod pasu >88 cm u žen a >102 cm u mužů), 3. hodnota sérových triglyceridů >1,7 mmol/l nebo hypolipidemická léčba, 4. hodnota HDL cholesterol <1,0 mmol/l u mužů/ <1,3 mmol/l u žen, 5. porušená glukozová homeostáza-lačná glykémie >5,6 mmol/l nebo porušená glukozová tolerance nebo diabetes.

1.2.3.1. Vliv arteriální hypertenze na tepennou tuhost

Důsledkem vysokého krevního tlaku dochází k rychlejšímu mechanickému opotřebení cévní stěny, jedná se tedy o akceleraci fyziologického procesu stárnutí, který je popsán výše.

V longitudinální studii Benetos a kol zjistili, že hypertonici středního věku mají vyšší roční vzestup aPWV než normotonici. Pouze u jedinců s dobře kontrolovanou léčenou hypertenzí byl vzestup aPWV srovnatelný s normotonií [23]. V práci Seidlerové a kol. pocházející z našeho pracoviště, byl rovněž prokázán příznivý vliv antihypertenzní léčby v obecné populaci, nárůst PWV s věkem byl u léčených hypertoniků menší než u neléčených, obr 6 [24].



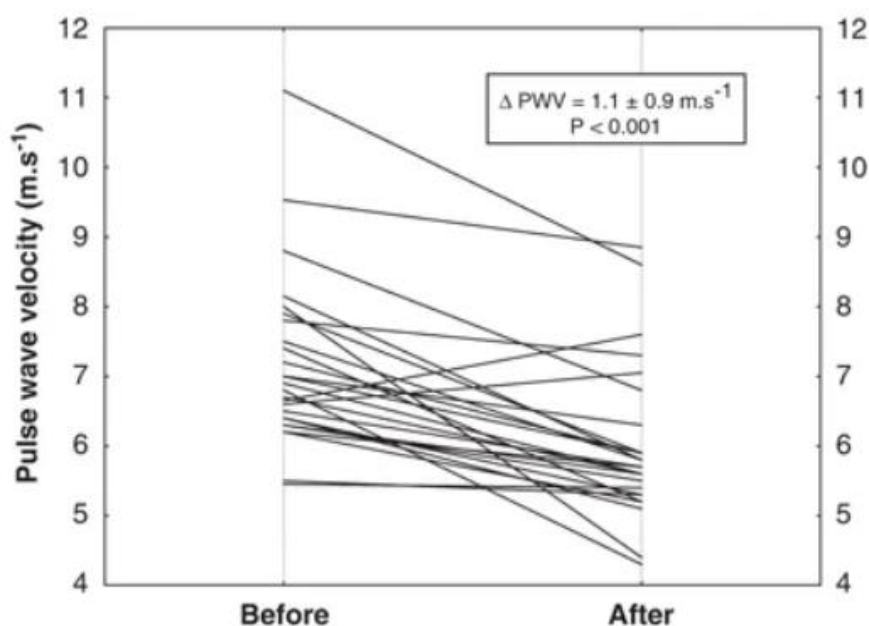
Obrázek 6 Vliv užívání antihypertenziv na PWV

Panel a grafu zobrazuje efekt antihypertenzní léčby ve vztahu k věku, panel B ve vztahu k MAP u léčených (symbol černého trojúhelníku) a neléčených (symbol šedého čtverce) hypertoniků; data jsou po kompletní adjustaci: na MAP u panelu a (věk u panelu B), pohlaví, srdeční frekvenci, BMI, glykémii, LDL cholesterol, kouření a vyšetřovatele; PWV=Pulse Wave Velocity, MAP=střední arteriální tlak, BMI=Body Mass Index, LDL=Low Density Lipoprotein

Převzato od Seidlerová et al. Positive effects of antihypertensive treatment on aortic stiffness in the general population. *Hypertens Res.* 2014 [24]

Také u sekundárních forem hypertenze byl prokázán výrazný vliv na tepennou tuhost. U nemocných s primárním hyperaldosteronismem byly demonstrovány vyšší hodnoty PWV (aortální PWV a rovněž periferní PWV) než u nemocných s esenciální hypertenzí [25-27]. Fibroproliferativní efekt vyšších hladin aldosteronu vede k alteraci centrálních i periferních tepen způsobující nárůst jejich rigidity. Bylo prokázáno, že tyto změny jsou reverzibilní a ustupují po léčbě adrenalectomií [28].

V práci autorů Petrů a kol. byla u skupiny nemocných s feochromocytomem také popsána vyšší aortální tuhost, jako nezávislými prediktory zvýšených hodnot PWV se ukázaly být nejen věk a MAP, ale také hladiny norepinephrinu. Katecholaminy ovlivňují růst buněk a remodelaci hladké svaloviny cév nezávisle na hemodynamických poměrech. Akcelerovaná depozice extracelulární matrix v cévní stěně pak vede ke ztrátě elasticity a zvýšení tepenné rigidity. Tyto změny byly rovněž reverzibilní s odstraněním tumoru, jak ukazuje obr 7 pocházející z uvedené práce [29].



Obrázek 7 Pokles PWV po odstranění tumoru u pacientů s feochromocytomem

Převzato z Petrů O. Factors influencing arterial stiffness in pheochromocytoma and effect of adrenalectomy. *Hypertens Res* 2010 [29]

V současné době se na zvýšenou aortální rigidity pohlíží jako na orgánovou komplikaci hypertenze (subklinické orgánové postižení) a v aktuálních společných Doporučeních Evropské společnosti pro hypertenzi a Evropské kardiologické společnosti je vyšetření rychlosti aortální pulzové vlny zahrnuto mezi vyšetření doporučená [30].

1.2.3.2. Obezita a tepenná tuhost

Dlouhodobý výzkum prokázal, že obezita je nezávislý prediktor kardiovaskulárního rizika u obou pohlaví. Ve studii obézních dětí průměrného věku 12 let s normálním krevním tlakem se ukázalo, že tyto děti měly ve srovnání s dětmi normální tělesné hmotnosti významně vyšší arteriální tuhost stěny a již přítomné znaky endoteliální dysfunkce [31]. Co se týče distribuce tělesného tuku, je lepším prediktivním ukazatelem kardiovaskulárního rizika obezita abdominální, která úzce souvisí s množstvím viscerálního tuku. Wohlfahrt a kol. v obecné populaci prokázali, že parametry centrální obezity (obvod pasu, poměr pas/boky, poměr pas/výška) korelují s tepennou tuhostí lépe než body mass index [32].

V současné době víme, že tuková tkáň vykazuje vlastní endokrinní aktivitu, která hraje významnou úlohu v metabolických regulacích, řízení příjmu potravy, zánětu a řadě dalších dějů. Je zdrojem adipokinů, ke kterým se řadí resistin potlačující vliv inzulínu na využití glukózy a podporující inzulínovou rezistenci, a adiponektin, který naopak citlivost k inzulínu zvyšuje. Bylo prokázáno, že hladiny adiponektinu pozitivně korelují s hladinami HDL cholesterolu a jsou mu přisuzovány antiaterogenní vlastnosti-inhibuje aktivaci endotelu, snižuje konverzi makrofágů do pěnových buněk, inhibuje proliferaci hladkého svalstva cév a tím brání cévní remodelaci [33]. V případě nadměrné tukové tkáně je produkce resistinu zvýšena a produkce adiponektinu naopak snížena.

Další z hormonů produkovaných tukovou tkání je leptin. Hladiny leptinu jsou obvykle pozitivně asociovány s obsahem tukové tkáně v těle. Kromě regulačních vlivů na příjem potravy je mu přisuzována i řada jiných účinků. Ukázalo se, že vede ke zvýšení krevního tlaku ovlivněním diurézy a zpětného vychytávání sodíku v ledvinách a jeho zvýšení se může spolupodílet na vzniku arteriální hypertenze spojené s obezitou [34]. Singhal a kol. ve své práci na adolescentní populaci demonstroval korelaci vysokých hladin leptinu se sníženou tepennou poddajností [35].

Tuková tkáň je také přímým producentem například proaterogenně působících cytoadhezivních molekul, protrombogenních látek typu PAI-1 (inhibitor aktivátoru plazminogenu 1) a růstových faktorů jako je tumor nekrotizující faktor alfa (TNF α) a interleukin 6 (IL-6), které jsou také důležitými mediátory aterogeneze [33].

V nadměrné tukové tkáni je také syntetizováno ve zvýšené míře mnoho působků, které jsou primárně produkovány v jiných orgánech. Za zmínku zde stojí ještě angiotensinogen, který negativně ovlivňuje citlivost tkání k inzulínu. Ve velkých studiích s ACE inhibitory resp. sartany bylo prokázáno, že kromě poklesu krevního tlaku došlo i ke snížení incidence diabetu

mellitu 2. typu [36]. Lze předpokládat, že působení těchto léků právě přímo i v tukové tkáni může tyto jejich pozitivní metabolické účinky vysvětlit [34].

1.2.3.3. Dyslipidémie a tepenná tuhost

Lipidové abnormality u jedinců s metabolickým syndromem hrají důležitou roli v rozvoji aterogeneze, ale výsledky studií zabývajících se vlivu lipidů na aortální tuhost jsou rozporuplné. Již v 90. letech minulého století Lehmann a kol. zjistili, že děti s familiární hypercholesterolémií v heterozygotním stavu mají sníženou poddajnost tepen [37], později také Riggio a kol. rovněž prokázali signifikantně vyšší lokální a systémovou arteriální rigiditu u asymptomatických normotenzních dětí s hypercholesterolémií [38]. Na obsáhlé populační kohortě byly s tepennou tuhostí pozitivně asociovány hladiny LDL cholesterolu a negativně hladiny HDL cholesterolu [39]. V některých populačních studiích však dyslipidémie neměla významný vliv na PWV [40-41]. Zvýšením oxidačního stresu a indukci prozánětlivého stavu přispívají poruchy lipidového spektra k rozvoji aterosklerozy. Následnou alterací mechanických tepenných vlastností by se pak pravděpodobně dalo vysvětlit i zvýšení tepenné tuhosti. Odlišnou lokalizací obou procesů ve stěně tepny (intima vs. média) a užíváním hypolipidemické léčby může být pak částečně vysvětlena diskrepance výsledků uvedených prací.

1.2.3.4. Hyperglykémie a tepenná tuhost

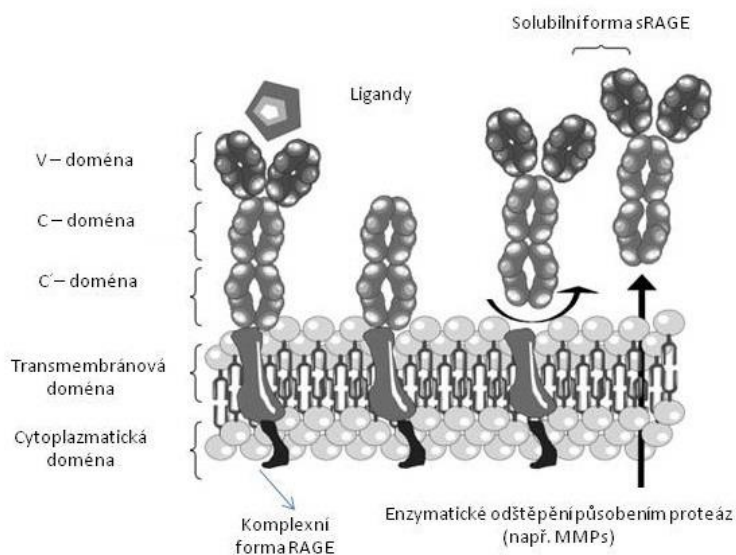
Příčinou škodlivého působení hyperglykémie na cévní systém může být hyperglykémie per se, indukce inzulinové rezistence či důsledek tvorby konečných produktů pokročilé glykace (AGEs, podrobněji viz níže). Nejen manifestní diabetes, ale již porucha glukozové tolerance je asociována s nárůstem tepenné tuhosti [41,42] a dokonce již vyšší než optimální hladina glykémie má výrazný vliv na mortalitu zaviněnou ischemickou chorobou srdeční a to i po adjustaci na klasické KV rizikové faktory [41,43].

1.2.4. Solubilní receptor pro koncové produkty pokročilé glykace (sRAGE) a tepenná tuhost

Koncové produkty pokročilé glykace (AGEs) tvoří heterogenní skupinu látek, které vznikají neenzymatickou cestou a hrají významnou roli v patogenezi mnoha chronických

onemocnění a jejich komplikací – diabetu, aterosklerozy, chronických onemocnění ledvin, ale i neurodegenerativních onemocnění [44-46]. AGEs vykazují účinky jednak přímé (modifikací proteinů a změnou jejich fyzikálních a chemických vlastností), jednak mají účinky zprostředkované přes receptory – RAGE. RAGE je multiligandový transmembránový protein, který se vyskytuje na buněčných membránách např. monocytů, makrofágů, ale též buněk endotelu, hladké svaloviny, epitelových buňkách a kardiomyocytech. Následkem aktivace RAGE se zvyšuje aktivita NADPH oxidázy generující větší množství kyslíkových radikálů.

Receptor RAGE se vyskytuje v několika formách (obr 8) a pro naši další práci jsme se zaměřili na formu solubilní (sRAGE), která je odštěpována z transmembránové formy receptoru pomocí matrix metaloproteáz a je považována za přirozeně se vyskytujícího inhibitora patologických účinků zprostředkovaných RAGE.



Obrázek 8 Vznik solubilní formy receptoru pro AGEs (sRAGE) z transmembránové formy receptoru enzymatickým odštěpením působením matrix metaloproteáz;

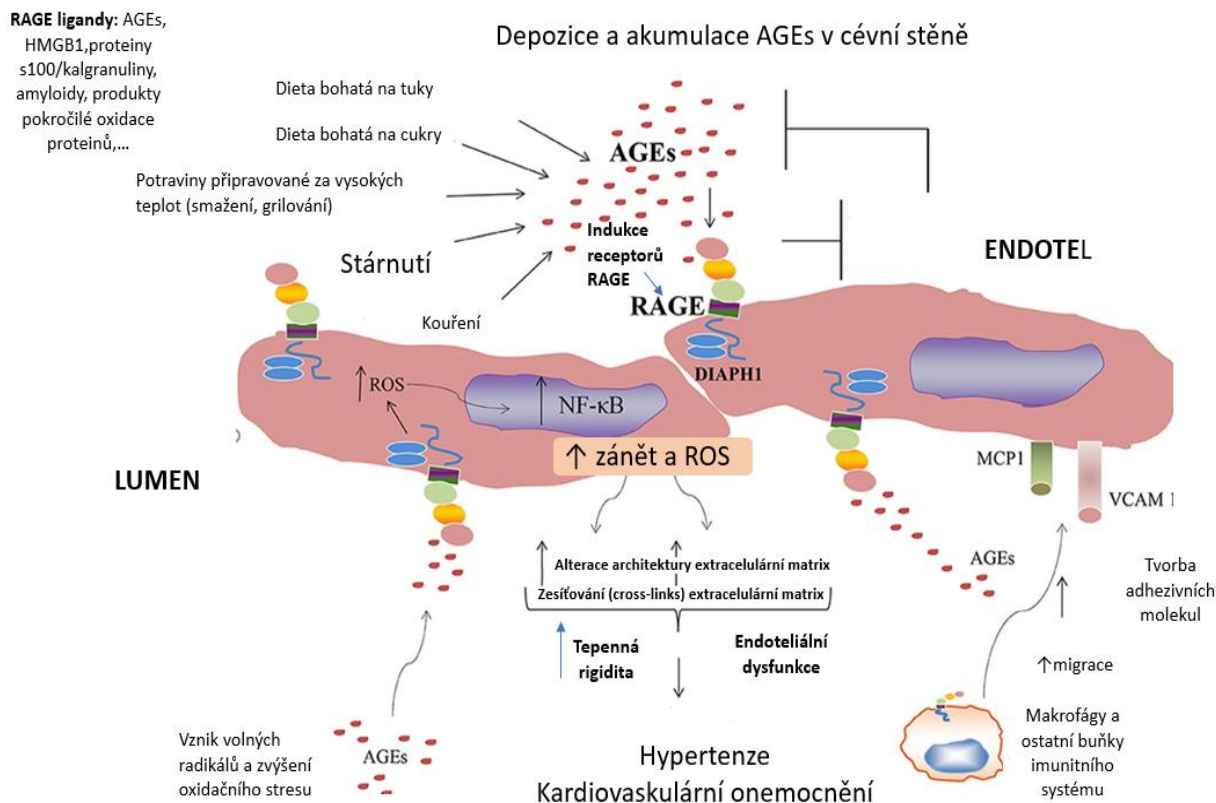
Převzato z Basta G. Receptor for advanced glycation endproducts and atherosclerosis: From basis mechanisms to clinical implication. *Atherosclerosis* 2008 [47]

Tento ochranný efekt pravděpodobně spočívá ve vazbě cirkulujících RAGE ligandů na sRAGE, čímž dojde k zabránění přesunu těchto látek do tkání a neutralizaci toxických účinků sérových AGEs [48]. Pokles hodnot sRAGE tedy znamená snížení ochranného vlivu proti toxicitě AGEs. Již v 90. letech minulého století Park a kol. zjistili, že

u myších modelů léčených geneticky upraveným sRAGE dochází k regresi arteficiálního aterosklerotického procesu, tento efekt byl nezávislý na glykemickém a lipidovém stavu [49]. Snížené koncentrace sRAGE byly prokázány i u pacientů s esenciální hypertenzí oproti normotenzním jedincům [50].

Osa AGE/RAGE participuje na různých úrovních aterosklerotického procesu i tepenné tuhosti (obr 9, [51]). AGEs se akumulují v tepenné stěně s přibývajícím věkem [52]. Předpokládaný mechanismus působení AGEs na akceleraci tepenné tuhost je ve vzniku křížových spojení (cross-links), která upevňují kolagenová vlákna mezi sebou, omezují jejich pohyb a vedou ke zvýšení rigidity velkých tepen (tzv. zesíťování). Vedle toho také dochází k aktivaci receptorů RAGE, což následně vede k iniciaci zánětlivé odpovědi cestou aktivace kaskády složitých nitrobuněčných dějů. Solubilní AGEs aktivují monocyty, zvyšují endoteliální permeabilitu, inhibují aktivitu NO a zvyšují expresi endotelinu a prostředků oxidačního stresu [44].

K těmto jevům dochází i během fyziologického stárnutí, ale v případě hyperglykémie a/nebo zvýšeného oxidačního stresu je tento proces akcelerován (obr. 9).



Obrázek 9 Formování a akumulace AGEs a účinky zprostředkované přes receptor RAGE; RAGE rozpozná kromě AGEs i jiné druhy ligandů jako je např. HMGB1, amyloidní fibrily, proteiny S100/kalgranuliny a jiné; po navázání dochází k aktivaci složitých nitrobuněčných dějů vedoucí k iniciaci zánětlivých procesů a zvyšující expresi prostředků oxidačního stresu; HMGB1=high mobility group box 1 protein, MCP 1=Monocyte chemoattractant protein 1, VCAM=vascular cell adhesion molecule, ROS=reaktivní formy kyslíku

Upraveno podle Senatus et al. The AGE-RAGE Axis: Implications for Age Associated Arterial Diseases. *Front Genet.* 2017. *Front Genet.* 2017[51]

Další důležitou patofyziologickou cestou působení AGEs na tepennou tuhost je systém renin-angiotensin-aldosteron (RAAS). Miyata a kol. demonstrovali, že inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE) a blokátory aldosteronových receptorů inhibují formování AGEs v Maillardově reakci in vitro [53]. V experimentu bylo také prokázáno, že potlačení aktivity ACE dojde k omezení akumulace renálních a sérových AGEs pravděpodobně antioxidační cestou (inhibicí reaktivních forem kyslíku) u navozené diabetické nefropatie [54]. Naopak vysoké plazmatické koncentrace sRAGE byly asociovány s nižší incidencí ischemické choroby srdeční u mužů nediabetiků [55]. Působení sRAGE je tedy

komplexní a mnohými autory je považován za potenciálního ukazatele budoucího onemocnění.

1.3. Využití v klinické praxi

Jak již bylo uvedeno, aortální rigidita je dnes vnímána jako orgánová komplikace hypertenze a vyšetření pulzové vlny je zahrnuto mezi doporučená vyšetření hypertoniků [30]. V klinické praxi může být měření aortální PWV přínosné především ve dvou situacích. Jednak u nemocných s hraničními hodnotami krevního tlaku, kde zjištění patologické aortální tuhosti může přispět k rozhodnutí o zahájení léčby a jednak u nemocných s těžkou arteriální hypertenzí, u kterých je nutné komplexní vyšetření a identifikace všech (sub)orgánových komplikací. Měření aortální pulzové vlny bylo přijato Ministerstvem zdravotnictví ČR jako výkon hrazený pojišťovny, který je možno provádět ve specializovaných centrech.

2. Cíle dizertační práce

2.1 V první práci jsme studovali asociaci tepenné tuhosti s jednotlivými rizikovými faktory metabolického syndromu a zjišťovali jsme, zda přibývajících počet rizikových faktorů tepennou tuhost více ovlivňuje.

„Vliv jednotlivých rizikových faktorů metabolického syndromu na rozdílné parametry tepenné tuhosti.“

2.2 Ve druhé práci jsme si položili otázku, jestli můžeme očekávat inverzní korelaci tepenné tuhosti s hodnotami sRAGE u obecné populace a jestli se tato případná souvislost dá očekávat i u diabetiků.

„Solubilní receptor pro AGEs a zvýšená aortální tuhost u obecné populace.“

2.3 U třetí práce jsme se zaměřili na jinou část populace, a to na selektovanější skupinu respondentů – oslovili jsme dospělé potomky nemocných s předčasným infarktem myokardu a vyšetřovali jsme u nich rizikové faktory ischemické choroby srdeční ve srovnání

s kontrolní skupinou bez pozitivní rodinné anamnézy kardiovaskulárních chorob.

„Rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění u potomků nemocných po časném infarktu myokardu.“

2.4 V poslední práci jsme se u předchozího souboru respondentů zajímali o to, zda a jak se liší sérové koncentrace cirkulujících receptorů pro koncové produkty pokročilé glykace (sRAGE) mezi dosud asymptomatickými potomky nemocných po předčasném infarktu myokardu a kontrolním souborem.

„Solubilní RAGEs a rizikové faktory aterosklerozy u dospělých potomků pacientů s časnou manifestací ischemické choroby srdeční.“

3. Společná metodika uvedených prací

3.1 Studované kohorty

V prvních dvou uvedených pracích (2.1, 2.2) jsme se zabývali obecnou populací, studovaný soubor tedy sestával z náhodně vybraného vzorku obecné populace vyšetřené v rámci projektu post-MONICA. Z Národního zdravotnického registru bylo náhodně vybráno a osloveno 1 % obyvatel okresu Plzeň město ve věku 25-75 let. Studie se zúčastnilo celkem 1417 respondentů (tzn. response byla více než 68%). Z důvodu nekompletních dat bylo nakonec do finální analýzy zahrnuto celkem 936 u práce první, resp. 1077 jedinců u práce druhé. Všichni respondenti byli vyšetřeni dle standardizovaného protokolu studie MONICA [56]. Formou dotazníků jsme získávali jednak demografická data, jednak údaje o osobní a rodinné anamnéze se zaměřením na výskyt kardiovaskulárních onemocnění a dále informace o farmakoterapii a životním stylu respondentů.

V dalších dvou pracích (2.3, 2.4) se studijní soubor lišil. Zaměřili jsme se zde totiž na dospělé potomky nemocných s předčasnou manifestací infarktu myokardu, tj před 50. rokem věku, kteří byli pro tuto diagnózu hospitalizováni ve FN Plzeň v období od června roku 2003 do května roku 2013. Podle dostupných údajů nemocničního informačního systému FN Plzeň vznikl předpoklad, že z celkem 657 pacientů může mít 648 z nich dospělé potomky. Tyto jsme prostřednictvím dopisu rodičům kontaktovali a pozvali k vyšetření. Kritériem pro zařazení do studie bylo dosažení věkové hranice 18 let. K vyšetření se nakonec dostavilo 127

potomků. Kontrolní skupinu tvořilo 199 dobrovolníků, kteří byli rovněž ve věku 18 let a více a měli negativní rodinnou anamnézu stran kardiovaskulárních onemocnění. Průměrný věk v obou skupinách byl obdobný.

Pro potřeby naší čtvrté práce (2.4) jsme v souvislosti s chybějícími daty (chybějící nebo nepřesné stanovení koncentrací sRAGE) do konečné analýzy této práce zahrnuli 114 potomků a 194 kontrol.

Dle vyšetřovacího protokolu vyplnil každý respondent standardizovaný dotazník zaměřený na anamnézu rizikových faktorů prakticky totožný s dotazníkem populační studie MONICA našich prvních dvou studií uvedených výše.

3.2 Vyšetření

Antropometrická data byla získána změřením tělesné výšky a hmotnosti, obvodu pasu a boků. Z naměřených hodnot byl stanoven index tělesné hmotnosti-body mass index (BMI) jako výška (kg)/hmotnost (m^2). Krevní tlak byl měřen auskultační metodou v klidné místnosti lékařem pomocí rtuťového tonometru po minimálně 5 min trvajícím odpočinku. U sedícího respondenta se správně naloženou manžetou odpovídající velikosti jeho paže jsme provedli celkem 3 měření, konečnou hodnotu jsme určili jako průměr z druhého a třetího měření. Pulzní tlak (PT) byl definován jako rozdíl mezi systolickým a diastolickým tlakem ($PT=STK-DTK$). Střední arteriální tlak (SAT) byl následně počítán jako hodnota diastolického plus 1/3 pulzního tlaku, tedy $SAT = DTK + 1/3 (STK-DTK)$. Arteriální hypertenze byla stanovena jako elevace krevního tlaku $\geq 140/90$ mmHg nebo užívání antihypertenzní terapie. Krevní vzorky byly odebrány po min. 12 hod lačnění a zpracovány v centrální laboratoři studie MONICA (IKEM, Praha) nebo Ústavem klinické biochemie a hematologie FN Plzeň u studií potomků. Stanovení koncentrace sRAGE bylo provedeno Oddělením imunochemické diagnostiky FN Plzeň metodou ELISA pomocí komerčních kitů (Human RAGE Quantikine ELISA Kit R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). Diabetes mellitus byl definován jako hodnota lačné glykémie $\geq 7,0$ mmol/l nebo užívání antidiabetické terapie (PAD a/nebo inzulinu). Za zvýšenou glykémii nalačno jsme považovali hodnoty lačné glykémie v rozmezí 5,6 - 6,9 mmol/l.

Metabolický syndrom byl definován na základě kritérií NCEP ATP III (The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III) harmonizovaných pro českou populaci [22], a to přítomností 3 a více následujících rizikových faktorů: **1.** arteriální hypertenze ($\geq 130/\geq 85$ mmHg) nebo užívání antihypertenzní terapie, **2.** zvýšený obvod pasu (≥ 102 cm u mužů, ≥ 88 cm u žen u obecné populace; ve studii potomků jsme s ohledem na věk

použili přísnější limity pro bělošskou evropskou populaci a to ≥ 94 cm u mužů a ≥ 80 cm u žen), **3.** hypertriglyceridémie ($\geq 1,7$ mmol/l) nebo užívání hypolipidemické terapie, **4.** snížený HDL cholesterol ($< 1,0$ mmol/l u mužů, $< 1,3$ mmol/l u žen), **5.** lačná glykémie ze žilní krve $\geq 5,6$ mmol/l nebo porušená glukozová tolerance nebo již přítomný diabetes.

Za pravidelnou fyzickou aktivitu bylo považováno provozování pravidelné dynamické činnosti trvající minimálně 20 min alespoň 2x za týden.

Dle přiznaných dat o kouření jsme rozdělili vyšetřované na kuřáky, bývalé kuřáky a nekuřáky, objektivní odlišení kuřáků od nekuřáků nám pomohl provést přístroj Smokerlyser měřící koncentraci oxidu uhelnatého ve vydechaném vzduchu.

U třetí práce potomků a rizikových faktorů KV onemocnění (2.3) bylo celkové kardiovaskulární riziko kalkulováno jako individuální pravděpodobnost úmrtí z jakékoliv příčiny v příštích 10 letech pomocí metodiky SCORE [57]. Pro výpočet bylo použito logistické funkce zahrnující bazální riziko úmrtí vycházející z věku a pohlaví jedince, upravené podle aktuální výše systolického krevního tlaku, kuřáckého habitu a hladiny celkového cholesterolu či poměru celkového cholesterolu (total cholesterol – TC) a HDL-cholesterolu (HDL-C). Rizikové koeficienty jsou vztaženy na českou populaci. Bylo kalkulováno jak s aktuálním rizikem vztaženým na 40. rok věku, tak i rizikem po transpozici na 60. rok věku.

3.3 Měření tepenných vlastností

Měření rigidity velkých tepen jako je rychlost pulzové vlny na aortě (aPWV) nebo na muskulárních tepnách dolní končetiny (lePWV) bylo provedeno neinvazivní metodou aplanační tonometrie pomocí přístroje SphygmoCor (AtCor Medical Ltd, West Ryde, New South Wales, Australia) dle doporučení [58]. K zjištění aortální PWV jsme za současné registrace EKG měřili pulzovou vlnu na a. carotis communis a a.femoralis, ke zjištění lePWV pak na a. femoralis a a. tibialis posterior (případně a. dorsalis pedis) příslušné končetiny. Byl zjišťován časový posun mezi uvedenými místy registrace pulzových vln a při známé vzdálenosti těchto míst (u každého vyšetřeného byly změřeny) pak následně spočítán jako rychlost v m/s.

Analýzou pulzové vlny (rovněž za pomoci přístroje SphygmoCor) jsme získali další tepenné parametry jako je například augmentační tlak či index. Jak již bylo uvedeno v úvodní kapitole, augmentační index (AIx) je poměr odražené a primární vlny a je to tlak navyšující systolický krevní tlak díky odrazu pulzové vlny v periferii. Centrální AIx byl získán jako poměr centrálního augmentačního tlaku k pulznímu tlaku uvedený v %. Kotníkové tlaky

(ankle-brachial index; ABI) jsme vyšetřovali současně na všech končetinách oscilometricky pomocí přístroje BOSO ABI 100. Všechny analýzy byly korigovány na aktuální hodnoty krevního tlaku.

3.4 Statistika

Statistická data byla zpracována programem SAS verze 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA) nebo STATISTICA 9 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA) a STATA 6 (StataCorp LP, College Station, TX, USA). Data jsou prezentována jako průměr \pm směrodatná odchylka nebo počet (procentuální zastoupení) nebo interkvartilové rozpětí.

V první práci jsme k porovnání rozdílů skupin podle přítomnosti metabolického syndromu použili Studentův t-test a χ^2 test. Ke zjištění efektu jednotlivých rizikových faktorů metabolického syndromu na tepennou tuhost jsme vyšetřované rozdělili na základě přítomnosti rizikových faktorů do 5 skupin (0 RF až ≥ 4 RF). Pomocí univariátní a multivariátní lineární regresní analýzy jsme poté zjišťovali asociace mezi počtem rizikových faktorů a parametry tepenné tuhosti (aPWV, lePWV, AIx). Dále jsme zjišťovali, jak velká procentuální variance aPWV může být vysvětlena jednotlivými rizikovými faktory metabolického syndromu.

U druhé populační studie jsme ke zjištění asociací mezi sRAGE a parametry tepenné tuhosti použili multivariátní lineární a logistickou regresi. Hodnoty sRAGE byly rozděleny do 4 následujících kvartilů: I. <918 , II. $918-1205$, III. $1206-1573$ a IV. ≥ 1574 pg/ml. Horní limit I. kvartilu byl určen jako cut-off hodnota nízkých koncentrací sRAGE.

U studie potomků a KV rizikových faktorů byl k porovnání rozdílů obou vyšetřených skupin opět použit Studentův t-test a lineární regrese. SCORE jsou vyjádřeny jako mediány (interkvartilové rozmezí), p hodnota pro rozdíl mezi kontrolami a potomky je stanovena pomocí neparametrického Wilcoxonova testu.

U poslední práce byl opět k porovnání rozdílů mezi potomky a kontrolami použit studentův t-test, χ^2 test and Wilcoxonův test. Nenormálně distribuované proměnné byly pro potřeby regresní analýzy logaritmicky transformovány. Ke zjištění, které proměnné signifikantně určují rozdíl mezi oběma skupinami, byla použita multivariátní logistická regrese. Dále jsme pro potřeby regresní analýzy dichotomizovali následující proměnné: LDL cholesterol $>2,5$ mmol/l vs. nižší hodnoty; IV. kvartil aPWV ($\geq 6,5$ m/s) vs. ostatní; ABI <1 vs. vyšší hodnoty a I. kvartil sRAGE (<1059 pg/ml) vs. ostatní.

4. Výsledky

4.1 Vliv jednotlivých rizikových faktorů metabolického syndromu na rozdílné parametry tepenné tuhosti.

Ze všech zúčastněných 936 participantů splňovala více než třetina z nich diagnostická kritéria metabolického syndromu (MS) - 334 jedinců (35,7 %). Tabulka 2 ukazuje základní charakteristiku respondentů rozdělených na základě přítomnosti/absence MS. Jedinci s přítomným MS (MS+) byli starší, měli vyšší krevní tlak, glykémii a triglyceridémii (p pro vše $<0,0001$), byli to častěji muži, obéznější a častěji užívali antihypertenzní, antidiabetickou a hypolipidemickou medikaci (p pro vše $\leq 0,0047$). Aortální PWV (9,0 vs. 7,3 m/s; $p < 0,0001$) i periferní PWV lePWV (11,4 vs. 10,9 m/s; $p < 0,0001$) byli vyšší ve skupině MS+ oproti skupině bez metabolického syndromu. Po adjustaci na věk, pohlaví, srdeční frekvenci a střední arteriální tlak zůstala ve skupině MS+ signifikantně vyšší pouze hodnota aPWV ($p < 0,0001$), nikoliv lePWV ($p=0,2037$). Ze všech rizikových faktorů pro MS se nejčastěji vyskytovala arteriální hypertenze, nejméně „patologická hodnota“ HDL cholesterolu (graf 1). V další analýze jsme prokázali lineárně narůstající rychlost aPWV se zvyšujícím se počtem rizikových faktorů MS (graf 2 panel A; $7,3 \pm 0,1$ m/s ve skupině s žádným RF oproti $9,0 \pm 0,1$ m/s ve skupině s minimálně 4 RF; p pro trend $0,0001$). Počet rizikových faktorů neměl vliv na lePWV ($p=0,11$), AIx naopak s přibývajícím počtem RF klesal ($148,3 \pm 1,5$ vs. $141,5 \pm 1,6$ %; $p = 0,020$). Nejvyšší procento variance na aPWV vysvětlovala arteriální hypertenze, naopak nejmenší význam měla „patologická hodnota“ HDL cholesterolu (tzn. $<1,0$ mmol/l u mužů a $<1,3$ mmol/l u žen).

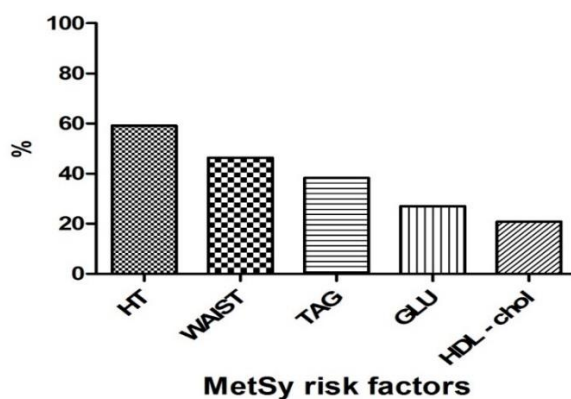
Tab 2 Klinická charakteristika kohorty na základě přítomnosti/absence metabolického syndromu (MS)

	MS + n=334	MS- n=602	p
Ženy, n (%)	161 (48,2)	348 (57,8)	0,0047
Věk, roky	60,4±9,8	51,1±13,6	<0,0001
Systolický krevní tlak, mm Hg	135,9±16,1	123,6±15,9	<0,0001
Diastolický krevní tlak, mm Hg	82,8±9,7	79,5±8,5	<0,0001
BMI, kg/m ²	31,0±4,5	25,4±3,9	<0,0001
Patologický pas, n (%)*	286 (85,6)	148 (24,6)	<0,0001
HDL cholesterol, mmol/l	1,28±0,4	1,55±0,4	<0,0001
LDL cholesterol, mmol/l	3,07±3,0	3,08±0,9	0,8392
TAG, mmol/l	2,08±1,4	1,14±0,54	<0,0001
Glykémie, mmol/l	6,0±1,53	4,97±4,9	<0,0001
Kouření, n (%)	85 (25,4)	175 (29,1)	0,1181
Léčba AH, n (%)	195 (58,4)	116 (19,3)	<0,0001
Léčba DM, n (%)	40 (12,0)	3 (0,5)	<0,0001
Léčba LLD, n (%)	139 (41,6)	32 (5,3)	<0,0001
aPWV, m/s	9,0 ±2,3	7,3±2,1	<0,0001
lePWV, m/s	11,4±2,5	10,9±2,3	0,0075
AIx, %	147,5±1,4	145,8±1,0	0,3374
cAP, mmHg	16,2±0,5	14,0±0,3	<0,0001

data jsou prezentována jako aritmetický průměr ± směrodatná odchylka nebo počet (procentuální zastoupení)

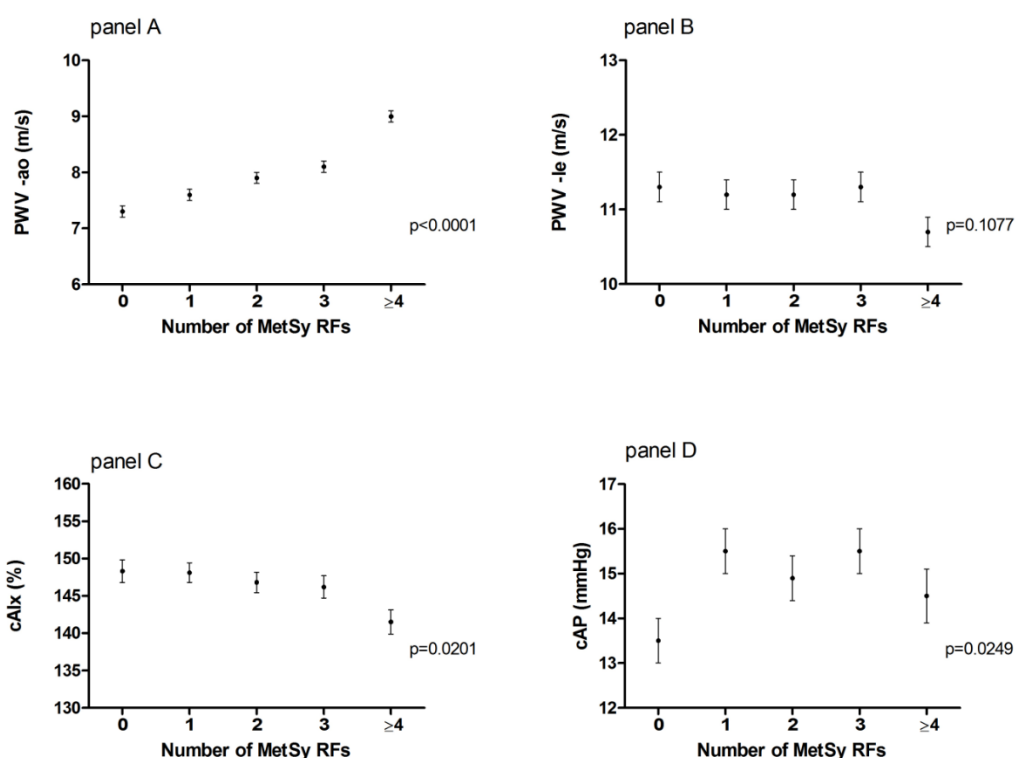
*obvod pasu ≥102 cm u mužů, ≥88 cm u žen;

BMI=Body Mass Index, HDL-chol=High Density Lipoprotein cholesterol, LDL-chol=Low Density Lipoprotein cholesterol, TAG= triglyceridy, AH= antihypertenzní léčba, léčba DM= antidiabetická léčba, (PAD a/nebo inzulin), léčba LLD = hypolipidemická léčba, aPWV = aortální PWV, lePWV = periferní PWV, AIx = augmentační index, cAP = centrální augmentační tlak



Graf 1 ukazuje distribuci jednotlivých rizikových faktorů metabolického syndromu studované kohorty, Nejčastěji byla zastoupena arteriální hypertenze (59,2 %), nejméně pak „patologická hodnota“ HDL cholesterolu (20,9 %).

MetSy =metabolický syndrom, HT= krevní tlak $\geq 130/\geq 85$ mmHg nebo užívání antihypertenzní terapie, WAIST=obvod pasu ≥ 102 cm u mužů, ≥ 88 cm u žen, TAG= triglyceridy $\geq 1,7$ mmol/l nebo hypolipidemická léčba, GLU = glykémie $\geq 5,6$ mmol/l nebo porušená glukozová tolerance nebo již přítomný diabetes, HDL -chol = High Density Lipoprotein cholesterol $< 1,0$ mmol/l u mužů, $< 1,3$ mmol/l u žen



Graf 2 představuje asociace mezi počtem rizikových faktorů metabolického syndromu a parametry tepenné tuhosti. Po adjustaci na věk, pohlaví, srdeční frekvenci a střední arteriální tlak se aortální PWV s přibývajícím počtem rizikových faktorů zvyšuje lineárně (panel A). Počet rizikových faktorů zvláště neovlivňuje periferní PWV (panel B). Centrální augmentační index se s přibývajícím počtem naopak snižuje (panel C) a pro centrální augmentační tlak platí vztah křivočarý (panel D).

MetSy RF(s) = rizikové faktory metabolického syndromu, PWV-ao = aortální Pulse Wave Velocity, PWV-le= periferní Pulse Wave Velocity, cAIx = centrální augmentační index, cAP = centrální augmentační tlak

4.2 Solubilní receptor pro AGEs a zvýšená aortální tuhost u obecné populace.

4.2.1. sRAGE a kardiovaskulární rizikové faktory

U druhé práce studijní soubor sestával z 1077 respondentů, z toho bylo 509 mužů a 568 žen průměrného věku $54,8 \pm 13,1$ let. Základní charakteristiku souboru popisuje tabulka 3.

Tab 3 Základní charakteristika studovaného souboru

n	1077
Věk, roky	$54,8 \pm 13,1$
Pohlaví, muži %	47,3
Vaskulární onemocnění v anamnéze ^a , %	7,8
Kouření, %	30,7
Body mass index, kg/m ²	$27,6 \pm 14,9$
Obvod pasu, cm	94,3
Patologický obvod pasu ^b , %	47,4
Systolický krevní tlak, mmHg	$129,0 \pm 17,4$
Diastolický krevní tlak, mmHg	$81,1 \pm 9,3$
Zvýšený krevní tlak ^c , %	31,2
Arteriální hypertenze ^d , %	50
Antihypertenzní léčba, %	34,4
Celkový cholesterol, mmol/l	$5,18 \pm 1,01$
HDL cholesterol, mmol/l	$1,45 \pm 0,37$
LDL cholesterol, mmol/l	$3,07 \pm 0,91$
Triglyceridy, mmol/l	$1,48 \pm 1,01$
HDL cholesterol <1,0mmol/l u mužů, <1,3 mmol/l u žen, %	15,1
LDL cholesterol $\geq 2,5$ mmol/l, %	73,6
Triglyceridy $\geq 1,7$ mmol/l, %	25,9
Hypolipidemická léčba, %	18,9
Lačná glykémie, mmol/l	$5,39 \pm 1,21$
Diabetes ^e , %	9
Léčba antidiabetiky, %	3,7
25-Hydroxyvitamin D ₃ , ng/ml	$53,3 \pm 18,0$
sRAGE, pg/ml	1310 ± 668
aPWV	$7,93 \pm 2,33$

data jsou prezentována jako aritmetický průměr \pm směrodatná odchylka nebo počet (procentuální zastoupení)

^a Infarkt myokardu, ischemická cévní mozková příhoda, onemocnění periferních tepen včetně revaskularizací, ^b Obvod pasu ≥ 102 cm u mužů, ≥ 88 cm u žen, ^c Systolický krevní tlak ≥ 140 mmHg a/nebo diastolický krevní tlak ≥ 90 mmHg, ^d Zvýšený krevní tlak a/nebo léčba antihypertenziv, ^e Lačná glykémie $\geq 7,0$ mmol/l a/nebo léčba antidiabetiky
LDL= Low Density Lipoprotein, HDL=High Density Lipoprotein, sRAGE=solubilní receptor pro AGEs, aPWV= aortální Pulse Wave Velocity

V tabulce 4 jsou uvedeny výsledky korelační analýzy, ve které jsme se zajímali o to, jak jsou koncentrace sRAGE asociovány s vybranými rizikovými faktory kardiovaskulárních onemocnění. Prokázali jsme, že hladiny sRAGE pozitivně korelují s HDL cholesterolem a vitamínem D, zatímco negativně jsou asociovány s věkem, BMI, obvodem pasu, středním arteriálním tlakem (SAT), triglyceridy, lačnou glykemií a aPWV (p pro vše $\leq 0,0145$). V pravé části tabulky je pak uvedeno porovnání rozdílů mezi rizikovými faktory u nejnižšího (nízké sRAGE) a nejvyššího kvartilu (vysoké sRAGE) koncentrací sérových RAGE. Jedinci s nízkými sRAGE byli starší, obéznější (vyšší BMI stejně tak i obvod pasu), měli vyšší SAT, triglyceridémii, glykémii, aortální rigiditu vyjádřenou vyšším aPWV, nižší hodnoty HDL cholesterolu a vitamínu D (p pro vše $\leq 0,021$). V dalším kroku jsme také provedli analýzu k vyloučení potenciálního vlivu konkomitentního užívání medikace. Do analýzy jsme zahrnuli inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACEi), blokátory receptorů pro angiotenzin II (sartany), kalciové antagonisty, diuretika, betablokátory, ostatní antihypertenziva, statiny a antidiabetika. Žádná z těchto lékových skupin signifikantně neovlivnila předchozí výsledky (adjustováno na věk a pohlaví; data nejsou v tabulce uvedena).

Tab 4 Výsledky korelační analýzy-klinické kovariáty sRAGE a jejich vztah k rozdílným koncentracím sRAGE

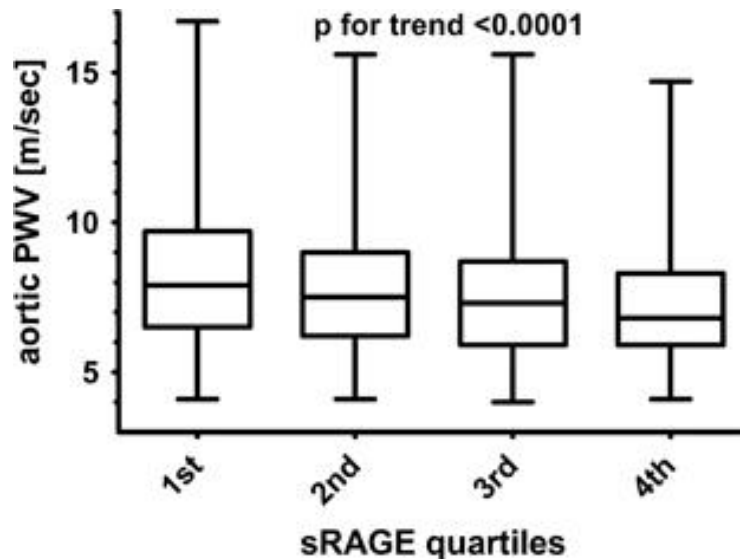
	Spearmanův korelační koeficient	p	Nízké hodnoty sRAGE (I.kvartil) ^a	Vysoké hodnoty sRAGE (IV.kvartil) ^b	p
Věk, roky	-0,217	<0,0001	58,3±11,5	50,9±14,1	<0,0001
Body mass index, kg/m ²	-0,303	<0,0001	29,3±4,7	26,3±5,5	<0,0001
Obvod pasu, cm	-0,319	<0,0001	99,6±12,5	89,6±14,6	<0,0001
Střední arteriální tlak, mmHg	-0,149	<0,0001	98,8±11,3	94,5±10,1	<0,0001
LDL cholesterol, mmol/l	0,002	0,96	3,05±0,92	3,07±0,94	0,92
HDL cholesterol, mmol/l	0,089	0,0032	1,40±0,36	1,47±0,39	0,013
Triglyceridy, mmol/l	-0,161	<0,0001	1,60±0,92	1,39±1,15	<0,0001
Lačná glykémie, mmol/l	-0,212	<0,0001	5,61±1,19	5,16±0,93	<0,0001
25-hydroxyvitamin D, nmol/l	0,074	0,0145	51,1±16,0	54,9±18,6	0,021
Clearance kreatininu, μ mol/l	-0,053	0,1	99,9±26,5	97,6±30,7	0,17
Aortální PWV, m/s	-0,199	<0,0001	8,53±2,46	7,43±2,23	<0,0001

^aI. kvartil koncentrace sRAGE. < 918 pg/ml ^bIV. kvartil koncentrace sRAGE ≥ 1574 pg/ml

LDL= Low Density Lipoprotein, HDL=High Density Lipoprotein, PWV= Pulse Wave Velocity, sRAGE=solubilní receptor pro AGEs

4.2.2 sRAGE a tepenná tuhost

Graf 3 znázorňuje, jak se aortální tuhost mění napříč jednotlivými kvartily sRAGE koncentrací. Prokázali jsme, že zvýšení rychlosti aPWV o 1m/s je asociováno s 37% nárůstem rizika nižších koncentrací sRAGE ($p=0,018$; adjustováno na věk a zvýšený krevní tlak, tj. ≥ 140 mmHg a/nebo ≥ 90 mmHg).



Graf 3 znázorňuje rychlost pulzové vlny (aPWV) mezi jednotlivými 4 kvartily koncentrací sRAGE (box and whisker plot; adjustováno na věkovou dekádu a pohlaví)
Jednotlivé kvartily koncentrací sRAGE: **I.** < 918, **II.** 918-1205, **III.** 1206-1573 a **IV.** ≥ 1574 pg/ml
PWV= Pulse Wave Velocity, sRAGE=solubilní receptor pro AGEs

V další analýze jsme testovali, které proměnné nejvíce predikují zvýšenou tepennou tuhost (aPWV $\geq 9,3$ m/s). Metodou stepwise regrese jsme v celém testovaném souboru jako signifikantní prediktory prokázali následující rizikové faktory: věkovou dekádu, BMI ≥ 30 kg/m², zvýšený krevní tlak, léčbu antidiabetiky a nízké hodnoty sRAGE (I. kvartil); model A. V samostatné analýze pouze nediabetiků (model B) zůstaly výsledky obdobné, prediktivní potenciál nízkých koncentrací sRAGE se ještě zvýšil. Pokud jsme v modelu a analyzovali pouze diabetiky, prediktivní potenciál sRAGE vymizel (významná zůstala pouze věková dekáda a zvýšený krevní tlak). V dalším kroku jsme analyzovali efekt přítomné hypertenze. Nízké koncentrace sRAGE signifikantně predikovaly nárůst aPWV pouze u hypertoniků nediabetiků (model C), tato asociace opět vymizela u normotenzních nediabetiků.

Tab 5 Prediktory zvýšené aPWV – výsledek stepwise logistické regrese s aPWV $\geq 9,3$ m/s jako závislou proměnnou

	Celá kohorta (A)		Pouze nediabetici (B)		Pouze hypertenzní nediabetici (C)	
	Odds ratio (95% konf. interval)	<i>p</i>	Odds ratio (95% konf. interval)	<i>p</i>	Odds ratio (95% konf. interval)	<i>p</i>
Věková dekáda	2,31(1,92-2,78)	< 0,0001	2,34(1,91-2,83)	< 0,0001	2,34(1,91-2,83)	< 0,0001
Zvýšený krevní tlak ^a	3,02(2,10-4,32)	< 0,0001	2,46(1,68-3,62)	< 0,0001	2,46(1,68-3,62)	< 0,0001
BMI ≥ 30 kg/m ²	1,89(1,30-2,74)	0,001	2,15(1,44-3,22)	< 0,0001	2,15(1,44-3,22)	< 0,0001
LDL chol $\geq 2,5$ mmol/l	**	-	1,50(0,93-2,41)	0,1	1,50(0,93-2,41)	0,1
Léčba antidiabetiky	2,37(1,03-5,48)	0,043	*	-	*	-
Nízké sRAGE ^c	1,52(1,03-2,23)	0,034	1,80(1,19-2,72)	0,06	1,80(1,19-2,72)	0,006

^aSystolický krevní tlak ≥ 140 mmHg a/nebo diastolický krevní tlak ≥ 90 mmHg, ^bObvod pasu ≥ 102 cm u mužů, ≥ 88 cm u žen, ^cI. kvartil koncentrace sRAGE. < 918 pg/ml

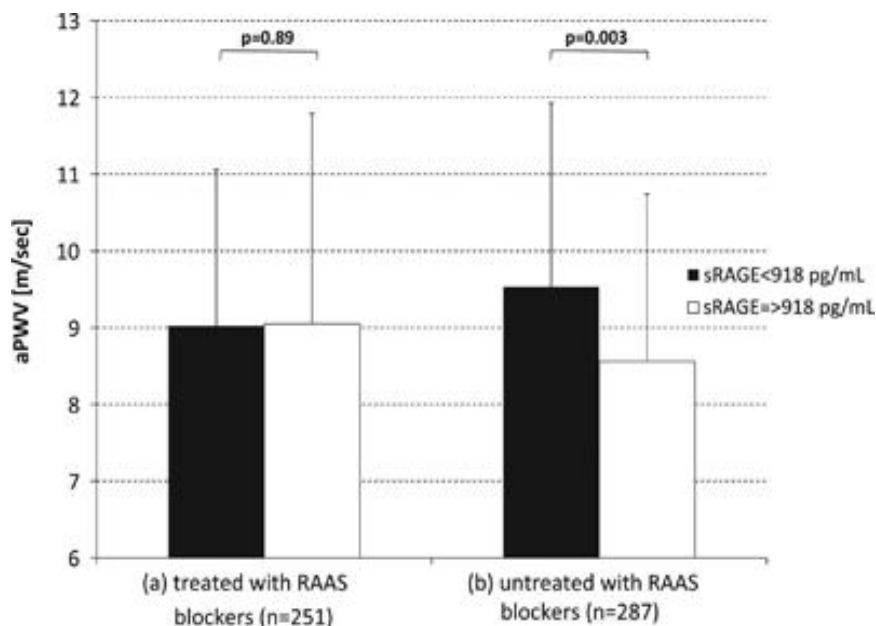
Proměnné zahrnuté do modelu A: mužské pohlaví, kouření, anamnéza vaskulárních onemocnění, patologický obvod pasu, nízký HDL cholesterol (HDL cholesterol <1,0mmol/l u mužů, <1,3 mmol/l u žen), triglyceridémie $\geq 1,7$ mmol/l, lačná glykémie $\geq 7,0$ mmol/l, vitamin D <40,9 ng/ml, clearance kreatininu <80ml/min, užívání ACE inhibitorů nebo sartanů, statinů nebo antidiabetik; **Z modelu B a C byli vyloučeni diabetici** (lačná glykémie $\geq 7,0$ mmol a/nebo léčba antidiabetiky)

*proměnná nebyla zahrnuta do regresního modelu z důvodu kolinearit nebo nulové frekvence

**proměnná byla iniciálně zahrnuta do regresního modelu, ale následně vyloučena stepwise

LDL chol =Low Density Lipoprotein cholesterol, BMI=Body mass index, LDL=Low Density Lipoprotein, sRAGE=solubilní receptor pro AGEs

U hypertoniků jsme také porovnávali rychlost aPWV mezi skupinou vysokých a nízkých koncentrací sRAGE (jako mezní považována koncentrace 918 pg/ml) v závislosti na užívání léků ze skupiny blokátorů systému renin angiotensin aldosteron (RAAS blokátory), graf 4. Hypertenzní jedinci s nízkými koncentracemi sRAGE (<918 pg/ml) vykazovali signifikantně vyšší aPWV než ti s vysokými koncentracemi sRAGE (≥ 918 pg/ml); $p=0,03$, toto platilo pouze u hypertoniků neužívajících RAAS blokátory (graf 4b). U jedinců léčených RAAS blokátory jsme signifikantní rozdíl nepozorovali ($p=0,89$), graf 4a. Obě skupiny hypertoniků (užívající a neužívající RAAS blokátory) se podstatně lišily v užívání dalších antihypertenzních léků (kalciové antagonisty, diuretika, betablokátory a ostatní), ale neprokázali jsme, že by některá z těchto dalších lékových skupin ovlivňovala základní asociaci aPWV a sRAGE (hodnota p zůstala podobná; $p=0,0045$).



Graf 4 představuje rychlosti pulzové vlny mezi nízkými a vysokými koncentracemi sRAGE (<918 versus ≥918 pg/ml) u skupin hypertoniků léčených (graf 4a) a neléčených (graf 4b) blokátory RAAS; adjustováno na věkovou dekádu, pohlaví a střední arteriální tlak

aPWV=aortální Pulse Wave Velocity, sRAGE=solubilní receptor pro AGEs, RAAS= systém renin angiotensin aldosteron

4.3 Rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění u potomků nemocných po časném infarktu myokardu.

Základní charakteristika studijního souboru potomků nemocných s časnou manifestací ischemické choroby srdeční a kontrolní skupiny je uvedena v tab 6. Ve skupině potomků bylo větší zastoupení mužů (49,6 % vs. 35,2 %, $p = 0,011$). Obě skupiny vyšetřených byly ve stejné věkové kategorii ($28,7 \pm 6,5$ vs. $28,9 \pm 5,3$ let) a měly podobné hodnoty BMI ($24,9 \pm 4,4$ vs. $24,0 \pm 4,3$ kg/m²). Výskyt patologické hodnoty obvodu pasu byl obdobný u potomků i kontrol (39,5 % vs. 33,2 %, $p = 0,33$). Hodnoty systolického i diastolického krevního tlaku byly na hranici statistické významnosti vyšší ve skupině potomků, u kterých byl i vyšší výskyt arteriální hypertenze (18,9 % vs. 8,0 %, $p = 0,0036$), rovněž aktivních kuřáků v populaci potomků bylo významně více než v kontrolní skupině (37,0 % vs. 24,1 %, $p = 0,01$). Pravidelná fyzická aktivita byla srovnatelná v obou skupinách (55,1 % vs. 52,8 %, $p = 0,68$). U každého vyšetřeného byl stanoven lipidový profil. V celkovém porovnání obou skupin měli

potomci vyšší hladinu LDL-cholesterolu (2,7 vs. 2,45mmol/l, $p = 0,01$) a podobnou hladinu HDL-cholesterolu ($p=0,17$). Rovněž hladina triglyceridů byla vyšší u potomků (1,13 vs. 0,99 mmol/l, $p = 0,05$). Dále jsme hodnotili glycidový metabolismus. Nikdo z vyšetřených nesplnil kritéria pro diagnózu diabetu mellitu. Nicméně zvýšená glykémie nalačno byla častěji zastoupena ve skupině potomků (5,5 % vs. 1,5 %, $p = 0,05$). V neposlední řadě jsme u potomků prokázali vyšší aortální rigiditu vyjádřenou jako aPWV (6,2 m/s vs. 5,8 m/s, $p = 0,001$).

Tab. 6 Základní charakteristika souboru

	Potomci	Kontroly	<i>p</i>
n	127	199	
Muži, %	63 (49,6)	70 (35,2)	0,011
Věk, roky	28,7±6,5	28,9±5,3	0,76
Výška, cm	173,9±8,6	173,1±8,7	0,46
Hmotnost, kg	75,4±15,0	72,1±14,9	0,057
Body mass index, kg/m ²	24,9±4,4	24,0±4,3	0,062
Patologický obvod pasu ^a , %	45 (39,5)	65 (33,2)	0,33
Systolický krevní tlak, mmHg	119,4±13,1	116,7±12,0	0,063
Diastolický krevní tlak, mmHg	79,0±9,0	77,0±8,9	0,054
Arteriální hypertenze, %	24 (18,9)	16 (8,0)	0,003
Celkový cholesterol, mmol/l	4,7±1,0	4,53±0,8	0,070
HDL cholesterol, mmol/l	1,60±0,4	1,67±0,48	0,17
LDL cholesterol, mmol/l	2,70±0,9	2,45±0,7	0,01
Triglyceridy, mmol/l	1,13±0,63	0,99±0,55	0,05
Triglyceridy≥1,7 mmol/l, %	21	13	0,62
Glykémie, mmol/l	4,85±0,5	4,80±0,4	0,23
Zvýšená glykémie nalačno ^b , %	7 (5,5)	3 (1,5)	0,05
HbA _{1c} , mmol/mol	33,8±3,2	34,6±2,5	0,049
SCORE aktuální pro 40.rok TC/HDL-C, %	0,35 (0,19-0,64)	0,20 (0,13-0,47)	<0,0001
SCORE pro 60.rok TC/HDL-C, %	3,35 (2,23-5,36)	2,40 (1,58-4,11)	<0,0001
Anamnéza kouření, %	66 (52,0)	65 (32,7)	0,0005
Aktivní kuřáci, %	47 (37,0)	48 (24,1)	0,01
Pravidelná fyzická aktivita, %	70 (55,1)	105 (52,8)	0,68
aPWV, m/s	6,2±1,1	5,8±1,0	0,001

data jsou prezentována jako aritmetický průměr ± směrodatná odchylka nebo počet (procentuální zastoupení) nebo interkvartilové rozpětí

^a Obvod pasu ≥94cm u mužů, ≥80 cm u žen, ^b Lačná glykémie 5,6–6,9 mmol/l

HDL=High Density Lipoprotein, LDL=Low Density Lipoprotein, HbA_{1c}=glykovaný hemoglobin, TC=celkový cholesterol, aPWV=aortální Pulse Wave Velocity

Celkové kardiovaskulární riziko bylo stanoveno pomocí systému SCORE. U potomků jsme zjistili vyšší riziko oproti kontrolní skupině, a to jak aktuální riziko vztažené na věk 40 let: 0,35 (0,19–0,64) vs. 0,20 (0,13–0,47), $p < 0,0001$; tak i riziko vztažené na věk 60 let: 3,35 (2,23–5,36) vs. 2,40 (1,58–4,11), $p < 0,0001$. Protože se náš vyšetřovaný soubor lišil v zastoupení pohlaví (více mužů ve skupině potomků), bylo hodnocení kardiovaskulárního

rizika metodou SCORE stanoveno zvlášť pro muže i ženy v obou skupinách (tab 7). Poměr SCORE stanovený pro muže v obou vyšetřovaných skupinách nebyl statisticky významný ($p = 0,28$), větší zastoupení mužů ve skupině potomků tudíž neovlivňuje celkové kardiovaskulární riziko stanovené u vyšetřovaných skupin.

Tab 7 Výpočet kardiovaskulárního rizika metodou SCORE pro ženy a muže v obou skupinách

	Potomci	Kontroly	<i>p</i>
SCORE TC/HDL-C ženy, %	0,19 (0,15-0,26)	0,15 (0,11-0,20)	0,0002
SCORE pro 60.rok TC/HDL-C ženy, %	2,24 (1,83-2,98)	1,77 (0,38-2,40)	0,0006
SCORE TC/HDL muži, %	0,64 (0,46-0,92)	0,56 (0,45-0,86)	0,28
SCORE pro 60.rok TC/HDL muži, %	5,26 (3,88-6,77)	4,67 (3,82-7,12)	0,45

TC=celkový cholesterol, HDL-C=High Density Lipoprotein cholesterol

4.4 Solubilní RAGEs a rizikové faktory aterosklerozy u dospělých potomků pacientů s časnou manifestací ischemické choroby srdeční.

Ačkoliv jsme u čtvrté práce vyšetřovali shodnou kohortu jako v předchozí studii, data nejsou zcela totožná. Z důvodu chybějících biochemických výsledků (zejména koncentrací sRAGE) u některých respondentů bylo totiž do studijního souboru nakonec zahrnuto 114 potomků a 194 kontrol. Jejich základní charakteristika je uvedena v tabulce 8.

Ve shodě s předchozí prací bylo v kohortě potomků zastoupeno více mužů (49,1 vs. 35,6%, $p=0,023$), obě skupiny byli podobného věku (28,5 vs. 28,9 let, $p=0,51$). Rovněž hodnoty systolického a diastolického tlaku se mezi oběma skupinami významně nelišily ($p=0,13$, respektive $p=0,06$), nicméně ve skupině potomků jsme prokázali více hypertoniků (16,7 vs. 7,7%, $p=0,023$), z nichž 2,7% již užívalo antihypertenzní medikaci ($p=0,05$).

Nikdo z vyšetřených nesplňoval kritéria diabetu, nicméně u potomků jsme pozorovali vyšší zvýšenou glykémii nalačno ($p=0,08$). Všichni respondenti měli glykovaný hemoglobin v normálním rozpětí, ve skupině potomků však byli hodnoty o něco vyšší ($34,6 \pm 0,31$ vs. $33,7 \pm 0,29$ mmol/mol, $p=0,03$). Nepozorovali jsme rozdíly v koncentracích inzulinu či C peptidu. Prevalence metabolického syndromu byla rovněž podobná v obou skupinách (8,8 vs. 5,7%, $p=0,35$). Co se týče lipidového profilu, byli u potomků významně vyšší pouze hodnoty LDL cholesterolu ($2,70 \pm 0,9$ vs. $2,46 \pm 0,7$ mmol/l, $p=0,02$). Mezi potomky bylo také významně více aktivních kuřáků (37,7 vs. 24,7 %; $p=0,02$) či jedinců s anamnézou kuřáctví (50,9 vs. 33,0 %, $p=0,003$).

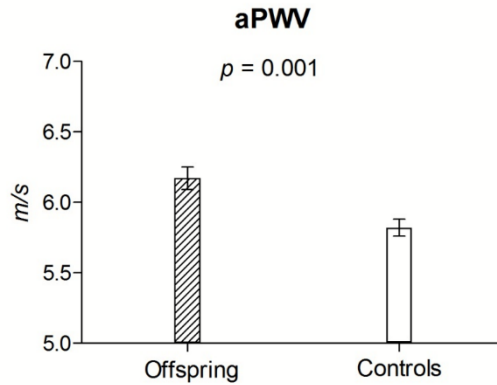
U potomků jsme pozorovali vyšší rychlost pulzové vlny ($6,2 \pm 1,1$ vs. $5,8 \pm 1,0$ m/s, $p=0,002$) a nižší koncentrace sérových receptorů pro AGEs ($1289,2 \pm 518,3$ vs. $1492,1 \pm 537,8$ pg/ml, $p=0,001$). Po adjustaci zůstali tyto rozdíly statisticky významné s hodnotami $p \leq 0,009$ (graf 5 a 6).

Tab 8 Základní charakteristika souboru

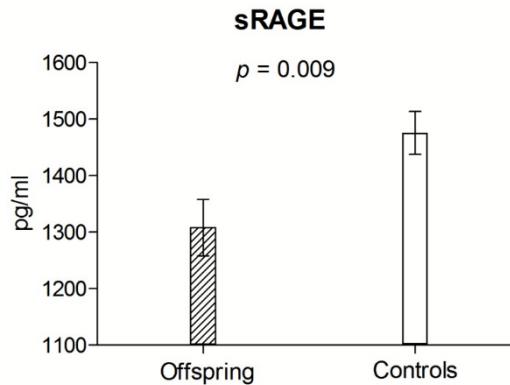
	Potomci	Kontroly	<i>p</i>
	n=114	n=194	
Muži, %	56 (49,1)	69 (35,6)	0,023
Věk, roky	28,5±6,4	28,9 ±5,3	0,51
Body mass index, kg/m ²	24,6±3,9	24,0±4,3	0,26
Patologický pas ^a , %	45 (39,5)	65 (33,2)	0,32
Systolický krevní tlak, mmHg	118,6±12,6	116,5±11,3	0,13
Diastolický krevní tlak, mmHg	78,9±9,0	77,0±8,5	0,063
Arteriální hypertenze, %	19 (16,7)	15 (7,7)	0,023
Antihypertenzní terapie, %	3 (2,7)	0	0,050
Glykémie, mmol/l	4,84±0,45	4,80±0,39	0,395
Diabetes mellitus, %	0	0	0
Metabolický syndrom, %	10 (8,8)	11 (5,7)	0,35
Triglyceridy, mmol/l	0,98 (0,6-1,4)	0,92 (0,7-1,2)	0,17
Celkový cholesterol, mmol/l	4,72±1,04	4,55±0,76	0,13
HDL cholesterol, mmol/l	1,60±0,45	1,67±0,48	0,21
LDL cholesterol, mmol/l	2,70±0,90	2,46±0,72	0,024
Hypolipidemická léčba, %	2 (1,8)	0	0,14
Aktivní kuřáctví, %	43 (37,7)	48 (24,7)	0,020
Anamnéza kuřáctví, %	58 (50,9)	64 (33,0)	0,003
Pravidelná fyzická aktivita, %	67 (58,8)	101 (52,1)	0,29
ABI	1,07±0,08	1,09±0,09	0,002
aPWV, m/s	6,2±1,06	5,8±1,0	0,002
sRAGE, pg/ml	1289,2±518,3	1492,1±537,8	0,001

data jsou prezentována jako aritmetický průměr ± směrodatná odchylka nebo počet (procentuální zastoupení) nebo interkvartilové rozpětí; ^a Obvod pasu ≥ 94 cm u mužů, ≥ 80 cm u žen

HbA_{1c} =glykovaný hemoglobin; HDL = High Density Lipoprotein; LDL = Low Density Lipoprotein; ABI =Ankle Brachial Index; aPWV = aortální Pulse Wave Velocity; sRAGE = solubilní receptor pro AGEs



Graf 5 Aortální PWV u potomků a kontrol po adjustaci na hlavní kovariáty-výsledky vícečlenné regresní analýzy; adjustováno na věk, pohlaví, systolický krevní tlak, glykémie, kouření, BMI a LDL



Graf 6 Koncentrace sérových RAGE u potomků a kontrol po adjustaci na hlavní kovariáty-výsledky vícečetné regresní analýzy; adjustováno na věk, pohlaví, systolický krevní tlak, glykémii, kouření, BMI, LDL a kreatinin

V dalším kroku jsme provedli korelační analýzu mezi sRAGE, aPWV a ostatními kardiovaskulárními rizikovými faktory. Ke zjištění, které z nich determinují rozdíly mezi skupinou potomků a kontrol, jsme použili multivariátní logistickou regresi. Jako kovariáty jsme zvolili pohlaví, věk, systolický krevní tlak, BMI, glykémii, LDL cholesterolemii, aktivní kuřáctví, aPWV, koncentrace sRAGE a ABI. V analýze jsme prokázali, že signifikantní determinanty představují hladina LDL cholesterolu, aktivní kuřáctví, aPWV, sRAGE a ABI (data zde nejsou zobrazena).

Pro potřeby dalšího testování jsme tyto determinanty podle hodnot rozdělili vždy do 2 skupin (vysoké vs. nízké hodnoty) - pro LDL cholesterol >2,5mmol/l vs. nižší hodnoty, pro aPWV čtvrtý kvartil rychlostí ($\geq 6,5$ m/s) vs. ostatní, pro sRAGE první kvartil (<1059pg/ml) vs.

ostatní a pro ABI <1 vs. ostatní (tabulka 9). Výsledky zůstaly obdobné s výjimkou ABI a LDL cholesterolemie, které již dále nepředstavovaly signifikantní determinanty rozdílů mezi skupinou potomků a kontrol.

Tab 9 Determinanty rozdílů mezi potomky a kontrolami-výsledky vícečetné regresní analýzy

	Odds ratio (95% CI)	<i>p</i>
Mužské pohlaví	1,36 (0,77 - 2,37)	0,28
Věk, roky	0,97 (0,92 - 1,02)	0,19
Systolický krevní tlak, mmHg	1,00 (0,98 - 1,02)	0,96
BMI, kg/m ²	0,99 (0,92 - 1,05)	0,68
Glykémie, mmol/l	0,98 (0,51 - 1,88)	0,95
LDL cholesterol (>2,5mmol/l vs. nižší hodnoty)	1,54 (0,91 - 2,60)	0,11
Aktivní kouření	2,15 (1,25 - 3,67)	0,0053
Aortální PWV (4. kvartil vs. ostatní)	2,13 (1,18 - 3,82)	0,011
sRAGE (1. kvartil vs. ostatní))	2,49 (1,41 - 4,41)	0,0017
ABI (<1 vs. ostatní)	1,55 (0,71 - 3,36)	0,27

BMI = Body Mass Index; LDL = Low Density Lipoprotein; PWV = Pulse Wave Velocity, sRAGE = solubilní receptory pro AGEs, ABI= ankle/brachial index

Mnozí autoři prokázali, že kouření je důležitý nezávislý faktor ovlivňující sérové koncentrace sRAGE [59], proto jsme provedli ještě další citlivostní analýzy pouze s nekuřáky. Výsledky jsou srovnatelné s hlavními výsledky s výjimkou tělesné hmotnosti, BMI a obvodu pasu, které se zde staly ještě více statisticky významnými. Aortální PWV a sérové koncentrace sRAGE zůstaly také u nekuřáků signifikantními determinantami rozdílů mezi skupinou potomků a kontrol ($p=0,012$ a $0,014$); výsledky jsou uvedeny v doplňkových tabulkách u originálního článku.

5. Souhrnná diskuze k publikacím

5.1 Metabolický syndrom, sRAGE a jejich vliv na tepennou tuhost

Naše práce se věnovaly otázce, do jaké míry mají některé vybrané hemodynamické a metabolické rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění (KVO) vliv na tepennou tuhost. Metabolický syndrom, ačkoliv není uznáván jako klinická jednotka, představuje soubor hlavních rizikových determinant KVO. V naší práci jsme prokázali, že s přibývajícím počtem jednotlivých složek metabolického syndromu tepenná rigidita lineárně narůstá. Asociace mezi přítomností MS a zvýšenou tepennou tuhostí byla již v literatuře demonstrována, např. v longitudinální studii Safara a kol., který popsal akcelerované stárnutí aorty u jedinců s MS oproti těm bez MS [60]. Dále bylo prokázáno, že MS je také spojen s rychlejší progresí aortální rigidity během přibývajících věku nezávisle na klasických kardiovaskulárních faktorech [20]. Toto zjištění ukazuje, jak důležité je vyhledávání jedinců s MS. Přispívá zejména k identifikaci osob s vyšším rizikem kardiovaskulárních onemocnění a diabetu mellitu 2. typu a umožňuje tak časnější intervenci.

V naší studii obecné populace měla na zvýšenou tepennou tuhost nejsilnější vliv arteriální hypertenze a tzv. patologický pas jako známka obezity centrálního typu. Prevalence obou těchto nosologických jednotek v populaci stále narůstá [61-62]. Nemocní s MS mají pravděpodobně k jeho vzniku genetické predispozice, můžeme však u nich vysledovat i další společné faktory dané vnějšími vlivy. Jedná se především o nadměrný energetický příjem s nevhodným výběrem potravin-nepřiměřenou konzumací potravin s vysokým obsahem cukrů a nasycených tuků, nadměrný příjem solí, neúměrný příjem alkoholu a kouření v aktivní i pasivní formě, psychosociální stres a nedostatek fyzické aktivity. Jsou to tedy ovlivnitelné rizikové faktory KVO, kam by měla naše intervence směřovat především. Právě tyto modifikovatelné rizikové faktory jsme také prokázali častěji v populaci potomků nemocných s předčasnou manifestací ICHS. Jejich vypočtené celkové kardiovaskulární riziko dle systému SCORE bylo oproti kontrolám již signifikantně vyšší, stejně tak i aortální tepenná rigidita jakožto známka subklinického orgánového poškození.

Na základě výsledků našich prací se dalším přínosným ukazatelem ve stratifikaci KV rizika zdá být vedle „konvenčních“ rizikových faktorů také solubilní receptor pro konečné produkty pokročilé glykace (sRAGE). Osa AGE/RAGE působí na různých úrovních aterosklerotického procesu i tepenné tuhosti [51]. Předpokládaný mechanismus působení AGEs na akceleraci tepenné tuhosti byl detailně popsán v úvodní části. Jedná se o vznik křížových spojení (cross-links), která upevňují kolagenová vlákna, omezují jejich pohyb a vedou ke zvýšení rigidity

velkých tepen (tzv. zesíťování). Vedle toho také dochází k aktivaci receptorů RAGE, což následně vede k iniciaci zánětlivé odpovědi cestou aktivace kaskády složitých nitro-buněčných dějů. Solubilní AGEs aktivují monocyty, zvyšují endoteliální permeabilitu a expresi prostředků oxidačního stresu [44]. Jak již bylo popsáno, pokles hodnot sRAGE znamená snížení ochranného vlivu proti toxicitě AGEs a mnohými autory je tedy samotný pokles navrhován jako univerzální biomarker onemocnění [48,63]. V japonské studii autor Momma a kol. demonstroval, že vyšší koncentrace sRAGE byly asociovány s nižší prevalencí metabolického syndromu [64], stejně tak v adolescentní populaci Chih a kol. prokázal negativní korelaci sRAGE s výskytem MS [65].

Naše studovaná skupina potomků měla také významně nižší hladiny sérových RAGE, což by vypovídalo o nižší antioxidační ochraně a možném vyšším kardiovaskulárním riziku.

V našem dalším výzkumu obecné populace jsme zjistili, že nízké koncentrace sRAGE byli nezávisle asociovány se zvýšenou tuhostí centrálních tepen u nediabetiků. U diabetiků však tyto poznatky nemůžeme zcela shodně aplikovat, význam zvýšených sRAGE se totiž u diabetiků a nediabetiků liší. Někteří autoři dokonce prokázali, že zvýšené koncentrace sRAGE byli asociovány s vyšším rizikem ICHS u diabetiků 2. typu a lze tedy předpokládat, že koncentrace cirkulujících sRAGE reflektují stupeň tkáňové glykace (akumulaci AGEs) při hyperglykémii [66-69].

Obdobná kontroverze panuje i v případě renální dysfunkce, kdy u pacientů s ledvinným onemocněním byly také prokázány zvýšené koncentrace sRAGE nezávisle na typu renálního poškození, zejména však ve stadiu terminálního ledvinného onemocnění (end stage kidney disease) [70]. Příčin, proč je tomu tak, se nabízí několik. Hlavním orgánem pro vylučování AGEs jsou totiž ledviny a plazmatické hladiny AGEs významně souvisí se zachovalými renálními funkcemi. Jak již bylo uvedeno, cirkulující forma receptoru sRAGE je proteolyticky odštěpována matrix metaloproteázami (MMP) z jeho transmembránové formy. Bylo prokázáno, že aktivita MMP je u diabetiků zvýšená, koncové produkty pokročilé glykace (AGEs) totiž indukují expresi a produkci MMP v makrofázích [71]. a protože sérové hladiny AGEs u diabetiků a nefropatů významně stoupají, dá se předpokládat, že hodnoty MMP budou za těchto podmínek také významně stoupat a zvyšovat formování sRAGE. Další pravděpodobná cesta zvýšení MMP je interakcí AGEs s receptory RAGE, kdy stoupá produkce volných kyslíkových radikálů, které pak následně zvyšují expresi a aktivitu MMP s následkem nárůstu sRAGE v séru [72]. Zůstává tedy spekulativní, zda jsou zvýšené koncentrace sRAGE výsledkem omezené glomerulární filtrace (čili dané sníženou eliminací) při nefropatii (per se nebo jako součástí komplikace diabetu) nebo zda můžeme mluvit

o jakési kompenzační reakci organismu bojující zvýšenou expresí receptorů RAGE proti toxicitě AGEs [70].

5.2 Možnosti ovlivnění-prevence metabolického syndromu, ovlivnění osy AGE/RAGE a tepenné tuhosti

Existuje nemnoho prací, které se zabývají rolí sRAGE jako prediktora možného budoucího postižení u dosud zdravých asymptomatických osob. Zvýšená tepenná tuhost jako marker subklinického orgánového poškození a snížené koncentrace „protektivních“ s RAGE představují v našich pracích vyšší kardiovaskulární riziko. Otázkou zůstává, nakolik je toto riziko dané genetickou predispozicí a nakolik životním stylem ovlivněným získanými odpozorovanými a naučenými návyky v rodinách (např. významně vyšší podíl kuřáků ve skupině potomků). Komplexní ovlivnění všech známých rizikových faktorů a samotná změna životosprávy je dlouhodobou záležitostí, na jejímž začátku stojí motivace nemocného cílená na úpravu životních návyků, aby došlo k optimalizaci rizikového profilu.

V případě zjištění metabolického syndromu bychom měli věnovat zvýšenou pozornost edukaci a podpoře nemocného s cílem snížit riziko KVO a diabetu mellitu 2.typu.

Základní nefarmakologická režimová opatření pro prevenci metabolického syndromu jsou ve shodě s doporučeními pro primární prevenci KVO: [73]

1. změna složení stravy:

- a. eliminace konzumace transmastných kyselin a snížení podílu nasycených tuků <10 % celkového energetického příjmu a jejich nahrazení nenasycenými tuky;
- b. konzumace ryb alespoň dvakrát týdně, z toho jednou týdně mohou být zastoupeny olejnaté ryby;
- c. příjem < 5 g soli denně;
- d. příjem 30–45 g vlákniny denně ve formě celozrnných výrobků, ovoce a zeleniny;
- e. konzumace 200 g ovoce denně (2–3 porce) a 200 g zeleniny denně (2–3 porce);
- f. omezení příjmu alkoholu (≤ 2 drinky denně pro muže, ≤ 1 drink denně pro ženy; přičemž 1 drink odpovídá cca 10g čistého alkoholu);

2. Optimalizace tělesné hmotnosti:

energetický příjem je nutno omezit na množství energie potřebné k udržení (získání) normální tělesné hmotnosti, tzn. hodnotu BMI <25 kg/m² (celková mortalita je totiž nejnižší při BMI 20–25 kg/m²);

3. Zvýšení fyzické aktivity:

pravidelná fyzická aktivita snižuje kardiovaskulární mortalitu, fyzická aktivita vyšší intenzity má vyšší vliv na rizikové faktory MS než intenzity střední [74], zdravotní účinek je závislý na celkovém výdeji energie, proto při aktivitě nižší intenzity by se měla prodloužit doba trvání

- a. zdraví dospělí všech věkových kategorií by měli věnovat fyzické aktivitě nebo aerobnímu cvičení střední intenzity 2,5–5 hodin týdně
- b. nebo 1–2,5 hodiny týdně intenzivní fyzické zátěži
- c. osoby se sedavým způsobem života by měly být nabádány k vyvíjení zátěže alespoň mírné intenzity

4. Zanechání kouření

5. Ovlivnění psychosociálních faktorů:

psychologická intervence může být nápomocná při zvládnání psychosociálního stresu a podporovat zdraví prospěšné chování a životosprávu; středem zájmu by se měla stát dlouhodobá adherence, která bývá k zásadnějším změnám životního stylu nízká

V případě, že se nedaří dosáhnout dostatečné úpravy rizikových faktorů změnou životosprávy, přichází na řadu podpůrná farmakoterapie. Ta zahrnuje léky ze skupiny antihypertenziv, hypolipidemik, antidiabetik a někdy rovněž antidepresivní terapii. Výběr, dávka a množství předepsaných léků je v každém případě individuální a v průběhu dlouhodobého léčení je nutná pravidelná úprava léčby dle nejnovějších doporučených postupů pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění [73].

Co se týče možností ovlivnění osy AGE/RAGE, je známo, že kromě endogenně vznikajících AGEs existují také exogenní zdroje jako je potrava (zejména při vysokých teplotách zpracovaná – grilování, smažení) a tabákový kouř. Bylo prokázáno, že snížení příjmu AGEs potravou může snižovat riziko jejich nežádoucích efektů. Zajímavý výsledek přinesla práce Vlassary a kol, ve které bylo demonstrováno, že dieta s nízkým obsahem AGEs podávaná diabetikům po dobu 6 týdnů vedla k poklesu sérových koncentrací AGEs a k poklesu CRP

[75]. V animálním diabetickém modelu bylo také prokázáno snížení orgánových komplikací při “low-AGEs” dietě a to i při horší kompenzaci diabetu [76].

Možnosti ovlivnění osy AGE/RAGE spočívají tedy v:

1. Omezení příjmu AGEs

- a. potravou bohatou na AGEs jako jsou tučné výrobky bohaté zejména na živočišné tuky (tučná masa, tučné mléčné výrobky) a jednoduché cukry
- b. zanecháním kouření

2. Prevenci vzniku a formování AGEs

- a. technologickými postupy přípravy potravin – preferovat úpravy za nižších teplot (vaření) před smažením, grilováním, pečením
- b. jsou známé látky redukující formování AGEs jako je citronová šťáva, ocet [77], dále „fytochemikálie“ obsažené v hroznovém vínu a bobulovitém ovoci [78] a vitaminy B1 [79], B6 [80], C [81], D [82], E [83]
- c. farmaka z rozličných lékových skupin – ACE inhibitory a antagonisté receptorů pro angiotensin II [53-54], statiny [84], antidiabetika [85] (metformin)

Bylo prokázáno, že již mnoho let užívané léky mají vliv na RAGE. Například metformin snižuje expresi RAGE a tím generaci reaktivních kyslíkových radikálů aktivací AMP-aktivované proteinkinázy (AMPK) [85]. Inhibice osy AGE/RAGE byla popsána u podávání pravastatinu [84]. Jako další potentní místo k ovlivnění osy AGE/RAGE byl identifikován systém renin-angiotensin-aldosteron (RAAS). Bylo popsáno snížení tvorby AGEs v Maillardově reakci in vitro po inhibitech angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) i po blokátorech receptorů pro angiotensin II [53]. V experimentu bylo prokázáno, že potlačením aktivity ACE dojde k omezení akumulace renálních a sérových AGEs pravděpodobně antioxidační cestou (inhibicí reaktivních forem kyslíku) u navozené diabetické nefropatie [54]. Znalost přesného mechanismu působení chybí, předpokládá se však komplexní úloha těchto látek v potlačení prozánětlivého a fibrotizujícího efektu aktivovaných mineralokortikoidních receptorů [86–87].

Dále byly studovány i další látky zasahující do patofyziologického působení AGEs jako je blokátor tvorby AGEs (aminoguanidin), který v experimentu redukoval diabetické komplikace [88]. Ve fázi klinického testování II se však prokázaly vedlejší účinky (flu-like syndrom, hepatopatie, gastrointestinální komplikace a anémie), proto byl další výzkum v klinické praxi pozastaven [89].

Další ze slibných látek redukující AGEs se zdá být substance alagebrium (ALT 711), která neenzymaticky štěpí příčné vazby (crosslinks breaker). Tímto mechanismem se vysvětluje i další potentní místo jejího účinku, a to je snížení tepenné rigidity [90]. V animálním modelu byl také prokázán vasodilatační efekt této substance, a to nejspíše prostřednictvím blokády L typu kalciových kanálů [91]. Zatím jsou však k dispozici pouze výsledky z malých studií a je tedy nutné další testování.

Ze základního principu tvorby AGEs samozřejmě vyplývá, že správně vedená léčba diabetu vedoucí k poklesu glykémie snižuje i tvorbu endogenních AGEs.

Co se týče terapeutického ovlivnění tepenné tuhosti, pozitivní efekt je popisován prakticky u všech základních skupin antihypertenziv. Zůstává však otázkou, nakolik je snížení tepenné rigidity dáno primárně poklesem krevního tlaku při mechanickém zapojení kolagenních a elastinových vláken a nakolik přispívá ovlivnění tepenné re/modelace, ovlivnění tonu hladké svaloviny nebo inhibice tvorby AGEs. Zde by se pravděpodobně měly nejlépe uplatňovat opět blokátory RAAS.

6. Závěr

Definice metabolického syndromu identifikuje jedince s vysokým kardiovaskulárním rizikem, největší smysl v klinické diagnostice a léčbě má zejména primární prevence kardiovaskulárních onemocnění a diabetu 2. typu. Změna v rizikových faktorech cestou preventivních opatření dokáže kardiovaskulární riziko snížit. Je zde však nutná mezioborová spolupráce, individuální a aktivní přístup k identifikování těchto rizikových jedinců již v subklinickém stádiu – pravidelná dispenzarizace „prehypertoniců“ a „prediabetiků“. Je nutná dostatečná a opakovaná edukace na poli režimových opatření, životosprávy a zejména aktivní přístup k zahájení léčby. Odpovídající změna životosprávy a pravidelné vylepšování terapeutických postupů je nutné uplatňovat celoživotně.

Zvýšenou pozornost pak zasluhují nemocní s vysokým rizikem KVO a s významnou rodinnou zátěží, potomci nemocných s časnou manifestací ICHS mají dle našich výsledků zvýšené riziko již v časně dospělosti. Toto riziko není způsobeno pouze podmíněnou dědičností, ale do velké míry je dáno i ovlivnitelnými rizikovými faktory, které úzce souvisejí se špatnými životními návyky.

Klinické využití stanovování tepenné tuhosti je klíčové zejména pro identifikaci jedinců, kteří

se na základě klasických skórovacích metod pohybují v pásmu nízkého kardiovaskulárního rizika, mohou být asymptomatictí, nicméně mají na svůj věk nepoměrně vysokou aortální rigiditu. V rámci prevence progresu těchto časných změn by tito jedinci měli být pravidelně sledováni a nemělo by být odkládáno zahájení antihypertenzní léčby. Kromě stanovení aPWV bychom potřebovali ještě další biomarkery, které by nám pomohly jedince ve zvýšeném riziku včas odhalit. Osa AGEs a receptor RAGE se svou volně cirkulující formou sRAGE se zdá být slibným potentním místem jak v rámci stratifikace rizika, tak i potentní místem k účinné intervenci. Toto platí zejména v primární prevenci u jedinců bez porušené glukozové homeostázy a u jedinců s normálními ledvinnými funkcemi. S ohledem na výše uvedené vyvstává hypotéza, jak by naši rizikovní potomci v rámci primární prevence profitovali ze zahájení léčby malou dávkou blokátoru RAAS (např. ACE inhibítorem) a jak by se změnil sledované parametry – aPWV a koncentrace sRAGE. K potvrzení našich domněnek jsou nutné další práce, které by tuto provázanost metabolického a imunitního systému dále studovaly a ozřejmily.

7. Seznam literatury

1. Laurent S, Cocroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27:2588-2605.
2. Filipovský J. Arteriální systém při hypertenzi. V *Klinická patofyziologie hypertenze* 2002, 199-215. Grada, Praha.
3. Sharman JE, Boutouyrie P, Laurent S. Arterial (Aortic) stiffness in patients with resistant hypertension: from Assessment to treatment. *Curr Hypertens Rep* 2017; 19(1):2.
4. Mattace-Raso F, Hofman A, Verwoert GC, et al. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: „establishing normal and reference values“. The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. *Eur Heart J* 2010; 31(19):2338-2350.
5. Chen CH, Nevo E, Fetis B. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997; 95:1827-1836.
6. Wu S, Zhou Y, Li Y et al. Type 2 diabetes compromises the value of non-invasively measured augmentation index in predicting the severity of coronary artery disease: a hospital-based observational study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016; 16(1):216.
7. Filipovský J. Možnosti léčebného ovlivnění tepenné tuhosti. *Kardiol Rev Int Med* 2010; 12(1):7-9.
8. Filipovský J, Tichá M, Cífková R, Lánská V, et al. Large artery stiffness and pulse wave reflection: results of a population-based study. *Blood Press* 2005; 14:45-52.
9. Gatzka CD, Kingwell BA, Cameron JD, et al. Australian Comparative Outcome Trial of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor and Diuretic-Based Treatment of Hypertension in the Elderly. Gender differences in the timing of arterial wave reflection beyond differences in body height. *J Hypertens* 2001; 19:2197-2203.
10. Vitale C, Mendelsohn ME et al. Gender differences in the cardiovascular effect of sex hormones. *Nat Rev Cardiol* 2009; 6(8):532-542.
11. Kučerová J, Filipovský J, Staessen JA, Cwynar M, et al. Arterial characteristics in normotensive offspring of parents with or without a history of hypertension. *Am J Hypertens* 2006; 19:264-269.
12. Brand E, Chatelain N, Paillard F, Tiret L, et al. Detection of putative functional angiotensinogen (AGT) gene variants controlling plasma AGT levels by combined

- segregation-linkage analysis. *Eur J Hum Genet* 2002; 10:715-723.
13. Benetos A, Gautier S, Ricard S, Topouchian J, et al. Influence of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. *Circulation* 1996; 94(4):698-703.
 14. Dima I, Vlachopoulos C, Alexopoulos N, Baou K, et al. Association of arterial stiffness with the angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in healthy individuals. *Am J Hypertens* 2008; 21(12):1354-1358.
 15. Wojciechowska W, Staessen JA, Stolarz K, Nawrot T, et al. Association of peripheral and central arterial wave reflections with the CYP11B2-344C allele and sodium excretion. *J Hypertens* 2004; 22(12):2311-2319.
 16. Mayer O, Filipovský J, Pešta M, Cífková R, et al. Synergistic effect of angiotensin II type 1 receptor and endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms on arterial stiffness. *J Hum Hypertens* 2008; 22(2):111-118.
 17. Mayer O, Filipovský J, Pešta M, Cífková R, et al. The interaction of endothelial nitric oxide synthase polymorphism and current smoking in terms of increased arterial stiffness. *Physiol Res* 2010; 59(4):529-536.
 18. Seidlerová J, Staessen JA, Bochud M, Nawrot T, Casamassima N, Citterio L, Kuznetsova T, Jin Y, Manunta P, Richart T, Struijker-Boudier HA, Fagard R, Filipovský J, Bianchi G. Arterial properties in relation to genetic variations in the adducin subunits in a White population. *Am J Hypertens* 2009; 22:21-26.
 19. Rosolová H. Metabolický syndrom a jeho význam v primární prevenci nemocí s častým výskytem v populaci. *Cor et Vasa* 2011; 53:249-252.
 20. Svačina Š, Souček M a kol. *Metabolický syndrom. Nové postupy*. Grada Praha 2011. ISBN 978-80-247-4092-8.
 21. ATP Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation* 2002; 106:3143-3421.
 22. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112:2735-2752.
 23. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM, Temmar M, et al. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation* 2002; 105(10):1202-1207.
 24. Seidlerová J, Filipovský J, Mayer O, Wohlfahrt P, Cífková R. Positive effects of

- antihypertensive treatment on aortic stiffness in the general population. *Hypertens Res* 2014; 37(1):64-68.
25. Štrauch B, Petrák O, Wichterle D. Increased arterial wall stiffness in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2006; 19(9):909-914.
26. Bernini G, Galetta F, Franzoni F. Arterial stiffness, intima-media thickness and carotid artery fibrosis in patients with primary aldosteronism. *J Hypertens* 2008; 26(12):2399-2405.
27. Rosa J, Šomlóová Z, Petrák O. Peripheral Arterial Stiffness in Primary Aldosteronism. *Physiol. Res* 2012; 61(5):461-468.
28. Štrauch B, Petrák O, Zelinka T. Adrenalectomy improves arterial stiffness in primary aldosteronism. *Am J Hypertens* 2008; 21(10):1086-1092.
29. Petrák, O., Štrauch, B., Zelinka, T. et al. Factors influencing arterial stiffness in pheochromocytoma and effect of adrenalectomy. *Hypertens Res* 2010; 33(5):454-459.
30. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2018; 36(10):1953-2041.
31. Hainer V a kol. *Základy klinické obezitologie*. Grada Praha 2011. ISBN 978-80-247-3252-7.
32. Wohlfahrt P, Somers VK, Cífková R, Filipovský J, Seidlerová J, Krajcoviechová A, Sochor O, Kullo IJ, Lopez-Jimenez F. Relationship between measures of central and general adiposity with aortic stiffness in the general population. *Atherosclerosis* 2014; 235(2):625-631.
33. Després JP, Lemieux I, Bergeron J, et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 2008; 28(6):1039-1049.
34. Haluzík M, Trachta P, Haluzíková D. Hormony tukové tkáně. *Vnitř Lék* 2010; 56(10): 1028-1034.
35. Singhal A, Farooqi IS, Cole TJ, O'Rahilly S, Fewtrell M, Kattahorn M, Lucas A, Deanfield J. Influence of leptin on arterial distensibility: a novel link between obesity and cardiovascular disease? *Circulation* 2002; 106(15):1919-1924.
36. Scheen AJ. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the Renin-Angiotensin system. *Drugs* 2004; 64(22):2537-2565.
37. Lehmann ED, Watts GF, Fatemi-Langroudi B, Gosling RG. Aortic compliance in young patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Clin Sci* 1992; 83:717-721.
38. Riggio S, Mandraffino G, Sardo MA, Iudicello R, Camarda N, Imbalzano E et al. Pulse

- wave velocity and augmentation index, but not intima-media thickness are early indicators of vascular damage in hypercholesterolemic children. *Eur J Clin Invest* 2010; 40:250-257.
39. Fang W, Ping Y, Leiming L. Association of serum lipids with arterial stiffness in a population-based study in Beijing. *Eur J Clin Invest* 2011; 41(9):929-936.
40. Taquet A, Bonithon-Kopp C, Simon A, Levenson J, Scarabin Y, Malmejac a et al. Relations of cardiovascular risk factors to aortic pulse wave velocity in asymptomatic middle-aged women. *Eur J Epidemiol* 1993; 9:298-306.
41. Seidlerová J, Filipovský J, Dolejšová M. Determinants of aortic stiffening in elderly subjects: Results of a nine-year follow-up. *Blood Press* 2013; 22(3):173-178.
42. Shillaci G, Pirro M, Vaudo G, Mannarino MR, Savarese G, Pucci G, Franklin SS, Mannarino E. Metabolic Syndrome Is Associated With Aortic Stiffness in Untreated Essential Hypertension. *Hypertension* 2005; 45:1078-1082.
43. Danaei G, Lawes CM, Vander Hoorn S, Murray CJ, Ezzati M. Global and regional mortality from ischaemic heart disease and stroke attributable to higher-than-optimum blood glucose concentration: comparative risk assessment. *Lancet* 2006; 368(9548):1651-1659.
44. Goldin A, Beckmann JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced glycation end products: Sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation* 2006; 114:597-605.
45. Kalousová M, Zima T, Tesař V, Dusilová-Sulková S, Škrha J. Advanced glycoxidation end products in chronic diseases-clinical chemistry and genetic background. *Mutat Res* 2005; 579(1-2):37-46.
46. Salahuddin P, Rabbani G, Khan RH. The role of advanced glycation end products in various types of neurodegenerative disease: a therapeutic approach. *Cell Mol Biol Lett* 2014; 19(3):407-437.
47. Basta G. Receptor for advanced glycation endproducts and atherosclerosis: From basis mechanisms to clinical implication. *Atherosclerosis* 2008; 196:9-2133.
48. Koyama H, Yamamoto H, Nishizawa Y. RAGE and Soluble RAGE: Potential therapeutic targets for cardiovascular disease. *Mol med* 2007; 13(11-12):625-635.
49. Park L, Raman KG, Lee KJ et al. Suppression of accelerated diabetic atherosclerosis by the soluble receptor for advanced glycation end-products. *Nat Med* 1998; 4(9):1025-1031.
50. Geroldi D, Falcone C, Emanuele E et al. Decreased plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end-products in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 2005; 23:1725-1729.

51. Senatus LM, Schmidt AM. The AGE-RAGE Axis: Implications for Age Associated Arterial Diseases. *Front Genet* 2017; 8:187.
52. Schleicher ED, Wagner E, Nerlich AG. Increased accumulation of the glycooxidation product N(epsilon)-(carboxymethyl)lysine in human tissues in diabetes and aging. *J Clin Invest* 1997; 99(3):457-468.
53. Miyata T, Strihou CvY, Ueda Y et al. Angiotensin II receptor antagonists and angiotensin-converting enzyme inhibitors lower in vitro the formation of advanced glycation end products: biochemical mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2478-2487.
54. Forbes JM, Cooper ME, Thallas V, Burns WC et al. Reduction of the Accumulation of Advanced Glycation End Products by ACE Inhibition in Experimental Diabetic Nephropathy. *Diabetes* 2002; 51(11):3274-3282.
55. Falcone C, Emanuele E, D'Angelo A, Buzzi MP, Belvito C, Cuccia M, Geroldi D. Plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end products and coronary artery disease in nondiabetic men. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 2005; 25(5):1032-1037.
56. Cífková R, Škodová Z, Lánská V. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the Czech Republic. Results of two nationwide cross-sectional surveys in 1997/1998 and 2000/2001, Czech Post-MONICA Study. *J Hum Hypertens* 2004; 18(8):571-579.
57. Conroy R, Pyörälä K, Fitzgerald a et al. [SCORE project group]. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24(11): 987-1003.
58. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012; 30(3):445-448.
59. Prasad K, Dhar I, Caspar-Bell G. Role of advanced glycation end products and its receptors in the pathogenesis of cigarette smoke-induced cardiovascular disease. *Int J Angiol* 2015; 24:75-80.
60. Safar ME, Thomas F, Blacher J, et al. Metabolic syndrome and age-related progression of aortic stiffness. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(1):72-75.
61. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism* 2019; 92:6-10.
62. Dorans K, Mills K, Liu Y. Trends in Prevalence and Control of Hypertension According to the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) Guideline. *J Am Heart Assoc* 2018; 7(11).
63. Yamagishi S, Matsui T. Soluble form of a receptor for advanced glycation end products

- (sRAGE) as a biomarker. *Front Biosci (Elite Ed)* 2010; 2:1184-1195.
64. Momma, H., Niu, K., Kobayashi, Y. et al. Higher serum soluble receptor for advanced glycation end product levels and lower prevalence of metabolic syndrome among Japanese adult men: a cross-sectional study. *Diabetol Metab Syndr* 2014; 6:33.
65. Chih Tsueng He, Chien-Hsing Lee, Chang-Hsun Hsieh. Soluble form of receptor for advanced glycation end products is associated with obesity and metabolic syndrome in adolescents. *Int J Endocrinol* 2014; 2014:657607.
66. Tan KC, Shiu SW, Chow WS, Leng L, Bucala R, Betteridge DJ. Association between serum levels of soluble receptor for advanced glycation end products in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49:2756-2762.
67. Nakamura K, Yamagishi SI, Adachi H et al. Elevation of soluble form of receptor for advanced glycation end products (sRAGE) in diabetic subjects with coronary artery disease. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23(5):368-371.
68. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington P et al. Total soluble and endogenous secretory receptor for advanced glycation end products as predictive biomarkers of coronary heart disease risk in patients with type 2 diabetes: an analysis from the CARDS trial. *Diabetes* 2011; 60(9): 2379-2385.
69. Fujisawa K, Katakami N, Kaneto H et al. Circulating soluble RAGE as a predictive biomarker of cardiovascular event risk in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2013; 227(2): 425-458.
70. Kalousová M, Hodková M, Kazderová M, Fialová J, Tesař V et al. Soluble receptor for advanced glycation end products in patients with decreased renal function. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(3): 406-411.
71. Zhang F, Banker G, Liu X, et al. The novel function of advanced glycation end products in regulation of MMP-9 production. *J Surg Res* 2011; 171(2):871–876.
72. Prasad K. Low Levels of Serum Soluble Receptors for Advanced Glycation End Products, Biomarkers for Disease State: Myth or Reality. *Int J Angiol* 2014; 23:11-16.
73. Cífková R, Vaverková H, Filipovský J. Summary of the European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor et Vasa* 2014; 56(2):e169-e189.
74. Svačina Š, Hainerová IA, Bretšnajdrová A, et al. *Poruchy metabolismu a výživy*. Galén Praha 2010, ISBN 978-80-7262-676-2.
75. Vlassara H, Cai W, Crandall J et al. Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins, a major risk factor for diabetic angiopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;

99(24):15596–15601.

76. Zheng F, He C, Cai W et al. Prevention of diabetic nephropathy in mice by a diet low in glycoxidation products. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18:224-237.

77. Ramful D, Tarnus E, Rondeau P, et al. Citrus fruit extracts reduce advanced glycation end products (AGEs)- and H₂O₂-induced oxidative stress in human adipocytes. *J Agric Food Chem* 2010; 58(20):11119-11129.

78. Wang W, Yagiz Y, Buran TJ, et al. Phytochemicals from berries and grapes inhibited the formation of advanced glycation end-products by scavenging reactive carbonyls. *Food Res Int* 2011; 44(9):2666-2673.

79. Hammes HP, Du X, Edelstein D, et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat Med* 2003; 9(3):294-299.

80. Metz TO, Alderson NL, Thorpe SR, et al. Pyridoxamine, an inhibitor of advanced glycation and lipoxidation reactions: a novel therapy for treatment of diabetic complications. *Arch Biochem Biophys* 2003; 419(1):41-49.

81. Subratty AH, Aukburally N, Jowaheer V, et al. Vitamin C and urea inhibit the formation of advanced glycation end products in vitro. *Nutr Food Sci* 2010; 40(5):456-465.

82. Salum E, Kals J, Kampus P, et al. Vitamin D reduces deposition of advanced glycation end-products in the aortic wall and systemic oxidative stress in diabetic rats. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 100(2):243-249.

83. Baragetti I, Furiani S, Vettoretti S, et al. Role of vitamin E-coated membrane in reducing advanced glycation end products in hemodialysis patients: a pilot study. *Blood Purif* 2006; 24(4):369-376.

84. Ishibashi Y, Yamagishi S, Matsui T et al. Pravastatin inhibits advanced glycation end products (AGEs)-induced proximal tubular cell apoptosis and injury by reducing receptor for AGEs (RAGE) level. *Metabolism* 2012; 61(8):1067-1072.

85. Ishibashi Y, Matsui T, Takeuchi M et al. Metformin inhibits advanced glycation end products (AGEs)-induced renal tubular cell injury by suppressing reactive oxygen species generation via reducing receptor for AGEs (RAGE) expression. *Horm Metab Res* 2012; 44(12):891-895.

86. Cipollone F, Fazia M, Iezzi A, Pini B, et al. Blockade of the angiotensin II type 1 receptor stabilizes atherosclerotic plaques in humans by inhibiting prostaglandin E₂ dependent matrix metalloproteinase activity. *Circulation* 2014; 109(12):1482–1488.

87. Montecucco F, Pende A, Mach F. The renin-angiotensin system modulates inflammatory

processes in atherosclerosis: evidence from basic research and clinical studies. *Mediators Inflamm* 2009; 2009:752406.

88. Bolton WK, Cattran DC, Williams ME, et al; ACTION I Investigator Group. Randomized trial of an inhibitor of formation of advanced glycation end products in diabetic nephropathy.

Am J Nephrol 2004; 24(1):32-40.

89. Freedman BI, Wuerth JP, Cartwright K, et al. Design and baseline characteristics for the aminoguanidine Clinical Trial in Overt Type 2 Diabetic Nephropathy (ACTION II). *Control Clin Trials* 1999; 20(5):493-510.

90. Kass DA, Shapiro EP, Kawaguchi M, et al. Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker. *Circulation* 2001; 104(13):1464-1470.

91. Toprak C, Sirmagul B, Yigitaslan S. Functional Effects of Alagebrium (ALT-711)-Isolated Rat Carotid Artery. *Eurasian J Med* 2017; 49(3):188-192.

8. Zkratky

ABI	ankle brachial index
ACE	angiotensin konvertující enzym
AGEs	advanced glycation end products
AIx	augmentační index
AP	augmentační tlak
BP	blood pressure
BMI	body mass index
CRP	C reaktivní protein
DM	diabetes mellitus
DTK	diastolický krevní tlak
HDL	high density lipoprotein
HMGB 1	high mobility group box 1 protein
HT	hypertenze
ICHS	ischemická choroba srdeční
IL 6	interleukin 6
KV	kardiovaskulární
LDL	low density lipoprotein
LLD	low lipid drugs
MAP	mean arterial pressure
MCP 1	monocyte chemoattractant protein 1
MMP	matrix metaloproteáza
MONICA	MONITOring trends and determinants in CARDiovascular disease
MS	metabolický syndrom
NO	oxid dusnatý
NCEP ATP III	National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III
PAD	perorální antidiabetika
PAI 1	inhibitor aktivátoru plasminogenu 1
PT	pulzní tlak

PWA	pulse wave analysis
PWV	pulse wave velocity
RAAS	system renin angiotensin aldosteron
RAGE	receptor for advanced glycation end products
RF	rizikový faktor
ROS	reactive oxygen species
SAT	střední arteriální tlak
SCORE	Systematic coronary risk evaluation system
STK	systolický krevní tlak
sRAGE	soluble receptor for advanced glycation end products
TAG	triacylglyceroly
TC	total cholesterol
TNF α	tumor nekrotizující faktor α
VCAM	vascular cell adhesion molecule

9. Přílohy

9.1 Příloha 1

Differential effect of metabolic syndrome on various parameters of arterial stiffness.

Vágovičová P, Mlíková Seidlerová J, Mayer O Jr, Wohlfahrt P, Cífková R, Filipovský J.
Blood Press 2015; 24(4):206-11.

9.2 Příloha 2

Soluble receptor for advanced glycation end products and increased aortic stiffness in the general population.

Mayer O, Seidlerová J, Filipovský J, Vágovičová P, Wohlfahrt P, Cífková R,
Windrichová J, Topolčan O.
Hypertens Res 2016; 39(4):266-71.

9.3 Příloha 3

Rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění u potomků nemocných po časném infarktu myokardu.

Mateřánková M, Karnosová P, Mlíková Seidlerová J, Filipovský J, Mayer O.
Vnitř Lek 2017; 63(6):398–402.

9.4 Příloha 4

Soluble RAGEs and cardiovascular risk factors in adult offspring of patients with premature coronary heart disease.

Karnosová P, Mateřánková M, Seidlerová J, Mayer O, Filipovský J, Karnos V.
Blood Press 2019; 1–8.