

**LÉKAŘSKÁ FAKULTA UNIVERZITY PALACKÉHO V OLOMOUCI**

**Klinika tělovýchovného lékařství a kardiovaskulární rehabilitace**

---



**Prevence kardiovaskulárních onemocnění– hledání nových  
cest ve stratifikaci rizika**

**Dizertační práce**

**AUTOR: MUDR. MARKÉTA SOVOVÁ**

**ŠKOLITEL: PROF. MUDR. ELIŠKA SOVOVÁ, PH.D., MBA**

**OLOMOUC 2020**

**Jméno a příjmení autora:** MUDr. Markéta Sovová

**Název dizertační práce:** Prevence kardiovaskulárních onemocnění- hledání nových cest ve stratifikaci rizika

**Obor:** Vnitřní lékařství

**Školitel:** prof. MUDr. Eliška Sovová, Ph.D., MBA

**Rok obhajoby dizertační práce:** 2020

**Souhlasím se zapůjčováním disertační práce v rámci knihovních služeb.**

## Souhrn

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) jsou stále hlavní příčinou mortality ve vyspělých zemích. Prevence je základním kamenem v péči o pacienty s KVO. Při důsledném provádění preventivních opatření dochází ke snižování rizikových faktorů a tím pádem k menšímu výskytu osob s onemocněním. Mnoho pracovišť se proto věnuje studování možností upřesnění stanovení KVO rizika. Vedle klasických rizikových faktorů, jako jsou kouření, arteriální hypertenze nebo dyslipidemie se studují i jiné možnosti, které by KVO riziko stanovily co možná nejpřesněji a co možná nejvíce ekonomicky.

První část práce je věnována rizikovým faktorům KVO a metodice hodnocení rizika vzniku KVO a shrnuje poslední poznatky o této problematice. Zdůrazňuje i stanovení kardiopulmonální zdatnosti (CRF) pomocí spiroergometrického vyšetření (CPET) a hodnoty maximální spotřeby kyslíku jako jednoho z nejlepších prognostických parametrů nejen KVO, ale i ostatních civilizačních onemocnění. Dokumentuje pokles CRF v populaci a to nejen na příkladu vlastní pilotní studie, ale i na srovnání populačních norem pro ČR ze 70-tých let a recentních norem registru FRIEND (USA).

Druhá část práce shrnuje aktuální poznatky o úloze epikardiálního tuku (ET), osteoprotegerinu a fetuinu-A v prevenci a diagnostice KVO i jiných onemocnění. U souboru 53 pacientů (37 mužů) ve věku 32 až 73 let (medián = 54 let), asymptomatických prvostupňových příbuzných pacientů s KVO (ICHS nebo CMP) je stanoveno množství ET pomocí echokardiografie a provedena korelace se základními rizikovými faktory a s hladinou osteoprotegerinu a fetuinu-A- dvou možných biomarkerů pro vyšší riziko KVO. Výsledky ukazují, že ET byl přítomen u 46 pacientů (86.8%) s průměrnou hodnotou 2.91 mm. 10 pacientů mělo ET >5 mm. Spearmanova korelační analýza ukázala statisticky významnou pozitivní korelaci mezi ET a OPG ( $r = 0.271$ ;  $p = 0.05$ ) a věkem ( $r=0.500$ ;  $p<0.0001$ ). Nebyla nalezena korelace mezi ET, hladinou fetuinu-A, inzulínu, glykemie, glykovaného Hb, celkového cholesterolu, LDL-C, HDL-C a triglyceridů. Mann-Whitney U test neprokázal signifikantní korelaci mezi ET a DM ( $p = 0,389$ ), arteriální hypertenzí ( $p = 0,090$ ) nebo kouřením ( $p = 0,251$ ). Podle dostupných poznatků je ET slibným ukazatelem rizika nejruznějších onemocnění. Je zapotřebí organizovat další studie, které by nejen hodnotily jeho význam jako rizikového faktoru, ale zejména hodnotily možnosti léčby s vlivem na prognózu sledovaných onemocnění. Je dále zapotřebí sjednotit metodiku měření tak, aby výsledky

studii byly srovnatelné. V práci byla zjištěna jako první v literatuře korelace mezi ET a OPG. OPG se jeví jako perspektivní biomarker pro upřesnění kardiovaskulárního rizika, vzhledem k silné asociaci s mnohými rizikovými faktory KVO (věk, diabetes, známky systémového zánětu, chronické infekce, kouření). Na druhé straně nebyla potvrzena korelace ET a fetuinu-A. V literatuře nebyla nalezena práce, která by se věnovala korelaci mezi výskytem ET a hladinou fetuinu-A. Existuje minimum prací, které hodnotí jeho expresi v tukové tkáni a výsledky nejsou jednotné, je možné, že hladina fetuinu-A je zvýšena pouze v tukové tkáni a nikoliv v cirkulaci.

Třetí část práce hodnotí využití biomarkerů osteoprotegerinu a fetuinu-A při předpovědi rizika KVO u asymptomatických příbuzných osob s KVO. Vstupní vyšetření bylo provedeno v roce 2006-2007, následně v roce 2017 a byl stanoven endpoint- nový výskyt ICHS, ICHDKK, úmrtí, srdeční selhání, nádorové onemocnění. Celkem tak byl zjištěn zdravotní stav u 69 osob (46 mužů, průměrný věk  $53 \pm 9,5$  let) s průměrnou dobou sledování  $122 \pm 6$  měsíců. ICHS byla nově diagnostikována u 9 osob (13%), ICHDKK byla nově diagnostikována u 3 osob (4,3%), jeden muž (1,44%) zemřel na selhání ledvin, u dvou osob (2,8%) byl potvrzen zhoubný nádor. U pacientů s end pointem ICHS byla zjištěna signifikantně vyšší hladina Lp(a) ( $p = 0,047$ ) a fibrinogenu ( $p = 0,026$ ), signifikantně vyšší výskyt pozitivivity CAC skóre ( $p = 0,023$ ), patologického nálezu na SPECT ( $p = 0,0001$ ), signifikantně vyšší výskyt DM ( $p = 0,048$ ). U pacientů s end pointem ICHS nebo ICHDKK byl zjištěn signifikantně vyšší věk ( $p = 0,039$ ), signifikantně vyšší hodnoty parametru Apo B ( $p = 0,046$ ), Lp(a) ( $p = 0,029$ ) a fibrinogenu ( $p = 0,028$ ), signifikantně vyšší výskyt pozitivivity CAC skóre ( $p = 0,003$ ) a patologického nálezu na SPECT ( $p = 0,001$ ). Hladina OPG nekorelovala s nálezem end pointu (ICHS, ICHDKK). V literatuře nacházíme rozporuplné výsledky- studie, které korelaci neprokazují i studie, které ji prokazují. Navíc je tato závislost jistě ovlivněna léčbou vybraných pacientů, dále výběrem souboru a výběrem statistických metod. Hladina fetuinu-A také nekorelovala s výskytem endpointu (ICHS, ICHDKK). Také u tohoto biomarkeru jsou v literatuře výsledky velmi rozporuplné jako u OPG. Tyto rozpory lze vysvětlit duálním působením fetuinu-A na jedné straně snižuje vaskulární kalcifikaci, na druhé straně ale inhibuje inzulínové receptory, zhoršuje inzulínovou senzitivitu a tím pádem zvyšuje riziko vzniku DM. Dále je možné, že výsledky ovlivňuje i přítomnost chronického zánětu.

Klíčová slova: kardiovaskulární prevence    stratifikace rizika    kardiorespirační    zdatnost  
epikardiální tuk    osteoprotegerin    fetuin-A

**Author's first name and surname:** MUDr. Markéta Sovová

**Title of the doctoral thesis:** Prevention of cardiovascular diseases- searching for new ways of risk stratification

**Branch of postgraduate study:** Internal Medicine

**Supervisor:** prof. MUDr. Eliska Sovova, Ph.D., MBA

**The year of presentation:** 2020

**I agree with lending of this thesis paper within the library service.**

## Summary

Cardiovascular diseases (CVD) are the main cause of mortality in developed countries. Prevention is the main stem in the treatment of CVD patients. Preventive measures decline risk factors when applied and this subsequently decreases CVD prevalence. Many centres focus on the study of CVD risk assessment. Next to the classical risk factors, such as smoking, arterial hypertension or dyslipidaemia, there are new approaches to assess CVD risk more economically.

First part of this thesis summarizes current knowledge. It accents assessment of cardiorespiratory fitness (CRF) during cardiopulmonary exercise test (CPET). The maximal oxygen consumption is one of the best prognostic markers of not only CVD but also of other civilization diseases. The thesis demonstrates CRF decline in population in our own pilot study and also in comparison with population norms of Czechoslovak population valid in 1970s, and recent norms from FRIEND registry (USA).

The second part summarizes the current knowledge of the role of epicardial fat (EPI), osteoprotegerin and fetuin-A in the prevention and diagnostics of CVD, and also other diseases. In the group of 53 patients (37 male) of age 32-73 years (median 54 years), asymptomatic relatives of patients with CVD (ischemic heart disease or cerebrovascular disease) was the amount EPI assessed by echocardiography and correlation with basic risk factors and osteoprotegerin and fetuin-A level. Results show that EPI was present in 46 patients (86.8%), average thickness 2.91mm. In 10 patients the EPI was thicker than 5 mm. Spearman correlation analysis shows statistically significant correlation between EPI and osteoprotegerin level ( $r = 0.271$ ;  $p = 0.05$ ) and age ( $r=0.500$ ;  $p<0.0001$ ). We have not found correlation between EPI, fetuin-A, insulin, glycaemia, glycated haemoglobin, cholesterol, LDL-C, HDL-C and triglyceride level. Mann-Whitney test did not show correlation between EPI and diabetes ( $p=0.389$ ), arterial hypertension ( $p=0.090$ ) or smoking status ( $p=0.251$ ). According to available data EPI is a promising marker of different diseases. There is a need to organize more studies which will assess prognostic value of EPI as a risk factor, and also to assess the different treatment in the context of the prognosis of CVD diseases.

There is also a need to unify methods of EPI measurement to obtain comparable results. In our study a positive correlation between EPI and osteoprotegerin level was found

for the first time. Osteoprotegerin seems to be a promising biomarker of cardiovascular risk because of association with many risk factors, such as age, systemic inflammation, chronic infections and smoking status. On the other side, we have not found correlation between EPI and fetuin-A level. There is not available a scientific publication describing correlation between EF and fetuin-A level. Only a limited number of studies assessed fetuin-A expression in adipose tissue and results are not identical. It is possible that fetuin-A level is only increased in adipose tissue but not in serum.

The third part of this thesis assessed the usage of osteoprotegerin and fetuin-A in the prediction of CVD risk in asymptomatic relatives of CVD patients. An initial evaluation was performed in 2006-2007 and subsequently in 2017 when new endpoints were defined - ischemic heart disease, lower limbs ischemic disease, heart failure, malignancy, death.

We have assessed 69 persons (46 males, of average age  $53 \pm 9.5$  years). The average follow up was  $122 \pm 6$  months. Ischemic heart disease was newly diagnosed in 9 patients (13%), lower limb ischemic disease in 3 persons (4.3%), one patient (1.44%) died because of renal failure and a malignant tumour was found in two patients (2.8%). The patients with ischemic heart disease had higher level of Lp(a) ( $p=0.0447$ ) and fibrinogen ( $p=0.026$ ), significantly higher rate of CAC score positivity ( $p=0.023$ ), pathologic finding on SPECT ( $p=0.0001$ ), significantly higher rate of DM ( $p=0.048$ ). The patients with ischemic heart disease or lower limb ischemic disease were of higher age ( $p=0.039$ ), had significantly higher level of apoB lipoprotein ( $p=0.046$ ), Lp(a) ( $p=0.029$ ) and fibrinogen ( $p=0.028$ ), significantly higher rate of CAC positivity ( $p=0.003$ ) and pathological finding on SPECT ( $p=0.001$ ).

Osteoprotegerin level did not correlate with these endpoints. There were published non-consistent results - studies confirming, and also excluding this correlation. This relationship is also influenced by patients' selection and by the usage of statistical methods. Fetuin-A level also did not correlate with presented endpoints. Also, the role of this biomarker is controversial as of osteoprotegerin. This could be explained by dual effect of fetuin-A. It decreases vascular calcification but also inhibits insulin receptors, worsen insulin sensitivity and thus increases the risk of diabetes. It is also possible that it influences the presence of chronic inflammation.

Key words: cardiovascular prevention      risc stratification      cardiorespiratory      fitness  
epicardial fat      osteoprotegerin      fetuin-A

## **Poděkování**

Ráda bych tímto poděkovala všem kolegům a kolegyním, díky kterým mohla tato práce vzniknout, zejména své školitelce prof. MUDr. Elišce Sovové Ph.D., MBA za její vedení a to nejen v odborném životě. V neposlední řadě bych ráda poděkovala za zpracování statistických analýz Mgr. Janě Zapletalové z Ústavu lékařské biofyziky.

**Prohlašuji, že jsem dizertační práci zpracovala samostatně pod vedením školitelky prof. MUDr. Elišky Sovové, Ph.D., MBA, uvedla jsem všechny použité literární a odborné zdroje a dodržovala jsem zásady vědecké etiky.**



# Obsah

1 Úvod.....	12
2 Cíle práce .....	13
3 Prevence kardiovaskulárních onemocnění.....	14
3.1 Kardiovaskulární onemocnění ve statistice.....	14
3.2 Prevence KVO .....	18
3.3 Rizikové faktory.....	18
3.3.1 Věk.....	20
3.3.2 Pohlaví .....	20
3.3.3 Rodinná anamnéza, genetické faktory .....	20
3.3.4 Arteriální hypertenze .....	20
3.3.5 Kouření .....	21
3.3.6 Poruchy lipidového metabolismu .....	25
3.3.7 Diabetes mellitus.....	27
3.3.8 Obezita .....	28
3.3.9 Metabolický syndrom .....	30
3.3.10 Pohybová aktivita.....	31
3.3.11 Strava .....	32
3.3.12 Psychosociální faktory .....	33
3.3.13 Biomarkery .....	33
3.3.14 Ostatní rizikové faktory .....	34
3.4 Hodnocení rizika podle SCORE .....	34
3.5 Vyšetřovací metody v diagnostice KVO .....	40
3.5.1 Nová terminologie KVO.....	40
3.5.2 Algoritmus pro vyšetřování osob s angínou pectoris s podezřením na CAD .....	40
3.5.3 Klidové EKG vyšetření.....	43
3.5.4 Zátěžová vyšetření v diagnostice KVO .....	43
3.5.5 Zátěžové vyšetření v hodnocení kardiorespirační zdatnosti .....	44

4	Epikardiální tuk, osteroprotegerin a fetuin-A v prevenci KVO.....	50
4.1	Epikardiální tuk.....	50
4.1.1	Epikardiální tuk- charakteristika.....	50
4.1.2	Epikardiální tuk- měření .....	52
4.1.3	Epikardiální tuk- fyziologické a patofyziologické souvislosti.....	54
4.1.4	Epikardiální tuk a metabolický syndrom .....	56
4.1.5	Epikardiální tuk a diabetes mellitus .....	56
4.1.6	Epikardiální tuk a ischemická choroba srdeční .....	57
4.1.7	Epikardiální tuk a arytmie.....	58
4.1.8	Epikardiální tuk a onemocnění skeletu .....	59
4.1.9	Epikardiální tuk a onemocnění štítné žlázy .....	59
4.1.10	Epikardiální tuk a psoriáza.....	59
4.1.11	Epikardiální tuk a chronická obstrukční plicní nemoc .....	60
4.1.12	Epikardiální tuk a jaterní steatóza.....	61
4.1.13	Epikardiální tuk a polycystická ovaria.....	61
4.1.14	Epikardiální tuk a možnosti léčby.....	61
4.2	Osteoprotegerin.....	62
4.2.1	Osteoprotegerin a kardiovaskulární onemocnění.....	62
4.2.2	Osteoprotegerin a diabetes mellitus .....	64
4.2.3	Osteoprotegerin a revmatologická onemocnění.....	64
4.2.4	Osteoprotegerin a cévní mozková příhoda .....	65
4.2.5	Osteoprotegerin a osteoporóza.....	65
4.2.6	Osteoprotegerin a nealkoholová tuková choroba jater.....	65
4.3	Fetuin-A .....	66
4.3.1	Fetuin-A a inzulínová rezistence .....	67
4.3.2	Fetuin-A, metabolický syndrom (MS) a diabetes mellitus .....	67
4.3.3	Fetuin-A a kardiovaskulární onemocnění .....	68
4.3.4	Fetuin-A a játra .....	69
4.3.5	Fetuin-A a ledviny .....	69
4.3.6	Fetuin-A a poruchy štítné žlázy .....	70

4.3.7	Ovlivnění hladiny fetuinu-A .....	70
5	Epikardiální tuk a vztahy s hladinou osteoprotegerinu a fetuinu-A.....	71
5.1	Cíle studie .....	71
5.2	Soubor a metodika .....	71
5.3	Výsledky .....	72
5.4	Diskuze.....	75
6	Využití biomarkerů osteoprotegerinu a fetuinu-A při stratifikaci rizika KVO u asymptomatických příbuzných osob s KVO.....	77
6.1	Cíle studie .....	77
6.2	Soubor a metodika .....	77
6.3	Výsledky .....	78
6.3.1	End point ICHS.....	80
6.3.2	End point ICHS nebo ICHDKK .....	82
6.3.3	End point ICHS.....	87
6.3.4	End point ICHS nebo ICHDKK .....	89
6.4	Diskuze.....	91
7	Závěry .....	96
7.1	Epikardiální tuk a jeho korelace s biomarkery (OPG a fetuin-A).....	96
7.2	Využití biomarkerů osteoprotegerinu a fetuinu-A při předpovědi rizika KVO u asymptomatických příbuzných osob s KVO.....	96
8	Literatura.....	98
	Zkratky.....	120
	Seznam obrázků, tabulek a grafů .....	124
	Práce vztahující se k tématu.....	126
	Publikace v časopisech s impact faktorem (IF).....	126
	Publikace v recenzovaných časopisech.....	127

# 1 Úvod

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) jsou stále hlavní příčinou mortality ve vyspělých zemích celého světa. V posledních letech dochází ke snižování některých statistických ukazatelů, jako je například úmrtnost na akutní infarkt myokardu, nicméně počet osob s KVO v populaci stále roste. Je to na vrub zejména lepší diagnostiky, moderních způsobů léčby a zvyšování počtu starších osob. Toto vede k velkému nárůstu nákladů na zdravotní péči.

Prevence je základním kamenem v péči o pacienty s KVO. Při důsledném provádění preventivních opatření dochází ke snižování rizikových faktorů a tím pádem k menšímu výskytu osob s onemocněním. Ovlivnění preventabilních faktorů může v populaci znamenat velké snížení rizika a následně i mortality, tak jak to názorně ukázalo zavedení nekuřáctví ve veřejných prostorách, jako jsou bary a restaurace, které vedlo ke snížení výskytu akutního infarktu myokardu ve všech zemích, kde byla tato opatření zavedena. Například v ČR se po zavedení tohoto opatření v době 5 měsíců snížil počet hospitalizací na IM o 13,1% (ÚZIS. 2018).

Mnoho pracovišť se proto věnuje studování možností upřesnění stanovení KVO rizika. Vedle klasických rizikových faktorů, jako jsou kouření, arteriální hypertenze nebo dyslipidemie studují i jiné možnosti, které by riziko KVO stanovily co možná nejpřesněji a co možná nejvíce ekonomicky.

Tato dizertační práce se věnuje několika novým metodám ve stanovení a upřesnění KVO rizika- kardiorespirační zdatnosti, roli epikardiálního tuku, biomarkerům osteoprotegerinu a fetuinu-A.

## **2 Cíle práce**

1. Shrnout současné znalosti o prevenci KVO
2. Vypracovat současný přehled problematiky role epikardiálního tuku, osteoprotegerinu a fetuinu-A v patogenezi kardiovaskulárních a ostatních onemocnění.
3. U vybraného souboru pacientů provést korelaci mezi epikardiálním tukem a hladinou osteoprotegerinu a fetuinu-A
4. U vybraného souboru pacientů zhodnotit využití biomarkerů osteoprotegerinu a fetuinu-A při předpovědi rizika KVO u asymptomatických příbuzných osob s KVO.

### **3 Prevence kardiovaskulárních onemocnění**

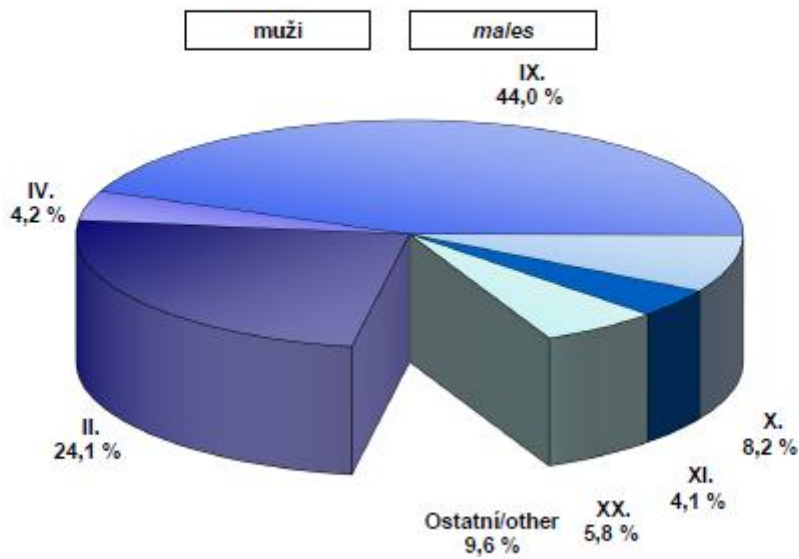
#### **3.1 Kardiovaskulární onemocnění ve statistice**

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) stále zůstávají nejčastější příčinou mortality ve vyspělých zemích světa. Podle posledních (2017) evropských dat (Piepoli M et al. 2020) KVO způsobují 45% všech úmrtí v Evropě a 37% úmrtí v Evropské unii (EU). Nejčastějším onemocněním je ischemická choroba dolních končetin (cca 35 mil osob), koronární nemoc (CAD)- podle Mezinárodní klasifikace nemocí ischemická choroba srdeční (ICHS) (cca 29 mil osob), dále následují ostatní srdeční onemocnění (například srdeční vady, cca 13 mil osob), fibrilace síní (FS) (cca 9 mil osob) a cévní mozková příhoda (cca 7 mil osob). Existuje stále rozdíl v prevalenci mezi zeměmi s vysokým a středním příjmem. V EU se prevalence během posledních 25 let snižuje. Incidence KVO byla v roce 2015 cca 11 miliónů případů v zemích sdružených v Evropské kardiologické společnosti (ESC). Dále roste prevalence rizikových faktorů, jako je obezita, diabetes mellitus a arteriální hypertenze.

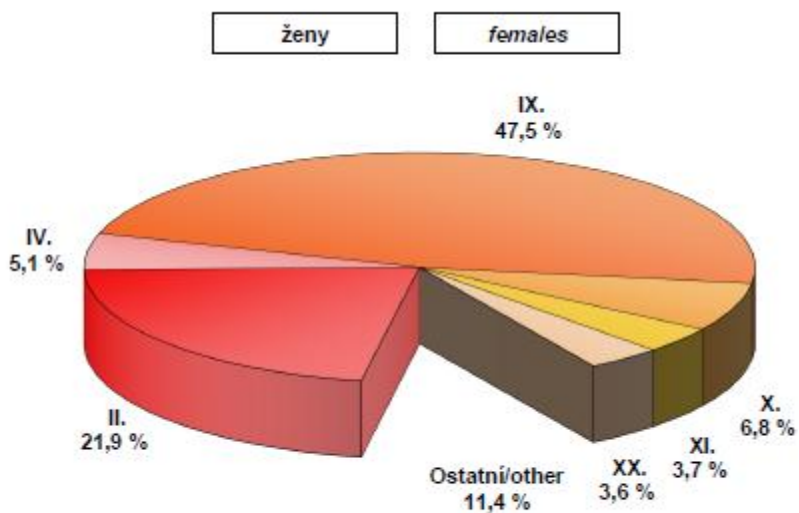
Podle Zdravotnické ročenky ČR z roku 2018 byly KVO příčinou úmrtí u 44% mužů viz obr. č. 1 a u 47,5% žen viz obr. č. 2.

KVO představují nejčastější příčinu hospitalizace (285,2 tis/rok).

**Standardizovaná úmrtnost podle příčin smrti (MKN-10)**  
*Standardized mortality rate by cause of death (ICD-10)*



Obr. č. 1. Standardizovaná úmrtnost podle příčin smrti u mužů (Zdravotnická ročenka ČR. 2018)



Obr. č. 2. Standardizovaná úmrtnost podle příčin smrti u žen (Zdravotnická ročenka ČR. 2018)

Jednotlivé příčiny úmrtí na KVO u mužů a u žen jsou pak uvedeny v tab. č. 1 a tab. č. 2, standardizovaná úmrtí podle krajů u mužů a žen na obr. č. 3.

<b>I00-I99</b>	<b>Nemoci oběhové soustavy</b>	<b>22925</b>	<b>438,3</b>	<b>668,3</b>
I05-I09	z toho chronické revmatické choroby srdeční	94	1,8	2,8
I10	esenciální hypertenze	480	9,2	14,9
I11-I15	jiné hypertenzní nemoci	912	17,4	27,8
I21-I22	akutní a pokračující infarkt myokardu	2353	45	58,2
I20,I23-I25	ostatní ischemické choroby srdeční	9337	178,5	286,2
I30-I52	jiné formy srdečního onemocnění	4486	85,8	128,8
I60-I69	cévní nemoci mozku	3443	65,8	100,4

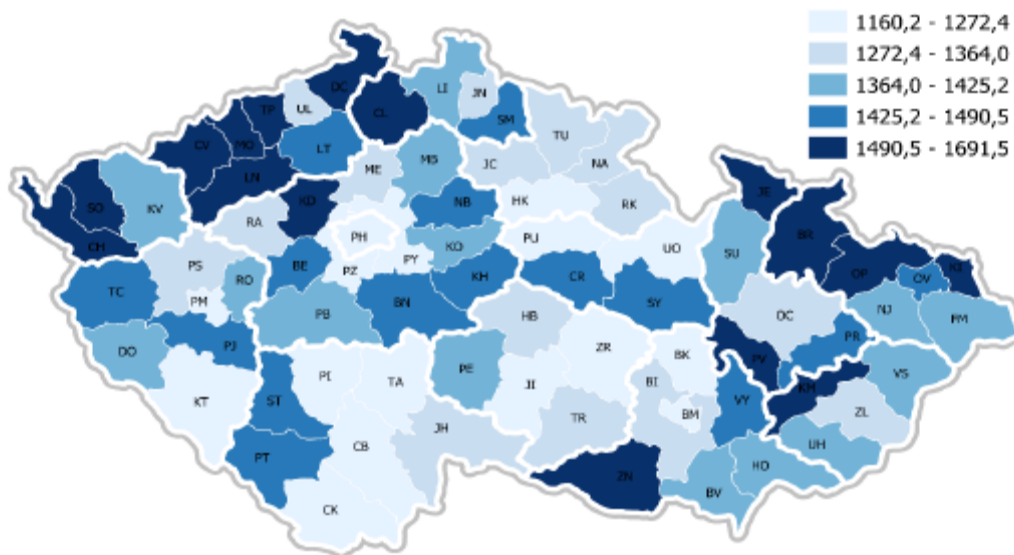
Tab. č. 1. Jednotlivé příčiny úmrtí na KVO u mužů (Zdravotnická ročenka ČR. 2018)

<b>I00-I99</b>	<b>Nemoci oběhové soustavy</b>	<b>25867</b>	<b>479,4</b>	<b>471,4</b>
I05-I09	z toho chronické revmatické choroby srdeční	163	3	2,9
I10	esenciální hypertenze	884	16,4	16,4
I11-I15	jiné hypertenzní nemoci	1353	25,1	24,8
I21-I22	akutní a pokračující infarkt myokardu	1636	30,3	29,2
I20,I23-I25	ostatní ischemické choroby srdeční	9965	184,7	183,8
I30-I52	jiné formy srdečního onemocnění	5203	96,4	94,5
I60-I69	cévní nemoci mozku	4542	84,2	81,7

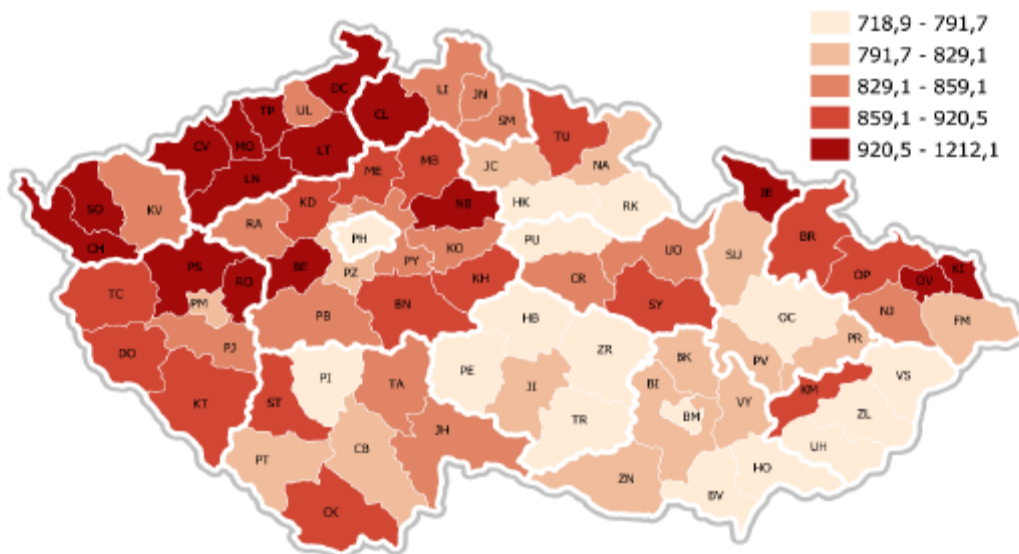
Tab. č. 2. Jednotlivé příčiny úmrtí na KVO u žen (Zdravotnická ročenka ČR. 2018)



**Standardizovaná úmrtnost mužů**  
*Standardized mortality rate in males*



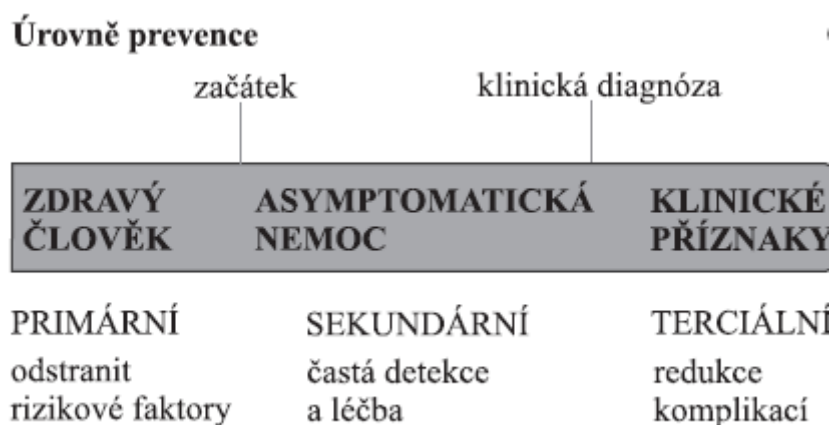
**Standardizovaná úmrtnost žen**  
*Standardized mortality rate in females*



Obr. č. 3. Standardizovaná úmrtnost u mužů a žen podle krajů (Zdravotnická ročenka ČR, 2018)

### 3.2 Prevence KVO

Prevence KVO je nedílnou součástí zdravotnické péče s cílem snížit počet osob, které onemocní těmito chorobami. Prevenci můžeme rozdělit na **primární**- která by měla zabránit vzniku nemoci (například ovlivněním rizikových faktorů), **sekundární** (včasná detekce a zabránění dalšímu rozvoji) a **terciální** (zabránění komplikací), viz obr. č. 4.



Obr. č. 4. Úrovně prevence (Manuál prevence v praxi. 2008)

### 3.3 Rizikové faktory

Rizikových faktorů (RF) KVO je v současnosti uváděno asi 250. Mezi nejvýznamnější rizikové faktory vzniku KVO patří arteriální hypertenze, kouření, porucha lipidového metabolismu, obezita, diabetes mellitus, nedostatek pohybové aktivity a stres.

**Hlavní RF dělíme do tří skupin.**

a) Faktory životního stylu:

nutrice, kouření, nadměrná spotřeba alkoholu a nízká tělesná aktivita, léky, drogy.

b) Biochemické a fyziologické faktory:

zvýšený celkový cholesterol (TC) a především low denzity lipoprotein cholesterol (LDL-C), nízký high denzity lipoprotein cholesterol (HDL-C), zvýšené triglyceridy (TG), zvýšený krevní tlak (TK), hyperglykemie, diabetes mellitus (DM), hyperinzulinemie, obezita centrálního typu, trombogenní faktory, hyperhomocysteinemie, hyperurikemie, systémové infekce, hormonální dysbalance.

c) Osobní charakteristiky:

věk, mužské pohlaví, rodinná anamnéza, osobní anamnéza koronární nemoci (CAD), stres, deprese.

Dále dělíme RF na neovlivnitelné a ovlivnitelné viz tab. č. 3.

<b>RIZIKOVÉ FAKTORY</b>		
<b>OVLIVNITELNÉ</b>		<b>NEOVLIVNITELNÉ</b>
Hyperlipidemie	Arteriální hypertenze	Věk Muž nad 40 let Žena nad 50 let
Kouření cigaret	Diabetes mellitus	Pohlaví (Muž)
Obezita	Nedostatek fyzické aktivity	Genetické faktory
Stres	Jiné	Osobní anamnéza

Tab. č. 3. Přehled rizikových faktorů KVO

V Evropě jsou pro prevenci KVO platná doporučení z roku 2016 (Piepoli MF et al. 2016) s aktualizací v roce 2020 (Piepoli MF et al. 2020). V USA aktualizace guidelines proběhla v roce 2018 (Lin JS et al. 2018) a 2019 (Arnett DK et al. 2019).

V evropské aktualizaci autoři uvádí, že pro zpřesnění rizika lze použít socioekonomický status, rodinnou anamnézu, centrální obezitu, koronární kalciové skóre

(CAC skóre), chrápání, přítomnost karotických plátů a abnormální index paže/kotník (ABI). Dále zdůrazňují v budoucnu možnosti použití různých biomarkerů (například natriuretického peptidu nebo srdečního troponinu) a genetických a epigenetických faktorů.

### 3.3.1 Věk

Manifestace aterosklerózy vzrůstá s věkem. Za rizikový považujeme u muže věk nad 40 let a u ženy věk nad 50 let nebo v menopauze (Piepoli MF et al. 2016). Nicméně stratifikace rizika se má provádět u všech osob nad 40 let.

### 3.3.2 Pohlaví

Do menopauzy je všeobecně u žen riziko nižší než u mužů. Tento pozitivní vliv estrogenů souvisí s vyšší hladinou HDL cholesterolu, je popisován jeho příznivý vliv i na endotel a další mechanismy (proliferace svalových buněk cévní stěny, vaskulární reaktivita).

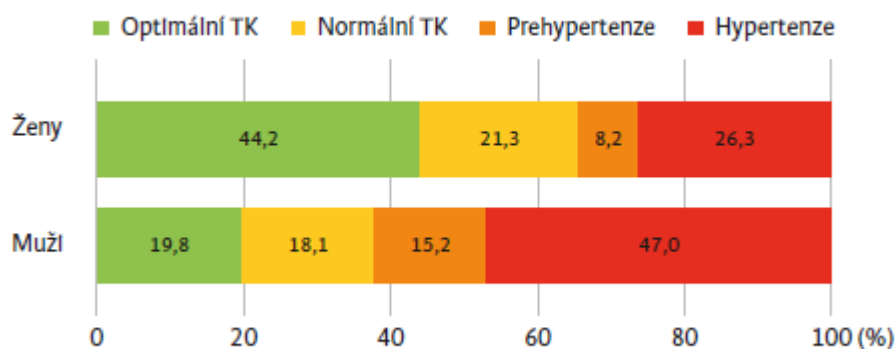
### 3.3.3 Rodinná anamnéza, genetické faktory

Za pozitivní rodinnou anamnézu považujeme výskyt infarktu myokardu nebo diagnózu KVO u otce ve věku nižším než 55 let a matky ve věku nižším než 65 let (platí i pro prvostupňové příbuzné, tj. sourozence a děti) (Piepoli MF et al. 2016).

### 3.3.4 Arteriální hypertenze

Zvýšení krevního tlaku je jedním z hlavních rizikových faktorů pro vznik KVO, jako je například IM, cévní mozkové příhody (CMP), CAD, chronické selhání ledvin či vznik fibrilace síní. Arteriální hypertenzi dle hodnot krevního tlaku klasifikujeme na I., II., III. stupeň, dále rozlišujeme dle hodnot krevního tlaku optimální, normální, vyšší normální tlak a také izolovanou systolickou hypertenzi (Williams B et al. 2018). Pro diagnózu arteriální hypertenze je důležité využití správné metody měření krevního tlaku včetně volby vhodné manžety. Dále se doporučuje používat 24 hodinové monitorování krevního tlaku a domácí měření TK, kde lze stanovit i diagnózu hypertenze bílého pláště a maskovanou hypertenzi (Piepoli MF et al. 2020).

Podle šetření ÚZIS z roku 2014 udávalo arteriální hypertenzi celkem 23,6% obyvatelstva (muži 23,4%, ženy 23,9%) (ÚZIS. 2014). Pokud do algoritmu zařadíme fyzikální vyšetření lékařem, tak se počet hyperteniků zvýší na 47% mužů a 26% žen (Evropský průzkum zdravotního stavu populace-EHES. 2014) viz obr. č. 5.



Obr. č. 5. Hodnoty krevního tlaku v české populaci ve věku 25-64 let (%) (Kubínová R et al. 2016)

Pro stratifikaci rizika pacienta s arteriální hypertenzí je zásadní určit přítomnost manifestního kardiovaskulárního postižení, subklinického orgánového postižení či odlišení dalších rizikových faktorů KVO.

Všem pacientům s arteriální hypertenzí je doporučena nefarmakologická intervence, jako je optimalizace hmotnosti, úprava stravovacích návyků, zanechání kouření atd.

Rozhodnutí o zahájení farmakoterapie v léčbě arteriální hypertenze závisí na hodnotě krevního tlaku, přítomnosti rizikových faktorů a odhadu kardiovaskulárního rizika.

Základní pětici lékových skupin k zahájení terapie hypertenze jsou inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), blokátory receptoru 1 pro angiotensin II (ARB), blokátory kalciového kanálu, diuretika či betablokátory. Poslední doporučení také zmiňují možnost zahájení farmakoterapie kombinační léčbou a vyzdvihují zlepšení compliance pacienta při užívání tzv. single pill strategie (Piepoli MF et al. 2016, Piepoli MF et al. 2020).

### 3.3.5 Kouření

Závislost na tabáku je jedním z nejzásadnějších rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění. Je příčinou každého šestého úmrtí a to především z kardiovaskulárních a onkologických příčin, způsobuje až 80 % všech plicních onemocnění.

Kouření ve stratifikaci rizika dle Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) zvyšuje riziko přibližně dvojnásobně. V České republice kouří přibližně 25 % obyvatel

(Váňová A et al. 2018), přičemž velké riziko spatřujeme především v objevování se závislosti na tabáku v čím dál mladších věkových kategoriích. Viz obr. č. 6 a obr. č. 7

Zanechání kouření je v současné době nejvíce cost-efektivní strategie prevence KVO. Intervence v zanechání kouření by měla být součástí každé lékařské prohlídky. Ze strany společnosti je intervence k zanechání kouření realizována například zdražováním tabákových výrobků, vývojem daní, restrikcí užívání, negativní reklamou, obrazovými zdravotními materiály, nekuřáckými prostory, vzděláváním široké veřejnosti.

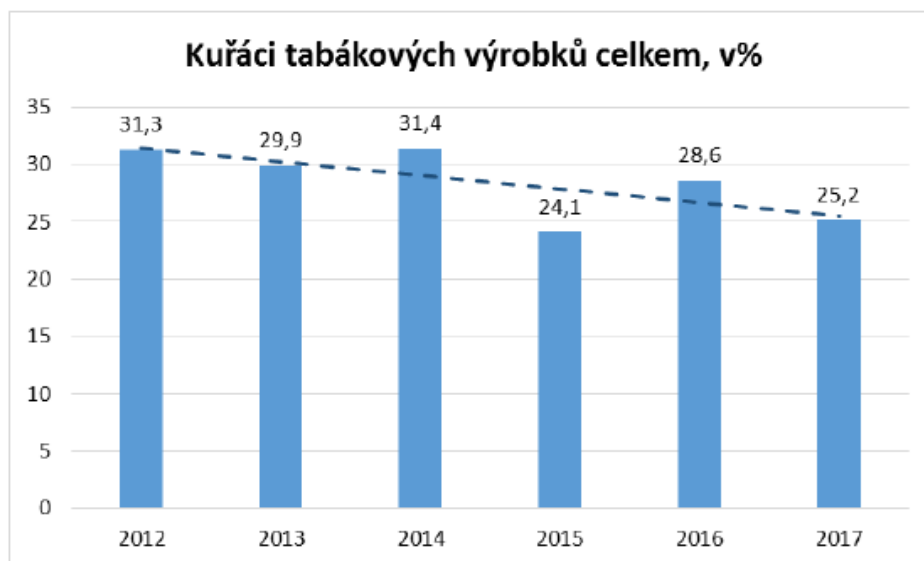
Nejúčinnější je krátká intervence (5A-5P) s doporučením přestat kouřit, spojená s doporučením náhradní nikotinové terapie (náplasti, žvýkačky...) nebo farmakoterapie. Farmakologická terapie k zanechání kouření je vhodná pro kuřáky, kteří kouří více jak 10 cigaret denně nebo pro ty, u kterých selhala nefarmakologická intervence. K dispozici máme Vareniklin – parciálního agonistu nikotinových a acetylcholinových receptorů či náhradní nikotinovou terapii. Léčbu můžeme také kombinovat s bupropionem.

Krátká intervence je uvedena v tab. č. 4 (Králíková E et al. 2015).

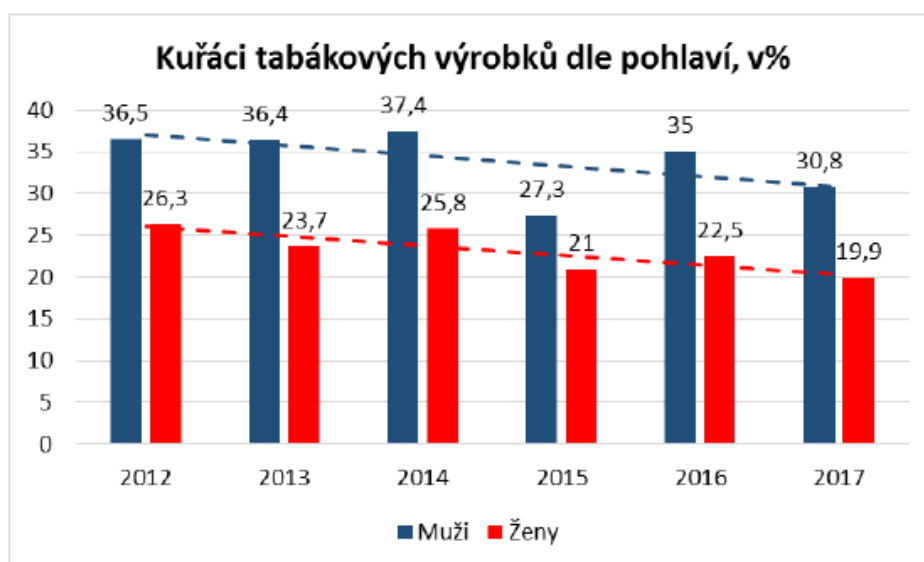
Elektronické cigarety mohou pomoci v zanechání kouření, ale musí podléhat stejným pravidlům pro tržní restrikci jako cigarety.

Pasivní kouření zvyšuje riziko KVO, proto musíme nekuřáky cíleně chránit.

**Graf č. 1: Prevalence kuřáctví v ČR v letech 2012 – 2017 (včetně trendu)**

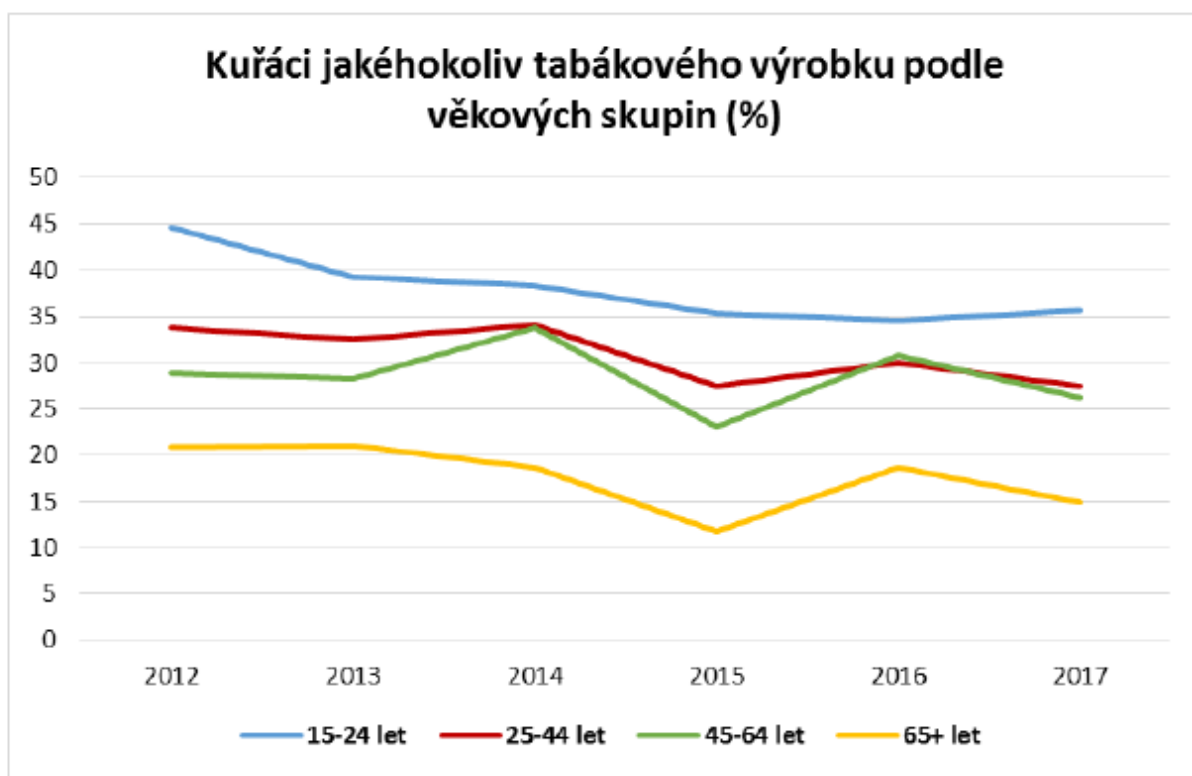


**Graf č. 2: Prevalence kuřáctví v ČR v letech 2012 – 2017 – dle pohlaví (včetně trendu)**



Obr. č. 6. Prevalence kuřáctví v ČR v roce 2017 (Váňová A et al. 2018)

**Graf č. 3: Kuřáci jakéhokoliv tabákového výrobku dle věkových skupin**



Obr. č. 7. Kuřáci v ČR podle věkových skupin v roce 2017 (Váňová A et al. 2018)

ASK- PTÁT SE	Ptát se při každé příležitosti na kuřáctví a zaznamenat do dokumentace
ADVISE-PORADIT	Jasně doporučit kuřákům přestat
ASSESS-POSODIT	Posoudit závislost a ochotu přestat
ASSIST-POMOCI	Pomoci kuřákům, co chtějí přestat (stanovit den D, behaviorální přístup, farmakoterapie)
ARRANGE-PLÁNOVAT	Plánovat kontroly

Tab. č. 4. Krátká intervence k nekuřáctví (Králíková E et al. 2015)



### 3.3.6 Poruchy lipidového metabolismu

Hyperlipidemie jsou metabolická onemocnění s vysokou prevalencí, která jsou charakterizována zvýšením množství lipoproteinů v plazmě nebo jejich nevhodným, tzv. aterogenním složením. Hyperlipidemie představují jeden z nejsilnějších rizikových faktorů pro vznik kardiovaskulárních onemocnění. Bylo prokázáno, že snížení LDL-C účinně redukuje kardiovaskulární riziko (Vráblík M et al. 2019). Ve stratifikaci rizika stále využíváme hodnot celkového cholesterolu, léčebným cílem pak zůstává LDL-C, nová doporučení ESC a Evropské společnosti pro aterosklerózu (EAC) zmiňují také u specifických skupin pacientů s hyperlipidemií význam stanovení hodnot apolipoproteinu B (apo B) či lipoproteinu a (Lp(a)). Ke stratifikaci rizika pacienta s hyperlipidemií i nadále využíváme tabulek rizika dle SCORE.

Podle šetření z roku 2014 byla dyslipidemie zjištěna u 77% mužů a 66% žen (Kubínová R et al. 2016).

Základem léčby jsou režimová opatření viz tab. č. 5 a dále farmakoterapie.

<b>Snížení TC a LDL-C</b>	<b>Snížení TG</b>	<b>Zvýšení HDL-C</b>
Snížit nadváhu a obezitu	Snížit nadváhu a obezitu	Snížit nadváhu a obezitu
Zvýšit pohybovou aktivitu	Zvýšit pohybovou aktivitu	Zvýšit pohybovou aktivitu
Nekonzumovat trans mastné kyseliny	Snížit příjem alkoholu	Nekonzumovat trans mastné kyseliny
Snížit nasycené tuky	Snížit příjem sacharidů, snížit příjem mono a disacharidů	Snížit příjem sacharidů, nahradit je nenasycenými tuky
Zvýšit příjem vlákniny	Užívat potravní doplňky s omega 3 nenasycenými mastnými kyselinami	Nekouřit
Zvýšit příjem fytoosterolů	Nahradit nasycené tuky mono nebo polynenasycenými tuky	Přiměřená konzumace alkoholu u těch, co jej konzumují
Užívat fermentovanou červenou rýži	Snížit příjem fruktózy	
Snížit obsah cholesterolu ve stravě		

Tab. č. 5. Režimová opatření v léčbě dyslipidemií

**Statiny.** Tyto léky redukuje syntézu cholesterolu v játrech inhibicí hydroxymethylglutaryl koenzym A (HMG-CoA) reduktázy a zůstávají základem terapie. Nejen, že snižují LDL-C (účinek je závislý na dávce a je různý u různých látek), snižují dále TG o cca 10-20%, zvyšují HDL-C o 1-10%, na Lp(a) mají minimální vliv. Důležitý je tzv. pleiotropní efekt.

**Inhibitory vstřebávání cholesterolu.** Ezetimib inhibuje vstřebání cholesterolu ze střeva, snižuje LDL-C (15-22%), TG o 8%, zvyšuje HDL-C o 3%. Ezetimib se má užívat do kombinace se statinem, pokud nedosáhneme cílových hodnot při maximálně tolerované dávce statinu a jako monoterapie, pokud nelze použít statin.

**Sekvestranty žlučových kyselin (pryskyřice).** Vazbou na žlučové kyseliny ve střevním lumen omezují jejich enterohepatální oběh, sekundárně stimuluji zmnožení LDL-C receptorů v hepatocytu.

**Inhibitory proprotein konvertázy subtilizin kexinu 9 (PCSK9i).** Jedná se o monoklonální protilátky, které blokují interakci tohoto proteinu s LDL receptorem.

**Fibráty.** Fibráty jsou agonisté Peroxisome Proliferator-Activated Receptorů (PPAR- $\alpha$ ) a působí přes regulaci transkripčních faktorů. Dobře snižují hladinu TG (o 50%), snižují i hladinu LDL-C (20%) a zvyšují HDL-C (20%).

**Omega 3 mastné kyseliny.** Mechanismus účinku není přesně znám, pravděpodobně souvisí s PPAR- $\alpha$ . V dávce 2-4g/den snižují TG.

**Strategie léčby hypercholesterolemie.** Pokud se maximální tolerovanou dávkou statinu nedosáhne cílových hodnot, přidáme do kombinace ezetimib, pokud ani tak nedojde k dosažení cílových hodnot, zvážíme podání PCSK9 inhibitorů.

**Strategie léčby hypertriglyceridemie.** Léčba má být zvážena u vysoce rizikových pacientů s hladinou TG nad 2,3 mmol/l. Podáváme statiny, fibráty, PCSK9i, omega 3 mastné kyseliny.

### 3.3.7 Diabetes mellitus

Jedná se o chronické onemocnění s vysokou morbiditou a mortalitou. Základním projevem je hyperglykemie, dle typu diabetu způsobená buď nedostatkem inzulínu nebo jeho nedostatečným působením či kombinací obojího. Podle typu poruchy rozeznáváme Diabetes mellitus 1. typu – absolutní chybění inzulínu pravděpodobně na autoimunitním podkladě (DM 1), Diabetes mellitus 2. typu – porucha citlivosti periferních tkání na inzulín, tzv. inzulínová rezistence (DM 2), dále rozeznáváme gestační diabetes a specifické formy diabetu, jako jsou například genetické defekty účinku inzulínu, genetický defekt pankreatických beta buněk, či poškození pankreatické tkáně.

Pacient s DM má dvakrát vyšší riziko KVO (Cosentino F et al. 2020).

DM byl v roce 2018 zaznamenán v ČR u více než 1 miliónu osob (504,7 tisíc mužů a 513,6 tisíc žen), v roce 2018 pak umřelo v ČR 37 522 osob s DM.

Skrínink pacientů s DM je velmi prospěšný a při zavedení terapie vede ke snížení rizika KVO. S tím je spojen i vliv na snížení hmotnosti, protože při vyšším úbytku hmotnosti může dojít i k remisi DM (Lean ME et al. 2018).

V roce 2020 vyšla nová doporučení ESC a European Association for the Study of Diabetes (EASD) (Cosentino F et al. 2020), která shrnují poslední poznatky o diagnostice a léčbě osob s DM a KVO. Nejdůležitější změny jsou klasifikace diabetiků jako vysoce rizikových osob, nedoporučení alkoholu, zpřesnění správné kontroly TK, doporučení možností revaskularizace a doporučení nových léčebných farmakologických možností- nová antidiabetika, kdy zejména inhibitory sodíko glukózového kotranspotéru-2 (SGLT-2) a agonisté receptoru glukagon like peptidu 1 (GLP-1) podle metaanalýz snižují mortalitu na KVO a snižují riziko vzniku srdečního selhání (Zelniker TA et al. 2019, Zelniker TA et al. 2019).

### 3.3.8 Obezita

Obezita je chronické metabolické onemocnění charakterizované zvýšením zásob tělesného tuku. V klinické praxi jsme si zvykli určovat stupeň obezity pomocí tzv. Body Mass Indexu (BMI), který je výsledkem tělesné hmotnosti počítané v kilogramech vyděleným druhou mocninou tělesné výšky uvedené v metrech. Rozdělení kategorií je uvedeno v tab. č. 6. Nutno zdůraznit, že tento index vůbec nedává představu o množství tuku v těle, či dokonce jeho typu. Důležitou roli ve vzniku kardiovaskulárních onemocnění hraje především typ tzv. „centrální- androidní- abdominální- viscerální“ obezity, nikoli hmotnost jako taková. Proto musíme jako základní parametr měřit i obvod pasu. Kategorie rizika KVO podle obvodu pasu jsou uvedena v tab. č. 7.

<b>Kategorie</b>	<b>BMI kg/m<sup>2</sup></b>
Podváha	Pod 18,5
Normální hmotnost	18,5-24,9
Nadváha	25-29,9
Obezita	Nad 30

Tab. č. 6. Rozdělení kategorií podle BMI

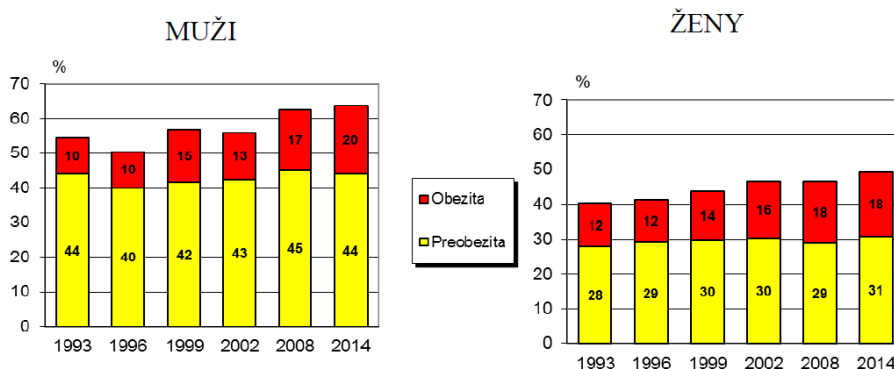
<b>Riziko KVO</b>	<b>Muži</b>	<b>Ženy</b>
Normální	Pod 94 cm	Pod 80 cm
Zvýšené	94-101 cm	80-87 cm
Značně zvýšené	Nad 102 cm	Nad 88 cm

Tab. č. 7. Rozdělení kategorií podle obvodu pasu

Obezita je palčivým celosvětovým problémem, v roce 2005 kolem 23,2% osob na světě mělo nadváhu (24,0% mužů a 22,4% žen) a 9,8% osob bylo obézních (7,7% mužů a 11,9% žen), celkový počet těchto osob se odhaduje ve světě na 937 milionů osob s nadváhou a 396 milionů obézních. Prognózy pak stanovují počet osob s nadváhou a obezitou v roce 2030 na 1,35 miliardy a 573 miliónů (Kelly et al. 2008).

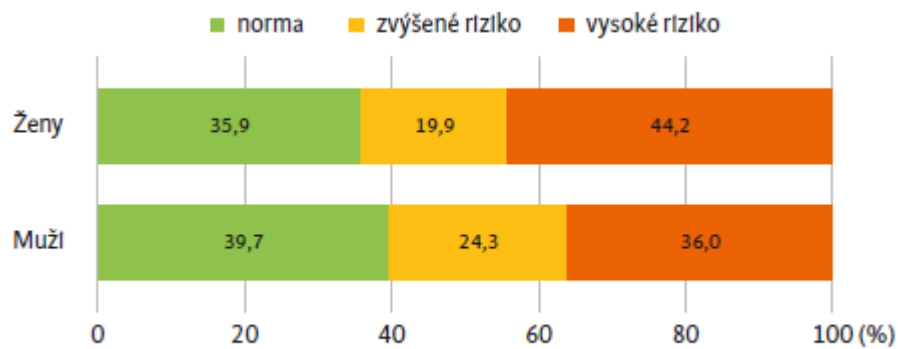
Podíl osob s nadváhou a obezitou v letech 1993-2014 v ČR je uveden na obr. č. 8. Na obr. č. 9 je uveden počet osob podle kategorií rizika podle objemu pasu.

**Obr. Podíl osob (15+ let) s preobezitou (BMI (25 ≤ BMI < 29,9) a obezitou (BMI ≥ 30) v letech 1993 - 2014, ČR**



Pozn.: Na základě údajů respondenta o výšce a hmotnosti.  
Zdroj: ÚZIS (9)

Obr. č. 8. Podíl osob s nadváhou a obezitou v ČR (ÚZIS. 2014).



Obr. č. 9. Kategorie KVO rizika podle obvodu pasu v české populaci ve věku 25-64 let (%) (Kubínová R et al. 2016)

Nadváha i obezita jsou spojeny se zvýšením kardiovaskulárního rizika. Restrikcí energetického příjmu a racionalizací stravy by mělo být dosaženo optimální hmotnosti, která je definována v parametru BMI mezi 20-25. V rozmezí tohoto BMI byla prokázána nejnižší mortalita, snižování hmotnosti pod BMI 20, není doporučováno. Doporučujeme redukovat 5-10% hmotnosti za 6 měsíců (Piepoli MF et al. 2016). Metaanalýza studií prokázala, že každé další snížení hmotnosti o další kilogram, vede ke snížení rizika DM 2 typu o 43% (Galaviz KI et al. 2018).

V poslední době se začaly objevovat práce, které popisují tzv. „metabolicky zdravou obezitu“ - tedy osoby, které i přes akumulaci tukové tkáně nemají jiné metabolické odchylky (Liu C et al. 2019).

### 3.3.9 Metabolický syndrom

Metabolický syndrom (MS) je souhrn rizikových faktorů, který vede k předčasnému rozvoji aterosklerózy a DM 2 typu. V současné době se vychází z definice MS podle G. M. Reavena z roku 1988, kdy základní triádu syndromu tvořil vyšší krevní tlak a typická dyslipidemie, tj. vyšší hladina triacylglyceridů a nižší HDL-cholesterol v lačné plazmě (Reaven GM. 1988).

Mezi další definice patří:

- definice americké ATP: 3 a více z následujících kritérií: obvod pasu >102 cm muži, >88 cm ženy, porucha lipidového metabolismu- TG >1,7 mmol/l, HDL-C <1,0 mmol/l muži, <1,3 mmol/l ženy, TK > 135/85 a glykemie na lačno > 5,6 mmol/l) (Grundy S et al. 2004)

- IDF- International Diabetes Federation pro Evropu: alespoň 3 kriteriia z následujících pěti: obvod pasu >94 cm muži, >80 cm ženy, TG >1,7 mmol/l nebo léčba hypertriglyceridémie, HDL-C<1,0 mmol/l muži, <1,3 ženy mmol/l nebo léčba dyslipidémie s poklesem HDL-C, TK  $\geq$  135/85 nebo léčba arteriální hypertenze, glykemie na lačno > 5,6 mmol/l nebo DM (Alberti KG et al. IDF 2009).

Patogeneza MS je komplexní a předpokládá se, že hlavním patogenetickým mechanismem je viscerální obezita spolu s inzulinovou rezistencí. Aterogenní dyslipidémie je pak charakterizována spojením vysoké hladiny triglyceridů, nízké hladiny HDL-C cholesterolu, přítomnosti zvýšeného apolipoproteinu B a přítomností aterogenních malých denzních LDL částic. Určitou úlohu může hrát i zánět (Horáková D et al. 2012).

### 3.3.10 Pohybová aktivita

Pedersen a Saltin ve svém review shrnují použití pohybové aktivity jako „léku“ u celkem 26 onemocnění, jako jsou kardiovaskulární onemocnění, metabolické choroby, psychiatrická onemocnění, onemocnění pohybového aparátu a plicní choroby (Pedersen BK et al. 2015). Již v roce 2004 vyšla metaanalýza 48 studií, která hodnotila vliv kardiovaskulární rehabilitace na redukci mortality a potvrdila, že rehabilitace je spojena s redukcí celkové mortality (OR=0,80) a kardiální mortality (OR=0,74) (Taylor RS et al. 2004).

Předpis pohybové aktivity je třeba udělat vždy individuálně. Jiný bude přístup u pacienta, který se vyhýbal v mládí tělocviku a jiný u pacienta, který ob den chodí hrát tenis nebo golf. Nejlepší postup je vstupní provedení spiroergometrického vyšetření, které stanoví maximální spotřebu kyslíku (nejlepší parametr kardiorespirační zdatnosti a tím prognózy pacienta) a dále stanoví anaerobní (ventilační) práh, který je velmi užitečný parametr pro stanovení intenzity zátěže v rámci bezpečnosti pacienta.

Shrnutí je uvedeno v tabulce č. 8. (Piepoli MF et al. 2016, Guazzi M et al. 2016, Garber CE et al. 2011). Pro edukaci pacienta používáme akronym FITT, který je velmi lehce zapamatovatelný a srozumitelný jak pro lékaře, tak pro pacienta.

<b>Frekvence</b>	Nejlépe denně /3-5× týdně	
<b>Intenzita</b>	Střední intenzita 3-5,9 metabolického ekvivalentu (MET) 64-76% maximální tepové frekvence Rychlá chůze, pomalá cyklistika, sekání trávníku, golf, čtyřhra tenis	Vysoká intenzita >6 MET 77-93% maximální tepové frekvence Jogging, běh, cyklistika nad 15 km/hod, tenis dvouhra, volejbal...
	1000 MET/min/týden... u pacientů dlouhodobě pod ventilačním (anaerobním prahem), intervalově možno krátce nad..	
<b>Trvání</b>	150 min/týden	75 min/týden
	Možno rozdělit do 10 minutových cvičení	
<b>Typ pohybové aktivity</b>	Aerobní (5 dní), (např. běhání...)	
	Odporový trénink (posilování) (2dny) 2-3 serie /8-12 opakování/60-80% opakovacího maxima Starší a v decondici 10-15 opakování na 60-70% opakovacího maxima	
	Trénink flexibility, balance (součást cvičební jednotky)	

Tab. č. 8. Předpis pohybové aktivity (Piepoli MF et al. 2016, Guazzi M et al. 2016, Garber CE et al. 2011)

### 3.3.11 Strava

Zcela zásadní pro ovlivnění rizika kardiovaskulárních onemocnění je zdravé stravování. Je prokázáno, že nynější mladá generace má kratší očekávanou dobu přežití, právě díky vysoké prevalenci obezity a nadváhy.

Základní doporučení ohledně zdravého stravování je vyvážený energetický příjem, omezení spotřeby tzv. „fast foods“, rafinovaného cukru, eliminace konzumace transmastných kyselin, omezení podílu nasycených mastných kyselin na méně než 7% celkového energetického příjmu, snížení spotřeby soli pod 5g/denně, naopak zvýšení spotřeby rostlinné



bílkoviny, sterolů, vlákniny, zvýšení spotřeby ovoce a zeleniny, konzumace ryb (Piepoli MF et al. 2016, Piepoli MF et al. 2020).

Komentovaná doporučení ESC/EAS z roku 2019 také dále rozebírají otázku tzv. funkčních potravin neboli nutraceutik, tj. potravin nebo výrobků se zvláštním působením na hladiny krevních lipidů a s efektem na možné snížení rizika KVO, jako jsou například polikosanol, omega 3 mastné kyseliny, berberin, či extrakt z červené rýže (Mach F et al. 2019).

Otázka konzumace alkoholu je stále velmi kontroverzní. Podle velké studie (Wood AM et al. 2018) u 599 912 osob byla spotřeba alkoholu kolem 100 g/týden spojena s nejnižší mortalitou, ale jakákoliv spotřeba alkoholu zvyšovala riziko KVO s výjimkou akutního infarktu myokardu. Proto se v doporučeních uvádí možná konzumace malého množství alkoholu (Piepoli MF et al. 2020).

### 3.3.12 Psychosociální faktory

Léčba psychosociálních rizikových faktorů může snížit výskyt psychosociálního stresu, depresí a anxiety. Pro speciální psychologické intervence je doporučováno použití různých programů pro snížení stresu, meditace, autogenní trénink, biofeedback, dýchání, jóga a svalová relaxace (Piepoli MF et al. 2016).

### 3.3.13 Biomarkery

Podle platných doporučení mají biomarkery (obsažené v krvi nebo v moči) pouze omezenou hodnotu v upřesnění KVO rizika (Piepoli MF et al. 2016). Na celém světě nicméně probíhají velké studie k ověření těchto parametrů a to jak zánětlivých (vysoce senzitivní C reaktivní protein (hsCRP) nebo fibrinogen), trombotických (homocystein) a parametrů souvisejících s metabolismem glukózy nebo lipidů (apolipoproteiny) nebo souvisejících s ledvinami nebo srdcem (epikardiální tuk).

Mezi studované biomarkery, které se jeví jako perspektivní v upřesnění rizika KVO, patří i adipocyte fatty acid-binding protein (A-FABP). Hladina A-FABP koreluje s nálezem MS (Hsu BG et al. 2010) a může tak být i spojovacím článkem mezi MS a aterosklerózou (Krusinova E et al. 2008) a také nový biomarker pro předpověď vzniku DM (Tso AWK et al. 2007). Na našem pracovišti se dlouhodobě věnujeme tomuto biomarkeru a publikovali jsme opakovaně vědecké práce s prioritními výsledky- například význam A-FABP v upřesnění

rizika KVO nebo A-FABP u pacientů s obstrukční spánkovou apnoe (Sovová E et al. 2012, 2014, 2017)

Biomarkery mohou být užitečné u různých podskupin, nicméně je třeba dalších studií v upřesnění jejich významu.

#### 3.3.14 Ostatní rizikové faktory

Jako další rizikové faktory byly popsány například genetika, epigenetika, etnicita, nádorová onemocnění, fibrilace síní, virová a autoimunitní onemocnění, hypertrofie levé komory srdeční, nealkoholová jaterní steatóza či sociální deprivace.

Tyto faktory nám napomáhají v rozhodování o terapii především u pacientů ve středním riziku, kde mohou být rozhodující pro stratifikaci na vyšší riziko.

### 3.4 Hodnocení rizika podle SCORE

Ke stanovení kardiovaskulárního rizika u osob nad 40 let jsou i nadále doporučovány stratifikační tabulky rizika dle SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation). Tento systém odhaduje v procentech desetileté riziko vzniku fatální kardiovaskulární příhody na základě věku, pohlaví, celkového cholesterolu, kuřáckých návyků a hodnoty krevního tlaku. Tyto tabulky byly nově extendovány do 70 let věku a omezeny na hodnotu celkového cholesterolu 7 mmol/l. Osoby s hodnotou celkového cholesterolu nad 8mmol/l a vyšší jsou možnými nositeli familiární hypercholesterolemie a jsou automaticky řazeni mezi vysoce rizikové (Mach F et al. 2019).

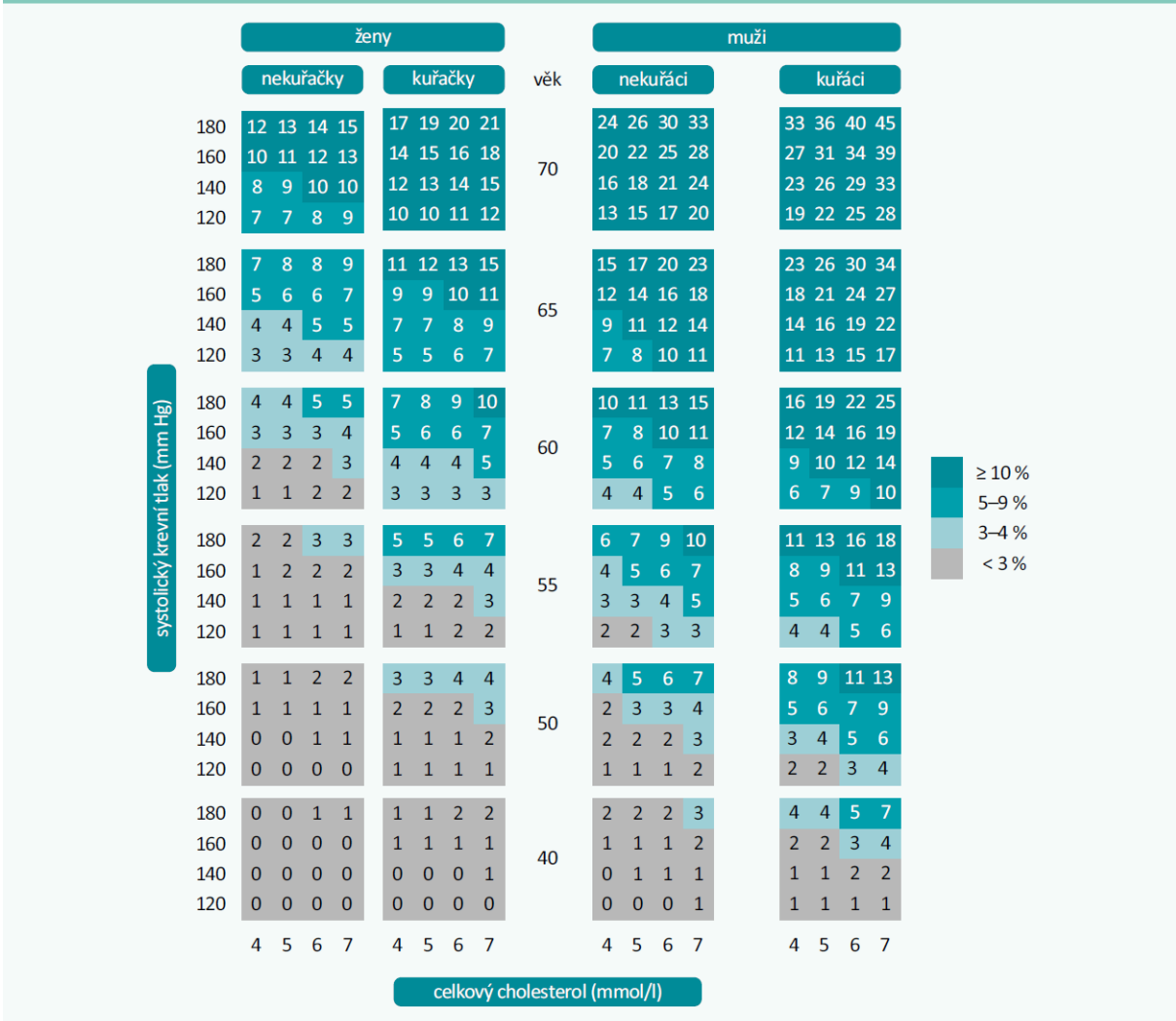
Pro Českou republiku jsou platné tabulky pro země s vysoce rizikovou populací, viz. obr. 10.

Tyto tabulky nelze použít u osob s CAD, chronickým ledvinným onemocněním a u osob s diabetem mellitem.

Pacienti jsou dle dosažených hodnot stratifikováni na nízcce rizikové (SCORE pod 1%), středně rizikové (SCORE 1-5%), vysoce rizikové (SCORE mezi 5 a 10%) a velmi vysoce rizikové (SCORE nad 10%). Dle nových doporučení ESC/EAC vznikla navíc skupina tzv. extrémně vysoce rizikových, kam spadají pacienti s rekurentní atherotrombotickou příhodou do 2 let při maximálně intenzifikované terapii, viz tab. č. 9.

Faktory, které modifikují výpočet rizika jsou uvedeny v tab. č. 10.

Tab. | Tabulka SCORE pro regiony s vysokým KV-rizikem



Obr. č. 10. Tabulka SCORE pro Českou republiku (země s vysokým rizikem) (Vráblík M et al. 2020)

	<b>Cílová hodnota LDL-C cholesterolu (mmol/l)</b>	<b>Cílová hodnota non HDL-C (mmol/l)</b>	<b>Cílová hodnota apoB (g/l)</b>
<p><b>Nízké riziko</b></p> <p>Vypočtené riziko fatální KVO příhody pomocí SCORE &lt;1%</p>	<3,0	<3,8	
<p><b>Střední riziko</b></p> <p>Mladí pacienti (DM 1 do 35 let, DM 2 do 50 let) s trváním diabetu &lt;10 let bez dalších rizikových faktorů</p> <p>Vypočtené riziko fatální KVO příhody pomocí SCORE &gt;1% a &lt;5%</p>	<2,6 a nejméně o 50% hodnoty před léčbou	<3,4	<1
<p><b>Vysoké riziko</b></p> <p>Významné zvýšení izolovaného rizikového faktoru, zejména TC &gt;8 mmol/l, LDL-C &gt;4,9 mmol/l, nebo TK ≥180/110 mmHg</p> <p>Pacienti s familiární hypercholesterolemií bez dalších velkých rizikových faktorů</p> <p>Pacienti s DM bez orgánového postižení, s dobou trvání DM ≥10 let nebo dalším rizikovým faktorem</p> <p>CKD 2. a 3 stupně (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</p> <p>Vypočtené riziko fatální KVO příhody pomocí SCORE ≥5% a &lt;10%</p>	<1,8 a nejméně o 50% hodnoty před léčbou	<2,6	<0,8
<p><b>Velmi vysoké riziko</b></p> <p>Klinicky nebo zobrazovací metodou prokázané KVO aterosklerotické etiologie (CAD)- IM nebo nestabilní AP, stabilní AP, koronární revaskularizace, CMP, TIA, ICHDKK, nález nemoci více koronárních tepen se stenózou 2 tepen nad 50% nebo významné AS změny karotid detekované ultrazvukem</p> <p>DM s orgánovým postižením a nebo přítomnost nejméně 3 velkých rizikových faktorů, časně vzniklý DM 1 s dobou trvání nad 20 let</p>	<1,4 a nejméně o 50% hodnoty před léčbou	<1,8	<0,65

CKD 4. a 5 stupně (eGFR <30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) Vypočtené riziko fatální KV příhody pomocí SCORE ≥10% FH s CAD nebo dalším velkým rizikovým faktorem			
<b>Extrémní</b> Rekurentní aterotrombotická příhoda do 2 let po první události při zavedené léčbě	<1,0	<1,8	<0,55

Tab. č. 9. Rozdělení do kategorií podle kardiovaskulárního rizika (Vráblík M et al. 2019)

Sociální deprivace
Obezita a centrální obezita
Fyzická inaktivita
Psychosociální stres
Rodinná anamnéza předčasné smrti (muži pod 55 let, ženy pod 60 let)
Chronické imunitní zánětlivé onemocnění
Psychiatrická onemocnění
Léčba HIV
Fibrilace síní
Hypertrofie levé komory srdeční
Chronická onemocnění ledvin
Obstrukční spánková apnoe

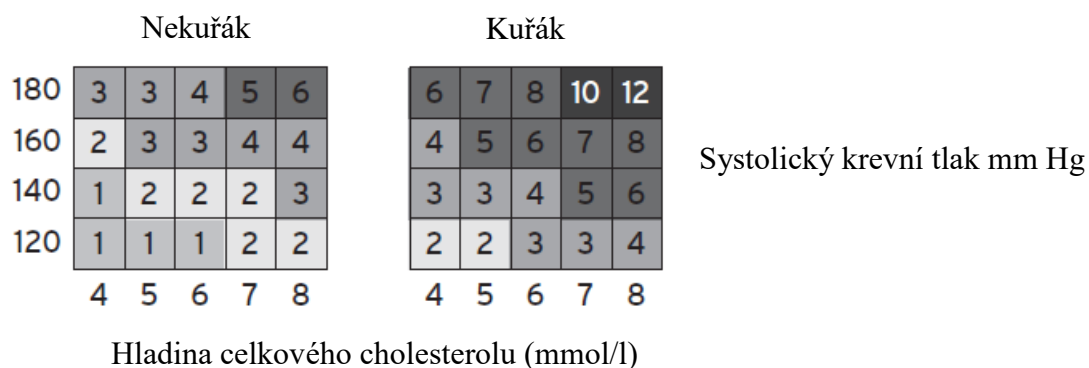
Tab. č. 10. Onemocnění zvyšující vypočtené riziko KVO

Při stanovení 10 letého rizika KV smrti najdeme SCORE tabulku pro pohlaví/kouření/věk a nejbližší hodnotu systolického TK/hladiny cholesterolu. Iniciálně hodnotíme podle vstupních hodnot TK a hladiny TC, při léčbě se riziko snižuje, ale ne více než o třetinu iniciálního rizika (příklad- osoba s léčbou arteriální hypertenze, u které neznáme

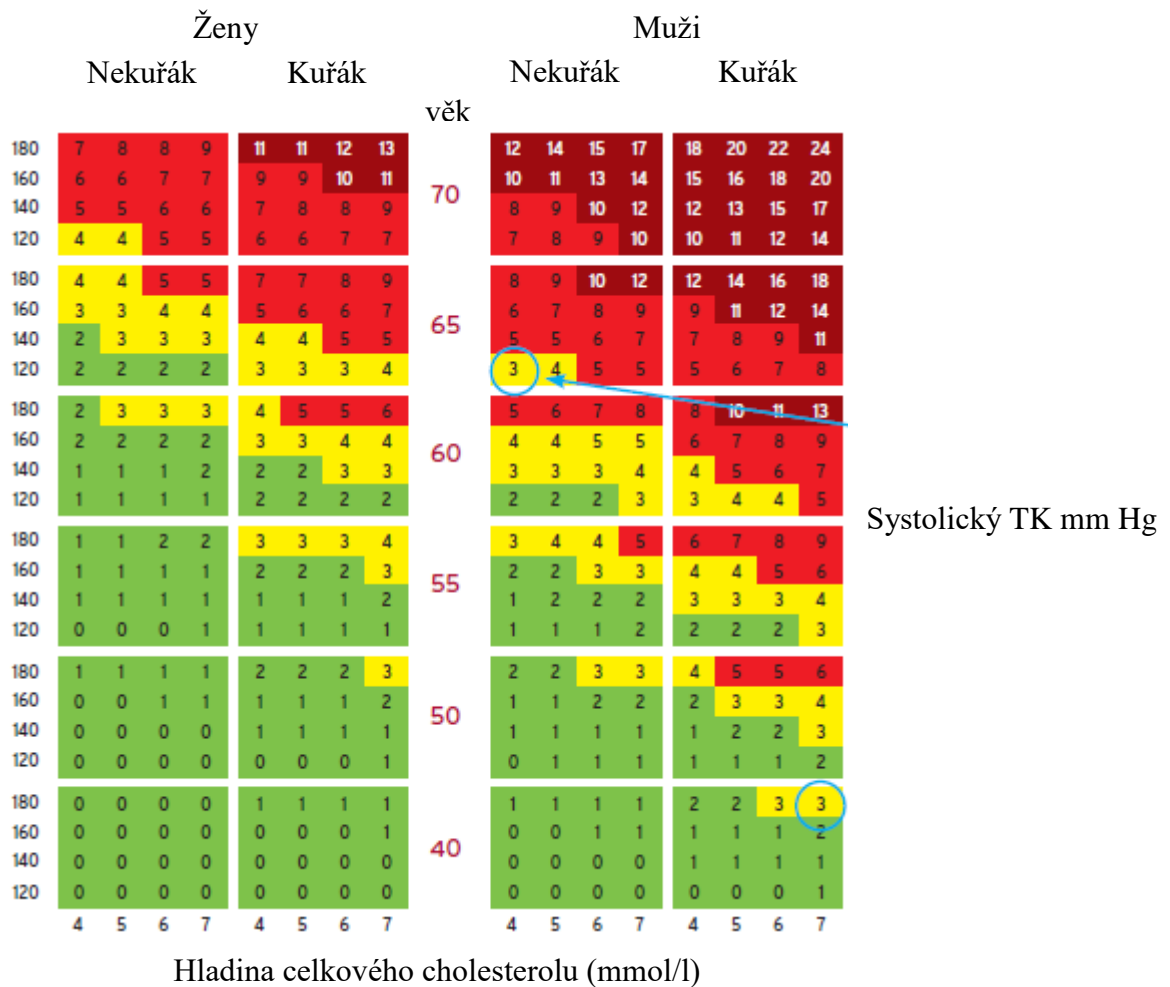
vstupní hodnotu TK a nyní má riziko 6%, iničiální riziko bylo 9%). Tabulky slouží dále k edukaci pacientů, kdy ukazujeme, jak se při ovlivnění faktorů riziko snižuje.

Problémem pro odhad rizika jsou starší osoby, které mají vysoké riziko jen kvůli vysokému věku, i když rizikové faktory mají nízké. Starší osoby sice benefitují ze zanechání kouření, léčby hyperlipidemie a arteriální hypertenze, nicméně máme brát v úvahu vedlejší efekty nadměrné medikace.

Velkým problémem je nadále stratifikace rizika mladých pacientů, u kterých je známa přítomnost významných rizikových faktorů. Nízké absolutní kardiovaskulární riziko pak může podcenit relativně vysoké riziko relativní. Pro tyto mladé pacienty je pak vhodné použít tzv. rizikový věk, kde názorně ukazujeme na nomogramu SCORE, jak je na tom mladý pacient se svými rizikovými faktory, ve srovnání s pacientem značně starším, ale bez rizikových faktorů viz obr. č. 11 nebo výpočet tzv. vaskulárního věku- viz obr. č. 12.



Obr. č. 11. Určení relativního rizika u mladých osob (Mach F et al. 2019)



Obr. č. 12. Výpočet vaskulárního věku (Mach F et al. 2019)

Nová doporučení také vyzdvihují roli zobrazovacích metod, jako je například zhodnocení CAC skóre (nad 100 Agatstonových jednotek), index kotník/paže (ABI <0,9 a >1,4), ultrazvukové vyšetření karotických nebo femorálních tepen, které nám dále mohou pomoci ve stratifikaci rizika pacienta- kdy nález aterosklerotického plátu automaticky řadí pacienta do kategorie vysokého rizika.

Je zde zmíněna také role biochemického stanovení markerů zánětu, jako je hsCRP či fibrinogen, které také můžeme využít k reklasifikaci pacienta na vyšší riziko. Při komplexním hodnocení kardiovaskulárního rizika k tabulce SCORE přidáváme také hodnocení přítomnosti diabetu mellitu či chronického onemocnění ledvin.

Pro stanovení rizika lze použít i aplikaci Heart Score <http://www.HeartScore.org>.

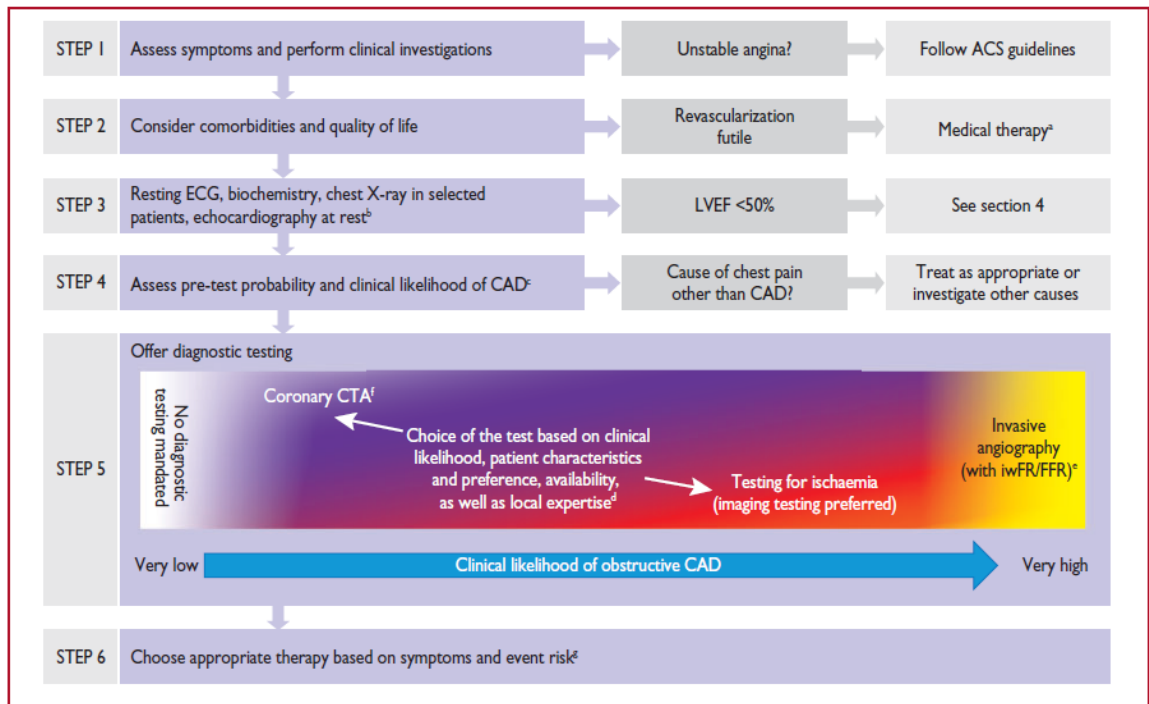
### 3.5 Vyšetřovací metody v diagnostice KVO

#### 3.5.1 Nová terminologie KVO

V průběhu let vychází opakovaně inovovaná doporučení ESC pro KVO. V poslední době dochází ke změně terminologie, kdy se začíná používat termín coronary artery disease (CAD)- koronární nemoc, která je charakterizována jako přítomnost aterosklerotického plátu v epikardiální cévě- buď s obstrukcí nebo bez ní (Knuuti J et al. 2019). Dynamický charakter CAD může pak vést ke vzniku akutních koronárních syndromů (ACS) nebo se může projevovat jako chronické koronární syndromy (CCS)- dříve chronická ischemická choroba srdeční. V textu pak dále používáme buď CAD nebo ICHS- pokud se jedná o CAD s projevem ischemie.

#### 3.5.2 Algoritmus pro vyšetřování osob s angínou pectoris s podezřením na CAD

Podle nejnovějších doporučení ESC postupujeme podle obr. č. 13 v šesti krocích.



Obr. č. 13. Postup při vyšetření pacienta s angínou pectoris a podezřením na CAD (Knuuti J et al. 2019).



## Krok 1. Zhodnocení symptomů

Základem je důkladné provedení anamnézy pacienta, zhodnotit jeho potíže a přítomné rizikové faktory. Klasifikace tíže angíny pectoris je stále hodnocena pomocí Kanadské klasifikace, viz tab. č. 11.

Stupeň	Popis závažnosti angíny	
I	anginózní bolesti pouze při vysoké zátěži	projevy angíny při dlouhé, těžké, rychlé nebo prodloužené fyzické aktivitě
II	anginózní bolesti při střední námaze	částečná limitace v provádění běžných denních činností, pokud jsou prováděny v rychlejším tempu, v zimě, větru, po jídle, při stresu nebo během dopoledních hodin při ranním vstávání, ale také potíže při chůzi do kopce, do schodů více než jednoho patra
III	anginózní bolesti při mírné námaze	potíže s chůzí jednoho nebo dvou bloků, potíže s výstupem jednoho patra schodů za normálního tempa a normálních podmínek
IV	anginózní bolesti v klidu	ke vzniku anginózních bolestí není potřeba žádnou námahu

Tab. č. 11. Kanadská klasifikace angíny pectoris

## Krok 2. Zhodnotit komorbidity a kvalitu života

Před započítáním dalšího vyšetřování je třeba zhodnotit celkový zdravotní stav pacienta, jeho komorbidity a kvalitu života. Pokud je pacient v takovém stavu, že by nemohl být případně revaskularizován, další vyšetřování má být omezeno na klinicky indikované minimum a má být nasazena antianginózní terapie.

### Krok 3. Základní vyšetření

K základním vyšetřením patří laboratorní vyšetření (krevní obraz, vyšetření hormonů štítné žlázy, glykemie, glykovaný Hb, lipidový profil, renální funkce včetně glomerulární filtrace), klidové EKG vyšetření, 24 hodinová Holterova monitorace EKG, echokardiografické vyšetření, vyšetření magnetickou rezonancí (MRI), ultrazvukové vyšetření karotických tepen a RTG srdce plíce.

### Krok 4. Zhodnocení předtestové pravděpodobnosti

K dalšímu postupu je vhodné stanovit předtestovou pravděpodobnost, pokud je nízká, je nutno zvážit nutnost provádění dalších vyšetření. Viz tab. č. 12.

věk	Typická bolest		Atypická bolest		Neanginózní bolest		Dyspnoe	
	muži	ženy	muži	ženy	muži	ženy	muži	ženy
30-39	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%
40-49	22%	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%
50-59	32%	13%	17%	6%	11%	3%	20%	9%
60-69	44%	16%	26%	11%	22%	6%	27%	14%
70+	52%	27%	34%	19%	24%	10%	32%	12%

Tab. č. 12. Předtestová pravděpodobnost podle věku, pohlaví a příznaků

### Krok 5. Provedení vyšetření

Pokud je pacient ve vysokém riziku, volíme jako první možnost invazivní vyšetření- koronární angiografii. U ostatních provádíme neinvazivní funkční vyšetření ke zhodnocení ischemie (stress echokardiografie, stress single photon emission computer tomografie (SPECT), stress pozitronová emisní tomografie (PET), kontrastní echokardiografii nebo kontrastní MRI) nebo anatomické zobrazení koronárních cév- CT koronarografii. Význam zátěžového vyšetření je uveden níže.

## Krok 6. Zhodnocení rizika KVO příhod

Na základě provedených vyšetření pak stanovíme riziko kardiálních příhod, což je velmi důležité pro další terapii.

### 3.5.3 Klidové EKG vyšetření

Klidové vyšetření EKG je nedílnou součástí vyšetření všech pacientů s podezřením na přítomnost KVO. Je důležité i u sportovců, kdy náhlá srdeční smrt je nejčastější příčinou mortality u sportovců v mladém věku. Její příčinou jsou zejména vrozená strukturální nebo elektrická srdeční onemocnění. Tato onemocnění mohou být diagnostikována za pomoci klidového EKG vyšetření, které je v České republice v rámci preparticipačního screeningu povinné u výkonnostních a vrcholových sportovců.

Poslední doporučení pro hodnocení EKG u sportovců (12-35 let věku) jsou International criteria for electrocardiographic interpretation in athletes: consensus statement, která byla publikována v roce 2017 (Drezner JA et al. 2017). Tato doporučení rozdělují nálezy EKG na fyziologické, které nevyžadují další vyšetření, hraniční a abnormální (vyžadující další vyšetření k vyloučení možného přítomného kardiovaskulárního onemocnění, které může vést k syndromu náhlé smrti u sportovce). Použití pro ČR jsme publikovali recentně v odborné české literatuře (Sovová M et al. 2020).

### 3.5.4 Zátěžová vyšetření v diagnostice KVO

Ještě v roce 2013 bylo zátěžové vyšetření s hodnocením EKG považováno za základní k diagnostice stabilní angíny pectoris u osob se symptomy bolestí na hrudi a středním rizikem CAD (s výjimkou osob, které nemohou z jiných důvodů zátěžový test podstoupit nebo u osob, kde klidové EKG znemožňuje stanovení ischemických změn) (Montalescot G et al. 2013). Nová recentní doporučení z roku 2019 pak doporučují toto vyšetření provádět pro zhodnocení tolerance zátěže, symptomů, arytmií, odpovědi TK na zátěž a hodnocení rizika u selektovaných pacientů (Knuuti J et al. 2019) nebo u osob, u kterých není dostupné jiné neinvazivní nebo invazivní vyšetření. Za známky vysokého rizika pro srdeční mortalitu považujeme vyvolání depresí ST úseku na EKG při nízké zátěži spojené s příznaky, nízká tolerance zátěže, komplexní komorové extrasystoly nebo arytmie a abnormální odpověď krevního tlaku na zátěž.

Dále je zátěžové vyšetření doporučeno u pacientů s terapií k hodnocení vyvolání symptomů nebo ischemie.

### 3.5.5 Zátěžové vyšetření v hodnocení kardiorespirační zdatnosti

Kardiorespirační zdatnost (CRF) je definována jako schopnost kardiovaskulárního a plicního systému pokrýt nároky pracujících svalů na spotřebu kyslíku.

Během posledních tří desetiletí se ukazuje, že nízká CRF je spojena s vyšším rizikem vzniku KVO, zvýšením celkové mortality a s vyšším rizikem vzniku různých nádorů (Schmid D et al. 2015, Kodama S et al. 2009). Na druhé straně je prokázáno, že zlepšení kardiorespirační zdatnosti snižuje mortalitu (Lee DC et al. 2010, Davidson T et al. 2018). Americká kardiologická společnost dokonce vydala „doporučení“ pro stanovení kardiorespirační zdatnosti v klinické praxi (Ross R et al. 2016), kde zdůrazňuje, že přidání tohoto parametru ke klasickým rizikovým faktorům jako je vysoký TC, arteriální hypertenze, kouření a DM 2. typu, zpřesňuje výpočet rizika.

Standardním a zároveň nejpřesnějším testem pro zjištění CRF je spiroergometrie - zátěžový test do maxima spojený s měřením různých kardiorespiračních parametrů, včetně maximální spotřeby kyslíku ( $VO_2max$ ), minutové ventilace, maximální produkce oxidu uhličitého ( $VCO_2max$ )- CPET. Pokud se vyšetřovaná osoba nedostane do svého maxima, pak tyto hodnoty označujeme jako „peak“ hodnoty.

CPET je test, který slouží k diagnostice kardiologických a plicních onemocnění, dále stanovuje CRF a je nezbytný v předoperačním hodnocení rizika (Fletcher GF et al. 2013, Kinnear W, Blakey J. 2014).

CPET se provádí většinou na bicyklovém ergometru nebo na běhátku. Na běhátku je většinou dosažena vyšší CRF. Nevýhodou běhátka je možnost zranění a horší kvalita hodnocení vyšetřovaných parametrů (například změření TK, kvalita EKG vyšetření).

V minulých letech byly pro hodnocení respiračních parametrů užívány přístroje kombinované s Douglasovými vaky, kde byl zadržován vydechovaný vzduch a následně analyzován. V současné době jsou většinou používány analyzátory, které hodnotí respirační parametry „breath-by-breath“ (většinou jako průměr z několika měření).

Při zátěži jsou používány různé zátěžové protokoly, které mohou být stupňovité nebo s kontinuálním nárůstem zátěže (rampové protokoly). Po zátěži se ještě několik minut monitoruje fáze zotavení. Zátěž se provádí buď do submaxima (70-85% vypočtené tepové

frekvence) nebo do maxima (maximální tepová frekvence, plateau ve spotřebě O<sub>2</sub>, respirační ekvivalent (RER) nad 1,15).

**VO<sub>2</sub>max** je parametr, který lze použít nejen pro stanovení funkční zdatnosti jedince, ale také pro prognózu pacienta či k předpisu pohybové aktivity (American College of Sports Medicine 2017). Jeho hodnota závisí na pohlaví, věku, trénovanosti, genetických předpokladech a přítomnosti nemoci. Vyšetřovaná osoba někdy nedosáhne maxima a parametr pak nazýváme VO<sub>2</sub>peak. Pro zjednodušení budeme v dalším textu používat VO<sub>2</sub>max. Tento parametr většinou vyjadřujeme v ml/kg/min, i když víme, že u osoby s nadváhou nebo obezitou je tento parametr zkreslený. Můžeme ho pak ev. vyjádřit v ml/min nebo přepočítat na tzv. „lean body mass“.

Čím je nižší hodnota VO<sub>2</sub>max, tím je horší prognóza. Pokud stanovíme nízké VO<sub>2</sub>max, tak to může mít 4 příčiny:

- Pacient zastavil před dosažením maxima (nechtělo se mu, potíže stran kloubů...)
- Pacient má nízkou CRF
- Pacient má srdeční onemocnění
- Pacient má plicní onemocnění

**Tepová frekvence (TF).** Existuje několik vzorců pro výpočet maximální tepové frekvence, nejčastěji užívaný je TF<sub>max</sub>= 220- věk (roky). Rozdíl mezi maximální a klidovou TF nazýváme tepovou rezervou. Při zátěži by mělo být dosaženo alespoň 80% tepové rezervy. Chronotropní inkompetence (neschopnost zvýšit tepovou frekvenci adekvátně se zvyšující se zátěží) je většinou definována jako nedosažení 70% vypočtené maximální TF (Brubaker PH et al. 2011). Nález vyšší TF než při daném stupni zátěže očekáváme, může být způsobena nervozitou, ale i srdečním onemocněním.

**Tepový kyslík.** Tento parametr vypočítáme jako VO<sub>2</sub> ml/min /TF. Můžeme ho použít jako nepřímé hodnocení tepového srdečního objemu. U zdravé populace je vždy vyšší než 10 ml/tep. U srdečních onemocnění roste málo a nezvyšuje se během zátěže. Nízký tepový kyslík se může nacházet i u některých plicních onemocnění nebo u zkratu v srdci (např. defekt septa síní).

**Ventilace.** Měříme tzv. minutovou ventilaci (VE) l/min. Je násobkem dechové frekvence (narůstá cca 2x, u mladých i více) a dechového objemu (V<sub>t</sub>) (narůstá asi 3-4x). Na

počátku zátěže se nejprve zvyšuje  $V_t$  a následně dechová frekvence. U osob s plicním onemocněním se méně zvyšuje  $V_t$  a křivka  $V_t/VE$  je plochá.

**Výdej oxidu uhličitého ( $VCO_2$ ).**  $VCO_2$  (ml/min) se během zátěže zvyšuje (produkt aerobního a anaerobního metabolismu). Existuje úzký vztah mezi alveolární ventilací a  $VCO_2$ . Máme dva typy mrtvého prostoru ( $V_d$ )- anatomický a fyziologický.  $V_d$  fyziologicky během zátěže klesá (zapojení více alveolů) a tak se poměr  $V_t / V_d$  snižuje (v klidu 0,4, v zátěži 0,2). Při stoupající zátěži se zapojuje na určitém stupni i anaerobní metabolismus, vzniká acidémie, která stimuluje ventilaci. Ventilace VE se zvyšuje více než  $VCO_2$  – bod se nazývá RCP- respiratory compensation point.

**Poměr respirační výměny (RER, respirační ekvivalent).** RER je poměr výdeje oxidu uhličitého a spotřeby kyslíku. RER je v klidu pod 1,0 (výjimka hyperventilace). Podle některých autorů je možno při RER 1,0 určit ventilační (anaerobní) práh (Kinneer W, Blackey J. 2014).

**Anaerobní (ventilační) práh (AT).** Anaerobní práh je stanoven jako intenzita zátěže, kdy začíná převládat anaerobní krytí metabolismu. Hladina laktátu dosahuje 4 mmol/l. Jeho hodnota je kolem 70-90%  $VO_{2max}$ . Jeho určení je buď invazivní pomocí stanovení hladiny laktátu v kapilární krvi nebo ho můžeme stanovit podle ventilačních křivek. Jak bylo uvedeno výše, někteří autoři ho stanovují v době, kdy RER=1,0, dále je možno jej stanovit pomocí V-slope metody (doba, kdy  $VCO_2$  roste více než  $VO_2$ ), dále můžeme užít křivku ventilačních ekvivalentů nebo křivku alveolárního parciálního tlaku  $O_2$  (nárůst křivky). AT nám ukazuje míru trénovanosti jedince (čím více trénovaný, tím je AT blíže k maximu) a jeho určení je vhodné při předpisu pohybové aktivity u nemocných osob (vždy pod AT- intervalově možno nad AT).

**Ventilační ekvivalenty pro  $O_2$  ( $VE/VO_2$ ) a pro  $VCO_2$  ( $VE/VCO_2$ ).** Ventilační ekvivalent pro kyslík je množství vzduchu proventilovaného plicemi, z něhož si organismus odebere 1 litr  $O_2$ , v klidu se pohybuje mezi 20-30 litry, při zátěži nízké intenzity zprvu klesá, při vyšší zátěži stoupá, po překročení anaerobního prahu strmě stoupá, je ukazatelem ekonomiky dýchání. Trénovaní a zdraví jedinci mají při stejné zátěži nižší hodnoty. Ventilační ekvivalent pro  $CO_2$  probíhá podobně jako ventilační ekvivalent pro  $O_2$ , jen ke zlomu křivky dochází později za úrovní anaerobního prahu. Poměr  $VE/VCO_2$  ukazuje spojení ventilace a perfúze plic. Tento poměr má být  $< 30$ . U pacientů se srdečním selháním je jedním z důležitých prognostických markerů, hodnota  $> 45$  ukazuje na vysoké riziko u těchto

pacientů a koreluje se srdečním výdejem, zvýšenými tlaky v plicích a sníženou srdeční variabilitou. Podobná situace je i u pacientů s plicní hypertenzí.

**Respiratory compensation point (RCP).** RCP je na úrovni zátěže, kdy ventilaci stimuluje více acidémie. Je obrazem maximálního úsilí v zátěži. Stanovíme jej jako místo, kdy se zvyšuje ekvivalent pro  $VCO_2$  nebo místo, kdy klesá alveolární parciální tlak  $CO_2$ . Je vždy později než AT. Pokud dosáhneme jasného RCP, tak ventilace nelimituje toleranci zátěže.

**Saturace  $O_2$  ( $SpO_2$ ).** Její pokles o více než 4% během zátěže je abnormální a je nejčastěji způsoben poruchou difúze, nepoměrem ventilace/perfúze, pravolevým srdečním zkratem nebo arteficiálně (špatné snímání).

**Populační (referenční) normy (RN) a regresní rovnice.** Při hodnocení kardiopulmonální zdatnosti pomocí  $VO_{2max}$  (peak) je více důležitější než hodnocení absolutní hodnoty tohoto parametru jeho srovnání s populačními normami, které byly stanovovány v různých věkových, národnostních a etnických skupinách zdravých osob. V literatuře najdeme stovky článků, které se této problematice věnují, nicméně ideální referenční (populační) normy pravděpodobně neexistují. Paap a kol. ve svém systematickém review z roku 2014 hodnotili 2 435 článků s tímto tématem, do hodnocení jich zařadili celkem 35 a závěrem uvádí, že neexistují referenční normy, které by se daly všeobecně použít (Paap D, Takken T. 2014).

RN zátěžových parametrů pro českou populaci vznikaly v 70. letech, kdy proběhlo velké populační šetření „fysické zdatnosti obyvatelstva“ u souboru mužů a žen ve věku 12-55 let, kde za použití jednotné metodiky byly měřeny stovky osob v kategoriích populace, závodně sportující, rekreačně sportující, nespportující, pracující manuálně, nemanuálně, v zemědělství (Seliger V et al. 1976, Máček M et al. 1979).

Od té doby jsou tyto upravené RN používány na všech pracovištích v České republice. V posledních letech se často diskutuje o tom, zda by se tyto normy neměly znovu přepracovat, vzhledem k tomu, že populace se stále méně pohybuje a experti se domnívají, že tyto normy již plně neodráží průměrnou kardiopulmonální zdatnost obyvatel České republiky.

Proto jsme provedli pilotní studii pomocí retrospektivní analýzy zdravotní dokumentace u sportovců a pacientů, kteří v letech 2016 a 2017 byli vyšetřeni na Klinice tělovýchovného lékařství. Ze studie byly vyloučeny osoby s onemocněním, které by mohlo ovlivňovat kardiopulmonální zdatnost a osoby s jiným důvodem ukončení zátěže, než je

dosažení subjektivního a objektivního maxima. Ve věkovém rozmezí 11 – 59 let byla spiroergometrie provedena u 690 osob (430 mužů). V této skupině bylo zahrnuto 346 sportovců (259 mužů) průměrného věku  $22,8 \pm 11,8$  a 344 nespportovců (171 mužů) průměrného věku  $35,0 \pm 15,3$ . Maximální spotřebu kyslíku  $VO_2\max$  jsme srovnali s platnými tabulkami pro daný věk a pohlaví. Ke statistickému porovnání bylo použito Z skóre a 95% interval spolehlivosti. Ve skupině nespportovců mělo hodnoty  $VO_2\max$  v normě celkem 79,1% osob (95% CI: 74,8% - 83,4%), pod normou mělo hodnoty 18,9% a nad normou 2,0% nespportovců.

Ve skupině sportovců mělo hodnoty  $VO_2\max$  v normě celkem 81,5% (95% CI: 77,4% - 85,6%), pod normou mělo hodnoty 2,3% a nad normou 16,2% sportovců. Při porovnání sportovců a nespportovců v distribuci Z skóre pro parametr  $VO_2\max$  byl prokázán signifikantní rozdíl ( $p < 0,0001$ ). Ve skupině sportovců bylo signifikantně více osob s hodnotami  $VO_2\max$  nad normou a signifikantně méně osob s hodnotami pod normou. Celkově normy splňovalo signifikantně méně probandů než 95% a to ve skupině nespportovců, ale i ve skupině sportovců. Ani v jednom ze souborů neleží hodnota 95% v 95% intervalu spolehlivosti pro podíl probandů s hodnotami v normě. Prokázali jsme, že kardiorespirační zdatnost jak u sportovců, tak u nespportovců celkově neodpovídá populační normě ze 70. let minulého století. Odborná veřejnost by měla zahájit diskuzi, zda je čas pro multicentrickou studii v ČR, která by stanovila nové normy (Sovová E et al. 2019).

V roce 2014 byla založena iniciativa The Fitness Registry and the Importance of Exercise National Database (FRIEND). FRIEND je multi institucionální projekt, který si kladl za cíl stanovit normativy pro kardiorespirační zdatnosti pro USA. Do projektu se zapojilo primárně 8 amerických pracovišť a v podprojektech i pracoviště evropská (Kaminsky LA et al. 2013). Tato pracoviště od roku 2014 do roku 2016 postupně podle společných indikačních kritérií vyšetřovala účastníky studie pomocí zátěžového testu spojeným s měřením  $VO_2\max$ . Všechny laboratoře používaly validní kalibraci a testy prováděli zkušení odborníci. Základním vstupním kritériem účasti ve studii byl věk  $\geq 20$  roků a nepřítomnost kardiovaskulárního onemocnění nebo chronické obstrukční plicní nemoci. Další vstupní nebo vylučovací kritéria se pak lišila podle podskupin. Maximální zátěž byla definována jako  $RER \geq 1.0$ . FRIEND pak publikoval nové normy pro vyšetření na bicyklovém ergometru (Kaminsky LA et al. 2017).

Vzhledem k tomu, že populace sledovaná ve studii FRIEND je velmi podobná populaci vyšetřené pro stanovení českých norem v minulosti, provedli jsme studii, zda jsou



tyto RN vzájemně srovnatelné (Sovová M et al. 2020). Zjistili jsme, že normy  $VO_2\max$  pro kategorii ženy v ČR jsou ve všech kategoriích 30-39, 40-49 and 50-59 statisticky významně vyšší ( $p < 0,0001$ ). U mužů v kategorii 20-29 let, byly normy pro  $VO_2\max$  vyšší v registru FRIEND ( $p = 0.0001$ ), v ostatních kategoriích 30-39, 40-49 and 50-59 byly opět vyšší normy pro ČR ( $p < 0.0001$ ). Z toho lze usuzovat, že opravdu dochází ke snižování kardiorepirační zdatnosti u populace.

Přímé stanovení  $VO_2\max$  bylo v minulosti složité a finančně náročné, a proto byly v minulosti vytvořeny regresní rovnice, které odhadovaly  $VO_2\max$  ze spotřeby kyslíku při submaximálním výkonu (steady state), který je ale ovlivněn více faktory, jako je věk, zdravotní stav a trénovanost. Pro stanovení těchto rovnic byly použity relativně malé soubory mladých jedinců a to vedlo k tomu, že tyto rovnice nahodnocovaly spotřebu kyslíku zejména u osob středního a vyššího věku. Nejvíce používaná je rovnice American College of Sports Medicine (ACSM).

V rámci projektu byly pak na základě změření skutečné maximální spotřeby kyslíku stanoveny nové regresní rovnice pro stanovení (výpočet)  $VO_2\max$  pro běhátko a pro bicyklovou ergometrii (Kokkinos P et al. 2017, 2018). Tyto normy jsme zveřejnili k použití v ČR (Sovová M et al. 2020).

## 4 Epikardiální tuk, osteroprotegerin a fetuin-A v prevenci KVO

### 4.1 Epikardiální tuk

Tuk, nyní již chápaný jako hormonálně aktivní tkáň, se zapojuje do celé řady metabolických pochodů, řízení příjmu potravy, ovlivnění lipového metabolismu, průběhu zánětlivých procesů, produkuje řadu cytokinů, účastní se kontroly tělesné teploty a další (Polák J et al. 2006). Tuk můžeme rozdělit na tzv. hnědou tukovou tkáň, která se vyskytuje především u novorozenců a v dospělosti obvykle zaniká, u obézních pacientů není detekovatelná téměř vůbec a bílou tukovou tkáň, která se dále dělí na subkutánní a viscerální (zde zahrnujeme například tuk epikardiální).

Centrální obezita přispívá k aterogennímu profilu populace. Aterogenní profil je pak tvořen inzulínovou rezistencí, hyperglykemií, hypertriglyceridemií kombinovanou s nízkým HDL cholesterolem a zvýšením zánětlivých mediátorů (Despres JP. 2012).

Mnoho studií potvrdilo, že abdominální tuk je jasným prediktorem vzniku KVO (Wong J. 2003), nicméně další studie upřesnily, že viscerální tuk koreluje s výskytem KVO lépe, než samotné BMI nebo obvod pasu (Pischon T et al. 2008).

Framinghamská studie, která sledovala skupinu 3086 osob po dobu 5 let, prokázala, že viscerální adipozita je spojena nejen se zvýšením počtu kardiovaskulárních událostí, ale i s vyšším výskytem nádorů i po adjustaci na klinické rizikové faktory a celkovou adipozitu (Britton KA et al. 2013). Přidání tohoto faktoru k multivariabilnímu modelu zvyšovalo zlepšení predikce rizika o 16,3%.

Vzhledem k výše uvedeným poznatkům je v poslední době věnována velká pozornost ektopicky uloženému tuku, kam patří také epikardiální tuk (ET). Na toto téma byly publikovány desítky článků a to nejen ve světové, ale i v české literatuře (Svačina Š. 2014, Prídavková D et al. 2017, Sovová E et al. 2017, Sovová M et al. 2018).

#### 4.1.1 Epikardiální tuk- charakteristika

Ektopický tuk je definován jako tuková tkáň, která se nachází v místě, kde se za normálních podmínek tuk neukládá (Britton KA a Fox CS. 2011). Je to komplexní orgán,

který je tvořen adipocyty, stromálními buňkami, makrofágy a sítí nervových vláken a kapilár (Iozzo P. 2011).

Anatomická definice ET uvádí, že je to tuková tkáň mezi viscerálním perikardem a myokardem bez fascie, která by ji separovala od myokardu nebo epikardiálních cév (Bertaso AG et al. 2013). ET má variabilní distribuci a může pokrývat až 80% srdce (Antonopoulos AS a Antoniadis C. 2017). Distribuce je často nehomogenní, kdy se popisuje větší množství v kardiálních sulcích a na boční stěně pravé komory, dále na boční a přední stěně levé síně a kolem koronárních cév (Nagy E et al. 2017).

Parakardiální tuk je pak tuková tkáň v mediastinu vně parietálního listu perikardu a má jiný embryonální původ a jiné cévní zásobení než ET.

V klinickém pojetí pak není jednota v klasifikaci, ve vědeckých pracích jsou užívány termíny epikardiální a perikardiální tuk, které ale mají definovat stejnou jednotku. Například ve studiích, které se zabývaly souvislostí ET a koronární aterosklerózy, Ding a kol používá termín perikardiální tuk (Ding J et al. 2009) a naopak například Alexopoulos a kol používají termín epikardiální tuk (Alexopoulos N et al. 2010).

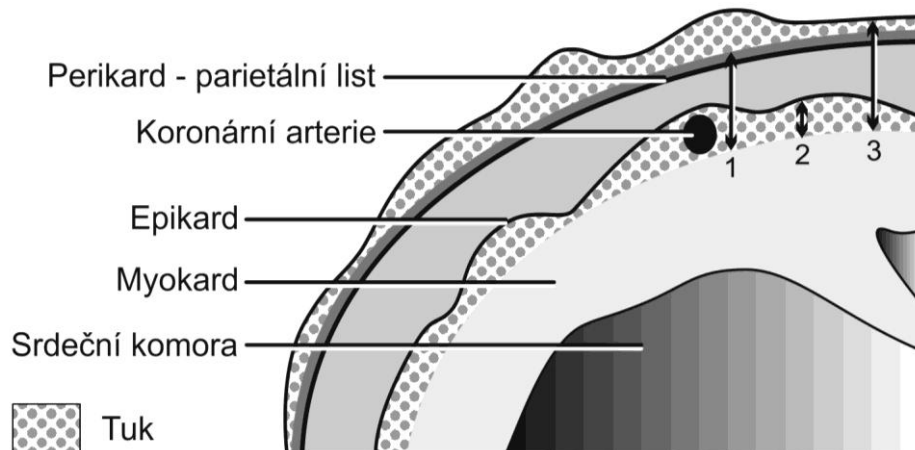
Iozzo uvádí rozdělení na intraperikardiální tuk a extraperikardiální (tuková tkáň vně parietálního listu perikardu- intrathorakální nebo parakardiální) (Iozzo P. 2011). Intraperikardiální pak dále dělí na epikardiální (mezi myokardem a viscerálním listem perikardu) a perikardiální- kde zahrnuje tuk mezi viscerálním a parietálním listem perikardu, stejně jako Nagy a kol. (Nagy E et al. 2017).

Jiné rozdělení uvádí Bertaso et al v systematickém review z roku 2013, kdy dokonce perikardiální tuk definuje jako součet epikardiálního a parakardiálního tuku (Bertaso AG et al. 2013).

Metodické nejasnosti se snaží napravit v svém editoriale Hirata Y a kol, kde definují ET jako tkáň, která adhezuje k myokardu a pohybuje se současně s pohyby srdce a perikardiální tuk, jako tuk adhezní k perikardu a tvořící perikardiální vak (Hirata Y et al. 2018). Nicméně na obrázku, který autoři ve svém editoriale uveřejnili, není jasné, kam řadí modře označenou vrstvu mezi listy perikardu. Viz obr. č. 14. Editorial je komentářem k článku Miyazawy I a kol, který při CT vyšetření perikardiálního tuku definují tuto jednotku dokonce jako tukovou tkáň uvnitř a vně perikardiálního vaku (Miyazawa I et al. 2018).

Vzhledem k metodice popsané při vyšetření ET pomocí CT vyšetření je asi nejlepší definice použitá skupinou Translačního kardiiovaskulárního výzkumu z Oxfordu, kteří definují

ET jako tukovou tkáň, přilehlou k epikardu, která je uložena uvnitř perikardiálního vaku a perikardiální tuk jako tukovou tkáň v hrudníku, která je vně perikardiálního vaku (Antonopoulos AS a Antoniadis C. 2017).



Obr. č. 14. Epikardiální tuk podle Hirata Y a kol (Hirata Y et al. 2018). 1) podle Antonopoulos AS, Antoniadis C. J. Physiol 2017; 2) podle Nagy E et al. Arch Med Sci 2017; 3) podle Miyazawa I et al. Circ J 2018

#### 4.1.2 Epikardiální tuk- měření

Zlatým standardem je vyšetření pomocí CT. Při CT vyšetření je většinou používán parametr perikardiální tuk jako tuková tkáň mezi listy perikardu (Mahabadi AA et al. 2013). Pro měření lze použít automatickou kvantifikaci, která dobře koreluje s manuálním měřením (Mihl C et al. 2014). Tato je prováděna většinou bez použití kontrastu od bifurkace a. pulmonalis po bránici. Tuk je rozlišen pomocí Haunsfieldových jednotek (HU) - horní hranice od 250-190 HU a spodní hranice mezi 50-30 HU (Nagy E et al. 2017). Dále je nutné používat EKG spouštěný obraz, který dobře rozliší epikardiální a perikardiální tuk. Ve Framinghamské studii byla stanovena norma ET  $137 \pm 54 \text{ cm}^3$  u mužů a  $108 \pm 41 \text{ cm}^3$  u žen (Fox CS et al. 2009). V poslední době je užívána multidetektorová tomografie (MDCT). Stojanovska et al ve své práci z roku 2017 hodnotí pozitivně reproducibilitu měření, nicméně u souboru 62 osob stanovují průměrnou hodnotu ET na  $58 \pm 27 \text{ cm}^3$  (Stojanovska J et al. 2017). V popisu metodiky měření dále upřesňuje moderní metodiku včetně podání metoprololu před vyšetřením. Epikardiální tuk definuje pak jako tuk pod parietálním perikardem.

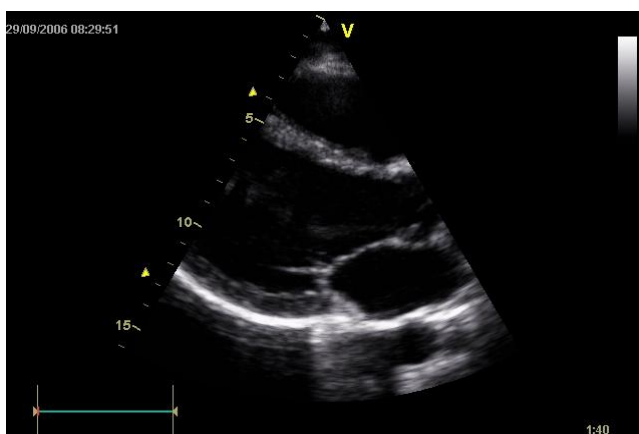
Echokardiografie představuje velmi nenáročnou a levnou měření ET- obr. č. 15, 16. Její použití je však omezeno nízkou reprodukcibilitou a vysokou závislostí na zkušenosti vyšetřujícího (Nagy E et al. 2017). Také pomocí této metody nelze přesně kvantifikovat množství ET, jako lze pomocí CT nebo MRI.

Někteří autoři měří ET mezi myokardem a viscerálním listem perikardu (Iacobellis G a Willens HJ. 2009) a jiní mezi epikardem a parietálním listem perikardu (Bertaso AG et al. 2013). K rozlišení může pomoci také souhryb epikardiálního tuku s pohybem myokardu, na rozdíl od perikardiálního tuku, který se se srdečním cyklem nepohybuje (Hirata Y et al. 2018).

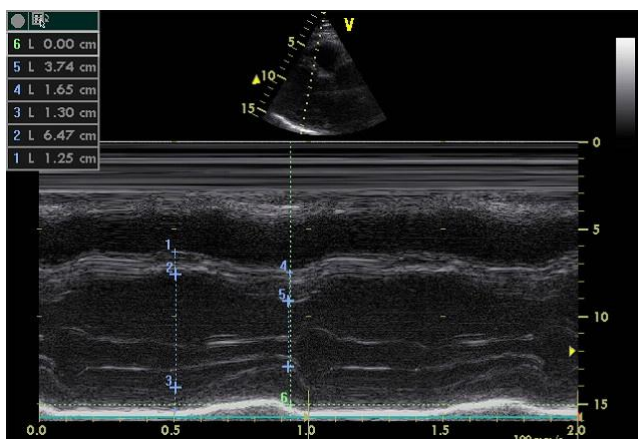
Měření se většinou provádí nad volnou stěnou pravé komory z parasternální dlouhé a krátké osy v po sobě jdoucích třech srdečních cyklech (Nagy E et al. 2017). Některé studie uvádí normu ET do 7 mm u asymptomatické populace (Iacobellis G a Willens HJ. 2009).

Otázkou je, ve které části srdečního cyklu tento parametr měřit. Někteří autoři doporučují měřit v systole, aby bylo předcházeno případné deformaci během diastoly (Iacobellis C a Willens HJ. 2009, Nagy E et al. 2017), někteří autoři pak v diastole, aby mohla být hodnota srovnána s dalšími vyšetřovacími modalitami, jako je CT nebo MRI (Mookadam F et al. 2010).

Pro měření ET lze použít i MRI, kde lze stanovit i objemové množství ET (Nagy E et al. 2017). Nicméně tato metoda je v běžné praxi málo přístupná a drahá.



Obr. č. 15. Epikardiální tuk měřený pomocí echokardiografie- nad pravou komorou z parasternální dlouhé osy ve 2 dimenzionálním zobrazení



Obr. č. 16. Epikardiální tuk měřený pomocí echokardiografie- nad pravou komorou z parasternální dlouhé osy v M Mode zobrazení

#### 4.1.3 Epikardiální tuk- fyziologické a patofyziologické souvislosti

Embryologicky je ET původem ze splachnopleurálního mezodermu a perikardiální tuk z torakálního mezenchymu. ET je aktivní endokrinní orgán, který secernuje adipokiny a bioaktivní faktory, které ovlivňují myokard vazokrinní nebo parakrinní cestou. Cévní zásobení ET je společné s myokardem, tedy cestou koronárních arterií (Nagy E et al. 2017). V ET jsou malé adipocyty, které se mohou svým chováním lišit od adipocytů v jiných tukových tkáních, v experimentálních studiích uvolňuje ET více volných mastných kyselin, které tak mohou přispívat k lokálnímu energetickému zásobení myokardu, a zároveň mají adipocyty nižší oxidativní kapacitu a menší využití glukózy (Nagy E et al. 2017). Je velmi málo experimentálních prací, protože experimentální zvířata mají málo ET (Nagy E et al. 2017).

Množství ET závisí na věku- s věkem přibývá (Bertaso AG et al. 2013), pohlaví- vyšší je u mužů (Fox CS et al. 2009), dále na hmotnosti- vyšší je u osob s BMI nad 27 (Gorter PM et al. 2008) a etnické příslušnosti – vyšší u bělochů (Willens HJ et al. 2008).

Množství ET může narůstat během let, jak prokázali autoři studie z Japonska (Miyzawa I et al. 2018). Tito autoři sledovali skupinu 623 mužů po dobu 4,7 let a prokázali nárůst ET z 64,1 cm<sup>3</sup> na 73,6 cm<sup>3</sup>. Kouření a srdeční frekvence byly signifikantně spojeny s nárůstem ET.

Klasický koncept významu ET ve fyziologii srdečního svalu zahrnuje jeho roli v (Antonopoulos AS a Antoniadis C. 2017, Nagy E et al. 2017):

- Srdečním metabolismu- podle dostupných výzkumů slouží jako lokální energetická zásoba pro srdce s tím, že navíc chrání kardiomyocyty před lipotoxicitou vysokých hladin volných mastných kyselin (rychle je využívá).
- Mechanické ochraně koronárních cév.
- Inervaci srdce- obsahuje ganglia, která inervují myokard.
- Tepelné ochraně srdce.
- Produkce adiponektinu- zlepšuje endoteliální funkci stimulací NO syntetázy, snižuje hladinu interleukinu-6 (IL-6) a C-reaktivního proteinu přes redukci tumor necrosis faktoru alfa (TNF-alfa).

Moderní poznatky se nicméně zabývají dalšími aspekty vlivu ET na srdeční sval jako jsou (Antonopoulos AS a Antoniades C. 2017, Nagy E et al. 2017):

- Úloha v oxidativním systému.
- Role v metabolismu intracelulárního kalcia.
- Vliv na elektrofyziologické a kontraktilní vlastnosti myokardu.
- Vliv na vznik srdeční fibrózy a aterosklerózy koronárních cév.

V posledních letech je nově studována role ET v patogenetickém mechanismu aterosklerózy, kde je zdůrazněna parakrinní a vazokrinní úloha ET. K tomuto sledování vedl zejména poznatek, že v místě, kde kolem koronární tepny není tuk (myokardiální bridge), nevzniká ateroskleróza (Ischii T et al. 1998). V ET se pak nachází vyšší hladiny zánětlivých mediátorů jako jsou IL-6, TNF alfa, interleukin-1beta, monocytární protein 1, makrofágů, lymfocytů a basofilů (Mazurek T et al. 2003). Chronický zánět pak je jak systémový, tak lokální a přispívá ke vzniku ICHS. V epikardiálních adipocytech je potvrzena také snížená sekrece adiponektinu a zvýšená produkce leptinu, kdy tento posun dále přispívá ke vzniku aterosklerózy (Iacobellis G et al. 2005). Snížená hladina adiponektinu zhoršuje endoteliální dysfunkci a zvyšuje hladinu TNF alfa, na druhé straně pak vyšší hladina leptinu vede k vyšší adhezi monocytů, větší transformaci na pěnové buňky, změně lipidového spektra a zvýšení

CRP a prozánětlivých cytokinů. Tyto faktory pak mohou vést ke vzniku nebo destabilizaci sklerotického plátu.

ET je pak zdrojem i jiných zánětlivých mediátorů jako jsou rezistin, angiotenzinogen, visfatin, omentin, inhibitor aktivátoru plasminogenu a vaskulární endoteliální růstový faktor (Nagy E et al. 2017).

#### 4.1.4 Epikardiální tuk a metabolický syndrom

Metabolický syndrom (MS) je soubor typických rizikových faktorů, které souvisí s významně vyšším výskytem kardiovaskulárních onemocnění, diabetem mellitem, výskytem aterosklerózy a některými druhy nádorů.

Asociace mezi ET a MS byla potvrzena v metaanalýze publikované v roce 2014 (Pierdomenico SD et al. 2013). Zde bylo hodnoceno 9 studií, které zahrnovaly 2027 osob. ET byl měřen pomocí echokardiografie. V subanalýze byla zjištěna závislost na etnické příslušnosti- vyšší asociace u Kavkazské populace. Naopak nebyla nalezena závislost na způsobu měření- ve které části srdečního cyklu byl ET měřen.

Velmi podobné výsledky pak uvádí další metaanalýza (Rabkin SW et al. 2014).

#### 4.1.5 Epikardiální tuk a diabetes mellitus

Diabetes mellitus je ve vyspělých zemích světa nejčastější metabolickou chorobou. Nemocní s diabetem (myšleno 2. typu) mají často další přidružená onemocnění, jako jsou například dyslipidemie, arteriální hypertenze, abdominální obezita, endoteliální dysfunkce. U pacientů s DM 2. typu bylo prokázáno vyšší kardiovaskulární riziko.

Vyšší výskyt ET u diabetiků 2. typu popsal již v roce 2009 například Wang a kol. Pomocí logistické regresní analýzy popsali nezávislou asociaci mezi ET, diabetem a parametry MS a dále výskytem CAD (Wang CP et al. 2009).

ET může sloužit jako indikátor pro výskyt koronární stenózy u asymptomatických diabetiků 2. typu (Kim HM et al. 2012).



Ve studii DCCT/EDIC u 100 diabetiků 1. typu množství ET korelovalo s vyšším BMI, poměrem pasu/boky (WHR), hladinou glykovaného hemoglobinu, zvýšenou hladinou triglyceridů, vyšším odpadem albuminu v moči a postižením ledvin (Darabian S et al. 2016).

V recentní studii u 321 pacientů s provedenou perkutánní intervencí (PCI) pro ICHS, kteří byli léčeni vysokodávkovanou terapií statiny, obsah ET byl nezávislým prediktorem vzniku nového diabetu mellitu (Kang J et al. 2018).

#### 4.1.6 Epikardiální tuk a ischemická choroba srdeční

Na výzkumu souvislostí ET a ICHS se podílí několik vědeckých skupin. Již v roce 2008 publikovala skupina Framinghamské studie signifikantní korelaci výskytu ET a výskytu koronárních kalcifikací (Rosito GA et al. 2008). U souboru 1 155 osob (54% žen) bez známého KVO provedli CT vyšetření perikardiálního tuku, intratorakálního tuku, kalciového skóre a stanovení kalcifikace aorty. V závěru vyslovují teorii, že přítomnost tuku může mít lokální toxický efekt na koronární cévy.

V roce 2009 pak skupina MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis) publikovala podobné výsledky, kdy na skupině 998 randomizovaně vybraných pacientů ze souboru MESA (6 814 osob), kterou srovnávali se skupinou MESA, u které se prokázala během 5 let ischemická choroba srdeční (147 osob, z toho 26 z randomizované skupiny) prokázali, že ET (hodnocený perikardiální tuk) předpovídá vznik ICHS nezávisle na tradičních rizikových faktorech (Ding J et al. 2009).

Další skupinou, která se danému problému věnuje, je skupina z německého Essenu-Heinz Nixdorf Recall Study- Mahabadi a kolektiv ve studii 4 093 osob, které sledovali po dobu 8 let, prokázali, že výskyt ET je spojen v obecné populaci s výskytem fatálních a nefatálních KV příhod. Incidence koronárních příhod stoupala s nárůstem kvartilů (0.9% vs. 4.7% pro 1 a 4 kvartil,  $p < 0.001$ ). Dvounásobné zvýšení ET bylo spojeno s 1,5 násobným zvýšením rizika vzniku koronární příhody i po adujstaci na tradiční rizikové faktory (hazard ratio [HR] [95% confidence interval (CI)]: 1.54 [1.09 to 2.19]) (Mahabadi AA et al. 2013).

Cheng a kol. sledovali 4 roky osoby bez anamnézy ICHS a cílem byla korelace ET s výskytem hlavních kardiálních příhod (MACE), tito autoři prokázali, že dvojnásobné zvýšení ET je spojeno s 1,74 vyšším rizikem MACE (Cheng VY et al. 2010).

Přítomnost ET zvyšuje riziko akutních koronárních příhod u osob se známou ICHS (Kunita E et al. 2014, Nakanishi K et al. 2014)

Další autoři prokázali souvislost ET a nálezů nekalcifikovaných koronárních plátů (Alexopoulos N et al. 2010) a vulnerabilních koronárních plátů (Ito T et al. 2012). Vztah ET a vulnerabilních plátů byl pak potvrzen i v metaanalýze z roku 2017 (Nerlekar N et al. 2017).

ET může být i prediktorem výsledku SPECT myokardu u osob bez prokázané ICHS (Tamarappoo B et al. 2010).

Wu a kolektiv publikovali v roce 2014 metaanalýzu studií, která by měla objasnit souvislost lokálního umístění ET a obstrukční ICHS. Autoři našli signifikantní závislost mezi výskytem ET v AV sulku levé komory a obstrukční ICHS. Nicméně počet studií byl omezený, provedený hlavně v Asii a s různým použitím vyšetřovacích metod (Wu FZ et al. 2014).

Pokud budeme srovnávat význam ET, viscerálního tuku a podkožního tuku na výskyt ICHS, tak Sato a kol potvrdili, že viscerální tuk je nejsilnější prediktor KVO, nicméně ET může být rizikovým faktorem pro vznik aterosklerózy i u osob bez akumulace viscerálního tuku (Sato F et al. 2017).

#### 4.1.7 Epikardiální tuk a arytmie

ET může působit přímo na elektrofyzilogické vlastnosti myokardu a iontové kanály, což vede k vyššímu výskytu arytmogenního substrátu v levé síni s následným vznikem fibrilace síní (FS) (Abed HS et al. 2013). K tomu mohou přispívat i prozánětlivé vlastnosti ET (Acet H et al. 2014). U osob s FS byl prokázán vyšší obsah ET v oblasti ouška levé síně (Nakamori S et al. 2018).

V recentním článku Cho a kol sledovali 214 osob s diagnózou CMP, tuto skupinu rozdělili na skupinu s přítomnou FS a bez ní. Skupina s FS měla vyšší obsah ET a vyšší hladinu volných mastných kyselin (Cho KI et al. 2018).

Patofyzilogické poznatky pak shrnuje mini review (Anumonwo JMB a Herron T. 2018).

#### 4.1.8 Epikardiální tuk a onemocnění skeletu

Dříve publikované studie jednoznačně ukazovaly, že vyšší hodnota BMI a tělesné hmotnosti hraje protektivní roli proti ztrátě kostní hmoty, kdežto váhový úbytek byl naopak spojován se ztrátou. Problémem studií bylo, že pracovaly pouze s hodnotami BMI nikoli čistou tukovou hmotou. Revoluci do této problematiky přineslo objevení různých druhů tukových tkání, z nichž každá má pravděpodobně v metabolismu jinou roli. Dle práce Gilsanze a kol má viscerální tuk škodlivý vliv na kostní hmotu na rozdíl od subkutánního tuku, který vykazuje protektivní účinky (Gilsanz V et al. 2009). Ve shodě s touto prací, recentně publikovaná studie Lee a kol neprokázala protektivní efekt ET na kostní hmotu (Lee. DW et al. 2018).

#### 4.1.9 Epikardiální tuk a onemocnění štítné žlázy

Onemocnění štítné žlázy jsou známým rizikovým faktorem kardiovaskulárních onemocnění. Hormony štítné žlázy zasahují do metabolismu celé řady orgánů a tkání, účastní se na správné funkci lipidového metabolismu, zvyšují vychytávání glukózy, ovlivňují kardiovaskulární systém, účastní se na diferenciaci buněk centrální nervové soustavy (CNS), zvyšují jejich činnost. Práce Aydogdu A a kol se zaměřila na vztah oxidativního stresu s hodnotou epikardiálního tuku u pacientů se subklinickou hypothyreozou (SH) (Aydogdu A et al. 2017). Zařazeno bylo 60 pacientů (30 se SH, 30 zdravých kontrol). Byla prokázána vyšší hodnota epikardiálního tuku, vyšší hodnoty parametrů oxidativního stresu u pacientů se SH. U pacientů se SH byla signifikantně vyšší hladina tyreostimulačního hormonu, s vyšší hodnotou epikardiálního tuku pozitivně korelovala vyšší hodnota BMI, procenta tuku těla, celkového cholesterolu a diastolického krevního tlaku. Jelikož je epikardiální tuk brán jako marker viscerální adipozity, který je asociován s metabolickým syndromem a kardiovaskulárními riziky, mohl by být do budoucna brán ET jako možný indikátor vzniku kardiovaskulárních onemocnění u pacientů se SH.

#### 4.1.10 Epikardiální tuk a psoriáza

Psoriáza je závažné chronické autoimunitní neinfekční kožní onemocnění s incidencí 1/100 000 obyvatel/rok, prevalencí mezi 1-3%. Ženy jsou postiženy stejně často jako muži.

Psoriáza vykazuje mnoho klinických forem, od mírných až po život ohrožující, vzhledem se rozlišuje od klasického postižení loktů a kolen (predilekčně extenzorové strany končetin) až po těžké generalizované pustulární formy. Etiologie onemocnění je doposud nejasná. Znamé rizikové faktory pro vznik onemocnění jsou stres, alkohol, infekce, hormonální vlivy, léky a mnoho dalších (Drlík L. 2015). Stále více prací potvrzuje, že psoriáza je spojena se závažnými kardiometabolickými komplikacemi, zvyšuje kardiovaskulární riziko a kardiovaskulární mortalitu, stejně jako u psoriázy, tak u epikardiálního tuku hraje pravděpodobně důležitou roli ve vzniku kardiovaskulárních onemocnění endokrinní a parakrinní působení cestou sekrece nejrůznějších adipocytokinů (TNF – alfa, IL-6, IL- 17, IL- 23) (Baker AR et al. 2006). Meta analýza Wanga a kolektivu zhodnotila 5 studií, kde bylo celkem 731 pacientů (349 s psoriázou, 382 zdravých kontrol) (Wang et al. 2016). Pacienti s psoriázou vykazovali signifikantně vyšší hodnoty epikardiálního tuku než kontrolní skupina. Nebyl rozdíl v hodnocené hladině celkového cholesterolu, LDL-C, HDL-C ani triglyceridů. Epikardiální tuk byl zhodnocen jako nezávislý rizikový faktor psoriázy a tím autoři vysvětlují vztah mezi psoriázou a vyšším rizikem vzniku kardiovaskulárních onemocnění.

#### 4.1.11 Epikardiální tuk a chronická obstrukční plicní nemoc

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) představuje celosvětově velký medicínský problém. Jedná se o onemocnění charakterizované respiračními symptomy s progredující bronchiální obstrukcí. Tyto potíže limitují pacienta v běžných denních činnostech a výrazně zhoršují kvalitu jeho života. Jde o onemocnění s vysokou prevalencí (7-8%) a mortalitou (GOLD. 2017).

Zásadní úlohu v rozvoji CHOPN má především chronický nikotinismus, vystavení plicního parenchymu škodlivým inhalačním látkám, výsledkem je neutrofilní typ zánětu, aktivace zánětlivých cytokinů, přestavba a postupná destrukce sept a alveolů, vedoucí až ke vzniku emfyzému. V důsledku postižení plicního parenchymu dochází ke vzniku chronického srdečního selhávání, narůstá plicní hypertenze, vzniká cor pulmonale, jsou urychleny procesy aterogeneze. CHOPN je prokázaným rizikovým faktorem pro vznik kardiovaskulárních onemocnění. Dle práce Sin a kol. například pouhé symptomy bronchiální obstrukce zvyšují riziko kardiovaskulárních onemocnění o 50%, na každý pokles FEV<sub>1</sub> o 10% vzrůstá kardiovaskulární mortalita o 28%, riziko nefatální kardiovaskulární příhody o 30% (Sin DD et al. 2005). Studie Zagacety a kol publikovaná v roce 2013, sledující 171 pacientů a 70 kontrol,

prokázala signifikantně vyšší hodnoty ET u pacientů s CHOPN oproti zdravým kontrolám, výsledky korelovaly s ostatními rizikovými faktory pro KVO jako BMI, kouření, fyzická inaktivita, hsCRP, snížení FEV<sub>1</sub>, 6 minutový test chůzí (Zagaceta J et al. 2013). ET je brán jako nezávislý rizikový faktor vyššího rizika vzniku kardiovaskulárních onemocnění u pacientů s CHOPN. Výsledky potvrzuje studie publikována v roce 2016 Kirazem a kol, která prokázala signifikantně se zvyšující hodnoty ET korelující s tíží onemocnění CHOPN a narůstajícím KVO rizikem (Kiraz K et al. 2016).

#### 4.1.12 Epikardiální tuk a jaterní steatóza

Iacobellis et al studovali závislost výskytu ET a hladiny alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) u human immunodeficiency virus (HIV) pozitivních pacientů, kde i v kontrolní skupině bez HIV prokázali korelaci těchto faktorů (Iacobellis G et al. 2008).

Oquz a kolektiv publikovali v roce 2016 práci, kde prokázali u osob s nealkoholickou jaterní steatózou vyšší obsah ET (Oquz D et al. 2016).

#### 4.1.13 Epikardiální tuk a polycystická ovaria

Syndrom polycystických ovaríí (PCOS) je jednou z nejčastějších endokrinních poruch postihující 5-10% žen v reprodukčním věku. Jedná se o syndrom charakterizovaný hyperandrogenismem, menstruačními poruchami, anovulací, infertilitou a obezitou. PCOS je asociovaný s inzulínovou rezistencí, metabolickým syndromem, s vyšším rizikem výskytu kardiovaskulárních onemocnění a časnou aterosklerózou (Orio et al, 2004). Práce Cakir a kol potvrdila, že u pacientek s PCOS je vyšší hodnota ET a tloušťky intimy karotidy, než u zdravých kontrol, ET by mohl být tedy prediktorem pro vznik kardiovaskulárních onemocnění u pacientek s PCOS v mladším věku (Cakir E et al. 2013).

#### 4.1.14 Epikardiální tuk a možnosti léčby

Jako léčba ET je uváděna změna životního stylu, bariatrické operace a použití různých léčiv.

V metaanalýze publikované v roce 2015 byl prokázán lepší vliv diety a bariatrické chirurgické operace na množství ET než cvičení (Rabkin SW et al. 2015).

Vliv pohybové aktivity a jejího typu na množství viscerálního tuku hodnotí metaanalýza Ismail a kol, kdy při hodnocení 35 studií prokázali, že aerobní cvičení redukuje viscerální tuk (Ismail I et al. 2012). Vliv odporového tréninku v této meta analýze nebyl prokázán.

Vlivu cvičení na množství viscerálního tuku u pacientů s DM 2. typu se věnuje recentní metaanalýza z roku 2017, která nenašla žádnou studii, která by se vlivu cvičení na množství ET věnovala (Sabag A et al. 2017).

Ve farmakologické terapii bylo užito několik látek. Při srovnání atorvastatinu a kombinace simvastatinu a ezetimibu na množství ET byl prokázán lepší účinek atorvastatinu (Park JH et al. 2010). Pioglitazon pak u osob s DM 2. typu zvyšoval množství ET ve srovnání s metforminem (Jonker JT et al. 2010).

V recentní studii autoři rozdělili 40 pacientů s ICHS a DM 2. typu na dvě skupiny, jednu léčili pomocí dapagliflozinu a druhá dostávala konvenční léčbu. U skupiny léčené pomocí dapagliflozinu došlo ke snížení obsahu ET po 6 měsících léčby (Sato T et al. 2018).

## **4.2 Osteoprotegerin**

Osteoprotegerin (OPG) je cytokin, který patří do rodiny TNF receptorů, váže se na dva ligandy- receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) a TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL). Inhibuje nukleární faktor kappa B (vliv na zánět, kosti a vaskulární systém, brání apoptóze (Schoppet M et al. 2002). Je nejvíce exprimován v srdci, ledvinách, plicích, játrech, kostní dřeni a je produkován vaskulárním endotelem a buňkami hladkého svalu a je uvolňován do cirkulace (Simonet WS et al. 1997, Hofbauer LC et al. 2001).

### **4.2.1 Osteoprotegerin a kardiovaskulární onemocnění**

OPG vykazuje silnou asociaci s mnohými rizikovými faktory KVO (věk, diabetes, známky systémového zánětu, chronické infekce, kouření). V multivariantní analýze byl prokázán signifikantní vztah hladiny OPG a závažnosti desetileté progresy karotické

aterosklerózy. Vysoká hladina OPG byla zároveň nezávislým rizikovým faktorem pro vznik KVO (adjustované riziko 2,2) (Kiechl S et al 2004).

Kardiovaskulární onemocnění jsou hlavní příčinou mortality ve vyspělých zemích, důležitým patogenetickým mechanismem v progresi kardiovaskulárních onemocnění jsou vaskulární kalcifikace. Tyto kalcifikace vedou ke ztlustění cévy, urychluje se tvorba aterosklerotického plátu, který může být následně komplikován rupturou. Role osteoprotegerinu jakožto biomarkeru účastníce se kostního metabolismu při tvorbě kalcifikovaného plátu je doposud ne zcela jasná, například u laboratorních zvířat které postrádají gen pro osteoprotegerin se vyvine časná a těžká vaskulární kalcifikace, která je náchylnější ke komplikacím (Back M et al. 2019). K dalším faktorům, které pak mohou ovlivňovat kalcifikaci, patří i fetuin-A.

Zároveň již existují práce podporující využití rekombinantního fuzního proteinu osteoprotegerinu, jehož přidání vede u myši k zastavení progresu vaskulárních kalcifikací či oddálení jejich vzniku (Forde H et al 2018).

Role systému OPG/RANKL/TRAIL zasluhuje v budoucnu jistě vysokou pozornost, jelikož se zdá, že jeho ovlivněním by mohlo dojít ke kontrole a redukci mechanismů odpovídajících za vznik vaskulárních kalcifikací a tedy progresi aterosklerózy a to nejenom u pacientů s diabetem ale i bez něj (Wu M et al 2013). Tuto teorii nicméně rozporuje práce Bernardi S et al, která sice potvrzuje jasnou úlohu osteoprotegerinu v rozvoji vaskulární kalcifikace, zároveň však popisuje, že osteoprotegerin není schopen ovlivnit progresi a závažnost aterosklerózy jako takové (Bernardi S et al 2016).

Mogelvang a kolektiv publikovali práci, kde ve skupině 5863 osob prokázali, že OPG je nezávislý prediktivní faktor pro kombinovaný endpoint (hospitalizace pro ICHS, CMP a celkovou mortalitu)- nález dvakrát vyšší hladiny OPG zvyšoval riziko (HR 1,85, 95% CI 1,75-1,96) (Mogelvang R et al. 2013). Pokud se vysoká hladina OPG kombinovala s dalším rizikovým faktorem- hsCRP, tak se riziko ještě zvýšilo- (HR 5,13, 95% CI 4,29- 6,13). Zajímavé jsou i studie hladiny OPG u akutního infarktu myokardu, kde Pedersen a kolektiv prokázali, že hladina OPG predikuje výskyt úmrtí a recidivy akutního infarktu myokardu (Pedersen S et al. 2012) a stejná skupina pak souvislost mezi hladinou OPG a zhoršením ejekční frakce levé komory srdeční (Lindberg S et al. 2014).

#### 4.2.2 Osteoprotegerin a diabetes mellitus

Pohled na vztah osteoprotegerinu a DM poskytuje systematické review a metaanalýza Duana a kolektivu, tato práce zahrnuje hodnocení 12 studií se zařazením celkem 794 pacientů s diabetem mellitem 1. typu, u kterých byla signifikantně prokázána vyšší hladina osteoprotegerinu oproti zdravým kontrolním subjektům, byly nalezeny signifikantně vyšší hladiny cirkulujícího osteoprotegerinu u pacientů s hůře kompenzovaným diabetem definovaným jako glykovaný hemoglobin nad 8,5 %, nebyl prokázán vztah vyšší hladiny osteoprotegerinu v souvislosti s BMI či mezi skupinami dětí a dospělých (Duan CC et al. 2020). Vyšší hladiny cirkulujícího osteoprotegerinu i u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a obezitou potvrzuje práce Schinzariho et al, tato práce popisuje vztah vyšší hladiny osteoprotegerinu s rychlejším rozvojem vaskulární kalcifikace a vyšším počtem kardiovaskulárních komplikací (Schinzari F et al. 2019).

#### 4.2.3 Osteoprotegerin a revmatologická onemocnění

Při neustále se rozšiřující znalosti o působení systému OPG/RANKL/TRAIL a s nimi souvisejících biomarkerů jako je osteokalcin, osteopontin a jiné byla zkoumána i jejich úloha v souvislosti s revmatologickými onemocněními. Meta analýza Liu a kolektiv hodnotí možné využití hladiny cirkulujícího osteoprotegerinu v diferenci mezi revmatoidní artritidou a osteoartritidou. Bylo zahrnuto celkem 9 studií, které zahrnovaly celkem 438 pacientů s revmatoidní artritidou a 255 pacientů s osteoartritidou. Tato metaanalýza potvrdila vyšší hladinu cirkulujícího osteopontinu u pacientů s revmatoidní artritidou, nepotvrdila však hypotézu možného využití osteoprotegerinu, jehož hladina byla u obou sledovaných stejná a nemůže tedy vést k rozlišení mezi těmito diagnózami (Liu LN et al 2019).

Objasněním role OPG/RANKL u pacientů s ankylozující spondylitidou (AS) se zabývá například metaanalýza Chen M et al. Tato práce zpracovala celkem 20 studií sledující 1592 pacientů s ankylozující spondylitidou, kteří byli srovnáváni se zdravými kontrolami. Hladiny osteoprotegerinu byly signifikantně vyšší u pacientů s AS oproti zdravým kontrolám. Dále byla popisována vyšší hodnota RANKL u pacientů s AS a zároveň vyšší hodnotou CRP, u Asiatů, u pacientů s celkovou délkou trvání nemoci více jak 8 let, s vyšší sedimentací a se skóre BASDAI více jak 4. OPG,RANKL a OPG/RANKL ratio by mohl být slibným potenciálním citlivým markerem pro pacienty s AS, pokud bude vztažen na rasu, délku trvání nemoci, její aktivitu a zánětlivé faktory (Chen M et al 2019).



#### 4.2.4 Osteoprotegerin a cévní mozková příhoda

CMP představují celosvětově třetí nejčastější příčinu smrti a jsou příčinou přibližně 3% invalidity dospělých v evropských zemích (Bryndziar T et al 2017). CMP představuje vzhledem ke své narůstající incidenci a potenciálním socioekonomickým následkům vyplývajícím z invalidity obrovský medicínský problém. I proto je tomuto věnována velká pozornost a neustále se hledají nové biomarkery, které by mohli pomoci ve stratifikaci rizika pacientů s CMP. Wajda J a kolektiv potvrdili souvislost mezi hladinou cirkulujícího osteoprotegerinu a zvyšujícím se rizikem hospitalizace pro ischemickou CMP, v multivariantní analýze pak perzistující vyšší hladina osteoprotegerinu byla nezávislým prediktorem úmrtí na CMP (Wajda J et al 2019).

#### 4.2.5 Osteoprotegerin a osteoporóza

Osteoporóza je nejčastější metabolické kostní onemocnění na světě. Paradoxně osoby s osteoporózou mají více vaskulárních kalcifikací, které jsou RF pro KVO. Tradičně se uvádělo, že tento proces se zhoršuje s věkem, ale recentní studie ukazují možnou nezávislost (Garcia-Goméz MC, Vilahur G. 2020). Obou procesů se účastní stejné faktory, mezi které patří jak osteopontin, tak OPG v rámci účinků na RANKL systém.

#### 4.2.6 Osteoprotegerin a nealkoholová tuková choroba jater

Nealkoholová tuková choroba jater (non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD) zahrnuje široké spektrum jaterních lézí od prosté jaterní steatózy, přes nealkoholovou steatohepatitidu, po jaterní fibrózu, až do stadia jaterní cirhózy se všemi jejími vyjádřenými komplikacemi (Chalasanani N et al. 2018). Nealkoholická jaterní steatóza je nejčastější příčinou jaterní dysfunkce pacientů v západních zemích světa a zároveň nezávislým rizikovým faktorem pro rozvoj kardiovaskulárních onemocnění. NAFLD se dnes považuje za jaterní manifestaci metabolického syndromu (Brůha R et al. 2019).

Jak shrnují aktuální doporučení České hepatologické společnosti vytvořené na základě Společného dokumentu Evropské asociace pro studium jater, Evropské asociace pro studium

diabetu a Evropské asociace pro studium obezity, je doporučeno provádět screening NAFLD u pacientů s metabolickými riziky, tj. pacientů s DM 2. typu a/nebo obezitou. Naopak vyzdvihuje význam vyšetření všech pacientů s NAFLD na přítomnost kardiovaskulárních onemocnění, dyslipidemie, arteriální hypertenze nebo již zmiňovaného diabetu (EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines).

Práce Oguze a kol shrnuje, že u pacientů s NAFLD je signifikantně zpomalené šíření rychlosti toku v aortálním oblouku, signifikantně vyšší je naměřena hodnota epikardiálního tuku, hladina osteoprotegerinu je vyšší, než u zdravých kontrol, nikoli signifikantně. Časná detekce vyšší hodnoty osteoprotegerinu, zpomalené rychlosti šíření toku v aortálním oblouku a větší tloušťka epikardiálního tuku by měla být u všech pacientů varující a měla by vést k pátrání po možném asymptomatickém kardiovaskulárním onemocnění, dyslipidemii či arteriální hypertenzi, která zvyšuje riziko pacienta. (Oguz D et al. 2016).

### 4.3 Fetuin-A

Fetuin-A nazvaný také jako Alpha 2- Heremans Schmid Glycoprotein (AHSG) je u dospělých jedinců sekretovaný hlavně v játrech a částečně v tukové tkáni. Existují hypotézy, že játra mohou kontrolovat energetickou homeostázu regulací glukozového a lipidového metabolismu pomocí sekrece fetuinu-A (Iroz A et al. 2015).

Fetuin A je inhibitor insulin receptorové tyrosin kinázy a je spojován s inzulínovou rezistencí, metabolickým syndromem a zvýšeným rizikem pro vznik diabetu mellitu 2. typu. Jeho druhá funkce spočívá v ovlivnění metabolismu kostí, kde inhibuje precipitaci kalcia a kalcifikaci. Další důležitá úloha je v redukci exprese adiponektinu a zhoršení využití volných mastných kyselin a jejich ukládání v adipocytech (Dabrowska AM et al. 2015). Akumulace tuku v játrech může být spojena s jeho zvýšenou hladinou. Hladina fetuinu-A dále koreluje inverzně s hladinou CRP. Jeho hladina je udávána mezi 450-600  $\mu\text{g/mL}$ . Hladina není závislá na pohlaví (Vörös K et al. 2011). Je vyšší u těhotných žen (Šimják P et al. 2017).

V posledních 10 letech jsou diskutovány jeho spojení s obezitou, dyslipidemií, aterosklerózou a nealkoholickou jaterní steatózou. Vysoké hladiny fetuinu-A jsou spojeny s metabolickým syndromem a aterogenním lipidovým profilem, nízké hladiny fetuinu-A jsou spojeny s kalcifikací a zánětem (Ix JH et al. 2006, Mori K et al. 2012).

Fetuin-A existuje ve dvou formách- fosforylované a defosforylované, z nichž fosforylovaná je spojená s obezitou a inzulínovou rezistencí (Ren G et al. 2019).

#### 4.3.1 Fetuin-A a inzulínová rezistence

Fetuin-A je přirozený inhibitor inzulínového receptoru. Hladina fetuinu-A je pozitivně asociována s hladinou inzulínu a negativně s inzulínovou senzitivitou. In vitro a in vivo suprimuje expresi adiponektinu a hraje roli nezávislé determinanty pro hladinu cirkulujícího adiponektinu. Vyšší hladina fetuinu-A a nízká hladina adiponektinu tak může přispívat k obezitou indikované inzulínové rezistenci a vývoji diabetu (Ix JH a Sharma K. 2010).

#### 4.3.2 Fetuin-A, metabolický syndrom (MS) a diabetes mellitus

Existuje mnoho prací, které prokázaly úzký vztah hladiny fetuinu-A a MS. Například ve studii “Heart and Soul Study” byla hladina fetuinu-A spojena s MS a aterogenním profilem u osob bez přítomnosti DM a s ICHS (Ix JH et al. 2006) nebo ve studii Jialaly a kolektiv byla prokázána vyšší plasmatická hladina fetuinu-A u osob s metabolickým syndromem (Jialala I et al. 2018).

V letošním roce byla publikována metaanalýza, kde bylo zařazeno 14 studií u 4 551 osob s MS a 8 805 kontrol. Hladina fetuinu-A byla signifikantně vyšší u osob s MS než u kontrol (SMD = 0.65, 95% confidence interval (CI): 0.48 to 0.83, Z = 7.18, p<0.001) a hladina fetuinu-A byla rizikovým faktorem pro MS (odds ratio 1.23, 95% CI: 1.08 to 1.40) (Pan X et al. 2020).

Fetuin-A může být nezávislým rizikovým faktorem pro vznik DM 2. typu (Stefan N et al. 2014). Pro hodnocení byla použita data z dvou kohortních studií: European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam study (628 osob) (RR 1.18 [1.05-1.32 ]) a Nurses' Health Study (NHS; 470 osob) (RR 1.35 [1.16-1.58]).

V recentní metaanalýze bylo prokázáno, že vyšší hladiny cirkulujícího fetuinu-A byly spojeny s vyšším rizikem diabetu mellitu 2. typu (Guo VY et al. 2018). Metaanalýza zahrnula sedm studií s 11 494 osobami a zvýšení hladiny fetuinu-A o jednu směrodatnou odchylku bylo spojeno s 23% vyšším rizikem vzniku DM 2. typu.

Do Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) bylo zařazeno celkem 1957 osob v roce 2000-2002. U těchto osob byla sledována hladina fetuinu-A a byl stanoven obsah tuku v játrech. Vyšší hladina fetuinu-A byla spojena s vyšším rizikem vzniku DM a to více u žen (HR = 3.36, 95% confidence interval (CI): 2.08, 5.44) než u mužů (HR = 1.47, 95% CI: 0.93, 2.35). Tento výsledek pak nebyl ovlivněn množstvím tuku v játrech (Aroner SA et al. 2017).

Je také možné, že hladina fetuinu-A je senzitivní ukazatel makrovaskulárních komplikací u DM, jako je koronární ateroskleróza (Singh M et al. 2012).

#### 4.3.3 Fetuin-A a kardiovaskulární onemocnění

Výsledky dostupných studií vztahu kardiovaskulárních onemocnění a fetuinu-A jsou rozporuplné (Mori K et al. 2012)- některé starší práce popisují zvýšené riziko infarktu myokardu u osob s vyšší hladinou fetuinu-A (Weikert C et al. 2008). Tato práce (EPIC-Potsdam study) stanovovala hladinu fetuinu-A celkem u 2198 osob bez koronární příhody, u 227 osob s IM a u 168 osob s CMP. Doba sledování byla  $8,2 \pm 2,2$  roky. Osoby s hladinou fetuinu-A v nejvyšším kvartilu měly vyšší riziko IM a CMP, než osoby v nejnižším kvartilu.

Některé práce naopak uvádí, že hladina fetuinu-A je u osob se stabilní angínou nebo infarktem myokard snížena (Bilgir O et al. 2010).

V recentní metaanalýze z roku 2019 popsal Xie a kol vztah mezi hladinou fetuinu-A a prognózou ICHS. (Xie WM et al. 2019). Ve čtyřech prospektivních studiích, které zahrnovaly 4256 osob s ICHS, našli statisticky signifikantní asociaci mezi vyšší hladinou fetuinu-A a nižší celkovou mortalitou u osob s ICHS. Na druhou stranu nenašli statisticky signifikantní asociaci mezi hladinou fetuinu-A a výskytem kardiovaskulárních příhod.

Také studie MESA nepotvrdila asociaci hladiny fetuinu-A a vznikem KVO (HR = 1.01; 95% CI: 0.84, 1.23) (Aroner SA et al. 2016).

V další velké studii zdravých amerických žen nebyly hladiny fetuinu-A spojeny s výskytem ICHS po dobu 16 letého sledování (Sun Q et al. 2014). Zdá se, že asociace může být ovlivněna stavem chronického zánětu, u podskupiny žen s chronickým zánětem byla totiž asociace potvrzena.

Možným vysvětlením různých výsledků je vliv ledvinných funkcí na kardiovaskulární riziko následkem zrychlené cévní kalcifikace způsobené hyperfosfatemií a hyperkalcemií-

pacienti s CKD mají vyšší riziko KVO. Ketteler a kolektiv zjistili, že nízká hladina fetuinu-A u osob s ESRD může predikovat zvýšenou celkovou i kardiovaskulární mortalitu (Ketteler M et al. 2003).

V rámci studie Heart and Soul autoři zkoumali u 970 osob asociaci hladiny fetuinu-A s přítomností kalcifikací v mitrálním anulu a s aortální stenózou (Ix JH et al. 2007), Osoby s hladinou fetuinu-A v nejvyšším tercilu měli statisticky signifikantně méně kalcifikací než osoby v nejnižším tercilu. Na druhé straně ve studii MESA autoři nepotvrdili vztah hladiny fetuinu-A s progresí kalcifikací v mitrálním anulu ani s aortální stenózou (Bortnick AE et al. 2019).

Dabrowska a kolektiv shrnuje možné příčiny rozporupných výsledků v přehledném článku: jedná se o úroveň aterosklerózy a různá stádia cévní kalcifikace, přítomnost/nepřítomnost diabetu mellitu 2. typu, přítomnost/nepřítomnost chronického ledvinného onemocnění, různé působení fetuinu-A u různých chorob, různá studovaná populace (velikost, věk), různé metody stanovení hladiny fetuinu-A (Dabrowska AM et al. 2015).

#### 4.3.4 Fetuin-A a játra

U dospělých osob je více než 95% fetuinu-A sekretováno játry, proto není divu, že u osob s postižením jaterního parenchymu jako je cirhóza nebo chronická hepatitida je hladina fetuinu-A snížena či dokonce předpovídá krátkodobou mortalitu u těchto pacientů (Kalabay L et al. 2002). Opačná situace je u osob s akumulací tuku v játrech, kdy hladina fetuinu-A statisticky významně koreluje s obsahem tuku (Stefan N et al. 2006). Stejní autoři vyslovili hypotézu, že exprese fetuinu-A je upregulována v tukových játrech.

#### 4.3.5 Fetuin-A a ledviny

Hladina fetuinu-A je ovlivněna funkcí ledvin zejména při CKD. Zhou a kolektiv publikovali v minulém roce metaanalýzu studií, kdy ve 13 studiích u 5169 pacientů sledovali vliv hladiny fetuinu-A na riziko celkové mortality. Při srovnání základní a nevyšší tercily hodnoty fetuinu-A zjistili pomocí multivariatní analýzy adjustované riziko pro celkovou mortalitu 1.92 (95% CI 1.31-2.80) u dialyzovaných pacientů- nízká hladina byla spojena

s vyšším rizikem. Pokud byla hodnocena hladina fetuinu-A jako spojitá veličina, zvýšení fetuinu-A o 0.1 g/L vedlo k 8% snížení mortality u dialyzovaných osob (Zhou Z et al. 2019).

#### 4.3.6 Fetuin-A a poruchy štítné žlázy

Není mnoho prací, které by se věnovaly tomuto tématu. Snížení hladiny fetuinu-A po léčbě hypertyreózy u malého souboru pacientů popsali Pamuk a kolektiv (Pamuk BO et al. 2013).

#### 4.3.7 Ovlivnění hladiny fetuinu-A

Vliv výživy na hladinu fetuinu-A shrnují Icer MA a Yildiran H ve své práci (Icer MA, Yildiran H. 2019). Uvádí, že mléčné výrobky, kurkumin, palmitát a konzumace alkoholu snižují hladinu fetuinu-A a naopak omega 3 mastné kyseliny jeho hladinu zvyšují.

Některé léky používané při léčbě DM ovlivňují hladinu fetuinu-A, například pioglitazon a metformin (Dabrowska AM et al. 2015).

Metaanalýzu vlivu pohybové aktivity na hladinu fetuinu-A publikovali Ramirez-Vélez a kolektiv (Ramirez-Vélez R et al. 2019). Hodnotili celkem 9 dostupných studií, kdy prokázali pozitivní vliv snížení hladiny fetuinu-A. Nicméně uvádí, že tyto výsledky musí být interpretovány velmi opatrně pro vliv ostatních faktorů, jako je obezita nebo diabetes.

## 5 Epikardiální tuk a vztahy s hladinou osteoprotegerinu a fetuinu-A

### 5.1 Cíle studie

Cílem studie bylo u asymptomatických prvostupňových příbuzných pacientů s KVO změřit tloušťku ET a provést korelaci se základními rizikovými faktory a s hladinou osteoprotegerinu a fetuinu-A, dvou možných biomarkerů pro vyšší riziko KVO.

### 5.2 Soubor a metodika

Do studie bylo zařazeno 53 pacientů (37 mužů) ve věku 32 až 73 let (medián = 54 let), asymptomatických prvostupňových příbuzných pacientů s KVO (ICHS nebo CMP). Bylo provedeno fyzikální vyšetření, antropometrické měření (váha, výška, BMI- váha/výška v metrech na druhou), změřen kazuální krevní tlak podle platných doporučení.

Dále byl proveden odběr venózní krve po 12 hodinovém lačnění. V laboratoři FNOL byly stanoveny sérové hladiny kyseliny močové, kreatininu, celkového cholesterolu, HDL-C, LDL-C, triglyceridů, inzulínu, glykemie, C-reaktivního proteinu, apolipoproteinu A, B, Lp(a), fibrinogenu a glykovaného hemoglobinu.

Stanovení hladiny OPG a hladiny fetuinu-A. Plazmatická hladina byla měřena pomocí enzyme-linked immunosorbent assay (Bio-Vendor Laboratory Medicine Inc., Brno, Czech Republic) podle instrukcí výrobce. Intra-and inter-assay variabilita byla vypočtena ze 3 různých vzorků (CV intra-assay <4.8%, CV inter-assay <10%). Laboratorní analýza byla provedena zaslepeně, vyšetřující neměl přístup ke klinickým datům.

Arteriální hypertenze byla definována jako systolický TK nad 140 mmHg nebo diastolický TK nad 90 mmHg nebo užívání antihypertenzní medikace. Diabetes mellitus byl definován podle platných guidelines (Williams B et al. 2018).

Echokardiografické vyšetření bylo provedeno na přístroji VIVID 7 GE Medical. ET byl měřen z parasternální projekce (dlouhá a krátká osa) v místě volné stěny pravé komory v diastole, za použití tří konsektivních stahů jako hypoechogenní prostor mezi epikardiálním povrchem a parietálním perikardem (Bertaso AG et al. 2013). Hodnocení měření bylo prováděno off line za použití softwaru pro off line hodnocení.

Všichni účastníci studie podepsali informovaný souhlas a studie byla schválena Etickou komisí Lékařské fakulty LF UP.

Pro statistickou analýzu byl použit SPSS software version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, USA). Pro hodnocení korelace byla použita Spearmanova analýza. Normalita rozložení byla hodnocena pomocí Shapiro–Wilk testu. Hladina statistické signifikance byla stanovena jako  $p < 0.05$ .

### 5.3 Výsledky

Základní charakteristiky souboru jsou uvedeny v tab. č. 13.

ET byl přítomen u 46 pacientů (86.8%) s průměrnou hodnotou 2.91 mm. 10 pacientů mělo ET >5 mm.

Spearmanova korelační analýza ukázala statisticky významnou pozitivní korelaci mezi ET a OPG ( $r = 0.271$ ;  $p = 0.05$ ) a věkem ( $r = 0.500$ ;  $p < 0.0001$ ).

Nebyla nalezena korelace mezi ET, hladinou fetuinu-A, inzulínu, glykemie, glykovaného Hb, celkového cholesterolu, LDL-C, HDL-C a triglyceridů, viz tab. č. 14.

Mann-Whitney U test neprokázal signifikantní korelaci mezi ET a DM ( $p = 0,389$ ), arteriální hypertenzí ( $p = 0,090$ ) nebo kouřením ( $p = 0,251$ ).



	Ø±SD
Věk (roky)	53,3 ± 10,8
BMI	28,5 ± 3,9
TK systolický (mmHg)	132,3 ± 25,7
TK diastolický (mmHg)	82,2 ± 12,0
Epikardiální tuk (mm)	2,91 ± 2,39
Osteoprotegerin (pmol/l)	5,42 ± 2,04
Fetuin-A (mg/ml)	0.337 ± 0.071
Celkový cholesterol (mmol/l)	5,13 ± 0,79
HDL-C (mmol/l)	1,36 ± 0,35
LDL-C (mmol/l)	3,05 ± 0,73
Triglyceridy (mmol/l)	1,64 ± 0,83
Apo A lipoprotein (g/l)	1,51 ± 0,3
Apo B lipoprotein (g/l)	0,93 ± 0,18
Lipoprotein(a) (g/l)	0,29 ± 0,37
Index Ch/HDL-C	3,94 ± 1,03
Kyselina močová (μmol/l)	346,4 ± 93,3
Kreatinin (μmol/l)	80,2 ± 13,6
Insulin (mIU/l)	11,3 ± 7,8
Glykemie (mmol/l)	5,4 ± 1,4
CRP (mg/l)	3,1 ± 4,8
Fibrinogen (g/l)	2,98 ± 0,7
Glykovaný Hb (%)	3,95 ± 1,0

Tab. č. 13. Základní parametry souboru

Parametr	korelační koeficient	Statistická významnost (p)
Věk	0,5	<b>0,001</b>
Kreatinin (μmol/l)	0,040	0,779
Kyselina močová (μmol/l)	0,07	0,626
CRP (mg/l)	0,143	0,312
Celkový cholesterol (mmol/l)	0,202	0,147
Triglyceridy (mmol/l)	0,167	0,231
HDL-C (mmol/l)	0,171	0,221
LDL-C (mmol/l)	0,152	0,276
Index Ch/HDLc	0,117	0,403
Apo A lipoprotein (g/l)	0,223	0,109
Apo B lipoprotein (g/l)	0,046	0,746
Lipoprotein(a) (g/l)	0,088	0,534
Glykemie (mmol/l)	0,005	0,972
Glykovaný Hb	0,173	0,220
Insulin (mIU/l)	0,146	0,306
Fibrinogen (g/l)	0,259	0,066
Osteoprotegerin (pmol/l)	<b>0,271</b>	<b>0,05</b>
Fetuin-A (mg/ml)	0,255	0,065
TK systolický (mm Hg)	0,258	0,062
TK diastolický (mm Hg)	0,027	0,849
BMI	0,075	0,619

Tab. č. 14. Korelace sledovaných parametrů a EPI

## 5.4 Diskuze

Téma ET a jeho možného použití pro zpřesnění rizika KVO je velmi aktuální, jak ukazuje nárůst odborných článků s touto tematikou. V metaanalýze publikované v roce 2013 (Pierdomenico SD et al. 2013) byla potvrzena souvislost mezi výskytem ET a výskytem metabolického syndromu. V další metaanalýze (Xu Y et al. 2012) bylo prokázáno, že ET je dobrým prediktorem výskytu ICHS. Wu a kolektiv zjistili, že největší prediktor obstruktivní ICHS je nález ET ve žlábků mezi síněmi a komorami, nicméně tato vyšetření byla prováděna pomocí CT nebo MRI (Wu FZ et al, 2014). V české literatuře byl publikován například článek kolektivu autorů (Přídavková D et al. 2016), který se věnuje posouzení korelace výskytu epikardiálního tuku a různých parametrů obezity u osob s koronarograficky prokázanou aterosklerózou a bez ní. U osob s koronární aterosklerózou bylo prokázáno pomocí echokardiografie statisticky vyšší množství epikardiálního tuku.

Pro měření ET jsme použili jednoduchou vyšetřovací modalitu- echokardiografii. Podle literatury je zlatým standardem CT vyšetření, kde můžeme stanovit i objem perikardiálního tuku (Dey D et al. 2012). Toto vyšetření však vede ke zvýšené radiační zátěži a pokud použijeme echokardiografické vyšetření, které je velmi jednoduché a levné, tak se tento parametr dá stanovit bez dalších ekonomických nákladů.

V naší studii asymptomatických příbuzných pacientů s KVO byl prokázán vysoký výskyt ET, což ukazuje na jejich zvýšené riziko vzniku KVO. Podobné výsledky přinesl na velkém souboru Mahabadi a kolektiv, kteří ve studii 4093 osob (sledování 8 let), prokázali, že výskyt epikardiálního tuku je spojen v obecné populaci s výskytem fatálních a nefatálních KV příhod a to nezávisle na tradičních rizikových faktorech (Mahabadi AA at al. 2013).

Ansari a kolektiv publikovali v roce 2018 metaanalýzu studií, kde potvrdili, že u osob s ICHS je větší množství ET a doporučují toto jednoduché měření jako jeden z parametrů stratifikace rizika (Ansari MA et al. 2018). Podobné výsledky uvádí recentní studie u 500 osob (250 pacientů a 250 kontrol), kdy bylo prokázáno zvýšení množství ET u pacientů s ICHS (Verma B et al. 2019).

Průměrná hodnota ET v našem souboru byla 2,91 mm, což je méně, než uvádí například Jeong a kolektiv ve své studii, kde byla průměrná hodnota 6,38 mm (Jeong JJ at al. 2007). Tento rozdíl lze vysvětlit hlavně výběrem pacientů, kdy naši pacienti byli asymptomatictí příbuzní a jejich soubor byli pacienti odeslaní na koronarografické vyšetření. Stejně jako v našem souboru, byla zde prokázána korelace ET s věkem. V naší práci jsme

nenalezli korelaci mezi ET a hladinou LDL-C a HDL-C, což je v rozporu s výsledky největšího souboru (Mahabadi a kol. 2013). Tento rozdíl je možný vysvětlit rozdílnou velikostí souboru.

V naší práci jsme zjistili korelaci mezi ET a OPG. OPG se jeví jako perspektivní biomarker pro upřesnění kardiovaskulárního rizika. Jak bylo uvedeno výše (přehled problematiky OPG) Mogelvang a kolektiv publikovali práci, kde ve skupině 5863 osob prokázali, že OPG je nezávislý prediktivní faktor pro kombinovaný endpoint (hospitalizace pro ICHS, CMP a celkovou mortalitu)- nález dvakrát vyšší hladiny OPG zvyšoval riziko (HR 1,85, 95% CI 1,75-1,96) (Mogelvang R at al. 2013). Pokud se vysoká hladina OPG kombinovala s dalším rizikovým faktorem- hsCRP, tak se riziko ještě zvýšilo- (HR 5,13, 95% CI 4,29- 6,13). Zajímavé jsou i studie hladiny OPG u akutního infarktu myokardu, kde Pedersen a kolektiv prokázali, že hladina OPG predikuje výskyt úmrtí a recidivy akutního infarktu myokardu (Pedersen S at al. 2012) a stejná skupina pak souvislost mezi hladinou OPG a zhoršením ejekční frakce levé komory srdeční (Lindberg S et al. 2014).

V dostupné literatuře jsme našli pouze jednu práci, která sledovala korelaci mezi ET a OPG a to u skupiny 41 osob s nealkoholickou jaterní steatózou (Ogus D et al. 2016). Tato práce neprokázala korelaci mezi ET a OPG, korelační koeficient byl ale hraniční ( $r=0,21$ ,  $p=0,063$ ). Průměrná hodnota ET u kontrolní skupiny byla 2,9 mm, což přesně odpovídá našim výsledkům. Naproti tomu u skupiny nemocných byla průměrná hodnota ET 4 mm. Tato práce také prokázala korelaci mezi LDL-C a ET, ale neprokázala korelaci mezi HDL-C a ET.

V literatuře jsme nenalezli práci, která by se věnovala korelaci mezi výskytem ET a hladinou fetuinu-A. Existuje minimum prací, které hodnotí jeho expresi v tukové tkáni. Například Perez Sotelo a kolektiv publikovali práci na zvířatech, kde uvádí, že viscerální tuk exprimuje a sekretuje více fetuinu-A než subkutánní tuková tkáň a dále, že sekrece je menší po hladovění a po cvičení (Perez Sotelo et al. 2017). Na druhé straně v práci Khadira a kolektivu je vyslovena hypotéza, že tuková tkáň funguje jako „houba“ pro skladování fetuinu-A podobně jako funkce tukové tkáně pro skladování volných mastných kyselin (Khadir A et al. 2018).

V našem souboru nekorelovala hladina fetuinu-A s výskytem ET. Tento fakt lze vysvětlit tím, že podle výše uvedené studie Khadira a kolektiv, je hladina fetuinu-A zvýšena v tukové tkáni a nikoliv v cirkulaci.

## **6 Využití biomarkerů osteoprotegerinu a fetuinu-A při stratifikaci rizika KVO u asymptomatických příbuzných osob s KVO**

### **6.1 Cíle studie**

Cílem studie bylo stanovit, které rizikové faktory (včetně nových biomarkerů) předpovídají výskyt KVO (ICHS, ICHDKK) u skupiny asymptomatických příbuzných nemocných s KVO v dlouhodobém horizontu (10 let).

### **6.2 Soubor a metodika**

V roce 2006-2007 byli osloveni pacienti s ICHS nebo CMP vyšetření nebo hospitalizovaní na I. interní klinice Fakultní nemocnice Olomouc s nabídkou vyšetření asymptomatických prvostupňových příbuzných (rodiče, děti, sourozenci) na oddělení preventivní kardiologie.

U těchto příbuzných bylo provedeno fyzikální vyšetření, antropometrické měření (váha, výška, BMI- váha/výška v metrech na druhou), změřen kazuální krevní tlak, provedeno EKG vyšetření. Dále byly provedeny laboratorní vyšetření po 12 hodinovém lačnění- stanovení sérové hladiny ve venózní krvi kyseliny močové, kreatininu, celkového cholesterolu, HDL-C, LDL-C, triglyceridů, inzulínu, glykemie, C reaktivního proteinu, ApoA, B, Lp(a), fibrinogenu a glykovaného hemoglobinu podle pokynů výrobce. Hladina fetuinu-A a osteoprotegerinu byla stanovena pomocí imuno assaye (Bio-Vendor Laboratory Medicine, Inc., Brno, Czech Republic) podle instrukcí výrobce. Intra- and inter-assay variabilita byla vypočtena ze 3 různých vzorků (CV intra-assay <4.8%, CV inter-assay <10%). Výsledky byly v laboratoři hodnoceny zaslepeně.

Arteriální hypertenze byla definována jako systolický TK nad 140 mmHg nebo diastolický TK nad 90 mmHg nebo užívání antihypertenzní medikace. Diabetes mellitus byl definován podle platných guidelines (Williams B et al. 2018).

Dále bylo provedeno vyšetření stanovení CAC skóre, CT tomografie byla provedena za použití 16 slice PET/CT skaneru Siemens Biograph-16, za použití EKG gatingu na konci diastoly (3 mm řezy). Výpočet byl proveden metodou podle Agatstona bez použití kontrastu. Pro kalcifikace byla užitá hranice 130 Hounsfieldových jednotek. Pacienti pak byli rozděleni

na kategorie: normální (0), minimální riziko (1-10), nízké riziko (11-100), střední riziko (101-400) a vysoké riziko (> 400).

Zátěžové SPECT vyšetření bylo provedeno na bicyklovém ergometru podle stupňového protokolu do pacientova subjektivního maxima. Na vrcholu zátěže byla podána nitrožilně látka Tc-99m sestamibi (MIBI). Pro akvizici byla použita dvou detektorová kamera Siemens e.cam (Erlangen, Germany) s 8 frame gatingem.

U všech osob byla dále provedena intervence rizikových faktorů podle platných doporučení. Nefarmakologická intervence obsahovala dietní doporučení, doporučení pohybové aktivity, intervence nekuřáctví a výuku měření krevního tlaku.

Osoby, u kterých byla nalezena patologie (arteriální hypertenze, diabetes, porucha lipidového metabolismu...), byly dále léčeny podle dostupných doporučení.

Studie byla schválena lokální etickou komisí. Všichni účastníci studie podepsali informovaný souhlas.

V roce 2017 byly tyto osoby buď znovu vyšetřeny (sledování průběžně ve FNOL) nebo osloveny dopisem ke zjištění jejich zdravotního stavu- end point (nový výskyt ICHS, ICHDKK, úmrtí, srdeční selhání, nádorové onemocnění). Celkem tak byl zjištěn zdravotní stav u 69 osob (46 mužů, průměrný věk  $53 \pm 9,5$  let).

Ke statistickému zpracování byl použit statistický software IBM SPSS Statistics version 22, software (SPSS Inc., Chicago, USA). Normální distribuce dat byla zhodnocena Shapiro-Wilk testem. Korelace mezi výskytem end pointu (ICHS, ICHDKK) a kvantitativními parametry byla zhodnocena pomocí Mann-Whitney U testu. Vztahy mezi end pointy a kvalitativními parametry byly zhodnoceny za pomoci Fischerova exaktního testu. Hodnota p-value < 0.05 byla považována za statisticky signifikantní.

### **6.3 Výsledky**

Sledované parametry u souboru jsou uvedeny v tab. č. 15 a tab. č. 16. Průměrná doba sledování byla  $122 \pm 6$  měsíců.

ICHS byla nově diagnostikována u 9 osob (13%)- 3 (4,3%) pacienti (3 muži) podstoupili operaci- aortokoronární bypass, 1 pacient (1,44%) (1 muž) prodělal akutní infarkt myokardu, u 4 pacientů (5,7%) (4 muži) byla diagnostikována koronární stenóza nad 50% průměru cévy, 1 žena (1,44%) prodělala CMP a byla u ní diagnostikována ICHS. ICHDKK

byla nově diagnostikována u 3 osob (4,3%) (2 muži, 1 žena). U jedné osoby (1,44%) (1 žena) byla diagnostikovaná významná aortální stenóza. Dilatační kardiomyopatie byla diagnostikována u 2 osob (2,8%) (2 muži), jeden muž zemřel na selhání ledvin, u dvou osob (2,8%) byl potvrzen zhoubný nádor (1 muž karcinom prostaty, 1 žena karcinom prsu).

Pacienti (n= 69)	Průměr	SD	Medián	Minimum	Maximum
Věk	53,0	9,5	54,0	32	73
Kreatinin (μmol/l)	81,3	18,1	80,0	51	181
Kyselina močová (μmol/l)	344	102	341	123	603
CRP (mg/l)	3,06	4,49	1,70	0,02	33,00
Celkový cholesterol (mmol/l)	5,25	0,95	5,19	3,39	8,63
Triglyceridy (mmol/l)	1,74	1,11	1,54	0,66	6,83
HDL-C (mmol/l)	1,39	0,40	1,33	0,77	2,93
LDL-C (mmol/l)	3,06	0,89	3,10	0,57	5,11
Index Ch/HDLc	4,01	1,22	3,80	2,18	9,38
Apo A lipoprotein (g/l)	1,50	0,29	1,47	1,03	2,41
Apo B lipoprotein (g/l)	0,93	0,22	0,92	0,37	1,44
Lp(a) (g/l)	0,29	0,37	0,12	0,00	1,40
Glykemie (mmol/l)	5,52	1,29	5,20	4,20	11,00
Glykovaný Hb	3,89	0,80	3,65	2,70	6,70
Insulin (mIU/l)	13,0	13,5	9,8	2,0	94,9
Fibrinogen (g/l)	2,90	0,73	2,74	1,78	5,70
Osteoprotegerin (pmol/l)	5,92	4,95	5,30	1,50	42,09
Fetuin-A (mg/ml)	0,33	0,07	0,32	0,18	0,53
TK systolický (mmHg)	133	24	130	18	190
TK diastolický (mmHg)	84	13	80	60	110
BMI	28,1	3,8	27,2	17,3	40,3

Tab. č. 15. Základní parametry souboru pacientů

<b>Pacienti (N=69)</b>		<b>počet</b>	<b>%</b>
Pohlaví	Muž	46	66,7%
	Žena	23	33,3%
Věková kategorie	do 40 let	9	13,0%
	nad 40 do 50 let	17	24,6%
	nad 50 do 60 let	29	42,0%
	nad 60 do 70 let	10	14,5%
	nad 70 do 80 let	4	5,8%
CAC skóre	Minimální	4	5,8%
	Mírné	16	23,2%
	normální nález	40	58,0%
	Střední	6	8,7%
	Vysoké	3	4,3%
SPECT výsledky	dilatace LK	2	2,9%
	DKM	1	1,4%
	invalida na vozíčku	1	1,4%
	mírná ischemie	3	4,3%
	Negativní	59	85,5%
	Positivní	2	2,9%
	závažná ischemie	1	1,4%
TK vyhodnocení	Norma	36	52,2%
	Vysoký	33	47,8%
BMI vyhodnocení	Podváha	1	1,4%
	Norma	11	15,9%
	Nadváha	35	50,7%
	Obezita	19	27,5%
	Těžká obezita	1	1,4%
	Neuvedeno	2	2,9%
Arteriální hypertenze	Ano	43	62,3%
	Ne	26	37,7%
DM	Ano	7	10,1%
	Ne	62	89,9%
Kouření	Ano	22	31,9%
	Ex	3	4,3%
	Ne	44	63,8%
Kouření ano/ne	Ano	22	31,9%
	Ne	47	68,1%

Tab. č. 16. Základní kategoriální parametry souboru pacientů

### 6.3.1 End point ICHS

U pacientů s end pointem ICHS byla zjištěna signifikantně vyšší hladina Lp(a) ( $p = 0,047$ ) a fibrinogenu ( $p = 0,026$ ), signifikantně vyšší výskyt pozitivivity CAC skóre ( $p = 0,023$ ), patologického nálezu na SPECT ( $p = 0,0001$ ), signifikantně vyšší výskyt DM ( $p = 0,048$ ) viz tab. č. 17. a tab. č. 18.



Pacienti (N=66)	ICHS (N=9)			Bez patologie (N=57)			P
	Median	Minimum	Maximum	Median	Minimum	Maximum	
Věk	56,0	47,0	69,0	51	32	73,0	0,085
Kreatinin (μmol/l)	80,0	67,0	181,0	80	51	109,0	0,885
Kys. Močová (μmol/l)	374	247	479	339	123	603	0,380
CRP(mg/l)	2,10	0,60	9,30	1,40	0,02	33,00	0,265
Celkový cholesterol (mmol/l)	4,96	3,39	8,63	5,20	3,77	7,42	0,808
Triglyceridy (mmol/l)	1,56	0,86	5,77	1,53	0,66	6,83	0,695
HDL-C (mmol/l)	1,33	0,91	1,75	1,33	0,77	2,93	0,537
LDL- C (mmol/l)	3,00	1,68	5,11	3,10	0,57	5,00	0,627
Index Ch/HDLc	3,73	2,83	9,38	3,80	2,18	6,60	0,427
Apo A lipoprotein (g/l)	1,55	1,03	1,95	1,49	1,05	2,41	0,681
Apo B lipoprotein (g/l)	0,99	0,80	1,36	0,88	0,37	1,44	0,140
<b>Lp(a) (g/l)</b>	<b>0,20</b>	0,03	1,12	<b>0,11</b>	0,00	1,40	<b>0,047</b>
Glykemie (mmol/l)	5,30	4,60	10,90	5,20	4,20	11,00	0,471
Glykovaný Hb	3,70	3,10	6,70	3,60	2,70	6,10	0,341
Insulin (mIU/l)	11,1	2,9	32,1	9,7	2,0	94,9	0,505
<b>Fibrinogen (g/l)</b>	<b>3,59</b>	2,35	5,70	<b>2,70</b>	1,78	4,58	<b>0,026</b>
Osteoprotegerin (pmol/l)	5,60	4,10	15,50	5,10	1,50	10,00	0,188
Fetuin-A (mg/ml)	0,30	0,24	0,38	0,33	0,18	0,53	0,524
TK systolický (mm Hg)	140	120	150	130	18	190	0,346
TK diastolický (mm Hg)	80	70	100	80	60	110	0,675
BMI	27,5	23,5	31,9	27,1	17,3	40,3	0,931

Tab. č. 17. Korelace sledovaných parametrů pro endpoint ICHS

Pacienti (n=66)		ICHS (n=9)		Bez patologie (n=57)		P
		počet	%	počet	%	
Pohlaví	Muž	8	88,9%	36	63,2%	0,253
	Žena	1	11,1%	21	36,8%	
Věková kategorie	do 40 let	0	0,0%	9	15,8%	0,350
	nad 40 do 50 let	1	11,1%	16	28,1%	
	nad 50 do 60 let	6	66,7%	21	36,8%	
	nad 60 do 70 let	2	22,2%	7	12,3%	
	nad 70 do 80 let	0	0,0%	4	7,0%	
CAC skóre	normální nález	2	22,2%	38	66,7%	<b>0,023</b>
	pozitivní	7	<b>77,8%</b>	19	<b>33,3%</b>	
SPECT	Negativní	3	33,3%	53	94,6%	<b>0,0001</b>
	pozitivní	6	<b>66,7%</b>	3	<b>5,4%</b>	
TK vyhodnocení	Norma	4	44,4%	31	54,4%	0,724
	Vysoký	5	55,6%	26	45,6%	
BMI vyhodnocení	Nadváha	4	44,4%	31	57,4%	0,689
	Norma	2	22,2%	8	14,8%	
	Obezita	3	33,3%	15	27,8%	
Arteriální hypertenze	Ano	7	77,8%	33	57,9%	0,465
	Ne	2	22,2%	24	42,1%	
DM	Ano	3	<b>33,3%</b>	4	<b>7,0%</b>	<b>0,048</b>
	Ne	6	66,7%	53	93,0%	
Kouření	Ano	2	22,2%	19	33,3%	0,812
	Ex	0	0,0%	3	5,3%	
	Ne	7	77,8%	35	61,4%	
Kouření ano/ne	Ano	2	22,2%	19	33,3%	0,707
	Ne	7	77,8%	38	66,7%	

Tab. č. 18. Korelace sledovaných kategoriálních parametrů pro endpoint ICHS

### 6.3.2 End point ICHS nebo ICHDKK

U pacientů s end pointem ICHS nebo ICHDKK byl zjištěn signifikantně vyšší věk ( $p = 0,039$ ), signifikantně vyšší hodnoty parametru Apo B ( $p = 0,046$ ), Lp(a) ( $p = 0,029$ ) a fibrinogenu ( $p = 0,028$ ), signifikantně vyšší výskyt positivity CAC skóre ( $p = 0,003$ ) a patologického nálezu na SPECT ( $p = 0,001$ ) viz tab. č. 19 a tab. č. 20.

Pacienti (n=69)	ICHS+ICHDKK (n=12)			Bez patologie (n=57)			P
	Median	Minimum	Maximum	Median	Minimum	Maximum	
<b>Věk</b>	<b>56,50</b>	47,00	69,00	<b>51,00</b>	32,00	73,00	<b>0,039</b>
Kreatinin (μmol/l)	78,0	67,0	181,0	80	51	109,0	0,762
Kys. Močová (μmol/l)	365	247	479	339	123	603	0,492
CRP (mg/l)	2,95	0,50	9,30	1,40	0,02	33,00	0,180
Celkový cholesterol (mmol/l)	5,06	3,39	8,63	5,20	3,77	7,42	0,746
Triglyceridy (mmol/l)	1,60	0,86	5,77	1,53	0,66	6,83	0,419
HDL- C (mmol/l)	1,17	0,91	1,75	1,33	0,77	2,93	0,214
LDL- C (mmol/l)	2,97	1,68	5,11	3,10	0,57	5,00	0,574
Index Ch/HDLc	3,95	2,83	9,38	3,80	2,18	6,60	0,168
Apo A lipoprotein (g/l)	1,40	1,03	1,95	1,49	1,05	2,41	0,208
<b>Apo B lipoprotein (g/l)</b>	<b>1,01</b>	0,80	1,44	<b>0,88</b>	0,37	1,44	<b>0,046</b>
<b>Lp(a) (g/l)</b>	<b>0,34</b>	0,03	1,12	<b>0,11</b>	0,00	1,40	<b>0,029</b>
Glykemie (mmol/l)	5,40	4,60	10,90	5,20	4,20	11,00	0,243
Glykovaný Hb	4,20	3,10	6,70	3,60	2,70	6,10	0,087
Insulin (mIU/l)	10,9	2,0	32,1	9,7	2,0	94,9	0,618
<b>Fibrinogen (g/l)</b>	<b>3,20</b>	2,35	5,70	<b>2,70</b>	1,78	4,58	<b>0,028</b>
Osteoprotegerin (pmol/l)	5,50	3,80	42,09	5,10	1,50	10,00	0,173
Fetuin-A (mg/ml)	0,30	0,23	0,38	0,33	0,18	0,53	0,225
TK systolický (mmHg)	140	120	165	130	18	190	0,250
TK diastolický (mmHg)	83	70	100	80	60	110	0,589
BMI	28,6	23,5	35,4	27,1	17,3	40,3	0,665

Tab. č. 19. Korelace sledovaných parametrů pro endpoint ICHS a ICHDKK

Pacienti (n=69)		ICHS+ICHDKK (n=12)		Bez patologie (n=57)		P
		počet	%	počet	%	
Pohlaví	Muž	10	83,3%	36	63,2%	0,312
	Žena	2	16,7%	21	36,8%	
Věková kategorie	do 40 let	0	0,0%	9	15,8%	0,125
	nad 40 do 50 let	1	8,3%	16	28,1%	
	nad 50 do 60 let	8	66,7%	21	36,8%	
	nad 60 do 70 let	3	25,0%	7	12,3%	
	nad 70 do 80 let	0	0,0%	4	7,0%	
CAC skóre	normální nález	2	16,7%	38	66,7%	<b>0,003</b>
	pozitivní	10	<b>83,3%</b>	19	<b>33,3%</b>	
SPECT	Negativní	6	50,0%	53	94,6%	<b>0,001</b>
	pozitivní	6	<b>50,0%</b>	3	<b>5,4%</b>	
TK vyhodnocení	Norma	5	41,7%	31	54,4%	0,531
	Vysoký	7	58,3%	26	45,6%	
BMI vyhodnocení	Nadváha	4	33,3%	31	57,4%	0,316
	Norma	3	25,0%	8	14,8%	
	Obezita	5	41,7%	15	27,8%	
Arteriální hypertenze	Ano	10	83,3%	33	57,9%	0,116
	Ne	2	16,7%	24	42,1%	
DM	Ano	3	25,0%	4	7,0%	0,095
	Ne	9	75,0%	53	93,0%	
Kouření	Ano	3	25,0%	19	33,3%	0,853
	Ex	0	0,0%	3	5,3%	
	Ne	9	75,0%	35	61,4%	
Kouření ano/ne	Ano	3	25,0%	19	33,3%	0,739
	Ne	9	75,0%	38	66,7%	

Tab. č. 20. Korelace sledovaných kategoriálních parametrů pro endpoint ICHS a ICHDKK

Vyšetření u souboru mužů

Základní charakteristiky souboru muži jsou uvedeny v tab. č. 21. a tab. č. 22.

<b>MUŽI (N=46)</b>	<b>Průměr</b>	<b>SD</b>	<b>Medián</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
Věk	52,0	9,0	54,0	32	73
Kreatinin (μmol/l)	87,0	19,0	84,0	57	181
Kyselina močová (μmol/l)	389	83	380	232	603
CRP (mg/l)	2,90	4,90	1,50	0,00	33,00
Celkový cholesterol (mmol/l)	5,30	1,01	5,25	3,39	8,63
Triglyceridy (mmol/l)	1,82	1,03	1,63	0,66	5,77
HDL-C (mmol/l)	1,30	0,30	1,20	0,80	2,40
LDL-C (mmol/l)	3,18	0,94	3,12	0,57	5,11
Index Ch/HDLc	4,34	1,26	4,10	2,18	9,38
Apo A lipoprotein (g/l)	1,42	0,25	1,44	1,03	1,95
Apo B lipoprotein (g/l)	0,96	0,22	0,97	0,37	1,44
Lp(a) (g/l)	0,36	0,41	0,12	0,00	1,40
Glykemie (mmol/l)	5,50	1,10	5,20	4,30	10,90
Glykovaný Hb	3,80	0,80	3,60	2,70	6,70
Insulin (mIU/l)	11,8	8,3	10,2	2,0	36,7
Fibrinogen (g/l)	2,86	0,81	2,65	1,78	5,70
Osteoprotegerin (pmol/l)	5,30	2,40	4,90	1,50	15,50
Fetuin-A (mg/ml)	0,32	0,06	0,31	0,18	0,49
TK systolický (mmHg)	133	26	135	18	190
TK diastolický (mmHg)	85	14	80	60	110
BMI	28,1	3,6	27,5	17,3	36,3

Tab. č. 21. Základní parametry soubor mužů

MUŽI (N=46)		počet	%
Věková kategorie	do 40 let	9	13,0%
	nad 40 do 50 let	17	24,6%
	nad 50 do 60 let	29	42,0%
	nad 60 do 70 let	10	14,5%
	nad 70 do 80 let	4	5,8%
CAC skóre	Minimální	4	5,8%
	Mírné	16	23,2%
	normální nález	40	58,0%
	Střední	6	8,7%
	Vysoké	3	4,3%
SPECT	dilatace LK	2	2,9%
	DKM	1	1,4%
	invalida na vozíčku	1	1,4%
	mírná ischemie	3	4,3%
	negativní	59	85,5%
	Positivní	2	2,9%
	závažná ischemie	1	1,4%
TK vyhodnocení	Norma	36	52,2%
	Vysoký	33	47,8%
BMI vyhodnocení	Podváha	1	1,4%
	Norma	11	15,9%
	Nadváha	35	50,7%
	Obezita	19	27,5%
	těžká obezita	1	1,4%
	neuvedeno	2	2,9%
Arteriální hypertenze	Ano	43	62,3%
	Ne	26	37,7%
DM	Ano	7	10,1%
	Ne	62	89,9%
Kouření	Ano	22	31,9%
	Ex	3	4,3%
	Ne	44	63,8%
Kouření ano/ne	Ano	22	31,9%
	Ne	47	68,1%

Tab. č. 22. Základní kategoriální parametry soubor muži.

### 6.3.3 End point ICHS

U pacientů s end pointem ICHS byla zjištěna signifikantně vyšší hladina fibrinogenu ( $p = 0,031$ ), signifikantně vyšší výskyt pozitivivity CAC skóre ( $p = 0,019$ ), patologického nálezu na SPECT ( $p = 0,0003$ ) a signifikantně vyšší výskyt DM ( $p = 0,035$ ), viz tab. č. 23. a tab. č. 24.

MUŽI (n=46)	ICHS (n=8)			Bez patologie (n=36)			P
	Median	Minimum	Maximum	Median	Minimum	Maximum	
Věk	56,0	47,0	61,0	51	32	73,0	0,161
Kreatinin (μmol/l)	80,0	67,0	181,0	88	57	109,0	0,575
Kyselina močová (μmol/l)	377	313	479	388	232	603	0,898
CRP (mg/l)	1,80	0,60	9,30	1,50	0,00	33,00	0,420
Celkový cholesterol (mmol/l)	5,38	3,39	8,63	5,25	3,77	6,85	0,772
Triglyceridy (mmol/l)	1,60	0,86	5,77	1,64	0,66	4,89	0,939
HDL-C (mmol/l)	1,20	0,90	1,80	1,30	0,80	2,40	0,670
LDL-C (mmol/l)	3,36	1,68	5,11	3,12	0,57	5,00	0,573
Index Ch/HDLc	3,92	3,43	9,38	4,05	2,18	6,60	0,879
Apo A lipoprotein (g/l)	1,45	1,03	1,95	1,46	1,05	1,88	0,976
Apo B lipoprotein (g/l)	1,01	0,80	1,36	0,93	0,37	1,44	0,180
Lp(a) (g/l)	0,47	0,03	1,12	0,12	0,00	1,40	0,170
Gykemie (mmol/l)	5,20	4,60	10,90	5,20	4,30	7,70	0,795
Glykovaný Hb	3,60	3,10	6,70	3,60	2,70	5,60	0,461
Insulin (mIU/l)	10,5	2,9	32,1	10,1	2,0	36,7	0,725
<b>Fibrinogen (g/l)</b>	3,36	2,35	5,70	2,55	1,78	4,58	<b>0,031</b>
Osteoprotegerin (pmol/l)	5,50	4,10	15,50	4,60	1,50	10,00	0,140
Fetuin-A (mg/ml)	0,31	0,24	0,38	0,32	0,18	0,49	0,831
TK systolický (mmHg)	140	120	150	133	18	190	0,297
TK diastolický (mmHg)	83	80	100	80	60	110	0,733
BMI	27,0	23,5	31,8	27,7	17,3	36,3	0,574

Tab. č. 23. Korelace sledovaných parametrů pro endpoint ICHS soubor mužů

MUŽI (n=46)		Bez patologie (n=36)		ICHHS (n=8)		P
		počet	%	počet	%	
Věková kategorie	do 40 let	8	22,2%	0	0,0%	0,326
	nad 40 do 50 let	10	27,8%	1	12,5%	
	nad 50 do 60 let	13	36,1%	6	75,0%	
	nad 60 do 70 let	4	11,1%	1	12,5%	
	nad 70 do 80 let	1	2,8%	0	0,0%	
CAC skóre	normální nález	22	61,1%	1	12,5%	<b>0,019</b>
	pozitivní	14	<b>38,9%</b>	7	<b>87,5%</b>	
SPECT	negativní	32	91,4%	2	25,0%	<b>0,0003</b>
	pozitivní	3	<b>8,6%</b>	6	<b>75,0%</b>	
TK vyhodnocení	Norma	18	50,0%	3	37,5%	0,701
	Vysoký	18	50,0%	5	62,5%	
BMI vyhodnocení	nadváha	2	5,9%	2	25,0%	0,228
	Norma	21	61,8%	4	50,0%	
	Obezita	11	32,4%	2	25,0%	
Arteriální hypertenze	Ano	20	55,6%	6	75,0%	0,439
	Ne	16	44,4%	2	25,0%	
DM	Ano	2	<b>5,6%</b>	3	<b>37,5%</b>	<b>0,035</b>
	Ne	34	94,4%	5	62,5%	
Kouření	Ano	14	38,9%	2	25,0%	0,745
	Ex	1	2,8%	0	0,0%	
	Ne	21	58,3%	6	75,0%	
Kouření ano/ne	Ano	14	38,9%	2	25,0%	0,689
	Ne	22	61,1%	6	75,0%	

Tab. č. 24. Korelace sledovaných kategoriálních parametrů pro endpoint ICHS



#### 6.3.4 End point ICHS nebo ICHDKK

U pacientů s end pointem ICHS nebo ICHDKK byl zjištěna signifikantně vyšší hladina fibrinogenu ( $p = 0,022$ ), signifikantně vyšší výskyt pozitivita CAC skóre ( $p = 0,010$ ) a patologického nálezu na SPECT ( $p = 0,002$ ) viz tab. č. 25 a tab. č. 26.

MUŽI (n=46)	ICHS+ICHDKK (n=10)			Bez patologie (n=36)			P
	Median	Minimum	Maximum	Median	Minimum	Maximum	
Věk	56,0	47,0	61,0	51,0	32,0	73,0	0,098
Kreatinin ( $\mu\text{mol/l}$ )	80,0	67,0	181,0	88	57	109,0	0,355
Kyselina močová ( $\mu\text{mol/l}$ )	377	313	479	388	232	603	0,801
CRP (mg/l)	1,80	0,50	9,30	1,50	0,00	33,00	0,455
Celkový cholesterol (mmol/l)	5,33	3,39	8,63	5,25	3,77	6,85	0,719
Triglyceridy (mmol/l)	1,60	0,86	5,77	1,64	0,66	4,89	0,936
HDL-C (mmol/l)	1,00	0,90	1,80	1,30	0,80	2,40	0,263
LDL-C (mmol/l)	3,36	1,68	5,11	3,12	0,57	5,00	0,480
Index Ch/HDLc	4,19	3,43	9,38	4,05	2,18	6,60	0,424
Apo A lipoprotein (g/l)	1,29	1,03	1,95	1,46	1,05	1,88	0,387
Apo B lipoprotein (g/l)	1,04	0,80	1,44	0,93	0,37	1,44	0,059
Lp(a) (g/l)	0,52	0,03	1,12	0,12	0,00	1,40	0,085
Glykemie (mmol/l)	5,20	4,60	10,90	5,20	4,30	7,70	0,728
Glykovaný Hb	3,80	3,10	6,70	3,60	2,70	5,60	0,193
Insulin (mIU/l)	10,5	2,0	32,1	10,1	2,0	36,7	0,878
<b>Fibrinogen (g/l)</b>	<b>3,20</b>	2,35	5,70	<b>2,55</b>	1,78	4,58	<b>0,022</b>
Osteoprotegerin (pmol/l)	5,40	3,80	15,50	4,60	1,50	10,00	0,236
Fetuin-A (mg/ml)	0,31	0,23	0,38	0,32	0,18	0,49	0,603
TK systolický (mmHg)	140	120	165	133	18	190	0,254
TK diastolický (mmHg)	83	70	100	80	60	110	0,775
BMI	27,0	23,5	31,8	27,7	17,3	36,3	0,530

Tab. č. 25. Korelace sledovaných parametrů pro endpoint ICHS a ICHDKK soubor muži

MUŽI (n=46)		Bez patologie (n=36)		ICHS+ICHDKK (n=10)		P
		počet	%	Počet	%	
Věková kategorie	do 40 let	8	22,2%	0	0,0%	0,181
	nad 40 do 50 let	10	27,8%	1	10,0%	
	nad 50 do 60 let	13	36,1%	7	70,0%	
	nad 60 do 70 let	4	11,1%	2	20,0%	
	nad 70 do 80 let	1	2,8%	0	0,0%	
CAC skóre	normální nález	22	61,1%	1	10,0%	<b>0,010</b>
	pozitivní	14	<b>38,9%</b>	9	<b>90,0%</b>	
SPECT	negativní	32	91,4%	4	40,0%	<b>0,002</b>
	pozitivní	3	<b>8,6%</b>	6	<b>60,0%</b>	
TK vyhodnocení	Norma	18	50,0%	4	40,0%	0,725
	Vysoký	18	50,0%	6	60,0%	
BMI vyhodnocení	nadváha	2	5,9%	3	30,0%	0,128
	Norma	21	61,8%	4	40,0%	
	Obezita	11	32,4%	3	30,0%	
Arteriální hypertenze	Ano	20	55,6%	8	80,0%	0,274
	Ne	16	44,4%	2	20,0%	
DM	Ano	2	5,6%	3	30,0%	0,061
	Ne	34	94,4%	7	70,0%	
Kouření	Ano	14	38,9%	3	30,0%	0,78
	Ex	1	2,8%	0	0,0%	
	Ne	21	58,3%	7	70,0%	
Kouření ano/ne	Ano	14	38,9%	3	30,0%	0,723
	Ne	22	61,1%	7	70,0%	

Tab. č. 26. Korelace sledovaných kategoriálních parametrů pro endpoint ICHS a ICHDKK  
soubor muži

## 6.4 Diskuze

Do našeho souboru jsme zařazovali pouze asymptomatické příbuzné osob s KVO onemocněním, podobný soubor jsme v dostupné literatuře nenašli.

I když pacienti vstupně neudávali žádné příznaky, tak se během cca 10 let u 13% objevila CAD. Je pravda, že již vstupně měla velká část souboru četné rizikové faktory, jako je arteriální hypertenze (u více než 60% souboru) nebo diabetes mellitus (u 10% souboru). V této souvislosti nás překvapilo i to, že při vstupní kontrole měla téměř polovina osob kazuální krevní tlak nad normu.

Mezi další rizikové faktory, které nelze opomenout je i nadváha a obezita, kterou mělo více než tři čtvrtiny osob, což je více než v běžné populaci (66% muži- 44% nadváha a 20% obezita, ženy 47%- 31% nadváha a 18% obezita) (Puklová V. 2018).

Dále v našem souboru bylo 31% kuřáků, což je zase více, než v populaci v ČR (25,2% v roce 2017) (Váňová A et al. 2018).

**V celém našem souboru s nálezem ICHS korelovaly parametry hladina Lp(a), fibrinogenu, CAC skóre, patologický nález na SPECT a přítomnost DM. Pokud se k ICHS přidala dg ICHDKK, tak se k výše uvedeným faktorům přidal ještě věk a Apo B lipoprotein.**

**U souboru mužů pak s nálezem ICHS korelovaly parametry hladina fibrinogenu, CAC skóre, patologický nález na SPECT a přítomnost DM. Výsledky se pak nelišily, pokud se přidal další end point ICHDKK.**

V poslední době je velká pozornost věnovaná Lp(a), vzhledem k tomu, že recentní genetické nálezy potvrdily, že zvýšená hladina Lp(a) stejně jako zvýšená hladina LDL-cholesterolu může být příčinou vzniku ICHS (Ferreti G et al. 2018, Reiner Ž. 2019). Jako patofyziologický mechanismus se uvádí jeho proaterogenní, protrombogenní a prozánětlivý efekt (Wu MF et al. 2019). Lp(a) je relativně refrakterní k režimovým opatřením, což může být vysvětlení, proč v našem souboru navzdory edukaci o režimových opatřeních tento faktor předpovídal vznik ICHS. Navíc léčba statinem, která je používána jako základ terapie dyslipidemií, má na hladinu Lp(a) minimální efekt. Lepší výsledky pak mají PCSK9 inhibitory (alirocumab, evolucumab) (Reiner Ž. 2019). Úplnou novinkou, která je ve stadiu klinických studií je pak protilátka AKCEA-APO (a) Rx, která redukuje hladinu Lp(a) až o 90% (Wu MF et al. 2019).

Hladina fibrinogenu má vztah k zánětu a je tak jedním z rizikových faktorů pro ICHS. V poslední době se objevily práce, které potvrzují, že zvýšená hladina fibrinogenu je spojena se zvýšenou mortalitou u pacientů se stabilní ICHS (Mjelva OR et al. 2018), tito autoři sledovali 3 545 pacientů po dobu 10,2 let. Hladina fibrinogenu korelovala s výskytem IM (HR=1,3) a s mortalitou (HR=1,22). Podobnou práci u pacientů s non STEMI (ST elevation) IM (1211 osob) publikoval i Song a kol, kdy opět hladina fibrinogenu korelovala s úmrtím/reinfarktem (HR= 1,48) (Song J et al. 2020). Zajímavé jsou i studie souvislosti hladiny fibrinogenu a vulnerability aterosklerotického plátu, nicméně v recentní práci Wanga a kolektivu tuto souvislost autoři nepotvrdili (Wang J et al. 2019).

Stanovení CAC skóre v poslední době zažívá renesanci a i poslední guidelines léčby dyslipidemií uvádí tento parametr jako možnost upřesnění rizika (Mach F et al. 2019). Vznik CAC je považován za aktivní patogenetický proces, kdy základem vzniku je ektopická produkce kosti, na kterou mají vliv nejrůznější zánětlivé a metabolické faktory. Expres pro a proti osteogenních faktorů reguluje tento proces. Kritickou úlohu ve vývoji aterosklerózy a cévní kalcifikace pak hraje zánět spolu s apolipoproteiny a oxidovanými fosfolipidy ve stěně tepny (Greenland P et al. 2018). Oxidační stres pak může být spojnicí mezi aterosklerózou a kalcifikací tepny.

Pro znázornění CAC skóre se v současné době používají multidetektorové CT, které pak při použití ratingu umožní kvantitativní stanovení (Agatstonovo skóre). V současné době vyšetření trvá cca 10-15 min a radiační zátěž je kolem 1 mSy.

Na základě rozsáhlých dlouhodobých studií je jasná evidence pro úzký vztah CAC a ICHS- například studie MESA (Bild DE et al. 2002) nebo studie HNR (Heinz Nixdorf Recall Study) (Erbel R et al. 2014). V poslední studii bylo u souboru, kde bylo zařazeno více než 4000 osob sledovaných od roku 2000-2014, CAC skóre nad 400 jednotek nalezeno u 16,3% mužů a 4,4% žen. V našem souboru bylo u souboru mužů CAC skóre nad 400 pouze u 4,3% osob, nicméně tento rozdíl nelze hodnotit vzhledem k rozdílné velikosti a skladbě souborů.

Další významnou studií je „Rotterdam Study“, která zahrnula vstupně celkem 7 983 osob, k hodnocení byl dále použit soubor 3 370 osob a výsledky byly srovnatelné s výše uvedenými studiemi (Elias-Smale SE et al. 2010).

Asi nejvýznamnější kardiologicko- epidemiologickou studií je „Framingham Study“, která CAC skóre hodnotila u třetí generace osob v roce 2005 (Hoffmann U et al 2016).

Výsledky byly podobné jako u výše uvedených studií, jako nový poznatek pak autoři zjistili, že pro prognózu je důležitá i distribuce CAC (nález CAC v proximální dominantní koronární arterii).

CAC skóre dokonce lépe predikuje signifikantní koronární stenózu než klasické rizikové faktory (Nicoll RR et al. 2016), již v původních studiích byla senzitivita stanovena na 88-100% a negativní prediktivní hodnota na téměř 100% (Greenland P et al. 2018).

Stanovení CAC skóre je tak velmi užitečné zejména u osob v primární prevenci, kdy se rozhodujeme o léčbě statiny nebo aspirinem (Greenland P et al. 2018). Tyto výsledky potvrzuje i studie CARDIA, která sledovala CAC u souboru osob mezi 32-46 lety věku (Carr JJ et al. 2017), kdy u této mladé populace nález CAC skóre není ojedinělý a při delším sledování dobře predikuje riziko KVO.

Vyšetření pomocí SPECT s podáním radionuklidem značené látky (radionuklidové zobrazení myokardiální perfúze- MPI) patří k základním metodám pro diagnostiku hemodynamicky signifikantní nemoci koronárních tepen (Al Badarin FJ, Malhotra S. 2019). Podle velkého množství observačních studií je senzitivita a specificita SPECT MPI při provedeném zátěžovém vyšetření 87% a 89%, při farmakologické zátěži pak 89% a 73-75% (Klocke FJ et al. 2003). V našem souboru pozitivita SPECT MPI vyšetření předpovídala statisticky významně nově zjištěnou ICHS, ale stejně jako je uvedeno výše, byly v našem souboru i falešně pozitivní a falešně negativní výsledky. Navíc musíme zdůraznit, že všechny osoby v našem souboru vstupně neudávaly jakékoliv srdeční potíže, na druhé straně při zjištění patologického nálezu (i významného) zpětně udávaly potíže, jako je dušnost, palpítace, netypická bolest na hrudi.

Diabetes mellitus je jedním ze základních rizikových faktorů pro KVO. Pacienti s DM jsou rozděleni do tří kategorií podle závažnosti KVO rizika- velmi vysoké riziko, vysoké riziko a střední riziko (Cosentino F et al. 2020). I přes údaje, že němá ischemie je přítomna u cca 22% asymptomatických pacientů s DM, metaanalýza 8 studií s 3299 subjekty neprokázala, že vyhledávání osob s KVO neinvazivními metodami snižuje riziko kardiálního úmrtí nebo vzniku akutního IM (Clerc OF et al. 2018).

Souvislost s věkem asi není třeba komentovat, vzhledem k tomu, že tato veličina je součástí základních stratifikačních tabulek.

Apo B lipoprotein je v současné době uznávaným RF pro vznik aterosklerózy. V posledních doporučeních léčby dyslipidemií se doporučuje používat tento parametr

dokonce jako primární parametr pro skrínink, diagnostiku a management pacientů (Mach F et al. 2019).

Hladina OPG v našem souboru nekorelovala s end pointem ICHS. Podobné výsledky u většího souboru publikovali Diederichsen SZ a kolektiv, kteří nenalezli korelaci hladiny OPG s progresí CAC skóre (Diederichsen SZ et al. 2017), s progresí korelovaly parametry věk, pohlaví, arteriální hypertenze, diabetes, dyslipidemie a kouření. Nejsilnějším prediktorem nárůstu CAC skóre byla vstupní hodnota CAC skóre.

Další studie ale uvádí i opačné výsledky. Siasos a kolektiv sledovali skupinu 262 pacientů po úspěšné PCI, kdy po 52 měsících prokázali end- point (úmrtí na KVO, IM, CMP nebo hospitalizace) u 48 pacientů (Siasos G et al. 2018). Skupina s endpointem měla vyšší hladinu OPG (průměrně 4,21 pmol/l). U nás u asymptomatických osob byla hladina ještě vyšší a to průměrně 5,92 pmol/l. Ještě vyšší hladinu OPG uvádí ve své práci Ahmed a Sobh, kteří u skupiny s diabetem měli hladinu 12,9 pmol/l. (Ahmed S, Sobh R. 2019).

Největší meta analýzu vztahu OPG a KVO událostí u vysoce rizikové populace publikovali v roce 2018 Tschiderer a kolektiv (Tschiderer L et al. 2018). V dostupné literatuře našli celkem 19 studií u 27 tisíc pacientů a prokázali, že pacienti s hodnotou OPG v nejvyšším tercilu mají statisticky významně vyšší riziko KVO události. Navíc v této metaanalýze některé soubory měly korelaci velmi slabou, což autoři vysvětlují i vlivem medikace- například antidiabetika jako je inzulin (Xiang GD et al. 2007) a glitazony (Park JS et al. 2011) ovlivňují hladinu OPG, dále statiny (Mori K et al. 2010), heparin (Vik A et al. 2007) a glukokortikoidy (Sasaki N et al. 2001).

Stejně jako u osteoprotegerinu nekorelovala v našem souboru hladina fetuinu-A s výskytem CAD. Jak je uvedeno výše, nálezy v literatuře jsou velmi rozporuplné- některé práce popisují zvýšené riziko infarktu myokardu u osob s vyšší hladinou fetuinu-A (Weikert C et al. 2008), jiné zase, že hladina fetuinu-A je u osob se stabilní angínou nebo infaktem myokardu snížena (Bilgir O et al. 2010), další statisticky signifikantní asociaci mezi vyšší hladinou fetuinu-A a nižší celkovou mortalitou u osob s CAD (Xie WM et al. 2019) nebo nepotvrzuje asociaci hladiny fetuinu-A a vznikem KVO (HR = 1.01; 95% CI: 0.84, 1.23) (Aroner SA et al. 2016).

Tyto rozpory lze vysvětlit duálním působením fetuinu-A, kdy na jedné straně snižuje vaskulární kalcifikaci a na druhé straně inhibuje inzulinové receptory, zhoršuje inzulinovou senzitivitu a tím pádem zvyšuje riziko vzniku DM. Dále je možné, že výsledky ovlivňuje

i přítomnost chronického zánětu, jak bylo prokázáno v „Nurses Health Study“ (Sun Q et al. 2014).

V naší studii jsme nehodnotily zvláště výsledky pro skupinu žen, protože v této skupině dosáhly end-point pouze dvě ženy (1 žena nález ICHS a jedna žena nález ICHDKK). Nález statisticky významných faktorů u skupiny mužů neobsahoval parametr  $Lp(a)$ , nicméně to může být způsobeno i malým souborem.

Limitací naší studie je malý počet vyšetřených osob. Je jistě třeba dalších studií, které by v dlouhodobém horizontu zjistily, jestli kombinace těchto faktorů může ještě více upřesnit kardiovaskulární riziko, než klasické rizikové faktory.

## 7 Závěry

### 7.1 Epikardiální tuk a jeho korelace s biomarkery (OPG a fetuin-A)

ET je slibným ukazatelem rizika nejrůznějších onemocnění. Je zapotřebí organizovat další studie, které by nejen hodnotily jeho význam jako rizikového faktoru, ale zejména hodnotily možnosti léčby s vlivem na prognózu sledovaných onemocnění. Je dále zapotřebí sjednotit metodiku měření tak, aby výsledky studií byly srovnatelné.

V naší práci jsme zjistili jako první korelaci mezi ET a OPG. OPG se jeví jako perspektivní biomarker pro upřesnění kardiovaskulárního rizika. OPG vykazuje silnou asociaci s mnohými rizikovými faktory KVO (věk, diabetes, známky systémového zánětu, chronické infekce, kouření). Plánujeme další studii, kde bychom chtěli stanovit možnosti upřesnění KVO rizika kombinací stanovení OPG a měření ET pomocí echokardiografie.

Na druhé straně jsme nepotvrdili korelaci ET a fetuinu-A. V literatuře jsme nenalezli práci, která by se věnovala korelaci mezi výskytem ET a hladinou fetuinu-A. Fetuin-A je protein, který se hlavně sekretuje v játrech a minimálně v tukové tkáni. Existuje minimum prací, které hodnotí jeho expresi v tukové tkáni a výsledky nejsou jednotné, je možné, že hladina fetuinu-A zvýšena pouze v tukové tkáni a nikoliv v cirkulaci.

### 7.2 Využití biomarkerů osteoprotegerinu a fetuinu-A při předpovědi rizika KVO u asymptomatických příbuzných osob s KVO

V celém našem souboru s nálezem endpointu (ICHS) korelovaly parametry hladina Lp(a), fibrinogenu, CAC skóre, patologický nález na SPECT a přítomnost DM.

Lp(a) je velmi slibný RF, vzhledem k tomu, že recentní genetické nálezy potvrdily, že zvýšená hladina Lp(a), stejně jako zvýšená hladina LDL-cholesterolu, může být příčinou vzniku ICHS. Jako patofyziologický mechanismus se uvádí jeho proaterogenní, protrombogenní a prozánětlivý efekt. Lp(a) je relativně refrakterní k režimovým opatřením, což může být vysvětlení, proč v našem souboru navzdory edukaci o režimových opatřeních tento faktor předpovídal vznik ICHS.



Hladina fibrinogenu má vztah k zánětu a tak je jedním z rizikových faktorů pro ICHS, zvýšená hladina fibrinogenu je spojená se zvýšenou mortalitou u pacientů se stabilní ICHS a u pacientů s non STEMI koreluje s úmrtím/reinfarktem.

Stanovení CAC skóre v poslední době zažívá renesanci a i poslední guidelines léčby dyslipidemií uvádí tento parametr jako možnost upřesnění rizika. Vznik CAC je považován za aktivní patogenetický proces, kdy základem vzniku je ektopická produkce kosti, na kterou mají vliv nejrůznější zánětlivé a metabolické faktory. Expres pro a proti osteogenních faktorů reguluje tento proces. Stanovení CAC skóre je tak velmi užitečné zejména u osob v primární prevenci, kdy se rozhodujeme o léčbě statiny nebo aspirinem- tak jako to bylo i v našem souboru asymptomatických prvotupňových příbuzných.

Vyšetření pomocí SPECT s podáním radionuklidem značené látky patří k základním metodám pro diagnostiku hemodynamicky signifikantní nemoci koronárních tepen. V našem souboru pozitivita SPECT MPI vyšetření předpovídala statisticky významně nově zjištěnou ICHS.

Diabetes mellitus je jedním ze základních rizikových faktorů pro KVO a v našem souboru také korelovala s výskytem endpointu. Podle posledních doporučení je třeba tyto osoby v populaci aktivně vyhledávat a adekvátně léčit, i když se zdá, že podrobné vyšetření těchto osob dále nesnižuje mortalitu na KVO.

Hladina OPG nekorelovala s nálezem end pointu (ICHS). V literatuře nacházíme rozporuplné výsledky- studie, které korelaci neprokazují i studie, které ji prokazují. Navíc je tato závislost jistě ovlivněna léčbou vybraných pacientů, dále výběrem souboru a výběrem statistických metod.

Hladina fetuinu-A také nekorelovala s výskytem endpointu (ICHS). Také u tohoto biomarkeru jsou v literatuře výsledky velmi rozporuplné jako u OPG. Tyto rozpory lze vysvětlit duálním působením fetuinu-A- na jedné straně snižuje vaskulární kalcifikaci, na druhé straně ale inhibuje inzulínové receptory, zhoršuje inzulínovou senzitivitu a tím pádem zvyšuje riziko vzniku DM. Dále je možné, že výsledky ovlivňuje i přítomnost chronického zánětu.

## 8 Literatura

Abed HS, Samuel CS, Lau DH et al. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling implication for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2013; 10: 90-100.

Acet H, Ertas F, Akai MA et al. New inflammatory prediction for non- valvular atrial fibrillation: echocardiographic epicardial fat thickness and neutrophil to lymphocyte ratio. *Int J Cardiovasc Imaging* 2014; 30: 81-9.

Ahmed S, Sobh R. Predictive Value of Osteoprotegerin for Detecting Coronary Artery Calcification in Type 2 Diabetes Mellitus Patients in Correlation with Extent of Calcification detected by Multidetector Computed Tomography. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2019; 19: 845-851. doi: 10.2174/1871530319666190211122858.

Al Badarin FJ, Malhotra S. Diagnosis and Prognosis of Coronary Artery Disease with SPECT and PET. *Curr Cardiol Rep* 2019; 21: 57. doi: 10.1007/s11886-019-1146-4.

Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644. Epub 2009 Oct 5.

Alexopoulos N, McLean DS, Janik M et al. Epicardial adipose tissue and coronary artery plaque characteristics. *Atherosclerosis* 2010; 210: 150-154.

Ansari MA, Mohebati M, Poursadegh F et al. Is echocardiographic epicardial fat thickness increased in patients with coronary artery disease? A systematic review and meta-analysis. *Electron Physician* 2018; 10: 7249-7258. doi: 10.19082/7249. eCollection 2018 Sep.

Anumonwo JMB, Herron T. Fatty infiltration of the myocardium and arrhythmogenesis: potential cellular and molecular mechanisms. *Front Physiol* 2018; 9: article 2. doi: 10.3389/fphys.2018.00002.

Antonopoulos AS, Antoniades C. The role of epicardial adipose tissue in cardiac biology: classic concepts and emerging roles. *J Physiol* 2017; 595: 3907-3919.

Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA et al. 2019 ACC AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2019; 140: e596-646.

Aroner SA, Mukamal KJ, St-Jules DE et al. Fetuin-A and risk of diabetes independent of liver fat content: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Epidemiol*. 2017; 185: 54-64. doi: 10.1093/aje/kww095. Epub 2016 Nov 17.

Aydogdu A, Karakas E Y, Erkus E et al. Epicardial fat thickness and oxidative stress parameters in patients with subclinical hypothyroidism. *Arch Med Sci* 2017; 13: 383-389.

Bäck M, Aranyi T, Cancela ML et al. Endogenous calcification inhibitors in the prevention of vascular calcification: A Consensus Statement From the COST Action EuroSoftCalcNet. *Front Cardiovasc Med*. 2019; 5: 196. doi: 10.3389/fcvm.2018.00196. eCollection 2018.

Bernardi S, Bossi F, Toffoli B et al. Roles and clinical applications of OPG and TRAIL as biomarkers in cardiovascular disease. *BioMed Research International* 2016; Article ID 1752854.

Bertaso AG, Bertol D, Duncan BB et al. Epicardial fat: definition, measurements and systematic review of main outcomes. *Arq Bras Cardiol* 2013; 101: e 18-e28.

Bild DE, Bluemke DA, Burke GL et al. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis: objectives and design. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 871-81.

Bilgir O, Kebapcilar L, Bilgir G et al. Decreased serum fetuin-A level are associated with coronary artery diseases. *Intern Med* 2010; 49: 1281-5.

Bortnick AE, Xu S, Kim RS et al. Biomarkers of mineral metabolism and progression of aortic valve and mitral annular calcification: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2019; 285: 79-86. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.04.215. Epub 2019 Apr 13.

- Britton KA, Fox CS. Ectopic fat depots and cardiovascular disease. *Circulation* 2011; 124: 837-841.
- Britton KA, Massaro JM, Murabito JM et al. Body fat distribution, incident cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 921-5. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.027. Epub 2013 Jul 10.
- Brubaker PH, Kitzman DW. Chronotropic incompetence: causes, consequences, and management. *Circulation*. 2011; 123: 1010-20.
- Brůha R, Dvořák K, Fejfar T et al. Doporučený postup České hepatologické společnosti ČLS JEP pro diagnostiku a léčbu nealkoholové tukové choroby jater, 2019. Dostupný z <http://www.csgh.info/cs/clanek/doporuceny-postup-ceske-hepatologicke-spolecnosti-cls-jep-pro-diagnostiku-a-lecbu-akutnich-porfyrrii-10794>.
- Bryndziar T, Šedová P, Mikulík R. Incidence cévní mozkové příhody v Evropě 2017. *Cesk Slov Neurol N* 2017; 80/113: 180-189.
- Cakir E, Dogan M, Topalogu O. Subclinical atherosclerosis and hyperandrogenemia are independent risk factors for increased epicardial fat thickness in patients with PCOS and idiopathic hirsutism. *Atherosclerosis* 2013; 226: 291-295. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.11.004.
- Carr JJ, Jacobs DR Jr, Terry JG et al. Association of coronary artery calcium in adults aged 32 to 46 years with incident coronary heart disease and death. *JAMA Cardiol*. 2017; 2: 391-399. doi: 10.1001/jamacardio.2016.5493.
- Clerc OF, Fuchs TA, Stehli J et al. Non-invasive screening for coronary artery disease in asymptomatic diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018; 19: 838-846. doi: 10.1093/ehjci/jey014.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41: 255-323.

Dabrowska AM, Tarach JS, Wojtysiak- Duma B et al. Fetuin-A (AHSG) and its usefulness in clinical practice. Review of the literature. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc* 2015; 159: 352-359.

Darabian S, Backlund JY, Cleary PA et al. Significance of epicardial and intrathoracic adipose tissue volume among type 1 diabetes patients in the DCCT/EDIC: a pilot study. *PLoS One* 2016; 11: e0159958. doi: 10.1371/journal.pone.0159958.

Davidson T, Vainshelboim B, Kokkinos P et al. Cardiorespiratory fitness versus physical activity as predictors of all-cause mortality in men. *Am Heart J* 2018; 196: 156-62. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.08.022>.

Despres JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2012; 126: 1301-13.

Dey D, Nakazato R, Li D, et al. Epicardial and thoracic fat- noninvasive measurement and clinical implications. *Cardiovasc Diagn Ther* 2012; 2: 85-93.

Diederichsen SZ, Gronhoj MH, Mickley H et al. CT- detected growth of coronary artery calcification in asymptomatic middle- aged subjects and association with 15 biomarkers. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017; 10: 858-866.

Ding J, Hsu FC, Harris TB et al. The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: The Multi- Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am Clin Nutr* 2009; 90: 499-504.

Drezner JA, Sharma S, Baggish A et al. International criteria for electrocardiographic interpretation in athletes: Consensus statement. *Br J Sports Med.* 2017; 51: 704-731. doi: 10.1136/bjsports-2016-097331. Epub 2017 Mar 3.

Drlík L. Možnosti terapie těžkých forem psoriázy. *Dermatol. praxi* 2015; 9: 152–156.

Duan CC, Ma C, Tang HQ. Increased circulating osteoprotegerin levels in type 1 Diabetes mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis based on observational studies. *Immunol Invest* 2020; 10: 1-12.

EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388-1402.

Elias-Smale SE, Proença RV, Koller MT et al. Coronary calcium score improves classification of coronary heart disease risk in the elderly: the Rotterdam study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1407-14. doi: 10.1016/j.jacc.2010.06.029.

Erbel R, Lehmann N, Churzidse S et al. Heinz Nixdorf Recall Study Investigators. Progression of coronary artery calcification seems to be inevitable, but predictable - results of the Heinz Nixdorf Recall (HNR) study. *Eur Heart J* 2014; 35: 2960-71. doi: 10.1093/eurheartj/ehu288. Epub 2014 Jul 25.

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the 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.

Ferretti G, Bacchetti T, Johnston TP et al. Lipoprotein(a): A missing culprit in the management of athero-thrombosis? *J Cell Physiol* 2018; 233: 2966-2981. doi: 10.1002/jcp.26050. Epub 2017 Jul 11.

Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P et al. Exercise standards for testing and training: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 128: 873-934. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31829b5b44>.

Forde H, Davenport C, Harpr E et al. The role of OPG/RANKL in the pathogenesis of diabetic cardiovascular disease, *cardiovascular endocrinology and metabolism* 2018; 7: 28-33.

Fox CS, Gona P, Hoffmann U et al. Pericardial fat, intrathoracic fat and measures of left ventricular structure and function: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2009; 119: 1586-91.

Galaviz KI, Weber MB, Straus A et al. Global diabetes prevention interventions: a systematic review and net-work meta analysis of the real-world impact on incidence, weight, and glucose. *Diabetes Care* 2018; 41: 1526-1534.

Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy

adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43: 1334-59. doi: 10.1249/MSS.0b013e318213febf.

García-Gómez MC, Vilahur G. Osteoporosis and vascular calcification: A shared scenario. *Clin Investig Arterioscler* 2020; 32: 33-42. doi: 10.1016/j.arteri.2019.03.008. Epub 2019 Jun 17.

Gilsanz V, Chalfant J, Mo AO et al. Reciprocal relations of subcutaneous and visceral fat to bone structure and strenght. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3387-3393.

Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention for COPD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD 2017). Available from: <http://goldcopd.org>.

Gorter PM, van Lindert AS, de Vos AM et al. Quantification of epicardial fat and pericoronary fat using cardiac computer tomography; reproducibility and relation with obesity and metabolic syndrome in patiens suspected of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2008; 197: 896-903.

Greenland P, Blaha MJ, Budoff MJ et al. Coronary Calcium Score and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 434-447. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.027.

Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI et al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433-8.

Guazzi M, Arena R, Halle M et al. 2016 Focused Update: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation* 2016; 133 :XXX-XXX. doi: 10.1161/CIR.0000000000000406.

Guo VY, Cao B, Cai C et al. Fetuin-A levels and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol* 2018; 55: 87-98. doi: 10.1007/s00592-017-1068-9. Epub 2017 Nov 11.

Hoffmann U, Massaro JM, D'Agostino RB et al. Cardiovascular event prediction and risk reclassification by coronary, aortic, and valvular calcification in the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e003144. doi: 10.1161/JAHA.115.003144.

Hirata Y, Yamada H, Sata M. Epicardial fat and pericardial fat surrounding the heart have different characteristics. *Circ J* 2018; 82: 2475-2476. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0923. Epub 2018 Sep 5.

Horáková D, Kollárová H, Azeem K et al. Zánět jako rizikový faktor inzulinové rezistence. *Hygiena* 2012; 57: 56-59.

Hofbauer LC, Shui C, Riggs BL et al. Effects of immunosuppressants on receptor activator of NF- kappa B ligand and osteoprotegerin production by human osteoblastic and coronary artery smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280: 334-339.

Hsu BG, Chen YC, Lee RP et al. Fasting serum level of fatty-acid-binding protein 4 positively correlates with metabolic syndrome in patients with coronary artery disease. *Circ J* 2010; 74: 327-31.

Chalasanani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67: 328-357.

Chen M, Hu X, Wu M et al. Serum levels of OPG, RANKL a RANKL/OPG Ratio in Patient with Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Immunol Invest* 2019; 48: 490-504.

Cheng VY, Dey D, Tamarappoo B et al. Pericardial fat burden on ECG gated noncontrast CT in asymptomatic patients who subsequently experience adverse cardiovascular events. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 352-360.

Cho KI, Kim BJ, Cho SH et al. Epicardial fat thickness and free fatty acid level are predictors of acute ischemic stroke with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Imaging* 2018; 26: 65-74.

Iacobellis G, Pistilli D, Gucciardo M et al. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine* 2005; 29: 251-55.

Iacobellis G, Pellicelli AM, Grisorio B et al. Relation of epicardial fat and alanine aminotransferase in subjects with increased visceral fat. *Obezity* 2008; 16: 179-83.



Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 1311-9.

Icer MA, Yıldırım H. Effects of nutritional status on serum fetuin-A level. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019; 1: 9. doi: 10.1080/10408398.2019.1631751.

International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [article online]. Available from [www.idf.org/webdata/docs/Metac\\_syndrome\\_def.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/Metac_syndrome_def.pdf).

Iozzo P. Myocardial, perivascular and epicardial fat. *Diabetes Care* 2011; 34: 371-379.

Iroz A, Couty JP, Postic C. Hepatokines: unlocking the multi-organ network in metabolic diseases. *Diabetologia* 2015; 58: 1699-703. doi: 10.1007/s00125-015-3634-4. Epub 2015 Jun 2.

Ischii T, Asuwa N, Mazura S et al. The effects of a myocardial bridge on coronary atherosclerosis. *J Pathol* 1998; 185: 4-9.

Ismail I, Keating SE, Baker MK et al. A systematic review and meta-analysis of the effect of aerobic vs. resistance exercise training on visceral fat. *Obes Rev* 2012; 13: 68-91. doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00931.x. Epub 2011 Sep 26.

Ito T, Nasu K, Terashima M et al. The impact of epicardial fat volume on coronary plaque vulnerability: insight from optical coherence tomography analysis. *Eur Heart J Cardiovascular Imaging* 2012; 13: 408-15.

Ix JH, Shlipak MG, Brandenburg VM et al. Association between human fetuin-A and the metabolic syndrome: data from the Heart and Soul study. *Circulation* 2006; 113: 1760-7.

Ix JH, Chertow GM, Shlipak MG et al. Association of fetuin-A with mitral annular calcification and aortic stenosis among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Circulation* 2007; 115: 2533-9. Epub 2007 May 7.

Ix JH, Sharma K. Mechanisms linking obesity, chronic kidney disease, and fatty liver disease: the roles of fetuin-A, adiponectin, and AMPK. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 406-12. doi: 10.1681/ASN.2009080820. Epub 2010 Feb 11.

Jeong JW, Jeong MH, Yun KH et al. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circ J* 2007; 71: 536-539.

Jialal I, Devaraj S. Subcutaneous adipose tissue biology in metabolic syndrome. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2018; 20: 33(1). pii: /j/hmbci.2018.33.issue-1/hmbci-2017-0074/hmbci-2017-0074.xml. doi: 10.1515/hmbci-2017-0074.

Jonker JT, Lamb HJ, van der Meer RW et al. Pioglitazone compared with metformin increases pericardial fat volume in patients with 2 type diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metabol* 2010; 95: 456-60.

Kalabay L, Jakab L, Prohászka Z et al. Human fetuin/alpha2HS-glycoprotein level as a novel indicator of liver cell function and short-term mortality in patients with liver cirrhosis and liver cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 389-94.

Kaminsky LA, Arena R, Beckie TM et al. The importance of cardiorespiratory fitness in the United States: the need for a national registry: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 127: 652-662.

Kang J, Kim YC, Park JJ et al. Increased epicardial adipose tissue thickness is a predictor of new-onset diabetes mellitus in patients with coronary artery disease treated with high intensity statins. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17(1): 10. doi: 10.1186/s12933-017-0650-3.

Kelly T, Yang W, Chen CS et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32: 1431-7. doi: 10.1038/ijo.2008.102. Epub 2008 Jul 8.

Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 2003; 361: 827-33.

Khadir A, Kavalakatt S, Madhu D et al. Fetuin-A levels are increased in the adipose tissue of diabetic obese humans but not in circulation. *Lipids Health Dis* 2018; 22: 291. doi: 10.1186/s12944-018-0919-x.

Kiechl S, Schett G, Wenning G et al. Osteoprotegerin in a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease. *Circulation* 2004; 109: 2175-80.

Kim HM, Kim KJ, Lee HJ et al. Epicardial adipose tissue thickness is an indicator for coronary artery stenosis in asymptomatic type 2 diabetic patients: its assessment by cardiac magnetic resonance. *Cardiovasc Diabetol*; 11: 83. doi: 10.1186/1475-2840-11-83.

Kinnear W, Blakey J. A practical guide to the interpretation of cardiopulmonary exercise tests. Oxford Respiratory Medicine Library. Oxford University Press 2014.

Kiraz K, Gokdeniz T, Kalaycioglu E et al. Epicardial fat thickness is associated with severity of disease in patient with chronic obstructive pulmonary disease. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2016; 20: 4508- 4515.

Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1318-33.

Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41: 407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.

Kodama S, Saito K, Tanaka S et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women. *JAMA*. 2009; 301: 2024-35. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.681>.

Kokkinos P, Kaminsky LA, Arena R et al. New generalized equation for predicting maximal oxygen uptake. The Fitness registry and the importance of exercise national database (FRIEND). *Eur J Prev Cardiol* 2018; doi:10.1177/2047487318772667.

Kokkinos P, Kaminsky LA, Arena R et al. New generalized equation for predicting maximal oxygen uptake (from the Fitness registry and the importance of exercise national database (FRIEND)). *Am J Cardiol* 2017; 120: 688-692.

Králíková E, Češka R, Pánková A et al. Doporučení pro léčbu závislosti na tabáku. *Vnitř Lék* 2015; 61: 154-165.

Krusinova E, Pelikanova T. Fatty acid binding proteins in adipose tissue: A promising link between metabolic syndrome and atherosclerosis? *Diabetes Research and Clinical Practice* 2008; 82 (supp.2): 127-134.

Kubínová R, Čapková N, Lustigová M et al. [http://www.szu.cz/uploads/documents/chzp/ehes/EHES\\_2014.pdf](http://www.szu.cz/uploads/documents/chzp/ehes/EHES_2014.pdf).

Kunita E, Yamamoto H, Kitagawa T et al. Prognostic value of coronary artery calcium and epicardial adipose tissue assessed by non contrast cardiac computed tomography. *Atherosclerosis* 2014; 233: 447-458.

Lean ME, Leslie WS, Barnes AC et al. Primary care- led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open label, cluster randomised trial. *Lancet Lond Engl* 2018; 391: 541-551.

Lee DW, Cho MS, Choe MS. Epicardial fat thickness and bone mineral content: The Helady twin study in Korea. *J Epidemiol* 2018; 28: 253-259.

Lee DC, Artero EG, Sui X et al. Mortality trends in the general population: the importance of cardiorespiratory fitness. *J Psychopharmacol.* 2010; 24 (Suppl 4): 27-35. <https://doi.org/10.1177/1359786810382057>.

Lindberg S, Jensen JS, Hoffmann S et al. Osteoprotegerin levels change during STEMI and reflect cardiac function. *Canadian Journal Cardiol* 2014; 30: 1523-28.

Liu C, Wang C, Guan S et al. The Prevalence of metabolically healthy and unhealthy obesity according to different criteria. *Obes Facts* 2019; 12: 78-90. doi: 10.1159/000495852. Epub 2019 Feb 27.

Liu LN, Mao YM, Zhao CN et al. Circulating levels of osteoprotegerin, osteocalcin and osteopontin in patients with rheumatoid arthritis: A Systematic Review and Meta Analysis. *Imnuol Invest* 2019; 48: 107-120.

Máček M, Seliger V. Physical fitness of the Czechoslovak population between the ages of 12 and 55 years. Oxygen consumption and oxygen pulse rate. *Physiol Bohemoslov* 1979; 28:75-87.

Mach F, Baigent C, Catapano A et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*; ehz455, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>. Published: 31 August 2019.

Mahabadi AA, Berg MH, Lehmann N et al. Association of epicardial fat with cardiovascular risk factors and incident myocardial infarction in the general population: the Heinz Nixdorf Recall Study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1388-95. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.062. Epub 2013 Feb 20.

Mazurek T, Zhang L, Zalewski A et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 2003; 108: 2460-6.

Mihl C, Loeffen D, Versteysen MO et al. Automated quantification of epicardial adipose tissue (EAT) in coronary angiography; comparison with manual assessment and correlation with coronary artery disease. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2014; 8: 215-21.

Miyazawa I, Ohkubo T, Kadowaki S et al. Change in pericardial fat volume and cardiovascular risk factors in a general population of Japanese men. *Circ J* 2018; 82: 2542-2548. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0153. Epub 2018 Jul 26.

Mjelva ØR, Svingen GFT, Pedersen EKR et al. Fibrinogen and neopterin is associated with future myocardial infarction and total mortality in patients with stable coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2018; 118: 778-790. doi: 10.1055/s-0038-1629912. Epub 2018 Feb 19.

Mogelvang R, Pedersen AH, Bjerre M, et al. Osteoprotegerin improve risk detection by traditional cardiovascular risk factors and hsCRP. *Heart* 2013; 99: 106-110.

Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34: 2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehz296. Epub 2013 Aug 30.

Mookadam F, Goel R, Alharthi MS et al. Epicardial fat and its association with cardiovascular risk: a cross sectional observational study. *Heart Views* 2010; 11: 103-8.

Mori K, Jono S, Emoto M et al. Effects of pravastatin on serum osteoprotegerin levels in patients on serum osteoprotegerin levels in patients with hypercholesterolemia and type 2 diabetes. *Angiology* 2010; 61: 86-91.

Mori K, Emoto M, Inaha M. Fetuin-A and the cardiovascular system. *Adv Clin Chem* 2012; 56: 175-195.

Nagy E, Jermendy AL, Merkely B et al. Clinical importance of epicardial adipose tissue. *Arch Med Sci* 2017; 13: 864-874.

Nakamori S, Nezafat M, Ngo LH et al. Left epicardial fat volume is associated with atrial fibrillation: a prospective cardiovascular magnetic resonance 3D Dixon Study. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e008232. doi: 10.1161/JAHA.117008232.

Nakanishi K, Fukuda S, Tanaka A et al. Persistent epicardial adipose tissue accumulation is associated with coronary plaque vulnerability and future acute coronary syndrome in non obese subject with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2014; 237: 353-360.

NCEP. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the 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). *JAMA* 2001; 285: 2486 – 2497.

Nerlekar N, Brown AJ, Muthalaly RG et al. Association of epicardial adipose tissue and high risk plaque characteristics: a systematic review and meta- analysis. *J Am Heart Assoc* 2017; 6:e006379. doi: 10.1161/JAHA.117.006379.

Nicoll R, Wiklund U, Zhao Y et al. The coronary calcium score is a more accurate predictor of significant coronary stenosis than conventional risk factors in symptomatic patients: Euro-CCAD study. *Int J Cardiol* 2016; 207: 13-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.01.056. Epub 2016 Jan 8.

Oguz D, Unal HU, Eroglu H et al. Aortic flow propagation velocity, epicardial fat thickness, and osteoprotegerin level to predict subclinical atherosclerosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Anatol J Cardiol* 2016; 16: 974-979.

Orio F Jr, Palomba S, Spinelli L et al. The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3696-3701.

Paap D, Takken T. Reference values for cardiopulmonary exercise testing in healthy adults: a systematic review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2014; 12: 1439-1453.

Pamuk BO, Yilmaz H, Topcuoglu T et al. Fetuin-A levels in hyperthyroidism. *Clinics (Sao Paulo)* 2013; 68: 379-83.

Pan X, Wen SW, Bestman PL et al. Fetuin-A in metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020; 15(3): e0229776. doi: 10.1371/journal.pone.0229776. eCollection 2020.

Park JH, Park YS, Kim YJ et al. Effects of statins in the epicardial fat thickness in patients with coronary artery stenosis underwent percutaneous coronary intervention: comparison of atorvastatin with simvastatin/ezetimibe. *J Cardiovasc Ultrasound* 2010; 18: 121-6.

Park JS, Cho MH, Nam JS et al. Effect of pioglitazone on serum concentration of osteoprotegerin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 69-74.

Pedersen BK, Saltin P. Exercise as medicine: evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports* 2015; 25: 1-72.

Pedersen S, Mogelvang R, Bjerre M et al. Osteoprotegerin predicts long term outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Cardiology* 2012; 123: 31-8.

Pérez-Sotelo D, Roca-Rivada A, Larrosa-García M et al. Visceral and subcutaneous adipose tissue express and secrete functional alpha<sub>2</sub>hsglycoprotein (fetuin a) especially in obesity. *Endocrine* 2017; 55: 435-446. doi: 10.1007/s12020-016-1132-1. Epub 2016 Oct 14.

Piepoli MF, Corrà U, Adamopoulos S et al. Secondary prevention in the clinical management of patients with cardiovascular diseases. Core components, standards and outcome measures for referral and delivery: a policy statement from the cardiac rehabilitation section of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Endorsed by the Committee for Practice Guidelines of the European Society

of Cardiology. Eur J Prev Cardiol 2014; 21: 664-81. doi: 10.1177/2047487312449597. Epub 2012 Jun 20.

Piepoli, MF, Hoes, AW, Agewall, S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the ESC and other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2016; 37: 2315-2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106. Epub 2016 May 23.

Piepoli MF, Abreu A, Albus A et al. Update on cardiovascular prevention in clinical practice. A position paper of the European Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology. European Journal Prev Cardiol 2020; 27: 181-205.

Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Cuccurullo F et al. Meta-analysis of the relation of echocardiographic epicardial adipose tissue thickness and the metabolic syndrome. AM J Cardiol 2013; 111: 73-8.

Pischon T, Boeing H, Hoffmann KG et al. General and abdominal obesity and risk of death in Europe. NEJM 2008; 359: 2105-2120.

Polák J, Klimčáková E, Kováčiková M et al. Endokrinní funkce tukové tkáně v etiopatogenezi inzulinové rezistence. Interní Med 2006; 10: 443-4464.

Prídavková D, Kantárová D, Lišková R et al. Význam epikardiálního tuku a obezitních parametrů při predikci koronární choroby srdce. Vnitřní Lék 2016; 62: 256-262.

Provazník K, Komárek L. Manuál prevence v lékařské praxi 2008. <http://www.szu.cz/manual-prevence-v-lekarske-praxi>.

Puklová V. Výskyt nadváhy a obezity. SZU 2018. [http://www.szu.cz/uploads/documents/chzp/info\\_listy/Vyskyt\\_nadvahy\\_a\\_obezity\\_2018.pdf](http://www.szu.cz/uploads/documents/chzp/info_listy/Vyskyt_nadvahy_a_obezity_2018.pdf).

Rabkin SW. The relationship between epicardial fat and indices of obesity and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. Metab Syndr Relat Disord 2014; 12: 31-42.

Rabkin SW, Campbell H. Comparison of reducing epicardial fat by exercise, diet or bariatric surgery weight loss strategies: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev 2015; 16: 406-15.



Ramírez-Vélez R, García-Hermoso A, Hackney AC et al. Effects of exercise training on Fetuin-A in obese, type 2 diabetes and cardiovascular disease in adults and elderly: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis* 2019; 18: 23. doi: 10.1186/s12944-019-0962-2.

Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595 – 1607.

Reiner Ž. Can Lp(a) Lowering Against Background Statin Therapy Really Reduce Cardiovascular Risk? *Curr Atheroscler Rep* 2019; 21: 14. doi: 10.1007/s11883-019-0773-y.

Ren G, Kim T, Papizan JB et al. Phosphorylation status of fetuin-A is critical for inhibition of insulin action and is correlated with obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2019; 317: E250-E260. doi: 10.1152/ajpendo.00089.2018. Epub 2019 May 14.

Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U et al. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community based sample: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117: 605-13.

Ross R, Blair SN, Arena R et al. Importance of assessing cardiorespiratory fitness in clinical practice: A case for fitness as a clinical vital sign: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 134: e653-99. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000461>.

Sabag A, Way KL, Keating SE et al. Exercise and ectopic fat in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 2017; 43: 195-210. doi: 10.1016/j.diabet.2016.12.006. Epub 2017 Feb 2.

Sasaki N, Kasano E, Ando Y et al. Glucocorticoid decreases circulating osteoprotegerin (OPG): possible mechanism for glucocorticoid induced osteoporosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 479-82.

Sato F, Maeda N, Yamada T et al. Association of epicardial, visceral, and subcutaneous fat with cardiometabolic diseases. *Circulation Journal* 2017; 82: 502-508.

Sato T, Aizawa Y, Yuasa S et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17: 6.

Seliger V, Bartůněk Z. Mean values of various indices of physical fitness in the investigation of Czechoslovak population aged 12-55 years. Czechoslovak Association of Physical Culture 1976.

Schinazari F, Tesalo M, Bertoli A et al. Calcification biomarkers and vascular dysfunction in obesity and type II diabetes: influence of oral hypoglycemic agents. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2019; 317: E658-E666. doi: 10.1152/ajpendo.00204.2019. Epub 2019 Aug 13.

Schmid D, Leitzmann MF. Cardiorespiratory fitness as predictor of cancer mortality: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2015; 26: 272-8. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu250>.

Schoppet M, Preissner KT, Hofbauer LC. Rank ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 549-553.

Siasos G, Oikonomou E, Maniatis K et al. Prognostic significance of arterial stiffness and osteoprotegerin in patients with stable coronary artery disease. *Eur Clin Invest* 2018; 48. doi: 10, 1111/eci.12890.

Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89: 309-319.

Sin DD, Man SF. Chronic obstructive Pulmonary Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Morbidity a Mortality. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 8-11.

Singh M, Sharma PK, Garg VK et al. Role of fetuin-A in atherosclerosis associated with diabetic patients. *J Pharm Pharmacol* 2012; 64: 1703-8. doi: 10.1111/j.2042-7158.2012.01561.x. Epub 2012 Jul 4.

Song J, Yu T, Sun Z et al. Comparison of prognostic significance between serum fibrinogen and Global Registry of Acute Coronary Events score for prognosis of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis* 2020; 31: 124-129. doi: 10.1097/MCA.0000000000000789.

Sovová E, Hobzová M, Stejskal D et al. Léčba obstrukční spánkové apnoe pomocí CPAP snižuje nezávisle hladinu A-FABP a CRP. Čs Neurologie a neurochirurgie 2012; 75/108: 438-442.

Sovova E, Kaletova M, Stejskal D et al. Intervention for cardiovascular risk factors decreases adipocyte fatty acid binding protein levels in males- a pilot study. Central European Journal of Medicine 2014; 9: 28-33.

Sovová E, Vrbková J, Stejskal D et al. Predicting factors of SPECT results in asymptomatic relatives of patients with cardiovascular disease, pilot study of a role of adipocyte fatty acid-binding protein levels. Biomarkers in Medicine 2014; 5: 633-40. doi: 10.2217/bmm.13.160.

Sovová E, Sova M, Zapletalova J et al. Possitive correlation between adipocyte fatty acid-binding protein and epicardial fat in patients wit a family history of cardiovascular disease. Biomed Pap Med 2017; 161: 174-178.

Sovová E, Novotný M, Malinčíková J et al. Kardiorespirační zdatnost u české populace- je čas na novou populační studii?? MSBS 2019; 28: 70-77.

Sovová M, Sovová E, Zapletalová J et al. Epikardiální tuk a osteoprotegerin existují vzájemné souvislosti? Pilotní studie. Vnitr. Lék 2018; 64: 343-346.

Sovova M, Sovova E, Ghazal A et al. is the populations cardiorespiratory fitness really declining? CEJPH. Přijato k tisku.

Sovová M. Klinické aspekty depozice tuku v perikardu. Vnitřní lékařství 2020 v tisku.

Sovová M. Nové vzorce pro výpočet maximální spotřeby kyslíku při zátěžových testech podle registru FRIEND. Kardiol Rev Int med 2020; 22: 24-26.

Sovová M, Sovová E, Moravcová K et al. Jak hodnotit EKG u sportovce podle mezinárodních doporučení. Practicus 2020; 2: 9-14.

Stefan N, Hennige AM, Staiger H et al. Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is associated with insulin resistance and fat accumulation in the liver in humans. Diabetes Care 2006; 29: 853-7.

Stefan N, Sun Q, Fritsche A et al. Impact of the adipokine adiponectin and the hepatokine fetuin-A on the development of type 2 diabetes: prospective cohort- and cross-sectional phenotyping studies. *PLoS One* 2014; 9: e92238. doi: 10.1371/journal.pone.0092238. eCollection 2014.

Stojanovska J, Ibrahim El. Sayed H et al. Intrathoracic fat measurement using multidetector computed tomography (MDCT): feasibility and reproducibility. *Tomography* 2017; 3: 33-40.

Sun Q, Jiménez MC, Townsend MK et al. Plasma levels of fetuin-A and risk of coronary heart disease in US women: the Nurses' Health Study. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e000939. doi: 10.1161/JAHA.114.000939.

Svačina Š. Obezita a srdce. *Vnitřní Lék* 2014; 60: 1068-1071.

Šimják P, Cinkajzlová A, Anderlová K et al. Changes in plasma concentrations and mRNA expression of hepatokines fetuin A, fetuin B and FGF21 in physiological pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Physiol Res* 2018; 67(Suppl 3): S531-S542.

Takken T, Mylius CF, Paap D et al. Reference values for cardiopulmonary exercise testing in healthy adults: an updated systematic review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2019; 17: 413-426.

Tamarappoo B, Dey D, Shmilovich H et al. Increased pericardial fat volume measured from noncontrast CT predicts myocardial ischemia by SPECT. *JACC Cardiovascular Imaging* 2010; 3: 1104-12.

Taylor RS, Brown A, Ebrahim S et al. Exercised based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta- analysis of randomised controlled trials. *Am J Med* 2004; 116: 682-92.

Tschiderer L, Klingenschmidt G, Nagrani R et al. Osteoprotegerin and cardiovascular events in high risk population: a meta analysis of 19 prospective studies involving 27 450 participants. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e009012. doi: 10.1161/JAHA.118.009012.

Tso AWK, Xu A, Sham PC et al. Serum adipocyte fatty acid-binding protein as a new biomarker predicting the development of type 2 diabetes: A 10-year prospective study in a Chinese cohort. *Diabetes Care* 2007; 30: 2667-2672.

UZIS. <https://reporting.uzis.cz/cr/index.php?pg=statisticke-vystupy--ukazatele-zdravotniho-stavu--indikatory-echi--vysoky-krevni-tlak>.

Váňová A, Skývová M, Malý M. Užívání tabáku v ČR. Státní zdravotní ústav 2018.

Verma B, Katyal D, Patel A et al. Relation of systolic and diastolic epicardial adipose tissue thickness with presence and severity of coronary artery disease (The EAT CAD study). *J Family Med Prim Care* 2019; 8: 1470-1475. doi: 10.4103/jfmpe.jfmpe\_194\_19.

Vik A, Brodin E, Sveinbjornsson B et al. Heparin induces mobilization of osteoprotegerin into the circulation. *Thromb Haemost* 2007; 98: 148-154.

Vörös K, Gráf L Jr, Prohászka Z et al. Serum fetuin-A in metabolic and inflammatory pathways in patients with myocardial infarction. *Eur J Clin Invest* 2011; 41: 703-9. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02456.x. Epub 2011 Jan 12.

Vrablík M, Piřha V, Bláha V et al. Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2019. *Athero Rev* 2019; 4: 19-30.

Wajda J, Swiat M, Owczarek AJ et al. Osteoprotegerin Assessment Improves prediction of Mortality in Stroke Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019; 28: 1160-1167.

Wang CP, Hsu HL, Hung WC et al. Increased epicardial adipose tissue (EAT) volume in type 2 diabetes mellitus and association with metabolic syndrome and severity of coronary atherosclerosis. *Clin Endocrinology* 2009; 70: 876-82.

Wang J, Jia L, Li X et al. New insights into the association between fibrinogen and coronary atherosclerotic plaque vulnerability: an intravascular optical coherence tomography study. *Cardiovasc Ther* 2019; 2019: 8563717. doi: 10.1155/2019/8563717. eCollection 2019.

Wang X, Guo Z, Zhu Z et al. Epicardial fat tissue in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis* 2016; 15: 103. doi: 10.1186/s12944-016-0271-y.

Weikert C, Stefan N, Schultze MB et al. Plasma fetuin-A levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Circulation* 2008; 118: 2555-62.

Willens HJ, Gómez-Marín O, Chirinos JA et al. Comparison of epicardial and pericardial fat thickness assessed by echocardiography in African American and non-Hispanic white man: a pilot study. *Ethn Dis* 2008; 18: 311-6.

Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal Hypertens* 2018; 36: 1953-2041.

Wong J. Whist circumference: a simple, inexpensive and reliable tool that should be included as part of physical examination in the doctors office. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 902-903.

Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet* 2018; 391: 1513–1523.

World Health Organization [Internet]. Geneva: The Organization; 2019 [cited 2019 Aug 27]. Global strategy on diet, physical activity and health. Available from: <https://www.who.int/dietphysicalactivity/pa/en/>.

Wu FZ, Chou JK, Huang YL et al. The relation of location-specific epicardial adipose tissue thickness and obstructive coronary artery disease: systemic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Cardiovasc Disord* 2014; 14: 62. doi: 10.1186/1471-2261-14-62.

Wu MF, Xu KZ, Guo YG et al. Lipoprotein(a) and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Current Understanding and Future Perspectives. *Cardiovasc Drugs Ther* 2019; 33: 739-748. doi: 10.1007/s10557-019-06906-9.

Wu M, Rementer C, Giachelli CM. Vascular calcification: An update on mechanism and challenges in treatment. *Calcif Tissue Int* 2013; 93: 365-73. doi: 10.1007/s00223-013-9712-z. Epub 2013 Mar 1.

Xiang GD, Sun HL, Zhao LS. Changes of osteoprotegerin before and after insulin therapy in type 1 diabetic patients. *Diabetes Res Clin pract* 2007; 76: 199-206.

Xie WM, Ran LS, Jiang J et al. Association between fetuin-A and prognosis of CAD. A systematic review and meta analysis. *Eur J Clin Invest* 2019; 49: e13091.

Xu Y, CHeng X, Hong K et al. How to interpret epicardial adipose tissue as a cause of coronary artery disease: a meta- anylysis. *Coron Artery Dis* 2012; 23: 227-33.

Zagaceta J, Zulueta JJ, Bastarrika G et al. Epicardial adipose tissue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0065593>.

Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I et al. SGLT-2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal oucomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393: 31-39.

Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I et al. Comparison of the effects of glukagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransport 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019; 139: 2020-2031.

Zhou Z, Ji Y, Ju H et al. Circulating Fetuin-A and risk of all-cause mortality in patients with chronic kidney disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol* 2019; 10: 966. doi: 10.3389/fphys.2019.00966. eCollection 2019.

## Zkratky

ABI	index paže/kotník
ACE	inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu
ACS	akutní koronární syndrom
AHSG	Alpha 2- Heremans Schmid Glycoprotein
ALT	alaninaminotransferáza
AST	aspartátaminotransferáza
AP	angína pectoris
Apo A	apolipoprotein A
Apo B	apolipoprotein B
ARB	blokátory receptoru 1 pro angiotensin II
AS	ankylozující spondylitida
AT	ventilační práh
BMI	body mass index
CAC	koronární kalciové skóre
CAD	koronární nemoc
CCS	chronický koronární syndrom
CKD	chronické renální onemocnění
CMP	cévní mozková příhoda
CNS	centrální nervová soustava
CPET	spiroergometrické vyšetření
CRF	kardiorespirační zdatnost
CT	computer tomography
CRP	C reaktivní protein
ČR	Česká republika



DM	diabetes mellitus
EAC	Evropská společnost pro aterosklerózu
EASD	European Association for the Study of Diabetes
eGFR	glomerulární filtrace
EHES	Evropský průzkum zdravotního stavu populace
EKG	elektrokardiografie
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study
ET	epikardiální tuk
EU	Evropská Unie
ESC	Evropská kardiologická společnost
FEV <sub>1</sub>	jednovteřinový usilovný výdech
FH	familiární hypercholesterolemie
FS	fibrilace síní
FRIEND	The Fitness Registry and the Importance of Exercise National Database
GLP-1	agonisté receptoru glukagon like peptidu 1
GFR	glomerulární filtrace
Hb	hemoglobin
HDL-C	high density lipoprotein cholesterol
HIV	human immunodeficiency virus
HNR	Heinz Nixdorf Recall Study
hsCRP	vysoce senzitivní C reaktivní protein
HU	Haunsfieldovy jednotky
CHOPN	chronická obstrukční plicní nemoc
ICHDKK	ischemická choroba dolních končetin
ICHS	ischemická choroba srdeční
IL	interleukin

KVO	kardiovaskulární onemocnění
LDL-C	low density lipoprotein cholesterol
LK	levá komora srdeční
Lp(a)	lipoprotein (a)
MACE	hlavní kardiální příhody
MESA	Multiethnic Study of Atherosclerosis
MDCT	multidetector computer tomography
MPI	radionuklidové zobrazení myokardiální perfúze
MRI	magnetická rezonance
MS	metabolický syndrom
NAFLD	non-alcoholic fatty liver disease
NHS	Nurses' Health Study
OPG	osteoprotegerin
OR	odds ratio
PCI	perkutánní koronární intervence
RCP	respiratory compensation point.
PCSK9	proprotein konvertáza subtilizin kexin 9
PET	positron emission tomografie
PCOS	syndrom polycystických ovarií
PPAR alfa	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor alfa
RANKL	receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
RER	respirační ekvivalent
RF	rizikový faktor
RN	referenční normy
RTG	rentgenové zobrazení
SCORE	Systematic COronary Risk Evaluation

SGLT-2	inhibitory sodíko glukózového kotranspotéru-2
SH	subklinická hypothyreosa
SPECT	single photon emission computer tomografie
SpO <sub>2</sub>	saturace kyslíku
STEMI	infarkt myokardu s elevacemi ST úseku
TF	tepová frekvence
TIA	transitorní ischemická ataka
TC	celkový cholesterol
TG	triglyceridy
TIA	transitorní ischemická ataka
TK	krevní tlak
TNF	tumor nekrotizující faktor
TRAIL	TNF-related apoptosis-inducing ligand
TSH	thyreotropin stimulující hormon
USA	Spojené státy americké
UZIS	ústav zdravotnických informací a statistiky
VCO <sub>2</sub>	výdej oxidu uhličitého
V <sub>d</sub>	dechový mrtvý prostor
VE	minutová ventilace
VE/VO <sub>2</sub>	ventilační ekvivalent pro kyslík
VE/VCO <sub>2</sub>	ventilační ekvivalent pro oxid uhličitý
VO <sub>2</sub> max	maximální spotřeba kyslíku
V <sub>t</sub>	dechový objem
WHR	poměr pas boky

## Seznam obrázků, tabulek a grafů

### *Obrázky*

Obrázek č. 1. Standardizovaná úmrtnost podle příčin smrti u mužů

Obrázek č. 2. Standardizovaná úmrtnost podle příčin smrti u žen

Obrázek č. 3. Standardizovaná úmrtnost u mužů a u žen podle

Obrázek č. 4. Úrovně prevence

Obrázek č. 5. Hodnoty krevního tlaku v české populaci ve věku 25-64

Obrázek č. 6. Prevalence kuřáctví v ČR v roce 2017

Obrázek č. 7. Kuřáci v ČR podle věkových skupin v roce 2017

Obrázek č. 8. Podíl osob s nadváhou a obezitou v ČR

Obrázek č. 9. Kategorie KVO rizika podle obvodu pasu v české populaci ve věku 25+64 let

Obrázek č. 10. Tabulka SCORE pro Českou republiku (země s vysokým rizikem)

Obrázek č. 11. Určení relativního rizika u mladých osob

Obrázek č. 12. Výpočet vaskulárního věku

Obrázek č. 13. Postup při vyšetření pacienta s anginou pectoris a podezřením na CAD

Obrázek č. 14. Epikardiální tuk podle Hirata Y a kol

Obrázek č. 15. Epikardiální tuk měřený podle echokardiografie- nad pravou komorou z parasternální dlouhé osy ve 2 dimenzionálním zobrazení

Obrázek č. 16. Epikardiální tuk měřený podle echokardiografie- nad pravou komorou z parasternální dlouhé osy v M Mode zobrazení

### *Tabulky*

Tabulka č. 1. Jednotlivé příčiny úmrtí na KVO u mužů

Tabulka č. 2. Jednotlivé příčiny úmrtí na KVO u žen

Tabulka č. 3. Přehled rizikových faktorů KVO

- Tabulka č. 4. Krátká intervence k nekuřáctví
- Tabulka č. 5. Režimová opatření v léčbě dyslipidemii
- Tabulka č. 6. Rozdělení kategorií dle BMI
- Tabulka č. 7. Rozdělení kategorií podle obvodu pasu
- Tabulka č. 8. Předpis pohybové aktivity
- Tabulka č. 9. Rozdělení do kategorií podle kardiovaskulárního rizika
- Tabulka č. 10. Onemocnění zvyšující vypočtené riziko KVO
- Tabulka č. 11. Kanadská klasifikace angíny pectoris
- Tabulka č. 12. Předtestová pravděpodobnost podle věku, pohlaví a příznaků
- Tabulka č. 13. Základní parametry souboru
- Tabulka č. 14. Korelace sledovaných parametrů a EPI
- Tabulka č. 15. Základní parametry souboru pacientů
- Tabulka č. 16. Základní kategoriální parametry souboru pacientů
- Tabulka č. 17. Korelace sledovaných parametrů pro endpoint ICHS
- Tabulka č. 18. Korelace sledovaných kategoriálních parametrů pro endpoint ICHS
- Tabulka č. 19. Korelace sledovaných parametrů pro endpoint ICHS a ICHDKK
- Tabulka č. 20. Korelace sledovaných kategoriálních parametrů pro endpoint ICHS a ICHDKK
- Tabulka č. 21. Základní parametry soubor muži
- Tabulka č. 22. Základní kategoriální parametry soubor muži
- Tabulka č. 23. Korelace sledovaných parametrů pro endpoint ICHS soubor muži
- Tabulka č. 24. Korelace sledovaných kategoriálních parametrů pro endpoint ICHS muži
- Tabulka č. 25. Korelace sledovaných parametrů pro endpoint ICHS a ICHDKK soubor muži
- Tabulka č. 26. Korelace sledovaných kategoriálních parametrů pro endpoint ICHS a ICHDKK soubor muži

## Práce vztahující se k tématu

### Publikace v časopisech s impact faktorem (IF)

1. Sovova E, Kaletova M, Stejskal D, Kamínek M, Budikova M, Metelkova I, Horakova D, Sova M, **Sovova M**, Palcik J, Zapletalova J. Intervention for cardiovascular risk factors decreases adipocyte fatty acid binding protein levels in males- a pilot study. Central European Journal of Medicine 2014; 9: 28-33.  
IF 0,262
2. Sovova E, Nakladalova M, Kaletova M, **Sovova M**, Radova L, Kribska M. Which health Professional are most at risk for cardiovascular disease? Or do not be a manager. Int J Occup Med 2014; 27: 71-77.  
IF 1.094
3. Sovová E, Vrbková J, Stejskal D, Kamínek M, Metelková I, Budikova M, Kaletová M, Sova M, **Sovová M**. Predicting factors of SPECT results in asymptomatic relatives of patients with cardiovascular disease, pilot study of a role of adipocyte fatty acid-binding protein levels. Biomarkers in Medicine 2014; 5: 633-40. doi: 10.2217/bmm.13.160.  
IF 3,2
4. Tuckova D, Klugar M, Sovova E, **Sovova M**, Stegnerova L. Effectiveness of betablockers on physically active patients with hypertension: protokol od systematic review. BMJ Open 2016; 6: e010534.  
IF 2,76
5. Sovova E, Sova M, Zapletalova J, Stejskal D, **Sovova M**, Kaletova M, Svobodova G, Kuca I, Janak M, Kamínek M. Positive correlation between adipocyte fatty acid-binding protein and epicardial fat in patients with a family history of cardiovascular disease. Biomed Pap Med 2017; 161: 174-178.  
IF 1,14

6. **Sovova M**, Sovova E, Ghazal A, Sova M. Is the populations cardiorespiratory fitness really declining? CEJPH. Přijato k tisku.

IF 0,636

### **Publikace v recenzovaných časopisech**

1. Sovová E, Nakládalová M, Kaletová M, **Sovová M**, Kříbská M, Radová L. Ohrožují zdravotníky s vyšším rizikem kardiovaskulárních onemocnění i nádorová onemocnění? Pracovní Lékařství 2014; 66: 20-24.
2. Sovova E, Čajka V, Pastucha D, Malinčíková J, Radová L, **Sovová M**. Positive effect of yoga on cardiorespiratory fitness. A pilot study. International J Yoga 2015; 8: 134-138.
3. Sovová E, **Sovová M**, Štégnerová L. Jak, kdy a čím měřit krevní tlak- novinky. Medicína pro praxi 2015; 12: 197-200.
4. Sovová E, Štégnerová L, **Sovová M**, Koudelka M, Tučková D, Jochcová R, Klugar M. Betablokátory které nejméně ovlivňují kardiorespirační zdatnost u zdravých osob: literární přehled. Kardiologická revue 2016; 18: 199-202.
5. **Sovová M**, Sovová E, Zapletalová J, Kaletová M, Stejskal D, Sova M, Konečný M, Procházka V, Vrzalová D, Zarivnijová L. Epikardiální tuk a osteoprotegerin existují vzájemné souvislosti? Pilotní studie. Vnitr. Lék 2018; 64: 343-346.
6. Šavelová M, Nakládalová M, Sovová E, Štěpánek L, **Sovová M**, Janošíková M. Vliv noční práce na výskyt kardiovaskulárních onemocnění u zdravotníků. Pracovní lékařství 2018; 3-4: 94-98.
7. **Sovová M**. Klinické aspekty depozice tuku v epikardu. Vnitřní lékařství 2020; 66: e8-e12.
8. Sovová E, Novotný M, Malinčíková J, **Sovová M**, Pokorná T, Štégnerová L, Masný O, Moravcová K, Zapletalová J. Kardiorespirační zdatnost u české populace- je čas na novou populační studii?? MSBS 2019; 28: 70-77.
9. **Sovová M**. Nové vzorce pro výpočet maximální spotřeby kyslíku při zátěžových testech podle registru FRIEND. Kardiologická revue 2020; 22: 24-16.
10. **Sovová M**, Sovová E, Moravcová K, Ožana J. Jak hodnotit EKG u sportovce podle mezinárodních doporučení. Practicus 2020; 2: 9-14.