

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra biochemických věd

**LABORATORNÍ MARKERY
KARDIOVASKULÁRNÍCH ONEMOCNĚNÍ**

Bakalářská práce

Vedoucí bakalářské práce: Doc. PharmDr. Iva Boušová, Ph.D.

Konzultant: MUDr. Jan Grulich

Hradec Králové 2015

Věra Tůmová

Prohlášení

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové 31. 3. 2015

Podpis

Poděkování:

Ráda bych poděkovala vedoucí mé bakalářské práce Doc. PharmDr. Ivě Boušové, Ph.D. a MUDr. Janu Grulichovi za odborné vedení, cenné připomínky a čas, který mi věnovali a přispěli tak k vypracování této bakalářské práce.

Obsah

1	Úvod a cíl práce.....	5
2	Ateroskleróza v patogenezi kardiovaskulárních onemocnění.....	6
2.1	Dyslipidémie	7
2.2	Kouření.....	9
2.3	Hypertenze	9
2.4	Diabetes mellitus	9
2.5	Infekční mikroorganismy.....	10
3	Ischemická choroba srdeční	11
3.1	Akutní formy ICHS.....	11
3.1.1	Nestabilní angina pectoris	11
3.1.2	Akutní infarkt myokardu.....	11
3.1.3	Náhlá srdeční smrt	12
3.2	Chronické formy ICHS.....	12
3.2.1	Chronická stabilní angina pectoris	12
4	Laboratorní vyšetření.....	14
4.1	Laboratorní vyšetření k posouzení rizika aterosklerózy.....	14
4.1.1	Celkový cholesterol	15
4.1.2	LDL-cholesterol	15
4.1.3	HDL-cholesterol.....	16
4.1.4	Triacylglyceroly.....	16
4.2	Laboratorní diagnostika nekrózy myokardu	16
4.2.1	Historie stanovení.....	17
4.2.2	Kreatinkináza.....	17
4.2.2.1	Izoenzym CK-MB	18
4.2.2.2	CK-MB mass.....	18
4.2.3	Myoglobin.....	19

4.2.4	Srdeční troponiny	20
4.2.4.1	Srdeční troponin I.....	21
4.2.4.2	Srdeční troponin T	21
4.2.4.3	Ultrasenzitivní troponin T	22
4.3	Laboratorní diagnostika poškození funkce myokardu	22
4.3.1	Natriuretické peptidy.....	23
4.3.1.1	Stanovení NT-proBNP	24
5	Nové markery	26
5.1	Proteiny vázající mastné kyseliny	26
5.1.1	Srdeční izoforma proteinu vázajícího mastné kyseliny.....	26
5.2	Ischemií modifikovaný albumin	26
5.3	Placentární růstový faktor	27
6	Závěr	28
7	Seznam zkratk.....	29
8	Seznam obrázků.....	30
9	Seznam literatury.....	31

1 Úvod a cíl práce

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) zahrnují veškerá onemocnění srdce a cév způsobená aterosklerotickými degenerativními změnami. Jsou nejčastější hlavní příčinou úmrtí a invalidity na celém světě. Masový výskyt těchto onemocnění v populaci je zapříčiněn faktory způsobu života a definovatelnými rizikovými faktory, jejichž úprava snižuje kardiovaskulární morbiditu a mortalitu.

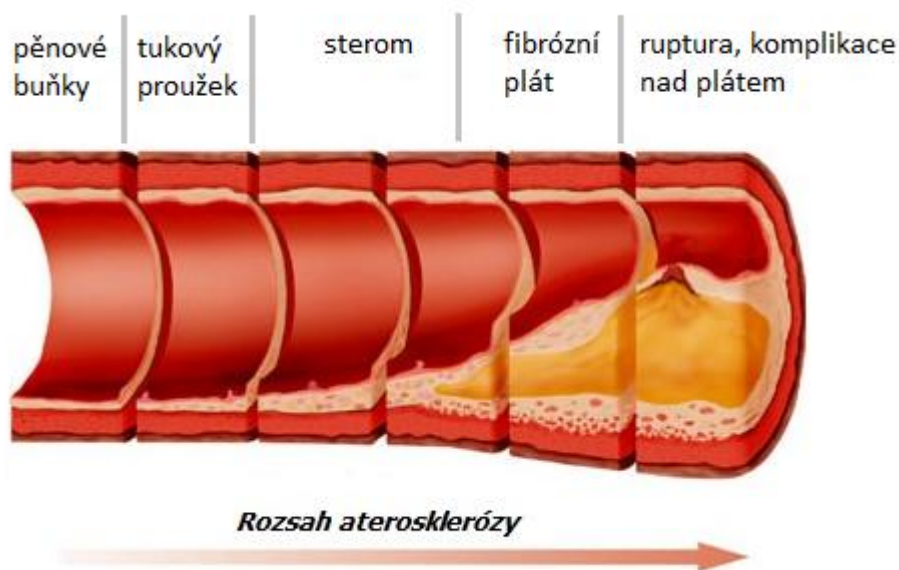
Ateroskleróza, která je podkladem většiny KVO, není chorobou vyššího věku, jak by se mohlo z klinických projevů jevit, ale vyvíjí se nenápadně v průběhu celého života. Časně aterosklerotické změny začínají již v dětství, klinické projevy se však objevují až po 40 letech věku, kdy je onemocnění již v relativně pokročilém stádiu. Proto by měla být prevence aterosklerózy výzvou pro preventivní medicínu 21. století a boj s jejími rizikovými faktory by měl být zařazen už do oblasti pediatrie.

V poslední době dochází k výrazným pokrokům v léčbě KVO, průběžně se posunuje do chronických fází onemocnění, zlepšuje se péče o kriticky nemocné, ale na druhou stranu právě výrazně zlepšená péče vede k prodlužování života nemocných se srdečními chorobami.

Cílem mé bakalářské práce bylo poskytnout přehled základních charakteristik kardiovaskulárních onemocnění a markerů, které se používají k jejich diagnostice v laboratorní praxi. Bakalářská práce se skládá ze dvou částí. V první se věnuji stručné charakteristice kardiovaskulárních onemocnění a ve druhé popisu jednotlivých kardiálních markerů. Nejprve jsou popsány markery, které se užívají dodnes, ale od jejich stanovení se upouští a jsou nahrazovány specifitějšími a senzitivnějšími markery. Na konci zmiňuji nové potenciální markery, jejichž stanovení by mohlo mít význam v brzké budoucnosti.

2 Ateroskleróza v patogenezi kardiovaskulárních onemocnění

Ateroskleróza je podkladem většiny KVO, jde o chronické progredující onemocnění charakterizované poškozením a dysfunkcí endotelu cév. Příčinou poškození může být především zvýšená koncentrace LDL (lipoproteiny o nízké hustotě) částic, které mohou snadno pronikat endotelem do intimy cév, kde lehko podléhají chemickým přeměnám (např. oxidaci, glykaci). Takto změněné LDL částice nejsou rozpoznány LDL receptory a jsou odstraňovány scavengerovými receptory makrofágů v cévní stěně. Z makrofágů s pohlcenými modifikovanými LDL částicemi vznikají tzv. pěnové buňky a jejich hromadění ve stěně tepny vede ke vzniku tzv. lipidových proužků (Obr. 1). Jejich vznik je počátkem aterosklerotického procesu. Aterosklerotické pláty můžeme rozdělit podle složení na stabilní a nestabilní. Stabilní plát má nízký obsah tuků a nemá tendenci k ruptuře s následným vznikem trombózy. Nestabilní plát je naopak bohatý na lipidy, často vzniká defekt povrchu plátu, při kterém dochází ke styku krve s trombogenní aterosklerotickou kaší a následnému vzniku trombů [1].



Obrázek 1 - Schéma vzniku aterosklerotického plátu

(zdroj: <http://www.zbynekmlcoch.cz/informace/medicina/nemoci-lecba/ateroskleroz-a-arterioskleroz-a-pricina-lecba-rizika-factory-otazky-odpovedi>)

Ateroskleróza není nemocí pouze intimy cév, ale je postižena i medie, která degeneruje, ztenčuje se, vazivově se mění a ztrácí pevnost. Zejména ve velkých

tepších (aorta, ilické tepny) může dojít k rozšíření průsvitu cévy a případně až ke vzniku aneurysmat [2].

Důležitou úlohu ve všech fázích aterosklerotického procesu a trombotických komplikací aterosklerózy hraje zánětlivá reakce. Poškozený endotel exprimuje na svém povrchu ve zvýšené míře adhezní molekuly, které usnadňují adhezi a následný průnik monocytů do subendotelového prostoru. Endotel je permeabilnější, nabývá prokoagulačních vlastností, zánět stimuluje tvorbu cytokinů (interleukin 6), růstových faktorů a aktivaci komplementu [1].

Mezi nejčastější příčiny poškození endotelu a rizikové faktory rozvoje aterosklerózy patří:

- Dyslipidémie
- Kouření
- Hypertenze
- Diabetes mellitus
- Infekční mikroorganismy

2.1 Dyslipidémie

Dyslipidémie je označení pro stav, kdy je naměřená koncentrace lipidů v krevní plazmě jiná, než jsou stanovené referenční meze. Studie prokázaly zásadní úlohu dyslipidémie v patogenezi KVO. Zvláště hypercholesterolemie je základním faktorem v rozvoji těchto onemocnění. Vysoká hladina sérového cholesterolu může být důsledkem genetických vlivů nebo následkem nevhodné stravy a životního stylu. Cholesterol je obsažen v každé stravě živočišného původu, v rostlinné prakticky chybí [1].

Lipidy, které organismus získává z potravy a syntetizuje v játrech či v tukové tkáni, mají hydrofobní charakter, jsou tedy ve vodném prostředí krevní plazmy nerozpustné. Pro zajištění jejich transportu do různých tkání a orgánů jsou nepolární lipidy navázány na polární (amfipatické) lipidy (fosfolipidy, cholesterol) a proteiny, takže vznikají lipoproteinové částice mísitelné s vodou [3].

Všechny lipoproteinové částice jsou tvořeny hydrofobním jádrem, které obsahuje nepolární triacylglyceroly a estery cholesterolu. Obal je složen z méně hydrofobních fosfolipidů, neesterifikovaného cholesterolu a jedné nebo více molekul proteinů tzv. apoproteinů [4].

Jedna lipoproteinová částice většinou obsahuje několik druhů apoproteinů, které charakterizují určitou třídu lipoproteinů a podílejí se na jejich zpracování v krevní plazmě (např. na rozpoznání částice receptorem, aktivaci enzymů, zvýšení jejich rozpustnosti) [4].

Lipoproteiny se rozdělují do několika tříd, které se od sebe liší hustotou prostředí, ve kterém při ultracentrifugaci flotují. Čím vyšší je podíl lipidů, tím nižší je hustota částice a naopak. Základní charakteristika jednotlivých lipoproteinových částic je uvedena níže.

- **Chylomikrony:** hustota $\leq 0,95 \text{ g.cm}^{-3}$; transportují triacylglyceroly přijaté potravou z tenkého střeva k ostatním tkáním; nejdůležitější apoproteiny: apoB-48, apoE, apoC, apoA
- **Lipoproteiny s velmi nízkou hustotou, VLDL** (angl. *very low-density lipoproteins*): hustota $0,95\text{-}1,006 \text{ g.cm}^{-3}$; přenášejí triacylglyceroly syntetizované v játrech do mimojaterních tkání; nejdůležitější apoproteiny: apoB-100, apoE, apoC
- **Lipoproteiny se střední hustotou, IDL** (angl. *intermediate-density lipoproteins*): hustota $1,006\text{-}1,019 \text{ g.cm}^{-3}$, zbavují se povrchových apoproteinů (C) a cholesterolu jejich předáním do HDL, od nichž si převezmou esterifikovaný cholesterol; část IDL je vychytávána v játrech; nejdůležitější apoproteiny: apoB-100, apoE.
- **Lipoproteiny s nízkou hustotou, LDL** (angl. *low-density lipoproteins*): hustota $1,019\text{-}1,063 \text{ g.cm}^{-3}$, vznikají katabolismem IDL v játrech a jsou hlavním zdrojem cholesterolu pro periferní tkáně. Z plazmy jsou odstraňovány pomocí specifických LDL receptorů na povrchu buněk, na které se vážou prostřednictvím apo-B100. Proto je hodnota LDL-cholesterolu cílovým parametrem v prevenci KVO. Rozlišujeme několik subfrakcí LDL částic, z nich jsou nejvíce aterogenní malé denzní LDL. Nejdůležitější apoprotein: apoB-100.
- **Lipoproteiny s vysokou hustotou, HDL** (angl. *high-density lipoproteins*): hustota $1,063\text{-}1,210 \text{ g.cm}^{-3}$, jsou to jediné částice, které jsou schopny efektivně odstraňovat cholesterol ze subendoteliálních prostorů cév a transportovat ho zpět do jater. Vyšší hladina HDL v krvi je považována za protektivní faktor KVO. Nejdůležitější apoproteiny: apoC, apoE, apoA [4,5].

2.2 Kouření

Kouření cigaret představuje nejdůležitější, prevencí ovlivnitelnou, příčinu celé řady onemocnění. Zcela nepochybně významně přispívá i k vysoké kardiovaskulární morbiditě a mortalitě v České republice. Prevalence kouření v ČR je 31,9 % mužů a 23,3 % žen a podílí se na vzniku 20 % KVO, výrazným způsobem totiž zvyšuje riziko aterosclerózy. Větší škodlivost kouření se projevuje u žen a může souviset s rozdíly v metabolismu nikotinu, který je u žen metabolizován rychleji než u mužů, zvláště při užívání hormonální antikoncepce.

Přesný mechanismus škodlivého účinku kouření není znám, je ale zřejmé, že kouření navozuje endoteliální dysfunkci (morfologické a funkční změny endotelu), oxidační stres (uvolnění reaktivních forem kyslíku a dusíku), zvyšuje aktivitu trombocytů (zvýšená agregace), snižuje fibrinolytickou aktivitu (zvýšená hladina fibrinogenu), aktivuje zánět (elevace leukocytů, sekrece cytokinů), zasahuje do metabolismu lipidů (zvýšená hladina a oxidace LDL cholesterolu) a ovlivňuje vazomotorickou funkci [1].

2.3 Hypertenze

Vznik aterosclerotických plátů je významně ovlivněn hemodynamickými faktory, zejména tlakem krevního proudu na cévní stěnu. Podle současných doporučení je hypertenze definována jako opakované zvýšení krevního tlaku (TK) nad hodnoty systolického a diastolického TK 140/90 mmHg. Na zvyšování TK při primární (esenciální) hypertenzi, kdy je příčina neznámá, se podílejí především faktory způsobu života. Sedavý způsob života, nízká fyzická aktivita, vysoká spotřeba soli a alkoholu přispívají k nárůstu obezity v populaci [1]. Při sekundární hypertenzi je příčina známá a může jí být onemocnění ledvin nebo endokrinopatie (Cushingův či Connův syndrom) [2].

2.4 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus je rizikovým faktorem KVO zejména proto, že dochází ke změnám nejen v metabolismu sacharidů a tuků, ale i k rychlejší degradaci bílkovin pozměněných tzv. neenzymovou glykací. Podstatou glykace je neenzymová reakce glukózy (a dalších redukcujících cukrů) s aminokyselinovými zbytky bílkovin, která mění jejich fyzikálně-chemické vlastnosti. Změny vedou ke vzniku nefunkčních a toxických

tzv. AGE produktů (advanced glycation end-products, koncové produkty pokročilé glykace). Této ireverzibilní přeměně podléhají i bílkoviny cévního endotelu [5]. Výskyt infarktu myokardu je u diabetiků 2-3krát vyšší než u nediabetiků [2].

2.5 Infekční mikroorganismy

V posledních letech se v patogenezi aterosklerózy uvažuje o účasti infekčního agens. Bakteriální nebo virové infekce vedou obecně ke zvýšené tvorbě proteinů akutní fáze a aktivaci leukocytů a monocytů ve stěně cév. Na základě sérologických průkazů a studií se v procesu aterogeneze uplatňují především herpetické viry, cytomegalovirus (CMV) a bakterie *Chlamydia pneumoniae*, která způsobuje respirační nákazy. Chlamydie a CMV byly kultivovány z biotického materiálu odebraného z aterosklerotických plátů [1,2].

3 Ischemická choroba srdeční

Ischemická choroba srdeční (ICHS) je souhrnný název pro skupinu příbuzných patologických forem, vyvolávající ischemii (nedokrevnost) myokardu. Ischemie myokardu je způsobena přechodným nepoměrem mezi poptávkou myokardu po okysličené krvi a její dodávkou věnčitými tepnami. Projevům ICHS předchází několikaleté latentní, klinicky němé období, během kterého dochází k pozvolnému zužování koronárních arterií aterosklerotickými pláty. Vše, co bylo uvedeno v předchozí kapitole o ateroskleróze obecně (epidemiologie, patogeneze, rizikové faktory), samozřejmě platí i pro věnčité tepny srdce a ICHS [2].

Jednotlivé formy ICHS se liší etiologií, klinickými projevy, léčbou a prognózou. Podle rychlosti vývoje a závažnosti stavu rozlišujeme akutní (nestabilní) a chronickou (stabilizovanou) formu [2].

3.1 Akutní formy ICHS

Mezi akutní formy ICHS patří nestabilní angina pectoris, akutní infarkt myokardu a náhlá srdeční smrt.

3.1.1 Nestabilní angina pectoris

Nestabilní angina pectoris je charakterizována častějšími a silnějšími záchvaty bolesti na hrudi, které se objevují i v klidu. Bolest je intenzivnější, má delší trvání a nereaguje na podání nitroglycerinu [6]. Vzniká při kritickém omezení průtoku krve věnčitou tepnou v důsledku pokročilé aterosklerózy. Nejčastěji se objevuje při akutním poškození aterosklerotického plátu fisurou (prasknutím), na niž se navážou agregované trombocyty. Z agregovaných trombocytů a z porušeného plátu se uvolňují látky, které vyvolávají spasmus tepny. Nestabilní angina pectoris je předinfarktovým stavem a nemocný je ohrožen vznikem infarktu myokardu nebo náhlou smrtí [6].

3.1.2 Akutní infarkt myokardu

Jedná se o akutní srdeční onemocnění způsobené uzávěrem koronární tepny s následnou koagulační nekrózou nebo nekrózou kontraktálních elementů

myokardu [1]. Akutní infarkt myokardu (AIM) patří mezi nejčastější příčiny úmrtí, celková úmrtnost nemocných s AIM je asi 50 %. Vzniká komplikací pokročilého aterosklerotického onemocnění věnčitých tepen. Nejčastější příčinou je uzávěr věnčité tepny trombem nasedajícím na ateromový plát. Při přerušení přítoku krve k buňkám myokardu na méně než 20 minut jsou buňky schopné úplné regenerace a dochází k reverzibilní ischémii. Po tomto časovém období těžké akutní ischémie vzniká nekróza (infarkt) buněk myokardu a jejich ireverzibilní poškození [6].

3.1.3 Náhlá srdeční smrt

Náhlá srdeční smrt je definována jako náhlá zástava krevního oběhu. Dochází neočekávaně k úmrtí ze srdečních příčin, buď bez symptomů, nebo do 1 hodiny od vzniku symptomů [6].

3.2 Chronické formy ICHS

Se snižující se mortalitou na akutní formy ICHS přibývá nemocných s chronickou ICHS. Jde většinou o starší osoby, často s anamnézou anginy pectoris nebo prodělaného infarktu myokardu. Jedná se o dekompenzaci ischemie myokardu, který je hypertrofický a jsou zde přítomny mnohočetné drobné jizvy (myofibróza) nebo souvislá jizva po infarktu. Myokard postižený chronickou ischemií je živý, ale dysfunkční a používá se pro něj označení hibernovaný myokard (z angl. „hibernation“ – zimní spánek). Nejčastější příčinou chronické ICHS je koronární postižení aterosklerózou [2].

Klinicky se chronické formy ICHS mohou projevovat jako stabilní angina pectoris, němá ischemie myokardu, stav po AIM v chronickém stadiu, mikrovaskulární forma anginy pectoris (kardiologický syndrom X) nebo arytmie na podkladě ICHS [1].

3.2.1 Chronická stabilní angina pectoris

Chronická stabilní angina pectoris (z lat. „angere“ - svírat, dusit), také nazývaná námahová angina pectoris, je nejčastějším typem chronické ICHS. Nejčastěji je popisována jako tíha na prsou, tlak, pálení či svírání na hrudi vyprovokované fyzickou nebo psychickou zátěží. Bolest ustává v klidu do 3-10 minut a po užití nitroglycerinu do 1-5 minut.

Příčinou ischemie je zvýšená potřeba kyslíku myokardem (při tachykardii) při sníženém průtoku krve aterosklerotickými věnčitými tepnami. Ischemie vzniká při fyzické nebo psychické zátěži. Zvýšená potřeba kyslíku je omezena vlivem snížení průtoku krve tepnami a mizí v klidu, kdy je přísun kyslíku pro potřeby myokardu dostatečný [1,2].

4 Laboratorní vyšetření

Tato kapitola je složena ze tří částí, první se zabývá průkazem a monitorováním rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění, druhá diagnostikou poškození myokardu a jeho funkce. Třetí část ukazuje na některé nové markery, které by se mohly stát důležitou součástí diagnostiky onemocnění kardiovaskulárního systému.

4.1 Laboratorní vyšetření k posouzení rizika aterosklerózy

Cílem prevence aterosklerotického onemocnění je především včasná diagnostika poruch metabolismu lipidů (dyslipidémie) a lipoproteinů (dyslipoproteinémie). Jde o skupinu metabolických onemocnění hromadného výskytu, která se manifestuje zvýšenou hladinou lipidů a lipoproteinů, nebo jejich nevhodným aterogenním poměrem. Příčinou je zvýšená syntéza nebo snížený katabolismus lipoproteinových částic, které transportují lipidy v našem těle.

Rutinní stanovení koncentrací sérových nebo plazmatických lipidů a lipoproteinů je důležité pro stanovení diagnózy, která často stojí bez příznaků v pozadí, ale i pro kontrolu léčby. Základní lipidové vyšetření zahrnuje stanovení koncentrací celkového cholesterolu, triacylglycerolů (TAG), HDL-cholesterolu a LDL-cholesterolu [1,7].

Mezi další doplňující vyšetření lipidové analýzy se řadí stanovení chylomikronů, apolipoproteinů (apoB, apo-AI) a lipoproteinu(a) (Lp(a)) [8]. Odběr žilní krve pro analýzu základních i speciálních lipidových analytů se provádí po 12-14-hodinovém lačnění mezi 7. a 8. hodinou ránní. V zásadě není rozdíl při vyšetřování lipidových analytů v séru nebo plazmě [7].

Nejmodernějšími metodami v diagnostice poruch metabolismu lipoproteinů jsou molekulárně-biologické metody. K diagnostice mutací v oblasti genu pro LDL receptor (resp. apoB-100 genu), apoE, apoC atd. se využívá polymerázová řetězová reakce (PCR) [7].

4.1.1 Celkový cholesterol

Celkový cholesterol (TC) je jedním z nejznámějších a nejzávažnějších rizikových faktorů rozvoje aterosklerózy. K jeho stanovení jsou nejrozšířenější a plně automatizované enzymaticko-kolorimetrické metody. Principem je přeměna esterifikovaného cholesterolu pomocí cholesterolesterázy na cholesterol a mastné kyseliny, dále jeho oxidace cholesteroxidázou na cholest-4-en-3-on a peroxid vodíku. Uvolněný peroxid je kvantifikován barevnou reakcí s fenolem a 4-aminofenazonem za přítomnosti peroxidázy. Barevný produkt (rudě zbarvený chinon) se stanovuje spektrofotometricky [7].

Referenční rozmezí: 3,9 – 5,2 mmol/l [8].

4.1.2 LDL-cholesterol

LDL částice představují hlavní typ lipoproteinu, který přenáší cholesterol. Vzniká z IDL v játrech a na jeho povrchu je apoprotein B-100, jehož prostřednictvím se LDL částice váže na membránový receptor buněk a je odstraňována z plazmy. Při poruchách vychytávání LDL-cholesterolu (LDL-C) specifickými LDL-receptory dochází k hromadění cholesterolu, který se nemůže dostat do buněk, v krvi. Tyto stavy představují vysoké riziko v rozvoji aterosklerózy [5].

Stanovení lze provádět několika způsoby:

- nepřímo výpočtem Friedwaldovou rovnicí
 - $LDL-C = TC - (HDL-C + TAG/2,2)$ [5]
 - Tato metoda stanovení je nejrozšířenější pro svoji jednoduchost a finanční nenáročnost. Výpočet nelze použít, je-li hodnota triacylglycerolů vyšší než 4,5 mmol/l a při chylozitě séra.
- přímé stanovení LDL-C
 - Je ekonomicky náročnější a provádí se enzymaticko-kolorimetrickou metodou po ultracentrifugaci nebo po imunochemické precipitaci VLDL a HDL.

Referenční rozmezí pro LDL-C je 1,2–3,0 mmol/l [7].

4.1.3 HDL-cholesterol

HDL je syntetizován v játrech a v tenkém střevě ve formě nascentních částic. Účastní se reverzního transportu cholesterolu z periferních tkání do jater a brání oxidaci LDL částic. Zvýšená koncentrace HDL-cholesterolu (HDL-C) znamená nižší riziko rozvoje aterosklerózy [5].

Principem stanovení je nejdříve precipitace lipoproteinových částic (chylomikrony, VLDL, IDL, LDL a Lp(a)) pomocí kyseliny fosfowolframové s hořečnatými ionty a následná analýza HDL-C v supernatantu. Jedná se o enzymaticko-kolorimetrickou metodu shodnou jako u stanovení TC.

Referenční rozmezí: fyziologicky je hladina vyšší u žen nad 1,30 mmol/l, u mužů nad 1,0 mmol/l [7].

4.1.4 Triacylglyceroly

V krevní plazmě jsou součástí jádra lipoproteinových částic a většina je uložena v tukové tkáni jako zásoba energie. Po požití tučného jídla jsou TAG transportovány ze střev do tukové tkáně, proto je důležité stanovovat TAG po 10-12-hodinovém lačnění. Zvýšená hladina TAG ovlivňuje vzhled plazmy, která je opalescentní až mléčně zakalená, a nepříznivě ovlivňuje stanovení většiny analytů.

Stanovení koncentrace TAG samostatně, jako rizikového faktoru v rozvoji aterosklerózy, nemá tak silný význam, jako u cholesterolu. Hodnoty vyšší než 10mmol/l jsou spojeny spíše s rizikem akutní pankreatitidy.

Referenční meze: nižší než 1,7 mmol/l [1,8].

4.2 Laboratorní diagnostika nekrózy myokardu

Pokročilá ateroskleróza věnčitých tepen se klinicky manifestuje akutními a chronickými formami ICHS. Laboratorní stanovení kardiomarkerů, EKG vyšetření a klinický obraz mají zásadní význam v diagnostice a klasifikaci nemocných s různými projevy ICHS [7]. Laboratorní vyšetření umožňuje odlišovat nekrózu při akutním infarktu myokardu od ischemie při různých formách ICHS a jiných příčin bolesti na hrudi (spondylopatie) [5,6].

Jedná se o stanovení intracelulárních bílkovin, které se uvolňují z ischemického ložiska myokardu (základní charakteristiku ukazuje Tabulka 1). Jejich hladina v krevní plazmě je závislá na:

- lokalizaci v buňce: proteiny vázané na buněčnou membránu jsou uvolňovány rychleji než proteiny z cytosolu a proteiny vázané na kontraktilní aparát
- relativní molekulové hmotnosti: čím menší molekula markeru, tím je rychleji uvolňován a odstraněn
- rychlosti vylučování: je závislá na biologickém poločasu proteinu
- prokrvení ischemického ložiska [7].

Tabulka 1: časový průběh plazmatické aktivity jednotlivých markerů nekrózy myokardu

Marker	Počátek vzestupu (h)	Maximum aktivity (h)	Normalizace (d)	Biologický poločas
Kreatinkináza	3-6	16-36	3-5	15 hod
Kreatinkináza-MB	3-8	12-24	1-2	15 hod
Myoglobin	0,5-2	4-12	0,5-1	15 min
Troponin I	4-6	8-28	3-10	< 2 hod
Troponin T	4-6	8-28	10-14	2 hod

4.2.1 Historie stanovení

V 50. letech minulého století byla prokázána zvýšená plazmatická aktivita aspartátaminotransferázy (AST) u pacientů s akutním infarktem myokardu a toto zjištění odstartovalo možnosti biochemické detekce myokardiálního poškození. Stanovení aktivity AST bylo doplněno laktátdehydrogenázou (LDH) [8]. Jejich informační hodnota je vzhledem k pozdnímu nástupu, malé citlivosti a nespecifičnosti dnes zcela nedostačující a lze je označit za obsolentní. Laboratorní technika prodělává neustálý vývoj, a proto se těmito enzymy v této práci již nebudu podrobněji zabývat.

4.2.2 Kreatinkináza

Stanovení kreatinkinázy (CK) bylo po dlouhá léta hojně využíváno při podezření na poškození myokardu. V klinicko-laboratorní praxi je stále ještě používáno vzhledem k mnohaletým zkušenostem a ekonomické nenáročnosti.

CK je jedním z klíčových enzymů energetického metabolismu buněk. Katalyzuje fosforylaci kreatinu na kreatinfosfát. Kreatinfosfát slouží jako energetická zásoba buněk, hlavně v kosterním svalstvu, srdeční svalovině a v mozku. Cytoplazmatická CK je složena ze 2 podjednotek M (muscle) a B (brain) a jejich kombinací lze rozlišit 3 izoenzymy CK: CK-BB (CK-1; mozek), CK-MB (CK-2; myokard) a CK-MM (CK-3; kosterní svalstvo) [9].

Hodnoty CK se výrazně liší mezi pohlavími, což souvisí s objemem svalové hmoty, u žen je o 20-25 % nižší aktivita než u mužů. Fyziologicky vyšší aktivitu CK mají novorozenci.

Zvýšené hodnoty CK v séru jsou zaznamenány při:

- intenzivní fyzické zátěži
- svalových onemocněních: Duchenova choroba, rhabdomyolýza
- onemocnění myokardu: AIM, myokarditida
- podání mytoxických léků: nejčastěji při užívání hypolipidemik (statiny, fibráty)

Referenční rozmezí: muži: 0,41-3,24 $\mu\text{kat/l}$

ženy: 0,41-2,85 $\mu\text{kat/l}$ [10]

4.2.2.1 Izoenzym CK-MB

Snaha o zvýšení diagnostické specifičnosti průkazu poškození myokardu přinesla stanovení aktivity izoenzymu CK-MB. Ten je typický pro srdeční sval, ale i zde je až 80 % frakce CK-MM, proto i stanovení CK-MB není specifické [8].

Z ložiska nekrózy myokardu přechází CK-MB do krevního oběhu lymfatickou cestou, proto jeho vzestup po atace nastává až za 3-8 hodin [5]. Přesto se jeho stanovování využívá při zjišťování účinnosti trombolytické léčby nebo při sledování reinfarktu.

Referenční rozmezí: 0-0,42 $\mu\text{kat/l}$ pro obě pohlaví [10].

4.2.2.2 CK-MB mass

CK-MB mass je označení pro stanovení plazmatické hmotnostní koncentrace na rozdíl od stanovení katalytické aktivity CK-MB. V tomto případě se stanoví

i degradované molekuly bez enzymové aktivity, tedy přesné množství antigenu, jehož hodnoty odráží velikost myokardiální nekrózy [5,10]. Toto stanovení má vyšší senzitivitu i specifitu než CK-MB a mělo by ji nahradit. Koncentrace CK-MB mass se zvyšuje asi o 1 hodinu dříve po AIM, než aktivita CK-MB. Je nejvhodnějším markerem reinfarktu [8].

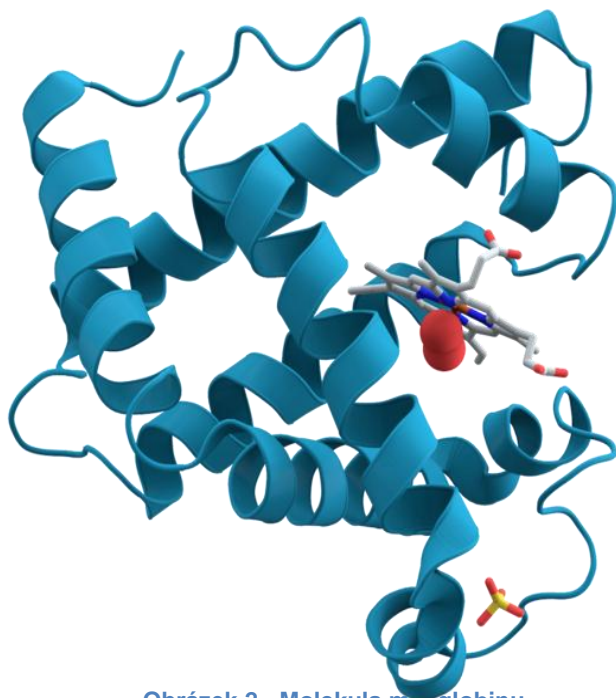
Stanovení se provádí imunoanalýzou na mikročasticích, které jsou potažené specifickými protilátkami, s využitím chemiluminiscenčních technik.

Referenční rozmezí: muži: 0-7,2 $\mu\text{g/l}$

ženy: 0-3,4 $\mu\text{g/l}$ [10]

4.2.3 Myoglobin

Myoglobin (Obr. 2) je hemoprotein obsažený v červených vláknech příčně pruhovaného svalstva. Přenáší a reverzibilně váže kyslík, jeho afinita ke kyslíku je větší než u hemoglobinu. Myoglobin se normálně v krvi vyskytuje v nepatrném množství, ale



Obrázek 2 - Molekula myoglobinu

(zdroj: <http://www.wikiskripta.eu/index.php/Myoglobin>)

při poškození svalů (kosterního i srdečního) proniká díky své nízké molekulové hmotnosti velmi rychle přímo do krve. Nárůst jeho koncentrace v krvi lze zachytit již za 2 hodiny po nástupu bolesti. Je rychle filtrován zdravým glomerulem a eliminován močí z organismu [4,10].

Je vysoce senzitivní pro infarkt myokardu, ale málo specifický. Jeho hladina se zvyšuje i u onemocnění nebo traumatu kosterního svalstva

např. zhmoždění při resuscitaci nebo při renální insuficienci, kdy je snížena jeho filtrace. Jako rozhodující parametr je brána jeho negativní prediktivní hodnota. Pokud jsou tedy jeho hodnoty v normě mezi 4-6 hodinou po atace, můžeme s vysokou pravděpodobností vyloučit poškození

srdečního svalu. Svoji roli má i v diagnostice reinfarktu nebo pro posouzení úspěšnosti terapeutické léčby např. po reperfuzi trombolýzou [11].

Metoda stanovení je založena na principu turbidimetrie, kdy jsou k pufovanému vzorku přidány latexové mikročástice s navázanou protilátkou proti myoglobinu. Při reakci vznikne imunokomplex antigen-protilátka, který se stanoví změnou absorbance. Ta je přímo úměrná množství antigenu (myoglobinu) ve vzorku [10].

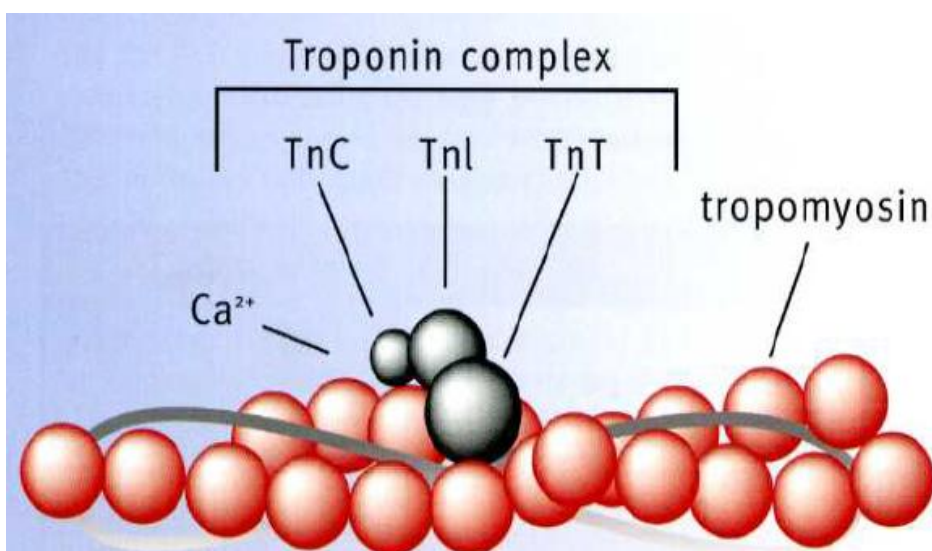
Referenční rozmezí: muži: 12,8 – 69,9 µg/l

ženy: 7,2 – 36,7 µg/l [10]

4.2.4 Srdeční troponiny

Zavedení stanovení srdečních troponinů (cTn) v 90. letech přineslo zásadní změny v diagnostice srdečního poškození. Jejich stanovení přispívá ke zpřesnění diagnostiky nekrózy myokardu. Nahrazují stanovení izoenzymu CK-MB, jsou specifitější pro myokard a při podezření na poškození myokardu mají být vždy vyšetřovány [12].

Troponin je strukturální bílkovina tropomyosinového komplexu myocytů příčně pruhovalého svalstva. Tvoří s tropomyosinem troponin-tropomyosinový komplex (Obr.3), který reguluje svalovou kontrakci a relaxaci svalových buněk [10]. Troponin se skládá ze tří bílkovin: troponinu I (TnI), T (TnT) a C (TnC) [4].



Obrázek 3 - Schéma troponin-myosinového komplexu

(zdroj: prezentace MUDr. Lubomíra Dlouhého)

Primární struktura molekul troponinu T a I z kosterního a srdečního svalu je odlišná. Lze tedy tyto izoformy od sebe imunochemicky odlišit, a tím splňují požadavek na kardiospecifitu. Troponin C z kosterního a srdečního svalu je identický, proto je pro diagnostiku nekrózy myokardu nevhodný [5].

Za fyziologických okolností uvolňování troponinů z kardiomyocytu prakticky nenastává a jejich koncentrace v krvi je tak nízká, že je na hranici stanovitelnosti. Do krevního oběhu se uvolňují již během několika hodin po akutním infarktu nebo po ischemickém poškození [10].

4.2.4.1 Srdeční troponin I

Troponin I (cTnI) zprostředkovává interakci aktinu a myosinu v závislosti na vápenatých iontech, které váže troponin C. Troponin I v klidovém stavu inhibuje vazbu mezi aktinem a myosinem, což vede k uvolnění svalového vlákna. Vazbou vápenatých iontů se změní konformace celého troponinového komplexu i vazba TnI a dojde ke spojení aktinového a myosinového filamenta, tedy ke svalové kontrakci [4,13]. Troponin I je nejspecifičtější marker infarktu myokardu a je vhodný i k monitorování nestabilní anginy pectoris. Není vhodný k diagnostice reinfarktu, protože jeho zvýšené hladiny přetrvávají v krvi 3-10 dní.

Stanovení se provádí dvoukrokovou imunoanalýzou. V první fázi dochází k navázání analytu specifickou protilátkou, která je nejčastěji fixovaná na povrchu reagenční kyvety nebo na mikročasticích. V následné fázi dochází k navázání druhé specifické protilátky, která je značená. Po separaci volné a vázané frakce se měří koncentrace indikátoru chemiluminiscencí, fluorescencí nebo elektrochemiluminiscencí. Velkou nevýhodou stanovení cTnI je, že není standardizováno, existuje více jak 15 výrobců souprav, které nelze zaměňovat [10].

Referenční rozmezí: 0 – 0,3 µg/l [10]

4.2.4.2 Srdeční troponin T

Z troponinů má troponin T (cTnT) největší molekulu s molekulovou hmotností 37 kDa. Váže troponinový komplex k molekule tropomyozinu. Jedna z jeho izoform je v embryonální fázi exprimována v kosterním svalu, nikoliv u zdravého dospělého. Gen se může reexprimovat při některých svalových chorobách [13]. Zvýšenou hladinu cTnT můžeme naměřit i u nemocných s chronickým selháváním ledvin [5].

Stanovení se provádí stejnou metodikou jako cTnI. Výhodou cTnT je, že jeho stanovení je standardizováno jedním výrobcem, což znamená, že zjištěné koncentrace jsou srovnatelné [8].

Referenční rozmezí: 0 – 0,02 µg/l [10].

4.2.4.3 Ultrasenzitivní troponin T

Přínos ultrasenzitivních metod spočívá v jejich schopnosti identifikovat menší poškození myokardu v ještě časnější fázi s dostatečnou přesností. Vysoká senzitivita zaručuje zkrácení „diagnostického okna“, kdy je zvýšení ultrasenzitivního troponinu T (hs-cTnT) možno zachytit již za 30-60 minut po začátku obtíží [10]. K nekróze buněk myokardu může docházet nejen v důsledku déletrvající ischemie, ale i z jiných příčin (např. u srdečního selhání, myokarditidy, poškození myokardu při systémových onemocněních). Při pozitivním výsledku hs-cTnT je proto nutné laboratorní nález začlenit do celkového klinického obrazu [1]. Hs-cTnT vyvrátily předpoklad, že troponiny se vylučují pouze za patologických podmínek. Měřitelné koncentrace nalezené u zdravých lidí jsou pravděpodobně důsledkem apoptózy kardiomyocytů [10].

Metodou stanovení je elektrochemiluminiscenční imunoanalýza.

Referenční rozmezí: cut-off 14 ng/l [14]

4.3 Laboratorní diagnostika poškození funkce myokardu

Pomocí nových terapeutických postupů a včasné diagnostice poškození myokardu dochází k prodloužení života nemocných se srdečními chorobami a různým stupněm srdečního selhávání. Srdeční selhání je charakterizováno ztrátou kontraktilních funkcí myokardu často spojenou se ztrátou funkčních kardiomyocytů.

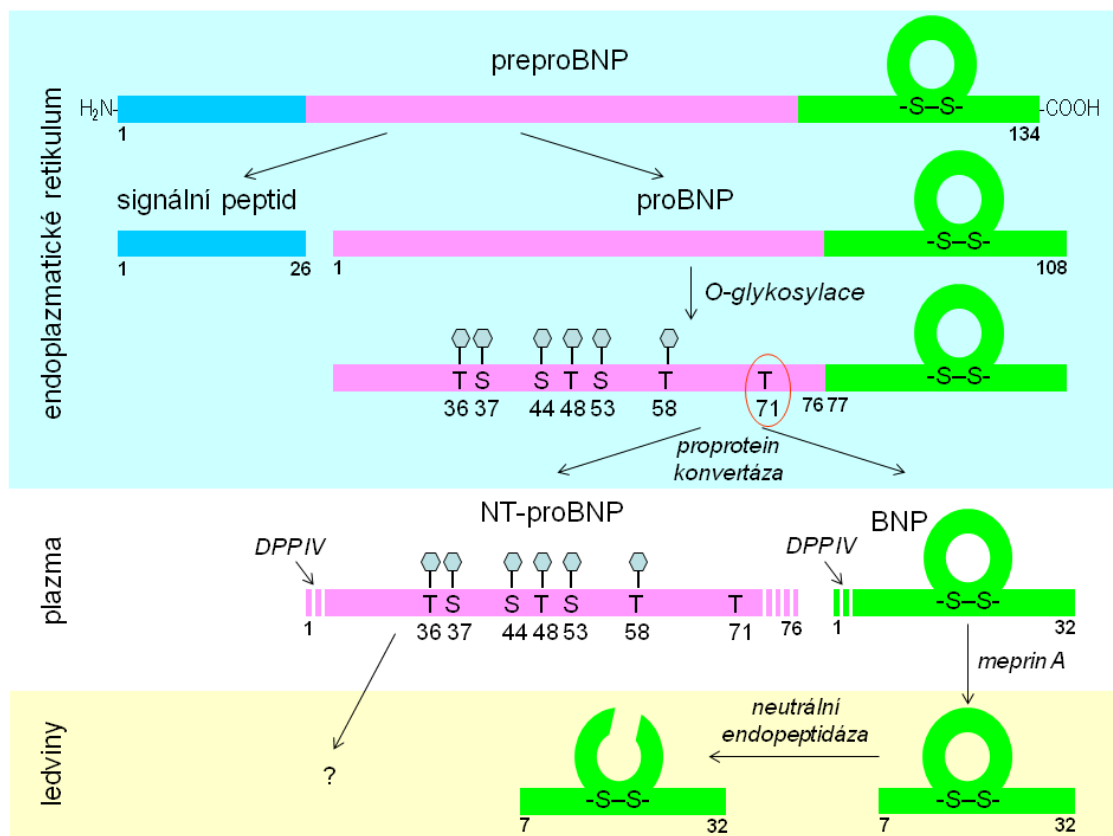
Při srdečním selhávání je aktivována řada patologických mechanismů, ke kterým patří aktivace neurohumorálního systému renin-angiotenzin-aldosteron, který vazokonstrikcí napomáhá udržet minutový srdeční výdej. Poškozený myokard nestačí pokrýt zvýšené nároky a stav se naopak zhoršuje. Mezi fyziologické kompenzační mechanismy, které takto navozenou vazokonstrikci minimalizují, patří systém natriuretických peptidů. Tyto markery slouží jako indikátory selhávání srdce, ke stratifikaci rizika, posouzení prognózy a plánování terapie [15].

4.3.1 Natriuretické peptidy

Natriuretické peptidy (NP) jsou cirkulující hormony, které významně zasahují do homeostázy vody a iontů. Hlavním stimulem pro tvorbu a uvolňování natriuretických peptidů do cirkulace je tlakové nebo objemové přetížení kardiomyocytů ve stěně myokardu. Jsou přirozenými antagonisty systému renin-angiotenzin-aldosteron a sympatického nervového systému. Působí protektivně na kardiovaskulární systém. Hlavní účinky NP jsou vazodilatace, natriuréza a diuréza způsobená zvýšením glomerulární filtrace [10].

Mezi natriuretické peptidy patří několik strukturně podobných peptidů. Nejdéle známý je atriální natriuretický peptid (ANP). O jeho objev se zasloužil kanadský lékař A. J. De Bold roku 1981, kdy jej našel v extraktech potkaních srdečních předsíní. Později byl z mozku prasete izolován mozkový natriuretický peptid (BNP). Natriuretický peptid C (CNP) je produkován cévním endotelem a ledvinami [16]. CNP má malý natriuretický účinek, podílí se na regulaci cévního tonu, jeho plazmatické koncentrace jsou velmi nízké [15,16].

NP vznikají ve formě preprohormonů, po odštěpení signálního peptidu se mění na prohormony proANP a proBNP. Před sekrecí do krevního oběhu podléhají ještě dalšímu štěpení endopeptidázami za vzniku neaktivního *N*-terminálního štěpu (např. NT-proBNP) a aktivní *C*-terminální části hormonu. V *C*-terminální části je obsažena kruhová struktura 17 aminokyselin, která je spojena disulfidickou vazbou mezi dvěma cysteiny. Tato kruhová struktura má zásadní význam pro biologickou aktivitu NP [17]. Metabolismus BNP je uveden na Obr. 4.



Obrázek 4 - Metabolismus BNP

(zdroj: <http://www.ceva-edu.cz/mod/forum/discuss.php?d=414>)

V klinické praxi se pro diagnostické účely srdečního selhání využívá stanovení koncentrace BNP a NT-proBNP. Je to z důvodu delšího biologického poločasu, větší molekulové hmotnosti a stability. Oba peptidy jsou vylučovány v ekvivalentním množství.

4.3.1.1 Stanovení NT-proBNP

V diferenciální diagnostice dušnosti má velký význam negativní prediktivní hodnota tohoto markeru, která vylučuje přítomnost srdečního selhání. Při interpretaci získaných výsledků je nutné zohlednit tři faktory: věk, pohlaví a stupeň dysfunkce ledvin. Zvýšené koncentrace NT-proBNP u žen jsou pravděpodobně způsobeny estrogenní aktivitou a její substitucí [10].

Metody stanovení využívají princip sendvičové imunoanalýzy s fluorescenční detekcí.

Referenční rozmezí: muži 50-70 let	5-94 ng/l
muži > 75 let	5-450 ng/l
ženy 50-70 let	5-222 ng/l
ženy > 75 let	5-450 ng/l [10]

5 Nové markery

Neustále se vyvíjející obor klinické biochemie přináší stále nové poznatky a objevuje se řada dalších nových testů pro zpřesnění diagnostiky kardiovaskulárních onemocnění. Vstup nových metod do laboratorní i klinické praxe umožňuje urychlit diagnostiku myokardiální nekrózy a nabízí jejich využití i v jiných indikacích. Většina je ve stádiu ověřování a výzkumu, ale později mohou mít význam i pro klinickou praxi.

5.1 Proteiny vázající mastné kyseliny

Proteiny vázající mastné kyseliny (FABP, fatty acid binding protein) jsou cytoplazmatické proteiny s poměrně malou molekulovou hmotností kolem 15 kDa. Jsou hojně exprimovány ve tkáních s aktivním metabolismem lipidů, jako jsou játra a srdce. Funkcí FABP je nekovalentně a reverzibilně vázat mastné kyseliny s dlouhým řetězcem a umožnit jejich transport mezi extra- a intracelulárními membránami. Je známo 9 typů FABP z nichž typ H-FABP je exprimován v myokardu [18].

5.1.1 Srdeční izoforma proteinu vázajícího mastné kyseliny

H-FABP se nachází v cytoplazmě kardiomyocytů a díky své malé molekule se uvolňuje do krevního oběhu už při ischemii v nepřítomnosti nekrózy. Mechanismus zvýšení jeho koncentrace po ischemii není zcela objasněn, předpokládá se, že se na něm podílí zvýšení katecholaminů v krvi, aktivovaná lipolýza tukové tkáně a metabolické změny v myokardu [10,17]. U akutního infarktu se koncentrace zvyšuje za 1-3 hodiny od vzniku obtíží, maximum je dosaženo mezi 6. - 8. hodinou a k normálním hodnotám se vrací mezi 24. - 36. hodinou [5].

Metody stanovení: imunoenzymatické metody, enzymová imunoanalýza (ELISA), imunoradiometrická analýza (IRMA), imunochromatografie.

Referenční hodnoty: cut-off < 5 µg/l podle použité metodiky [10].

5.2 Ischemií modifikovaný albumin

Ischemií modifikovaný albumin (IMA, ischemia modified albumin; ACB, albumin cobalt binding) byl objeven na počátku devadesátých let minulého století. Přesný

mechanismus produkce IMA během koronární ischemie není znám, uvažuje se o vlivu volných radikálů, redukci tenze kyslíku nebo vlivu acidózy, které se podílejí na vzniku změn ve struktuře N-terminální části řetězce albuminu. Stanovení je založeno na skutečnosti, že N-terminální část albuminu snižuje v průběhu ischemie svou afinitu pro stopové prvky, jako jsou kobalt, měď a nikl. Změny na N-terminálním konci mohou být způsobeny obsazením jeho vazebných míst volnými mastnými kyselinami uvolněnými ve zvýšené míře během ischemie. Tento parametr může mít přínos při stanovení ischemie jakéhokoliv původu, pro myokardiální ischemii v kombinaci s jinými markery [19,20].

Referenční rozmezí: 52-116 kU/l [19].

5.3 Placentární růstový faktor

Placentární růstový faktor (PIGF, placental growth factor) byl poprvé izolován z lidské placenty v roce 1991. V prenatálním vývoji se podílí na stimulaci angiogeneze a vaskulogeneze. Jedná se o glykoprotein, který se vyskytuje v organismu ve třech izoformách, detekovatelných v srdci, štítné žláze a kosterních svalech [21].

Jeho angiogenních a prozánětlivých vlastností se využívá i v diagnostice ischemie, trombózy nebo ruptury aterosklerotického plátu. PIGF má významnou roli v regulaci růstu a funkce cévního endotelu. Má funkci chemoatraktantu, je zodpovědný za aktivaci monocytů a lymfocytů a tím spouští zánětlivou reakci. Může destabilizovat koronární pláty, proto může sloužit jako marker rizikovosti u nemocných s akutními koronárními syndromy [20].

Pro stanovení se využívá imunoenzymatická metoda ELISA v sendvičovém provedení [22].

Referenční meze byly zatím stanoveny pouze pro stav těhotenství a těhotenské preeklampsie, které ovšem nesouvisejí s KVO.

6 Závěr

Ve své bakalářské práci jsem se pokusila shrnout základní charakteristiky kardiovaskulárních onemocnění a podat přehled o jednotlivých markerech KVO, které se používají k jejich diagnostice v laboratorní praxi.

Pojem kardiovaskulární onemocnění zahrnuje velké množství jednotlivých chorob, mezi nejzávažnější patří ischemická choroba srdeční a srdeční selhání. Představují jednu z hlavních příčin smrti člověka. Proto je oprávněně věnována velká pozornost jejich včasné diagnóze a zahájení terapeutické léčby, která má zásadní význam pro prognózu pacienta. Nejčastější a nejvýznamnější rizikový faktor pro kardiovaskulární choroby představuje dyslipidémie. Je charakterizována vysokou hladinou cholesterolu, triacylglycerolů, LDL-cholesterolu a sníženou hladinou HDL-cholesterolu.

Pro diagnostiku rizika vzniku nebo k průkazu poškození myokardu existuje v dnešní době široké spektrum biochemických markerů. Markery kardiálního poškození by, v ideálním případě, měly splňovat dva základní požadavky. Co nejrychlejší vzestup od vzniku koronární příhody s co nejvyšší senzitivitou a specificitou pro myokard.

V osmdesátých letech byla stanovována především kreatinkináza a její izoenzym CK-MB, které se staly po téměř 25 let „zlatým standardem“ v biochemické diagnostice akutního infarktu. Stanovení aktivity CK-MB bylo postupně nahrazeno stanovením koncentrace CK-MB mass, které se používá dodnes pro svoji kardiospecifitu.

V dnešní době se jako nejčasnějšího markeru kardiálního poškození používá myoglobinu, který je ale nespecifický (pozitivita do 2 hodin) a využívá se spíše jeho negativní prediktivní hodnota. Jako definitivní markery infarktu myokardu se stanovují srdeční troponiny, které se staly suverénními markery pro detekci poškození myokardu. Jediná skupina molekul odrážející funkci myokardu používaná v klinické praxi jsou natriuretické peptidy. Ty jsou fyziologickými indikátory selhávání srdce jako pumpy bez ohledu na jeho etiologii.

Je třeba si uvědomit, že nelze dělat správné závěry pouze z výsledku testu bez znalosti klinického stavu pacienta. Ke každému pacientovi je třeba přistupovat individuálně a posuzovat získané výsledky v komplexu dalších vyšetření. K tomu je nezbytná úzká spolupráce a komunikace biochemiků a kliniků při posuzování problematiky kardiovaskulárních onemocnění.

7 Seznam zkratek

ACB	albumin cobalt binding (vazebná kapacita albuminu pro kobalt)
AGE	advanced glycation end-products (koncové produkty pokročilé glykace)
AIM	akutní infarkt myokardu
ANP	atriální natriuretický peptid
AST	aspartátaminotransferáza
BNP	mozkový natriuretický peptid
CK	kreatinkináza
CK-BB	BB izoenzym kreatinkinázy
CK-MB	MB izoenzym kreatinkinázy
CK-MB mass	MB izoenzym kreatinkinázy (hmotnostní koncentrace)
CK-MM	MM izoenzym kreatinkinázy
CMV	cytomegalovirus
CNP	natriuretický peptid typu C
cTn	srdeční troponiny
cTnC	kardiální troponin C
cTnI	kardiální troponin I
cTnT	kardiální troponin T
HDL	lipoproteiny s vysokou hustotou
EKG	elektrokardiografie
ELISA	enzymová imunoanalýza (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay)
FABP	protein vázající mastné kyseliny
H-FABP	srdeční typ proteinu vázajícího mastné kyseliny
hs-cTnT	vysoce senzitivní kardiální troponin T
IDL	lipoproteiny se střední hustotou
ICHS	ischemická choroba srdeční
IMA	ischemií modifikovaný albumin
IRMA	imunoradiometrická analýza (Immuno Radio Metric Assay)
KVO	kardiovaskulární onemocnění
LDH	laktátdehydrogenáza
LDL	lipoproteiny s nízkou hustotou
NP	natriuretické peptidy
NT-proBNP	neaktivní <i>N</i> -terminální část molekuly proBNP
PIGF	placentární růstový faktor
pro-BNP	prohormon BNP
TAG	triacylglyceroly
TC	celkový cholesterol
TK	tlak krve
VLDL	lipoproteiny s velmi nízkou hustotou

8 Seznam obrázků

Obrázek 1 - Schéma vzniku ateromového plátu	6
Obrázek 2 - Molekula myoglobinu	19
Obrázek 3 - Schéma troponin-myosinového komplexu.....	20
Obrázek 4 - Metabolizmus BNP	24

9 Seznam literatury

- [1] VOJÁČEK, Jan a Jiří KETTNER. *Klinická kardiologie*. Praha: Nucleus HK, 2012. ISBN 978-80-87009-89-5
- [2] ŠTEINER, Ivo. *Kardiopatologie pro patology i kardiology*. Praha: Galén, 2010. ISBN 978-80-7262-672-4.
- [3] MURRAY, Robert K. et al. *Harperova biochemie*. Jinočany: H&H, 2002. ISBN 80-7319-013-3.
- [4] LEDVINA, Miroslav. et al. *Biochemie pro studující medicíny*. Praha: Karolinum, 2011. ISBN 978-80-246-1414-4.
- [5] RACEK, Jaroslav. et al. *Klinická biochemie*. Praha: Galén, 1999. ISBN 80-7262-023-1.
- [6] KOLÁŘ, Jiří. *Kardiologie pro sestry intenzivní péče*. Praha: AKCENTA, s. r. o., 1999. ISBN 80-86232-01-8
- [7] ZIMA, Tomáš. et al. *Laboratorní diagnostika*. Praha: Galén, 2013. ISBN 978-80-7492-062-2.
- [8] BERÁNEK, Martin a Miloš TICHÝ. et al. *Vybrané kapitoly z klinické biochemie*. Praha: Karolinum, 2013. ISBN 978-80-246-2186-9.
- [9] VOHÁŇKA, Stanislav. Zvýšená hladina kreatinkinázy. *Interní Medicína*. 2012; 14(8 a 9): 322-326.
- [10] PRŮŠA, Richard. *Průvodce laboratorními nálezy*. Praha 2: Dr. Josef Raabe, s.r.o., 2012. ISBN 978-80-87553-68-8.
- [11] ŠTEJFA, Miloš. *Kardiologie*. Praha 7: Grada Publishing, a.s., 2007. ISBN 978-80-247-1385-4
- [12] Česká společnost klinické biochemie. *Doporučení ČSKB ke stanovení biochemických markerů poškození myokardu* [online]. 2007 [cit. 2015-03-25]. Dostupné z: http://www.cskb.cz/res/file/doporuceni/kardialni_dopor.pdf
- [13] SCHNEIDERKA, Petr. Laboratorní markery srdečních chorob. *Klinická biochemie a metabolismus*. 2006, roč. 14, č. 3, s. 161–167.
- [14] ENGLIŠ, Miroslav, A. JABOR, J. FRANEKOVÁ, R. HADŽIOSMANOVIĆ, J. ŠOCHMAN. High sensitive cardiac troponin T Roche Diagnostics - přidaná hodnota v klinické praxi. *Labor Aktuell*. 2012, č. 02, s. 8-12.
- [15] PUDIL, Radek a Miloš TICHÝ. Natriuretické peptidy a srdeční selhání - současný pohled. *Klinická biochemie a metabolismus*. 2010, roč. 18, č. 4, s. 190–195.
- [16] PATOČKA, Jiří. Natriuretické peptidy: 25 let historie. *Bulletin České společnosti pro biochemii a molekulární biologii*. 2005, roč. 33, č. 2, s. 48-51
- [17] McGRATH, Monica Forero, Mercedes L. Kuroski de BOLD, Adolfo J. de BOLD. The endocrine function of the heart. *TRENDS in Endocrinology and Metabolism*. 2005, roč. 16, č. 10, s. 469-477.
- [18] GAMI, Bhakti N., Dharmik S. PATEL, N. HARIDAS, Kiran P. CHAUHAN, Hitesh SHAH a Amit TRIVEDI. Utility of Heart-type Fatty Acid Binding Protein as a New Biochemical Marker for the Early Diagnosis of Acute Coronary Syndrome. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2015, roč. 9, č. 1, s. 22-24.

- [19] DUŠEK, Jaroslav, James Lago CHEK, Josef ŠTÁSEK, Josef BIS, Martina VAŠATOVÁ, Jan VOJÁČEK. Markery myokardiální ischemie: slepá ulička nebo budoucnost laboratorní diagnostiky v kardiologii?. *Intervenční a Akutní Kardiologie*. 2010, roč. 9, č. 4, s. 190–194.
- [20] PUDIL, Radek, Miloš TICHÝ, Jan VOJÁČEK. Kardiomarkery na prahu třetího tisíciletí. *Intervenční a Akutní Kardiologie*. 2007, roč. 6, č. 1, s. 20-23
- [21] VRACHNIS, Nikolaos, Emmanouil KALAMPOKAS, Stavros SIFAKIS, Nikolaos VITORATOS, Theodoros KALAMPOKAS, Demetrios BOTSIS a Zoe ILIODROMITI. Placental growth factor (PIGF): a key to optimizing fetal growth. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2013, roč. 26, č. 10, s. 995-1002.
- [22] SCHMIDT, Markus, Canan DOGAN, Cahit BIRDIR, Ulrich KUHN, Alexandra GELLHAUS, Rainer KIMMIG a Sabine KASIMIR-BAUER. Placental Growth Factor: A Predictive Marker for Preeclampsia?. *Gynäkologisch-geburtshilfliche Rundschau*. 2009, roč. 49, č. 2, s. 94-99.