

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

1.LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Smykové napětí a jeho role v rozvoji aterosklerózy
v karotickém povodí

Dizertační práce



MUDr. Eva Chytilová

Praha 2009

Disertační práce byla zpracována během postgraduálního studia biomedicíny v oborové radě
Fyziologie a patofyziologie člověka.

Školicí pracoviště: III. Interní klinika 1. LF UK v Praze

Autor: MUDr. Eva Chytilová

Školitel: Doc. MUDr. Jan Malík, CSc.

Oponenti:

Poděkování

Tato práce vznikla v rámci doktorského studijního programu v biomedicíně na III.interní klinice 1.lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze. Poděkování patří mému školiteli Doc. MUDr. J. Malíkovi, CSc. za odborné vedení, dále kolegům MUDr. V. Tukovi, PhD. a MUDr. Z. Kasalové, PhD. Poděkování patří přednostovi III.interní kliniky 1.LF UK a VFN Prof. MUDr. Š. Svačinovi, DrSc. Dále patří díky mým rodičům, kteří mi v mé práci byli a jsou velkým vzorem.

Obsah

I.1. Smykové napětí a metody měření.....	8
I.1.1. Smykové napětí – fyzikální veličina.....	8
I.1.2. Smykové napětí a cévní stěna - matematické modely	9
I.1.3. Způsoby měření smykového napětí	9
I.2. Smykové napětí a ateroskleróza.....	10
I.2.1 Základní koncept aterosklerózy	10
I.2.2 Funkce endotelu a smykové napětí	11
I.2.3 Endoteliální dysfunkce.....	13
I.2.4 Intima-media thickness – ukazatel preklinické aterosklerózy	14
I.2.5 Aterosklerotický plát.....	15
I.2.6 Remodelace cévní stěny.....	16
I.2.7 Ateroskleróza v karotickém povodí a smykové napětí	17
I.3. Smykové napětí a metabolický syndrom	19
I.3.1. Metabolický syndrom - definice	19
I.4. Léčba diabetes mellitus 2.typu v rámci metabolického syndromu	22
I.4.1 Metformin	23
I.4.2. Thiazolidindiony	24
II. Hypotézy a cíle	28
III. Vlastní práce.....	29
III.1 Soubor pacientů a metody	29
III.2. Výsledky.....	34
III.3 Diskuze.....	39

IV. Závěry	42
VI. Summary	43
VII. Seznam použité literatury	46
VIII. Seznam publikací	62

Příloha - články

Seznam použitých zkratk :

ACE	angiotenzin konvertující enzym
ACEI	inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu
ALP	alkalická fosfatáza
ALT	alanin aminotransferáza
AST	aspartát aminotransferáza
BMI	body-mass index
CMP	cévní mozková příhoda
CCA	common carotid artery
DM	diabetes mellitus
HDL	lipoproteiny o vysoké denzitě
ICAM	intercellular cytoadhesive molecule
ID	vnitřní průměr
IMT	tloušťka komplexu intimy-médie (intima-media thickness)
KVO	kardiovaskulární onemocnění

LDL	lipoproteiny o nízké denzitě
NO	oxid dusnatý
NCEP	Národní cholesterolový výchovný program
PAD	perorální antidiabetika
PPAR	peroxismální proliferační aktivační receptory
STK	systolický krevní tlak
TC	celkový cholesterol
TG	triglyceridy
TK	krevní tlak
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VCAM	vascular cytoadhesive molekule
WHO	Světová zdravotnická organizace
WSS	wall shear stress, smykové napětí
WSR	wall shear rate, smyková rychlost

I.1. Smykové napětí a metody měření

I.1.1. Smykové napětí – fyzikální veličina

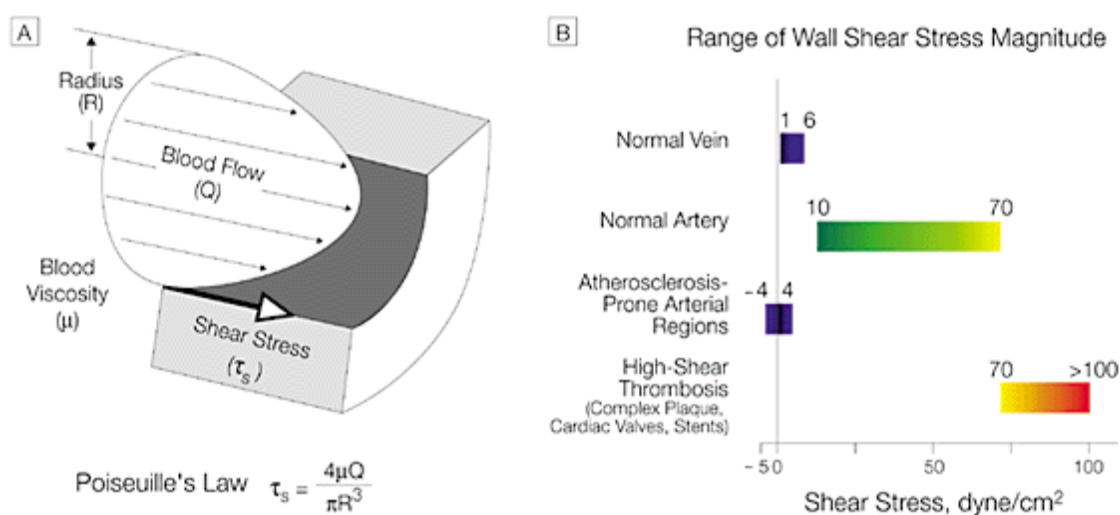
Cévní stěna je nepřetržitě vystavena působení hemodynamických sil, na které reaguje. Smykové napětí (wall shear stress, WSS) je způsobené pohybem sloupce krve v cévě. Vektor WSS je tangenciální k cévní stěně, a proto působí pouze na endotelové buňky (Tedgui, 1983). Hodnotu WSS můžeme vypočítat dle Poiseuilleova vztahu:

$$WSS = 4 \mu Q / \pi r^3$$

WSS je přímo úměrný viskozitě krve μ , průtoku Q a nepřímo úměrný třetí mocnině poloměru cévy r .

Za standardních podmínek je nejrychlejší proudění krve ve středu lumina tepny, nejpomalejší u stěny – je tedy parabolický profil rychlosti proudnic.

Obr.1 Smykové napětí



(Malek, JAMA 1999)

I.1.2. Smykové napětí a cévní stěna - matematické modely

Smykové napětí můžeme odhadnout z matematických modelů dle rovnic popisujících rozložení rychlosti jednotlivých proudnic v tepně (Perktold, 1994). In vitro je vyšetřováno především působení shear stressu na endotelové buňky za různých podmínek např. při stálém laminárním proudění (Dewey, 1981), pulzatilním laminárním proudění (Ballermann, 1998), oscilujícím turbulentním proudění (Paszковиak, 2003). In vivo odhad WSS vyžaduje více aproximací než matematické a in vitro modely.

I.1.3. Způsoby měření smykového napětí

In vivo odhad WSS předpokládá zjištění smykové rychlosti (shear rate) a viskozity krve, kterou ve velkých cévách považujeme pro danou situaci za ideální newtonovskou tekutinu. Smyková rychlost (s^{-1}) charakterizuje rozdíl rychlostí vrstev tekutiny vztažený na vzdálenost mezi vrstvami. Budeme-li za pomalejší vrstvu považovat endotel, můžeme hovořit o smykové rychlosti u cévní stěny (wall shear rate, WSR). Při odhadu WSR pomocí duplexní dopplerovské ultrasonografie můžeme použít rovnici:

$$WSR = 4 v / d$$

Smyková rychlost je tedy přímo úměrná rychlosti toku krve v a nepřímo úměrná vnitřnímu průměru cévy d . Předpokladem aplikace rovnice je parabolický model rozložení rychlostí napříč lumenem tepny, která má rovné neelastické stěny a lineární proudění krve. Závislost mezi WSS a WSR popisuje Newtonův zákon elasticity:

$$WSS = \mu \times WSR$$

Stanovení viskozity krve je technicky náročné. Hodnota viskozity je závislá na teplotě, na rychlosti toku krve a na hematokritu. Je prokázáno, že při nižších hodnotách hematokritu

se viskozita mění pouze málo. Naopak, pokud hematokrit stoupá, změny ve viskozitě jsou větší. V tepnách s vysokou hodnotou smykové rychlosti (300 s^{-1}), např. v aortě je viskozita krve $3,5 \text{ mPa}$ (pro hematokrit 45%). V žilách, kde hodnoty WSR dosahují 5 s^{-1} je viskozita krve významně vyšší (10 mPa). Někteří autoři (Papaioannou, 2006) používají arbitrární hodnotu viskozity $3,5 \text{ mPa}$ pro tepny, která nezohledňuje ani změny viskozity dané složením krve konkrétního jedince ani rychlost toku.

1.2. Smykové napětí a ateroskleróza

1.2.1 Základní koncept aterosklerózy

Dříve se na aterosklerózu pohlíželo jako na mechanický děj, charakterizovaný akumulací lipidů s inkrustací kalcium (Virchow, 1856) vznikající po poranění endotelu s následnou zánětlivou odpovědí. I v současné době je ateroskleróza považována za primárně zánětlivě degenerativní proces, jehož základem je dysfunkce endotelu vznikající působením nadměrného oxidačního stresu a vlivem rizikových faktorů jako je DM (Mayer-Davis, 1998), art. hypertenze (Berenson, 1998), dyslipidémie (Waters, 1995), nikotinismus (Howard, 1998), zánět (Libby, 2002). Ke klinické manifestaci vede interakce genetických faktorů a vlivů zevního prostředí.

Ateroskleróza je systémové multifaktoriální onemocnění, přesto je predilekčně lokalizována na zevních stranách bifurkací cév (Fox 1982). Mezi hlavní hemodynamický faktor patří smykové napětí. Smykové napětí je přímo úměrné viskozitě krve a smykové rychlosti. Smyková rychlost je definována jako rozdíl mezi rychlostí sousedících proudnic v cévě (Girerd 1996). Poměr mezi maximální rychlostí ve středu cévy a poloměru cévy je běžnou aproximací smykového napětí (Hoeks 1995). Smyková rychlost může být užita pro přibližný odhad smykového napětí (Hoeks 1995; Malek 1999). V místech náchylných

k tvorbě aterosklerotických plátů je krevní tok pomalejší, mění vektor během srdečního cyklu a vytváří tak prostředí s nízkou hodnotou smykového napětí. Naopak oblast cévní stěny, která je vystavena fyziologickým hodnotám smykového napětí s neměnným vektorem je bez aterosklerotických plátů (Zarins 1983; Gnasso 1997). Nižší hodnota smykového napětí indukují spíše tvorbu rozsáhlejších nestabilních lézí, zatímco v místech turbulentního proudění s oscilující hodnotou smykového napětí nacházíme stabilní pláty (Cheng 2006). Mechanismus, kterým nízká hodnota smykového napětí poškozuje na cévní stěnu, je známý již od 70. let: výsledná stagnace, resp. zpomalení toku krve vede ke zvýšenému vychytávání krevních buněk a partikulí (Zarins 1983). Smykové napětí může změnit morfologii a orientaci endoteliální vrstvy buněk a zvýšit tak vulnerabilitu cévní stěny k rizikovým faktorům aterosklerózy (Malek 1999). Nízká hodnota smykového napětí snižuje transkripci genů pro oxid dusnatý a moduluje produkci mitogenních substancí (Traub and Berk 1998). Tato komplexní odpověď endotelu na smykové napětí může působit proaterogenně.

I.2.2 Funkce endotelu a smykové napětí

Vnitřní výstelka cév - endotel - je složitý a dynamický orgán, který hraje klíčovou roli ve fyziologických i patologických funkcích organismu. Smykové napětí ovlivňuje strukturu cytoskeletu endotelu, morfologii a genovou expresi. Smykové napětí dále působí na vazomotoriku cévy a uplatňuje se v zánětlivých reakcích a hemokoagulaci. Jak bylo zmíněno výše, smykové napětí je přímo úměrné rychlosti toku krve a nepřímo úměrné poloměru cévy. Změna smykového napětí vede k zapojení regulačních mechanismů sloužících k jeho navrácení k původní hodnotě. Za fyziologických podmínek je smykové napětí v arteriálním řečišti udržován na hodnotě okolo 1,5 Pa (Malek, 1999).

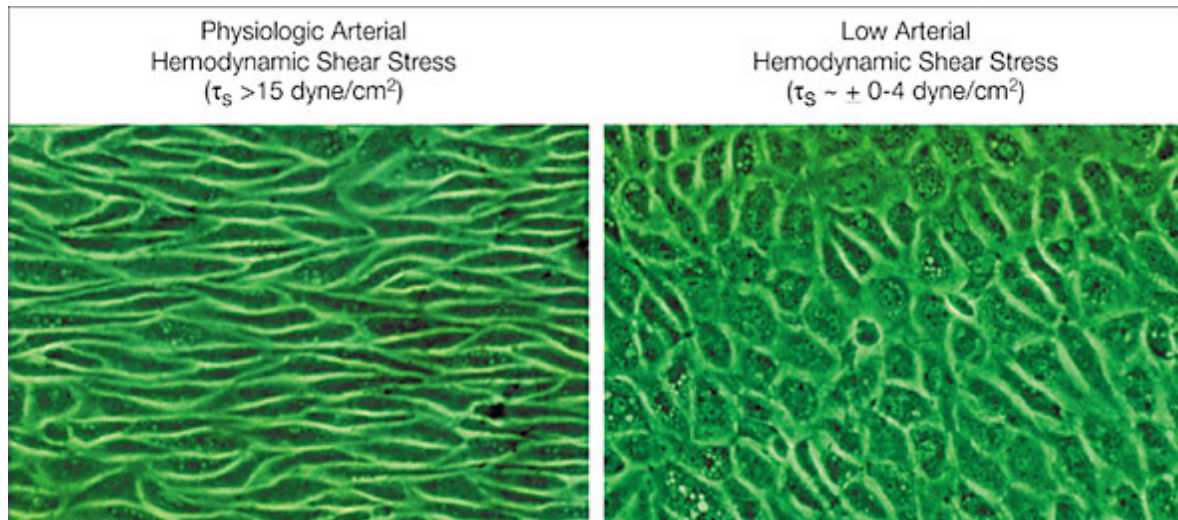
Detekce smykového napětí endotelovými buňkami se uskutečňuje přenosem hemodynamických sil pomocí složek cytoskeletu (transmisí) a je následována přeměnou fyzikální síly na biochemický signál (transdukce). Endoteliální buňky mají mechanoreceptory v podobě kaveol detekující smykové napětí. Kaveoly jsou výchlípky lumenální plazmatické membrány, která má vysoký obsah cholesterolu a proteinu caveolinu. S caveolinem jsou v oblasti kaveol asociované regulační proteiny a především endoteliální NO syntáza (enzym produkující oxid dusnatý), jejíž aktivita je touto vazbou regulována. Důležitou roli hrají zřejmě přímé konformační změny draslíkových membránových kanálů, které po své aktivaci vedou k hyperpolarizaci buňky. Mechanické síly jsou vnímány i intracelulárně prostřednictvím G proteinů asociovaných s cytoskeletem. Jejich aktivace vede ke spuštění kaskády fosforylací. Tím je přenášena informace do buněčného jádra, kde je aktivována transkripce genů SSRE (shear stress responsive elements) (Malek, 1999).

Krátkodobé zvýšení smykového napětí vyvolá v endoteliální buňce vzestup produkce NO (oxidu dusnatého) a uvolnění prostacyklinu (Papaioannou, 2006). Tím dojde ke zvětšení lumina cévy a vazodilatace posléze způsobí pokles smykového napětí. Takto funguje základní zpětnovazebný okruh endoteliální vazomotorické regulace.

Na nízké a oscilující smykové napětí endoteliální buňky reagují ztrátou svého longitudinálního uspořádání, mění tvar na polygonální (Malek, 1999). Tyto změny jsou umožněny přítomností kontraktálního cytoskeletu. Zvyšuje se exprese genu pro endotelin-1 (ET-1), dlouhodobé vystavení endoteliálních buněk nízkým hodnotám smykového napětí vede ke snížení jeho aktivity. Pokud je endotel vystaven fyziologickému smykovému napětí, exprimuje svůj protektivní, antiaterogenní potenciál. Dochází k expresi genů pro vazodilatačně působící látky, inhibitory růstu, fibrinolytika, antiagregační faktory,

antioxidanty. Nízký a oscilující smykové napětí zvyšuje expresi adhezivních molekul, zánětlivých mediátorů, vazokonstrikčních látek a snižuje expresi antioxidantů (Malek, 1999).

Obr. 2 Změna morfologie endoteliálních buněk po expozici fyziologickým a nízkým hodnotám smykového napětí po dobu 24 hodin



(Malek, JAMA 1999)

I.2.3 Endoteliální dysfunkce

Endoteliální dysfunkce je první stádium aterosklerózy, ale je přítomna i po všechna další stádia. Při iniciálním poškození endotelu dochází k aktivaci chronického zánětlivého procesu nízkého stupně, který je spojen se ztrátou vazodilatačních a antitrombotických schopností endotelu a se vzestupem vazokonstrikčních a protrombotických působků. Poškození endoteliálních buněk hemodynamickými faktory (vysoký krevní tlak, smykové napětí) či oxidativním poškozením vede k zvýšenému průniku lipoproteinů (zejména LDL) do subendoteliálního prostoru., dochází k jejich oxidační modifikaci (peroxidace nenasycených mastných kyselin). Při tomto procesu vzniká řada biologicky aktivních látek jako lyzofosfatidylcholin, oxidované steroly či modifikované fosfolipidy s různými biologickými účinky na cévní stěnu. Mírně oxidované LDL částice stimulují endoteliální buňky k produkci

MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), který přitahuje monocyty do arteriální stěny. Oxidované částice dále indukují tvorbu specifických adhezivních molekul (selektiny, ICAM-1 a VCAM-1) a CSF (kolonie stimulující faktorů). V této fázi tedy dochází k chemotaxi buněk monocytárního systému do místa léze a prostřednictvím adhezivních molekul k přichycení na povrch endotelie a prostupu do subendoteliálního prostoru. Silně oxidované LDL částice jsou pohlcovány prostřednictvím scavengerových receptorů mikrofágů a vedou k tvorbě pěnových buněk. Také stimulují tvorbu inhibitoru plazminového aktivátoru-1 a tkáňového faktoru endotelovými buňkami, což zvyšuje prokoagulační potenciál. Oxidované partikule LDL mohou působit přímo cytotoxicky na endotelie (Češka 2005, Witztum 1994).

Funkci endotelu můžeme vyšetřit nepřímo měřením koncentrací bílkovin, které jsou produkovány endoteliálními buňkami např. von Willebrandův faktor, ICAM, VCAM. Mezi další nepřímé metody patří měření změny průsvitu popř. průtoku krve tepnou po intraarteriálním podání vazoaktivní látky působící na endotelie např. acetylcholinu nebo po nefarmakologickém podnětu – krátkodobé ischemii (Celermajer et al. 1992, Malík, 2000).

1.2.4 Intima-media thickness – ukazatel preklinické aterosklerózy

Přímé zobrazení aterosklerotického postižení event. abnormit cévní stěny je proveditelné neinvazivně -ultrasonograficky. Vysokofrekvenční ultrasonografické sondy umožňují zobrazení aterosklerotických plátů v cévní stěně, podobně jako měření tloušťky komplexu intimy – medie (IMT). IMT je definována jako součet šířek tunica intima a tunica media cévní stěny. Měření IMT hodnotí současně změny postihující intimu a medii. Současné ultrasonografické techniky neumožňují rozlišení těchto typů změn. IMT je závislá na věku, pohlaví, body mass indexu, arteriální hypertenzi, hypercholesterolémii a diabetes mellitus (Gnasso, 1996). Je také nepřímo závislá na WSS (Gnasso, 1996). Obvykle se IMT vyšetřuje

v oblasti společných krkavic (carotid intima-media thickness), méně často v tepnách femorálních. IMT měříme obvykle v úseku 1 cm před karotickou bifurkací, na zevních stěnách bifurkací a v a.carotis interna v ultrazvukovém zobrazení B způsobem (Toulboul, 2007). Měření IMT pomocí ultrasonografie je jednou z nejběžnějších metod ke zjištění strukturálních změn této tepny, určení účinnosti léčebných postupů v průřezových i longitudinálních studiích. Četné práce (Bots, 1997; Chambless, 1997) prokázaly prediktivní hodnotu vyšší IMT pro stanovení budoucího rizika infarktu myokardu a cévní mozkové příhody. Hodnota IMT také koreluje s angiograficky prokázaným aterosklerotickým postižením koronárních tepen (Holaj, 2003). Silnější prediktivní hodnotu než IMT má však přítomnost aterosklerotického plátu (Ebrahim, 1999).

Při nižších hodnotách CIMT může odrážet adaptivní odpověď na změnu WSS (Gnasso, 1996), průměr cévy, circumferential wall stress (CWS) nebo hodnotu krevního tlaku (Bots, 1997). Například u nemocných po náhradě aortální chlopně pro těsnou aortální stenózu dochází po operaci k normalizaci průtoku společnou karotidou, zvýšení rychlosti toku krve a tím k regresi CIMT (Irace, 2002).

I.2.5 Aterosklerotický plát

Z patologicko – anatomického hlediska jsou rozlišovány tři základní formy aterosklerózy: tukové proužky (časné léze), fibrózní a ateromové pláty, komplikované léze. Tukové proužky jsou nejčastější a pravděpodobně u všech přítomnou formou aterosklerózy. Základními buněčnými elementy v tukových proužcích jsou pěnové buňky a T lymfocyty. Tukové proužky nejsou zcela stabilní, ani definitivní poškození cévní stěny, během života se mohou vyvíjet v aterosklerotické léze, nebo může dojít k jejich regresi. Fibrózní pláty jsou ostře ohraničená ložiska ve stěně cév, tužší konzistence. Prominují do lumina arterií a mohou

tak vést k obstrukci lumina cévy. Komplikované léze vznikají z fibrózních plátů masivní kalcifikací a degenerativními změnami (ulcerace, ruptura), které se pak stávají místem adherence trombocytů, jejich agregace, trombózy. Podrobnější klasifikace American Heart Association obsahuje 6 typů, typ I-III jsou nazývány prekurzorové léze, typ IV-VI jsou léze vyvinuté (Stary HC et al., 1995).

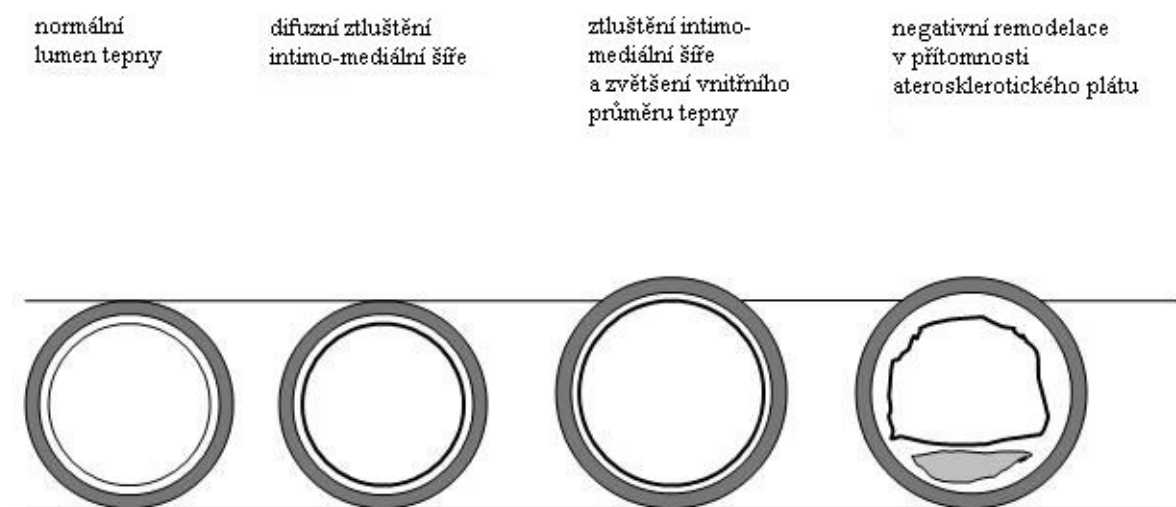
Aterosklerotické pláty můžeme z hlediska rizikovosti rozdělit na stabilní a nestabilní. Stabilní plát má nízký obsah tuků a silný fibrózní kryt. Nestabilní plát má velké lipidové jádro, často s tenkým fibrózním krytem s tendencí k ruptuře, s vytvořením následné trombózy a obturace cévy. Nestabilní pláty můžeme v karotickém povodí rozpoznat ultrasonograficky: mají vyšší obsah lipidů, a proto jsou hypoechogenní (Mathiesen, 2001; Polak 1998), změřit lze i tloušťku fibrózní krytu (Devuyst, 2005).

I.2.6 Remodelace cévní stěny

Smykové napětí se neuplatňuje pouze v patobiologii, ale také při remodelaci cévy (Gibbons and Dzau, 1994), WSS je také rozhodující determinant průsvitu tepny (Langille and O'Donnell 1986). Remodelaci cévní stěny můžeme pokládat za reakci na dlouhodobé změny v průtoku krve cévou a/nebo krevního tlaku, které vedou k udržování konstantního obvodového napětí a smykového napětí. Obvodové napětí (circumferential wall stress, CWS, σ_c) působí kolmo na cévní stěnu, tedy na všechny její vrstvy. Uplatňuje se především u hypertrofie tunica media při arteriální hypertenzi. Obvodové napětí se zvětšuje s poloměrem cévy a zmenšuje s její tloušťkou (Laplaceův zákon). Arteriální remodelaci můžeme popisovat jako ztlustění intimomediální šíře (intima-media thickness, IMT), změny ve vnitřním průměru a interadventiciálním průměru tepny. Charakteristika geometrie remodelace cévní stěny závisí především na hemodynamických podnětech, rizikových faktorech aterosklerózy a na

intaktním endotelu. Při onemocnění diabetes mellitus, se zhoršující se glukózovou tolerancí se rozšiřuje IMT při zachování vnitřního průměru tepny, jedná se o tzv. kompenzatorní remodelaci cévní stěny (Henry, 2004). Rozšíření vnitřního průměru tepny i IMT je přítomno u DM v souvislosti s arteriální hypertenzí (Henry, 2004). Při počátečním rozvoji aterosklerotických plátů se zvětšuje celý průměr tepny, nedochází tak ke zmenšení lumen tepny. Kompenzatorní rozšíření celého průměru tepny nalézáme především v místech protilehlých k excentrickému plátu. U pokročilých lézí je remodelace méně významná a je přítomna redukce vnitřního průměru tepny. Při této negativní remodelaci dochází k urychlení vzniku významné stenózy.

Obr.3 : Pozitivní remodelace cévní stěny při zachování vnitřního lumen cévy a negativní remodelace při zmenšení průsvitu cévy



I.2.7 Ateroskleróza v karotickém povodí a smykové napětí

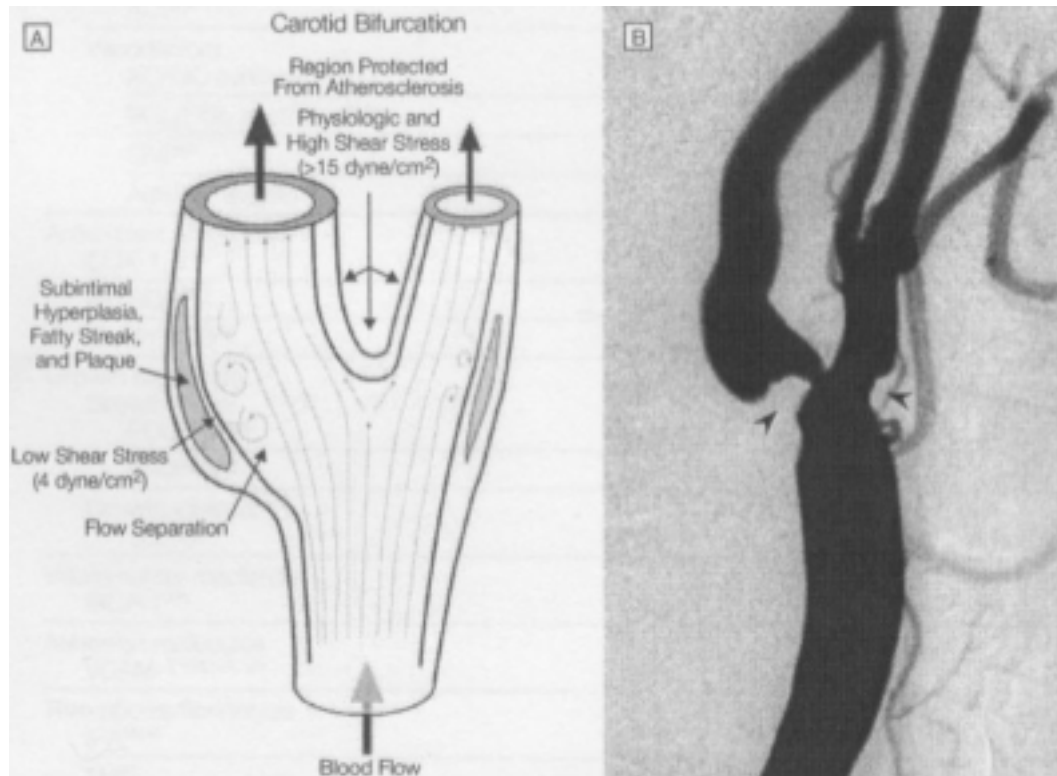
Ateroskleróza v karotickém povodí je také lokálně ovlivněna hodnotou WSS. Irace et al. (Irace 1999) prokázal, že nemocní s aterosklerózou v karotickém povodí, avšak s nízkými

rizikovými faktory KVO, mají nižší hodnotu WSS ve společné karotidě než zdraví jedinci. V případě hemodynamicky významného asymetrického karotického aterosklerotického postižení je na straně léze častěji zjištěna nižší hodnota WSS (Gnasso, 1997). Nižší hodnotu WSS nalézáme také v a.carotis communis zodpovědné za ischemickou cévní mozkovou příhodu než kontralaterálně (Carallo, 2006). Podobně se aterosklerotické pláty predilekčně vyskytují v zevních stěnách jiných bifurkací a podél vnitřní stěny oblouku aorty.

Obr. 4

A Schematická ilustrace lokalizace aterosklerotických plátů v karotické bifurkaci

B Angiografie levé karotidy, ilustrující aterosklerotické postižení v místech nízkého smykového napětí



(Malek, JAMA 1999)

1.3. Smykové napětí a metabolický syndrom

1.3.1. Metabolický syndrom - definice

Nejstarším pojmem souvisejícím s dnešním metabolickým syndromem X je pojem tzv. hyperplastického syndromu či hyperplastické obezity v 60.letech. V 80.letech Kaplan hovořil o smrtícím kvartetu – hypertenzi, noninzulindependentním diabetu, obezitě a hyperlipoproteinémii, které jsou hlavní příčinou úmrtí na kardiovaskulární onemocnění

v dnešní společnosti. Reaven v roce 1988 zahrnul pod pojem metabolický syndrom:

1. inzulinorezistenci
2. poruchu glukózové tolerance, resp. diabetes
3. hyperinzulinismus
4. zvýšené lipoproteiny o velmi nízké hustotě (VLDL)
5. snížený HDL – cholesterol
6. hypertenzi (esenciální neboli primární)

V roce 1993 revidoval Reaven definici syndromu X. Primárním nálezem je inzulinorezistence, poměrně pevně sdruženými nálezy jsou hypertenze, hypertriglyceridémie a diabetes. Ve volnější vazbě jsou mikrovaskulární angina, porucha koagulace a fibrinolýzy, v ještě volnější vazbě pak ischemická choroba srdeční a androidní obezita. V současné době jsou používány tři definice, WHO (1999), ATP III (2001) a EASD/IDF (2005) (*Alberti, 2005*).

I.3.1.1. Diabetes mellitus 2.typu, inzulinorezistence, obezita

Glykoregulační poruchy jsou na rozdíl od obezity pokládány za významnou složku metabolického syndromu již od první Reavenovy definice. U diabetiků se tak na vzniku a rozvoji aterosklerózy účastní kromě dalších abnormalit ještě hyperglykémie. Metabolický syndrom a diabetes 2.typu se sice nemusí vyskytovat současně, ale většinou tomu tak je. Téměř 90% diabetiků je obézních, takřka 70% diabetiků je léčena pro hypertenzi a hypertriglyceridémii. Základní patogenetickou poruchou u metabolického syndromu je

inzulínová rezistence. Při zvyšujícím se BMI klesá citlivost inzulindependentních buněk k inzulínu, která je kompenzována hyperinzulinémií.

Úloha hyperinzulinémie v aterosklerotickém procesu je v současné době považována za kompenzatorní důsledek snížené inzulínové citlivosti než za samotný aterogenní činitel. Klinické studie, sledující vztah mezi hladinami inzulínu a ischemickou chorobou srdeční, nepotvrdily přímou souvislost mezi těmito jevy (UKPDS Bedford Study). Důkazy o potenciální roli hyperglykémie, která vyvolává neenzymové glykace proteinů, byly narozdíl od hyperinzulinémie, podány i v klinických studiích. Porušená utilizace glukózy vede k jejímu hromadění v extra- i intracelulárním prostoru, kde může mít užší vztah k metabolickým dějům, než vně buňky. Pozdní produkty glykace, pro něž existují receptory na makrofázích, ale např. i na endotelových buňkách spouští kaskádu aktivační reakcí vedoucích až k funkčním a morfologickým změnám tkání či orgánů. Diabetická mikro- a makroangiopatie a další postižení jsou spíše pozdními projevy DM, než komplikacemi v pravém slova smyslu.

Rozhodující pro rozvoj dalších metabolických komplikací je distribuce tělesného tuku. Neschopnost tukové tkáně absorbovat tukové částice je příčinou ukládání tuku do metabolicky aktivních tkání, jako jsou játra, svalová tkáň a pankreas. Depozita tuku v těchto tkáních pak vedou k poruše jejich funkcí.

Ateroskleróza v karotickém povodí u pacientů s diabetes mellitus je ovlivněna kromě hyperglykémie, hyperinzulinémie také lokálním proaterogenním hemodynamickým profilem – nižší hodnotou smykového napětí (Irace, 1999).

I.3.1.2 Arteriální hypertenze

Riziko rozvoje aterosklerózy v karotickém řečišti u nemocných s metabolickým syndromem a arteriální hypertenzí je vyšší než u pacientů s metabolickým syndromem bez arteriální hypertenze (Irace, 2005) Při zvýšeném krevním tlaku dochází k remodelaci tepny, stěna cévy reaguje dilatací v rámci zachování circumferential wall stress (CWS). Zvětšení interadventiciálního průměru cévy je větší, než ztlustění IMT; jedná se o tzv. vnější remodelaci (Henry, 2004) Větší průměr cévy je spojován s vyšším kardiovaskulárním rizikem.

1.4. Léčba diabetes mellitus 2.typu v rámci metabolického syndromu

Vzhledem k prokázaným souvislostem mezi optimální kompenzací diabetu a dalších složek metabolického syndromu a snížením rizika vzniku a rozvoje cévních komplikací je dnešní pojetí léčby diabetu 2. typu komplexní. Kromě intenzivní kompenzace glykemií u pacientů s DM je nezbytné léčit další klinické projevy inzulínové rezistence. Léčba zahrnuje antihyperglykemická antidiabetika (metformin, thiazolidindiony), inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (Yusuf 2000; Chittravas 2007) a hypolipidemika (Furberg 1994; Crouse 1995; Amarenco and Tonkin 2004). Přes pokroky v léčbě mají však pacienti s DM 2.typu 2-6 –ti násobné riziko KVO oproti jedincům bez DM (Kannel and McGee 1979; Stamler 1993).

Základním přístupem jsou režimová opatření, která snižují inzulínovou rezistenci a všechny další uvedené abnormity. Při výběru léku, který sníží hyperglykémii, je nutné přihlížet jeho vlivu na hmotnost, preventivnímu účinku na mikro- a makrovaskulární komplikace nebo zabránění progresi selhání β -buněk. Lékem volby u obézních diabetiků je

proto biguanid metformin, který primárně snižuje tvorbu glukózy v játrech, a thiazolidindiony zvyšující inzulínovou senzitivitu tkání.

I.4.1 Metformin

V současné době je u nás z biguanidů používán výhradně metformin. Základní mechanismus účinku metforminu je snížení tvorby glukózy v játrech inhibicí glukoneogeneze a glykogenlýzy. Ve svalech působí metformin mírné zvýšení citlivosti na inzulín a zlepšuje vychytávání a utilizaci periferní glukózy. Metformin má prokazatelně mírné anorektické účinky, v jejichž konečném důsledku léčené osoby nevykazují nárůst tělesné hmotnosti. V United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 1998) bylo prokázáno, že podávání metforminu významně redukuje mikrovaskulární komplikace, byl zaznamenán i pokles rizika KVO. Při podrobném epidemiologickém hodnocení byl každý pokles glykovaného hemoglobinu o 1% asociován se signifikantní redukcí všech komplikací vázaných na DM, včetně KVO. Je pravděpodobné, že to souvisí i s nepřímými efekty – zvýšení trombolytické aktivity, snížením zvýšených hladin PAI-1 a koagulačních faktorů (fibrinogenu, faktoru VII a XIII) i snížením agregability krevních destiček, zlepšení hemoreologických vlastností krve, zvýšením nutritivního prokrvení periferních tkání, inhibicí cévní permeability, snížením koncentrace C – reaktivního proteinu a pozitivním vlivu na lipidy. Svými mnohočetnými příznivými účinky na rizikové faktory metabolického syndromu tedy zpomaluje vývoj aterosklerózy a cévních komplikací u diabetiků. Subanalýza v podskupině, do níž byli zahrnuti pouze obézní nemocní, však ukázala na výhody metforminu, který signifikantně redukoval riziko všech sledovaných komplikací včetně KV rizika ve srovnání s konvenční léčbou, navíc byl ve vybraných ukazatelích (přírůsteky hmotnosti, redukce celkové mortality a morbidita – případy vázané na DM) výhodnější než podávání sulfonylurey či inzulínu (UKPDS, 1998). Na základě dlouhodobých zkušeností s užíváním metforminu je průkazné, že

z hlediska zlepšení kompenzace DM 2. typu je tato látka efektivní a její účinek nezávislý na věku, pohlaví, tělesné hmotnosti, inzulinémii, ani na délce trvání diabetu (UKPDS 1998).

I.4.2. Thiazolidindiony

Thiazolidindiony (TZD), exogenní ligandy PPAR γ receptorů, představují skupiny léků, které byly původně vyvinuty pro léčbu diabetu 2. typu. Kromě snížení glykémie snižují i hladinu cirkulujících mastných kyselin, protože receptory PPAR γ jsou ve velkém množství exprimovány v adipocytech (Yong et al. 1999) jsou hlavním regulátorem jejich diferenciaci. PPAR γ aktivované thiazolidindiony zvyšují plazmatickou koncentraci adiponektinu u inzulinrezistentních jedinců a také u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a jsou proto považovány za regulátory sacharidového a lipidového metabolismu.

Rosiglitazon, první registrovaný TZD v České Republice, zlepšuje kompenzaci diabetu snížením inzulinové rezistence zvyšováním citlivosti tkání k účinkům endogenního inzulinu, čímž dochází k poklesu glykémie (Lebovitz et al. 2001). Ovalle et al. prokázali, že rosiglitazon indukuje obnovení funkce beta-buněk, což je doloženo znovuoobením první fáze první fáze inzulinové odpovědi na glukózu (Ovale et al. 2003,2004). Thiazolidindiony obecně zlepšují aktivitu inzulinu bez stimulace sekrece inzulinu. Rosiglitazon tak zlepšuje dva hlavní defekty u DM 2. typu: inzulinovou rezistenci a dysfunkci beta-buněk (Arner P.2001, Lupi et al. 2004).

Rosiglitazon působí různými mechanismy v různých tělesných orgánech:

- Svalová a tuková tkáň – zlepšení senzitivity na inzulin podporuje vycytávání glukózy. Za inzulin- rezistentních podmínek snížený transport glukózy v tukové tkáni těsně koreluje se sníženým obsahem GLUT-4 proteinu.

Rosiglitazon zlepšuje vychytávání glukózy přes GLUT-4, což je způsobeno normalizací obsahu proteinu u inzulín-rezistentní tukové tkáně.

- Játra – snížení inzulínové rezistence může vést k modifikaci zvýšeného výdeje glukózy játry, thiazolidindiony mohou také snížit výdej glukózy játry snížením koncentrace volných mastných kyselin
- Pankreas – thiazolidindiony zlepšují funkci beta-buněk

I.4.2.1 Thiazolidindiony a jejich antiaterogenní efekt

Thiazolidindiony jsou antidiabetika s účinky na lipidový metabolismus, hodnotu krevního tlaku a mají pozitivní vliv na fyziologické parametry spojené s cévním poškozením např. snižují známky zánětu v cévní stěně. Předpokládá se, že antiaterogenní efekt TZD je způsoben exprimací receptorů PPAR γ makrofágy, endoteliálními buňkami, cévní hladkou svalovinou (Hsueh a Brummer 2004, Schiffrin 2005), kde PPAR γ regulují kromě proteinů řídících lipidový metabolismus i expresi klíčových genů ovlivňujících vaskulární zánětlivé změny a proliferaci buněk. Je prokázáno, že dochází k redukci zánětlivého infiltrátu, zejména makrofágů, CD 4 lymfocytů a HLA-DR exprese v cévní stěně poklesu exprese TNF α a INF- γ ve sklerotických ložiscích (Tao et al. 2003, Zhao et al.2005) . Fyziologická exprimace PPAR γ není konstantní, zvyšování hladin PPAR γ tak může sloužit jako jeden z kompenzatorních mechanismů, kterými organismus reaguje na změny (zvyšující se exprimace s věkem apod.). In vitro i in vivo experimentální studie během poslední dekády prokázaly, že PPAR γ mají nezanedbatelný přímý modulační efekt na vaskulární systém (Marx a Walcher 2007), předpokládá se jejich potenciální benefit při zvýšení stability aterosklerotických plátů a /nebo

zmírnění jejich tvorby. Při sledování histomorfologických charakteristik arteriálních plátů nediabetických pacientů se symptomatickou stenózou karotid vedlo čtyřtýdenní podávání rosiglitazonu ke snížení zánětlivých změn a zvýšení obsahu kolagenu a stability aterosklerotických plátů (Meisner et al. 2006). Podobný efekt prokazují i analýzy u pacientů s diabetes mellitus 2.typu (Haffner et al. 2002). Byly publikovány studie prokazující po léčbě TZD regresi intima-media thickness ve společné karotidě (IMT), což je dnes akceptováno jako marker regrese aterosklerózy (Koshiyama, H. et al. 2001). Léčba TZD může snižovat tloušťku IMT i nezávisle na změně diabetické kompenzace (Langenfeld, M.R. 2005). Mimoto rosiglitazon zlepšuje u diabetiků 2.typu endoteliální dysfunkci, což bylo prokázáno zvýšením endothelium-dependentní vazodilatace (flow mediated dilatation, FMD) a snížením hodnot C-reaktivního proteinu a solubilního E-sektinu v séru (Hetzl et al. 2005).

I.4.2.2 Nežádoucí účinky thiazolidindionů

Thiazolidindiony jsou poměrně novou skupinou léků a jako u ostatních léků byly registrovány nežádoucí účinky, především otoky a retence tekutin, zvýšení tělesné hmotnosti a riziko kostních fraktur u žen. Vzhledem k metaanalýze uveřejněné v New England Journal of Medicine (Nissen, 2007), jsou nejvíce diskutovány vztahy thiazolidindionů k ateroskleróze a zvýšenému riziku infarktu myokardu a úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Tato retrospektivní metaanalýza zahrnuje 40 malých a 2 velké studie DREAM a ADOPT ve srovnání s kontrolní skupinou, léčenou léky jinými než rosiglitazonem. Míra pravděpodobnosti infarktu po terapii rosiglitazonem byla nesignifikantní 1,43 (1,03-1,98, P=0,03) a riziko kardiovaskulárního úmrtí nesignifikantní 1,64 (0,98-2,74, P=0,06). Po zveřejnění těchto výsledků svědčících proti užívání rosiglitazonu byla publikována předběžná analýza probíhající velké studie RECORD (Home et al., 2007), jejímž cílem bylo zjistit bezpečnost rosiglitazonu v kombinaci s metforminem nebo sulfonylureou. Předběžná

zpráva zahrnuje data 4447 účastníků sledovaných průměrně 3,75 let, přičemž riziko kardiovaskulárního úmrtí je nesignifikantně nižší, riziko infarktu myokardu nesignifikantně vyšší a riziko kardiálního selhání výrazně vyšší. Výsledky této studie tedy nepotvrdily kardiotoxické vlivy rosiglitazonu a doloženým je pouze riziko kardiálního selhání spojené s retencí tekutin. Benefity z podávání rosiglitazonu pravděpodobně převažují, v návaznosti na tuto studii byly upraveny kontraindikace podávání rosiglitazonu (alergie na složky, srdeční selhání a/nebo jeho anamnéza NYHA I-IV, akutní koronární syndromy, zhoršení jaterních funkcí, diabetická ketoacidóza a diabetické prekoma).

II. Hypotézy a cíle

Smykové napětí je lokální hemodynamická veličina, která působí na endotel třecí silou, a tak významně ovlivňuje genovou expresi v endotelových buňkách. Působení smykového napětí je dáno jeho směrem a velikostí, ale i místní geometrií cévy a charakterem toku. Smykové napětí může změnit morfologii a orientaci endoteliální vrstvy buněk a zvýšit tak vulnerabilitu cévní stěny k rizikovým faktorům aterosklerózy. Nízká hodnota smykového napětí snižuje transkripci genů pro oxid dusnatý a moduluje produkci mitogenních substancí. Tato komplexní odpověď endotelu na smykové napětí může působit proaterogenně.

Z dosavadních studií je zřejmé, že složky metabolického syndromu mohou působit remodelaci cévy, která následně potencuje aterogenezi. Jedná se především o rozšiřující se průměr cévy v závislosti na systémových rizicích KVO (Eigenbrodt 2006), ale i alteraci toku v tepně (Jiang, 1998; Kohara, 1999).

V této práci jsme se zaměřili na srovnání smykové rychlosti ve společné karotidě u dobře kompenzovaných diabetiků s metabolickým syndromem a u zdravých jedinců.

Dalším cílem naší studie bylo ověřit hypotézu, že léčba rosiglitazonem u nemocných s již zavedenou terapií metforminem, ACEI a statinem může zlepšit nejen kompenzaci DM, ale i lokální hemodynamický profil ve společné karotidě.

III. Vlastní práce

Smykové napětí ve společné karotidě u nemocných s metabolickým syndromem; vliv léčby rosiglitazonem na smykové napětí ve společné karotidě

III.1 Soubor pacientů a metody

Do studie bylo zařazeno 26 diabetiků s metabolickým syndromem dle NCEP –ATP III kritérií (Alberti K 2005), léčených metforminem, statiny a ACEi a 22 věkově srovnatelných zdravých jedinců. Všichni diabetici měli nadváhu s centrálním typem obezity (obvod pasu u mužů více než 102 cm, u žen více než 88cm).

Charakteristika souborů diabetiků a zdravých kontrol je uvedena v **Tabulce 1**. Diabetici měli vyšší hodnoty systolického tlaku než zdravé kontroly. Pacienti v obou skupinách měli nadváhu, ale BMI bylo vyšší u diabetiků. Hodnoty celkového cholesterolu a LDL cholesterolu byly nižší u diabetiků z důvodu léčby statinem. HDL cholesterol byl nižší u diabetiků, triglyceridy byly vyšší.

Diabetici byli následně léčeni 5 měsíců rosiglitazonem 4mg/den. Ultrasonografická vyšetření byla provedena před a po léčbě rosiglitazonem. Z původního souboru diabetiků bylo vyšetřeno 23 jedinců. Nežádoucí účinky léčby rosiglitazonem nebyly pozorovány. Charakteristika souboru pacientů před léčbou a výsledky po léčbě jsou uvedeny v **Tabulce 3**.

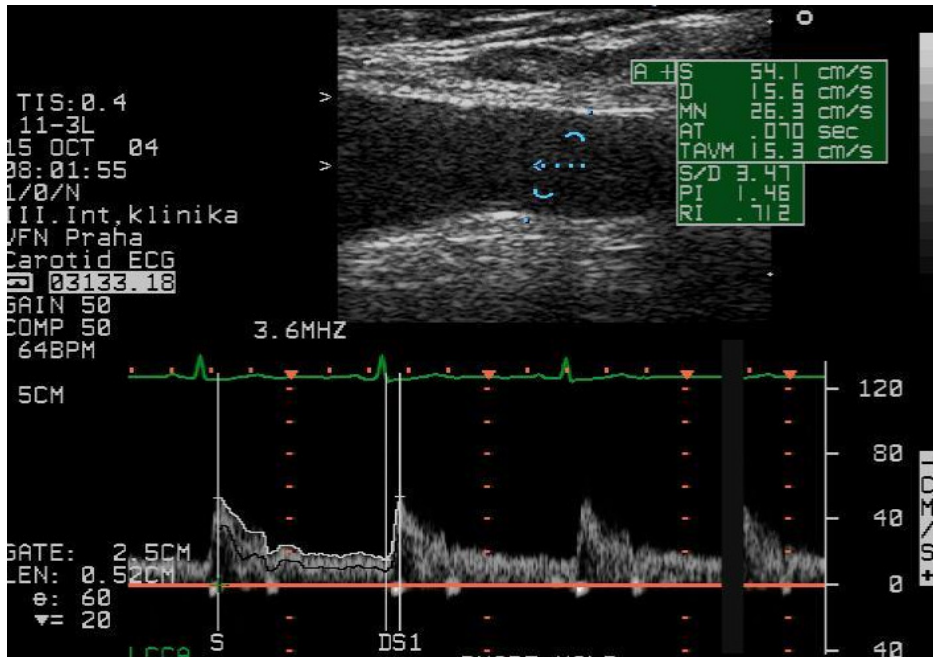
Tabulka 1: Klinická charakteristika souboru diabetiků a zdravých kontrol

	Diabetes mellitus	Kontroly	p-hodnota
Věk (roky)	63 ± 9	60 ± 8	0,08
Body mass index (kg.m ⁻²)	29 ± 3	26 ± 3	< 0,001
Trvání DM (roky)	7 (1 - 18)	-	
GHbA _{1c} (%)	5,5 ± 0,6	3,8 ± 0,4	< 0,001
TK systolický (mmHg)	137 ± 17	125 ± 20	0,005
TK diastolický (mmHg)	80 ± 8	79 ± 11	0,68
Cholesterol celkový (mmol/l)	4,4 ± 0,9	5,1 ± 0,8	< 0,001
HDL- cholesterol (mmol/l)	1,2 ± 0,2	1,6 ± 0,4	< 0,001
LDL- cholesterol (mmol/l)	2,4 ± 0,6	2,9 ± 0,7	0,001
Triglyceridy (mmol/l)	1,8 ± 1,4	1,4 ± 0,5	0,01

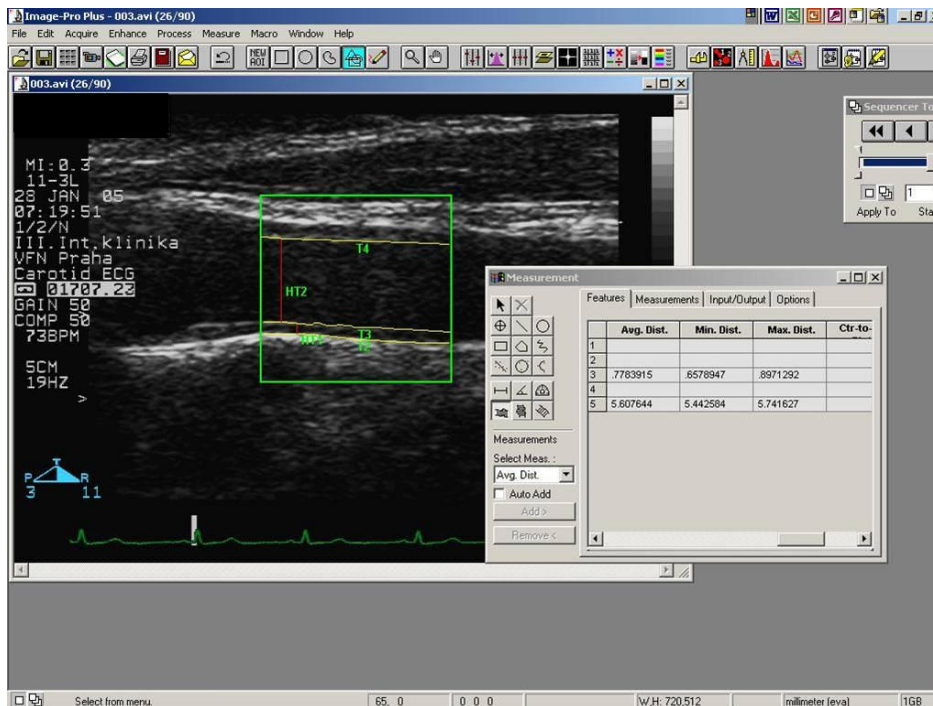
Rozdíly mezi skupinami diabetických pacientů a kontrol byly testovány pomocí nepárového t-testu. Výsledky jsou uvedeny jako průměr ± SD.

Všechna ultrasonografická vyšetření byla provedena na přístroji Hewlett-Packard SONOS 5500 s použitím lineární širokopásmové sondy o pracovní frekvenci 3-11 MHz. Vyšetření byla prováděna ráno nalačno. Ultrasonografická vyšetření extrakraniálního úseku krčních tepen byla provedena jednak v B-modu a jednak s použitím barevného mapování a spektrálního dopplerovského záznamu. Vyšetření v B-modu a barevné dopplerovské mapování bylo provedeno v podélných a příčných řezech. Pacienti se stenózou krčních tepen nebo s aterosklerotickým plátem v CCA byli vyloučeni. Aterosklerotický plát byl definován jako struktura zasahující do vnitřního lumen nejméně 0,5mm, nebo převyšující hodnotu intima-media thickness o 50%, nebo celková tloušťka léze je více než 1,5mm, měřeno od povrchu media-adventicie do lumen (Meijer 2006). Ultrasonografické vyšetření bylo provedeno v CCA v rozsahu 1 cm proximálně od bifurkace, byly pořízeny digitální nahrávky vyšetřovaných úseků. Spektrální dopplerovský záznam byl hodnocen v podélných řezech s korekcí dopplerovského úhlu do 60°. Bylo provedeno pulsní dopplerovské vyšetření: rychlost toku krve v CCA vrcholová (maximální), end-diastolická a střední (V_{peak} , V_{min} , V_{mean}). Detailní obrazová analýza vnitřního průměru (ID) a intima-media thickness (IMT) v CCA byla provedena off-line v programu Image Pro-Plus version 4.0 (Media Cybernetics, Silver Spring, Maryland, USA). Intima-media thickness ve společné karotidě (IMT), definována jako vzdálenost mezi dvěma paralelními liniemi: lumen-intima a media-adventitia, byla měřena na vzdálenější stěně tepny. Vnitřní průměr byl definován jako vzdálenost mezi konturami, které vytváří rozhraní intima-lumen na vzdálenější a bližší stěně tepny. Vnitřní průměr (ID) a IMT byly vypočteny jako průměr ze tří měření.

Obr. 5 Pulsní dopplerovské vyšetření: rychlost toku krve ve společné karotidě vrcholová (maximální), end-diastolická a střední (V_{peak} , V_{min} , V_{mean}).



Obr. 6 Hodnocení vnitřního průměru a intima-media thickness (IMT) ve společné karotidě off-line v programu Image Pro-Plus version 4.0



Smyková rychlost (WSR) byla vypočítána užitím Poiseuillova parabolického modelu distribuce rychlosti krve v arteriálním lumen, za předpokladu laminárního proudění (Gnasso, 1996; Jiang, 2000):

$$WSR = 4 \times V / ID$$

kde WSR je smyková rychlost (s^{-1}), V je rychlost toku krve ($cm. s^{-1}$) a ID je vnitřní průměr cévy. Smyková rychlost byla počítána odděleně pro maximální a střední rychlost toku krve.

Statistické zpracování

Pravá a levá strana byly analyzovány jednotlivě, protože WSR je přímo úměrná rychlosti toku krve v a nepřímo úměrná vnitřnímu průměru vyšetřované cévy. Statistické zpracování hemodynamických parametrů ve společné karotidě vychází proto z 52 případů v diabetické skupině a 44 v kontrolní skupině. Statistické zpracování bylo provedeno pomocí programu Statistica for Windows ver.6.0 statistical software (StatSoft, In., Tulsa, Oklahoma, USA). Rozdíly mezi skupinami diabetických pacientů a kontrol byly porovnány pomocí nepárového t-testu. Výsledky hodnot jsou uvedeny jako průměr \pm SD. Analýza kovariance (ANCOVA) byla použita ke srovnání hemodynamických rozdílů mezi skupinou diabetiků a zdravých kontrol po adjustaci na věk. Univariační korelační analýza byla použita k ozřejnění vlivu věku, hodnoty systolického krevního tlaku, body mass indexu (BMI) na WSR a intima-media thickness. Výsledky jsou uvedeny jako průměr \pm SD a za statisticky významné byly považovány hodnoty $p < 0.05$.

Rozdíly mezi jednotlivými parametry před a po léčbě rosiglitazonem byly porovnány pomocí Studentova t-testu. Výsledky jsou uvedeny jako průměr \pm SD.

III.2. Výsledky

III.2.1 Výsledky srovnání smykového napětí ve společné karotidě u nemocných s metabolickým syndromem a zdravých kontrol

Hemodynamické parametry a výsledky srovnání diabetiků a zdravých kontrol jsou uvedeny v **Tabulce 2**. Smyková rychlost ve společné karotidě byla signifikantně nižší u diabetiků než u zdravých kontrol a to z důvodu většího vnitřního průměru lumen a pomalejšího toku krve. IMT ve společné karotidě byla signifikantně nižší u zdravých kontrol. Statisticky významné zůstaly výsledky i po adjustaci na hodnotu systolického tlaku. V diabetické skupině vyšla signifikantně významně korelace mezi WSR_{peak} , WSR_{mean} a věkem.

Tabulka 2: Hemodynamické parametry

	Diabetes mellitus	Kontroly	p - hodnota
Počet vyšetřených tepen	52	44	
Vnitřní průměr cévy (mm)	6,7 ± 0,92	5,9 ± 0,64	< 0,001
Intima-media thickness (mm)	0,73 ± 0,12	0,64 ± 0,11	< 0,001
V_{peak} (cm. s ⁻¹)	67,0 ± 16,7	71,4 ± 12,2	0,16
V_{mean} (cm. s ⁻¹)	33,0 ± 8,1	39,4 ± 6,7	< 0,001
Wall shear rate _{peak} (s ⁻¹)	410 ± 130	487 ± 111	0,003
Wall shear rate _{mean} (s ⁻¹)	204 ± 71	269 ± 62	< 0,001

ANCOVA

V diabetické skupině byla nalezena signifikantní korelace mezi WSR_{peak} a věkem ($r = -0,48$, $p < 0,0001$), WSR_{mean} a věkem ($r = -0,39$, $p = 0,004$). Výsledky univariační korelační analýzy rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění a WSR , ID , IMT u diabetiků a zdravých kontrol je shrnuta v **Tabulce 3**.

Tabulka 3 : Korelační koeficienty mezi smykovou rychlostí , vnitřní průměrem a rizikovými faktory aterosklerózy u diabetiků a zdravých kontrol.

	STK	GHbA _{1c}	BMI	IMT
WSR_{peak}	-0,44*	-0,33**	-0,21	-0,31**
WSR_{mean}	-0,31**	-0,48***	-0,25*	-0,38**
ID	0,31**	0,34***	0,28**	0,51
IMT	0,30**	0,49***	0,06	-

Výsledky jsou uvedeny jako průměr \pm SD a za statisticky významné byly považovány hodnoty $p < 0,05$. P- hodnoty * $< 0,5$, ** $< 0,01$, *** $< 0,001$

III.2.2 Vliv léčby rosiglitazonem na smykové napětí ve společné karotidě

Charakteristika souborů diabetiků před a po léčbě rosiglitazonem je uvedena v **Tabulce 4**. Došlo k mírnému zlepšení kompenzace DM, kdy poklesla hodnota glykemie nalačno, snížení glykovaného hemoglobinu bylo nesignifikantní. Po léčbě byl nevýznamný nárůst celkového a LDL cholesterolu, naopak došlo k signifikantnímu zvýšení HDL cholesterolu. Po léčbě rosiglitazonem bylo prokázáno signifikantní snížení aktivity jaterních aminotransferáz. Byl zaznamenán statisticky významný pokles C- reaktivního proteinu. Hodnoty krevního tlaku se po léčbě rosiglitazonem nesignifikantně snížily.

Hemodynamické parametry před a po léčbě rosiglitazonem jsou uvedeny v **Tabulce 5**. U diabetiků 2. typu s metabolickým syndromem došlo po léčbě rosiglitazonem vzestupu smykové rychlosti ve společné karotidě. Změna smykové rychlosti v CCA byla způsobena nejen zmenšením vnitřního průměru CCA, ale rovněž zvýšením rychlosti toku krve v CCA. Změna smykové rychlosti nebyla závislá na zlepšení kompenzace DM, ani na změně hodnot krevního tlaku. Změna tloušťky IMT nebyla prokázána.

Tabulka 4: Charakteristika pacientů před a po 5 měsících léčby rosiglitazonem.

	před léčbou	po léčbě	p-hodnota
Věk (roky)	61 ± 8	-	
Body mass index (kg.m ⁻²)	29,2 ± 2,7	29,2 ± 2,9	0,93
Obvod pasu (cm)	100 ± 8	99 ± 8	0,12
GHbA _{1c} (%)	5,6 ± 0,6	5,4 ± 0,7	0,54
Glykemie nalačno (mmol/l)	9,1 ± 1,9	8,1 ± 1,8	0,04
Celkový cholesterol (mmol/l)	4,5 ± 0,9	4,9 ± 0,8	0,07
HDL- cholesterol mmol/l)	1,2 ± 0,2	1,4 ± 0,3	< 0,01
LDL- cholesterol mmol/l)	2,5 ± 0,7	2,7 ± 0,8	0,22
Triglyceridy (mmol/l)	1,8 ± 1,4	1,4 ± 0,5	0,01
CRP (mg/l)	3,91 ± 2,9	2,55 ± 1,0	0,03
Bilirubin (μmol/l)	10,3 ± 5,1	7,9 ± 2,0	< 0,01
ALT (μkat/l)	0,48 ± 0,2	0,39 ± 0,16	< 0,05
AST (μkat/l)	0,42 ± 0,14	0,36 ± 0,12	< 0,05
ALP (μkat/l)	0,97 ± 0,29	0,83 ± 0,25	< 0,01
GMT (μkat/l)	0,48 ± 0,29	0,44 ± 0,32	0,19
TK systolický (mmHg)	143 ± 16	137 ± 15	0,19
TK diastolický (mmHg)	87 ± 12	82 ± 8	0,14

Rozdíly mezi jednotlivými parametry před a po léčbě rosiglitazonem byly porovnány pomocí Studentova t-testu. Výsledky jsou uvedeny jako průměr ± SD.

Tabulka 5: Změna hemodynamických parametrů po 5 měsících léčby rosiglitazonem

	před léčbou	po 5 měsících léčby	p - hodnota
Intima-media thickness (mm)	0,72 ± 0,12	0,72 ± 0,11	0,87
Vnitřní průměr cévy (mm)	7,0 ± 0,9	6,9 ± 0,8	0,19
V_{peak} (cm. s ⁻¹)	61,9 ± 12,8	64,2 ± 11,5	0,16
V_{mean} (cm. s ⁻¹)	30,4 ± 6,8	29,9 ± 6,5	0,66
Wall shear rate _{peak} (s ⁻¹)	356 ± 112	379 ± 111	0,037
Wall shear rate _{mean} (s ⁻¹)	177 ± 59.6	180 ± 63	0,61

Rozdíly mezi jednotlivými parametry před a po léčbě rosiglitazonem byly porovnány pomocí Studentova t-testu. Výsledky jsou uvedeny jako průměr ± SD.

III.3 Diskuze

Tato práce ukazuje, že standardně léčení diabetici 2. typu s metabolickým syndromem mají nižší WSR ve společné karotidě než zdraví jedinci, což odpovídá proaterogennímu hemodynamickému profilu u diabetiků s metabolickým syndromem. Po pětiměsíční léčbě rosiglitazonem došlo k vzestupu smykové rychlosti ve společné karotidě. Tyto výsledky mohou svědčit pro vazoprotektivní efekt rosiglitazonu.

Ve studii byla nižší hodnota WSR u diabetiků důsledkem rozšíření vnitřního průměru CCA i pomalejší rychlosti toku krve. Bylo prokázáno, že průměr CCA stoupá s věkem (Eigenbrodt 2006). Diabetici byli starší, tento rozdíl však nebyl tak velký, aby vysvětlil nápadné zvětšení průměru CCA, navíc v naší studii byl při statistickém zpracování věk přidán jako další faktor k analýze kovariance. Eigenbrodt a kol. publikovali, že nemocní s rizikovými faktory KVO mají větší průměr CCA než zdraví jedinci (Eigenbrodt 2006). Někteří autoři předpokládají, že zvětšení cévy je adaptační fenomén k zachování vnitřního průměru (Safar 1998). Samotná arteriální hypertenze je známa jako rizikový faktor pro rozšíření jak vnitřního průměru lumina CCA, tak zvětšení IMT (Boutouyrie 1999, Chironi, 2003). V naší práci jsme zjistili signifikantní korelaci mezi vnitřním průměrem a hodnotou systolického tlaku. Arteriální hypertenze působí nepříznivě na součásti cévní stěny (elastin, kolagen, apod.) a působí tak změny, které pak resultují v degenerativní poškození cévní stěny a rozšíření lumina tepny. Role diabetes mellitus při rozšíření CCA není zatím plně objasněna. Někteří autoři (Henry 2004) zjistili u nemocných s DM kompenzatorní remodelaci CCA, tj. zachování vnitřního průměru při rozšíření IMT. Diabetici v naší studii měli zvětšený vnitřní průměr cévy a IMT. Tento způsob remodelace CCA je pokládán za maladaptivní a je spojen s vyšším rizikem ischemické cévní mozkové příhody (Bai, 2007). Zmenšení vnitřního průměru CCA

po léčbě rosiglitazonem může být vysvětleno poklesem expresí inducibilní NO syntázy (iNOS). Experimentálně bylo prokázáno, že podávání rosiglitazonu vede ke zvýšení exprese PPAR γ v oblasti endotelu karotid, změny byly provázeny redukcí exprese iNOS (Tao et al. 2003). Efekt léčby TZD na pokles iNOS byl prokázán i u diabetiků (Nishio K et al., 2008).

Nižší hodnota rychlosti toku krve v CCA byla zjištěna u hypertenzních jedinců s hypertrofií levé komory (Jiang, 1998; Kohara, 1999). Předpokládaný důvod snížení rychlosti toku krve je tužší cévní stěna a následně oploštění resp. rozšíření křivky pulsního tlaku (Kohara 1999). Další možné vysvětlení snížené rychlosti toku krve v CCA je diabetes mellitus. V předchozích pracích je popisována diastolická dysfunkce levé komory jako typická abnormalita u pacientů s DM nezávisle na přítomnosti dalších rizikových faktorů KVO např. art. hypertenze, obezity, ischemické chorobě srdeční (Celentano 1995; Di Bonito 1996). V naší práci po léčbě rosiglitazonem došlo k urychlení toku krve v CCA, které však nebylo signifikantní. Někteří autoři (von Bibra, 2008) popisují zlepšení diastolické funkce levé komory po léčbě rosiglitazonem. Je prokázáno, že léčba TZD může vést k retenci tekutin a následně tak ke zvýšenému end-systolickému objemu levé komory (Turkmen KY, 2007), zhoršení systolické funkce levé komory však nebylo prokázáno (Dargie JH, 2007).

V naší studii byla IMT vyšší u diabetické skupiny než u zdravých kontrol. Zvýšení IMT je považováno za známku aterosklerózy a je spojeno s vyšším rizikem kardiovaskulárních onemocnění. V naší práci jsme prokázali negativní korelaci mezi smykovou rychlostí a IMT. Byl zjištěn signifikantní vliv hodnoty systolického krevního tlaku a glykovaného hemoglobinu na IMT. Naše výsledky podporují hypotézu o interakci mezi systémovými a lokálními rizikovými faktory na aterogenezi.

Přestože smyková rychlost je běžnou aproximací smykového napětí (Gnasso 1997; Irace 1999; Carallo 2006; Tuka 2006), užití smykové rychlosti ke zhodnocení smykového napětí může vést k nepřesnosti. Jedna z limitací je, že endotelové buňky detekují smykové napětí, ne smykovou rychlost. V některých studiích bylo prováděno měření viskozity krve *in vitro* (Gnasso 1996), bylo však prokázáno, že ani aktuální měření viskozity nemusí vést ke skutečným hodnotám smykového napětí (Setty 2002). Někteří autoři proto užívají k výpočtu smykového napětí arbitrární hodnotu viskozity krve (Zarins 1983; Paszkowiak 2003), což však přináší matematicky/statisticky stejné výsledky jako použití WSR. V naší studii byla k odhadu lokálního proaterogenního profilu byla užitá smyková rychlost.

Z naší práce vyplývá, že pacienti s DM 2.typu s metabolickým syndromem i přes adekvátní léčbu mají lokální proaterogenní profil vyplývající jak z většího průměru cévy, tak menší rychlosti toku krve ve společné karotidě. Při léčbě rosiglitazonem došlo k vzestupu smykového napětí a tím ke zlepšení hemodynamického profilu ve společné karotidě. Tyto výsledky mohou svědčit pro vazoprotektivní efekt rosiglitazonu.

IV. Závěry

1) Z práce vyplývá, že i při kompenzaci DM, léčbě dyslipidémie a art.hypertenze mají diabetici 2.typu s metabolickým syndromem proaterogenní hemodynamický profil v CCA ve srovnání se zdravými jedinci.

2) U pacientů s DM 2.typu s metabolickým syndromem došlo při léčbě rosiglitazonem k zlepšení hemodynamického profilu ve společné karotidě. Tyto výsledky mohou svědčit pro vazoprotektivní efekt rosiglitazonu, nezávisle na jeho antihyperglykemických účincích.

VI. Summary

Atherosclerosis is associated with systemic risk factors such as hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus and smoking. Nonetheless, atherosclerosis is a focal disease, preferentially affecting predisposed areas. The main local hemodynamic factor is wall shear stress, the frictional force acting tangentially on the endothelial cell surface. The effect of wall shear stress depends on its magnitude and direction, as well as on the characteristic of vessel geometry and blood flow. Wall shear stress is an important determinant of endothelial function and phenotype. Previous research showed that arterial sites with chronically low WSS are more prone to the development of atherosclerotic plaques. Mostly, it is the case of outer wall of arterial bifurcations, where the *stroma* of vessel wall prevents arterio-constriction in response to low WSS. However, lower WSS was described also in straight arterial segments, such as carotid arteries, in the presence of atherosclerosis risk factors.

Diabetes mellitus is one of the most powerful risk factors. Current medication could, however, improve the outcome of diabetic patients. The aim of our study was to discover if type 2 diabetes mellitus (DM) subjects compensated by metformin, with established statin and ACEI therapy, still have lower WSS in common carotid arteries than healthy controls and if rosiglitazone treatment for 5 months could improve hemodynamic profile of common carotid arteries.

We enrolled 26 compensated DM subjects, treated by metformin, statins and ACEI for more than 6 months, and 22 age-matched healthy controls. All included subjects were free of clinical atherosclerosis manifestation. Baseline characteristics of studied groups are

in Table 1. They were treated 5 months with 4mg rosiglitazone daily. Ultrasound examination was targeted to distal 1 cm of common carotid arteries, where maximal and mean velocities were measured. Linear array 11 MHz ultrasound probe of SONOS 5500 device (Phillips, USA) was used. Internal diameter (ID) and intima-media thickness (IMT) were analyzed off-line by a specialized software (Image Pro Plus v.4.0). Ultrasound parameters were measured before and after 5 months of treatment of rosiglitazone.

Wall-shear rate (WSR, maximal and mean) was used as a measure of WSS, calculated according to the following formula:

$$\text{WSR} = 4 \times \text{velocity} / \text{ID}$$

Differences between groups were analyzed by unpaired t-test. The analysis of covariance (ANCOVA) was used to compare differences between age-adjusted wall-shear rate in DM subjects and controls. parameters were measured before and after 5 months of treatment of rosiglitazone. Differences were analyzed by paired t-test.

Results: Wall shear rate was significantly lower in DM group than in control subjects: peak (systolic) values of wall shear rate were $410 \pm 130 \text{ s}^{-1}$ vs. $487 \pm 111 \text{ s}^{-1}$, $p < 0.005$. DM subjects had significantly lower WSR, because of both thinner lumen and slower blood flow velocities. Lower WSR was accompanied by higher IMT ($0.73 \pm 0.12 \text{ mm}$ vs. $0.64 \pm 0.11 \text{ mm}$, $p < 0.001$). Treating type 2 diabetic patients with rosiglitazone induce increase WSR, independent of its effect on glycemia. Wall shear rate was significantly higher in diabetics after rosiglitazone treatment: peak (systolic) values of wall shear rate were $356 \pm 112 \text{ s}^{-1}$ vs. $379 \pm 111 \text{ s}^{-1}$, $p < 0.03$. Fasting plasma glucose levels decreased $9.1 \pm 1.9 \text{ s}^{-1}$ vs. $8.1 \pm 1.8 \text{ s}^{-1}$, $p = 0.04$

This study has shown that adequately treated subjects with compensated DM still have atherogenic hemodynamic profile. Treating type 2 DM with rosiglitazone can improve hemodynamic profile of the common carotid arteries. Present findings suggest that rosiglitazone has vasoprotective effect beyond glycemic control.

VII. Seznam použité literatury

Alberti K., George M., Zimmet P., et al.: The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet*, 2005, 366, 1059-1062.

Amarenco, P, Tonkin, AM : Statins for Stroke Prevention: Disappointment and Hope. *Circulation* 109: III-44-49, 2004.

Arner P: Free fatty acids- do they play a role in type 2 diabetes? *Diabetes Obes Metab* 2001, 3(suppl 1):11-19

Asakura,T, Karino, T : Flow patterns and spatial distribution of atherosclerotic lesions in human coronary arteries. *Circ Res* 66: 1045-66, 1990.

Bai, CH, Chen, JR, Chiu, HC, et al.: Lower blood flow velocity, higher resistance index, and larger diameter of extracranial carotid arteries are associated with ischemic stroke independently of carotid atherosclerosis and cardiovascular risk factors. *J Clin Ultrasound*, 2007, Jul-Aug, 35 (6), p. 322-30.

Ballermann, B.J., et al.: Shear stress and the endothelium. *Kidney Int Suppl*, 1998. 67: S100-8.

Berenson, GS, Srinivasan, SR, Bao, W, et al.: Association between Multiple Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerosis in Children and Young Adults. *N Engl J Med* 338: 1650-1656,1998.

Bonito D, Cuomo S, Sibilio G, et al.: Diastolic dysfunction in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus of short duration. *Diabet Med* 13: 321-4, 1996

Von Bibra H, Diamant M, Scheffer PG et al.: Rosiglitazone, but not glimepiride, improves myocardial diastolic function in association with reduction in oxidative stress in type 2 diabetic patients without overheart disease. *Diab Vasc Dis Res*, 2008 Nov, 5(4), p. 310-8.

Boutouyrie, P, Bussy, P, Laccoley, X, et al.: Association between local pulse pressure, mean blood pressure, and large-artery remodeling. *Circulation* 100: 1387-93, 1999.

Bots, M.L., et al., Common Carotid Intima-Media Thickness and Risk of Stroke and Myocardial Infarction : The Rotterdam Study. *Circulation*, 1997. 96(5): p. 1432-1437.

Bots, M.L., A. Hofman, and D.E. Grobbee, Increased Common Carotid Intima-Media Thickness : Adaptive Response or a Reflection of Atherosclerosis? Findings From the Rotterdam Study. *Stroke*, 1997. 28(12): p. 2442-2447.

Carallo, C., et al., Wall shear stress is lower in the carotid artery responsible for a unilateral ischemic stroke. *Atherosclerosis*, 2006. 185(1): p. 108-13.

Celentano, A, Vaccaro P, Tamarro, M, et al.:Early abnormalities of cardiac function in non-insulin-dependent diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Am J Cardiol* 76: 1173-6, 1995.

Crouse, JR, Byington, MG, Bond, MA, et al.: Pravastatin, Lipids, and Atherosclerosis in the Carotid Arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol* 75: 455-9,1995.

Češka R a kol. Cholesterol a ateroskleróza, léčba dyslipidemií. Triton, Praha 2005

Dargie JH, Hildebrandt per R, Riegger AJ et al.: A Randomized, Placebo-controlled Trial assessing the Effects of Rosiglitazone on Echokardiographic Function and Cardiac status in

Type 2 Diabetic Patients with New York Heart Association Functional Class I or II Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*, 2007. Vol 49, No 16, p.1696-704.

Devuyst, G., et al., Ultrasound measurement of the fibrous cap in symptomatic and asymptomatic atheromatous carotid plaques. *Circulation*, 2005. 111(21): p. 2776-82.

Dewey, C.F., Jr., et al., The dynamic response of vascular endothelial cells to fluid shear stress. *J Biomech Eng*, 1981. 103(3): p. 177-85.

Ebrahim, S., et al., Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke*, 1999. 30(4): p. 841-50.

Eigenbrodt, ML, Z. Bursac, KM, Rose, DJ, et al.: Common carotid arterial interadventitial distance (diameter) as an indicator of the damaging effects of age and atherosclerosis, a cross-sectional study of the Atherosclerosis Risk in Community Cohort Limited Access Data (ARICLAD), 1987-89. *Cardiovasc Ultrasound* 4: 1, 2006.

Fox, B, James, B, Morgan, B, et al.: Distribution of fatty and fibrous plaques in young human coronary arteries. *Atherosclerosis* 41: 337-47, 1982.

Furberg, CD, Adams, HP, Applegate, WB, et al.: Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. *Circulation* 90: 1679-87, 1994.

Gibbons, GH, Dzau, VJ: The Emerging Concept of Vascular Remodeling. *N Engl J Med* 330: 1431-1438, 1994.

Girerd, XG, London P, Boutouyrie, JJ, et al.: Remodeling of the Radial Artery in Response to a Chronic Increase in Shear Stress. *Hypertension* 27: 799-803, 1996.

Gnasso, A., et al., Association between intima-media thickness and wall shear stress in common carotid arteries in healthy male subjects. *Circulation*, 1996. 94: p. 3257-3262.

Gnasso, A., et al., In Vivo Association Between Low Wall Shear Stress and Plaque in Subjects With Asymmetrical Carotid Atherosclerosis. *Stroke*, 1997. 28(5): p. 993-998.

Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM et al.: Effects of rosiglitazone treatments on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002. 106 (6), 679-684.

Henry, R.et al., Carotid Arterial Remodeling: A Maladaptive Phenomenon in Type 2 Diabetes but Not in Impaired Glucose Metabolism: The Hoorn Study. *Stroke*, 2004. 35(3): p. 671-676.

Hetzel, J. et al.: Rapid effects of Rosiglitazone Treatment on endothelial Function and Inflammatory Biomarkers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(9): 1804-1809.

Hoeks, AP, Samijo SK, Brands PJ, et.al.: Noninvasive Determination of Shear-Rate Distribution Across the Arterial Lumen. *Hypertension* 26: 26-33, 1995.

Holaj, R., et al., Intima-media thickness of the common carotid artery is the significant predictor of angiographically proven coronary artery disease. *Can J Cardiol*, 2003. 19(6): p. 670-6.

Home, P.D., Jones, N.P., Pocock, S.J. et al., Record Study Group: Rosiglitazone RECORD Study: glucose outcomes at 18 months. *Diabet.Med.*, 2007, 24: p.626-634.

Howard, G, Wagenchnecht LE, Cai J, et al.: Cigarette Smoking and Other Risk Factors for Silent Cerebral Infarction in the General Population. *Stroke* 29: 913-917, 1998.

Hsueh WA, Bruemer D: Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma: implications for cardiovascular disease. *Hypertension* 2004, 43 (2): 297-305.

Chambless, L.E., et al: Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol*, 1997. 146(6): p. 483-94.

Cheng, CD, Tempel, R, van Haperen, A, et al.: Atherosclerotic Lesion Size and vulnerability are determined by patterns of fluid shear stress. *Circulation* 113:2744-2753, 2006.

Chironi, G, Gariepy, N, Denarie, M, et al.: Influence of Hypertension on Early Carotid Artery Remodeling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23: 1460-1464, 2003.

Chitravas, N, Dewey, MB, Nicol, MB, et al.: Is prestroke use of angiotensin-converting enzyme inhibitors associated with better outcome? *Neurology* 68: 1687-1693, 2007.

Irace, C., et al., Arterial Remodeling of the Common Carotid Artery After Aortic Valve Replacement in Patients With Aortic Stenosis. *Stroke*, 2002. 33(10): p. 2446-2450.

Jiang Y, Kohara K, Hiwada K, et al.: Alteration of carotid circulation in essential hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Hum Hypertens* 12:173-9, 1998.

Jiang Y, Kohara, K, Hiwada K, et al.: Association Between Risk Factors for Atherosclerosis and Mechanical Forces in Carotid Artery. *Stroke* 31: 2319-2324, 2000.

Kannel, WB, McGee, DL : Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *Jama* 241: 2035-8, 1979.

Kohara, K, Jiang Y, Igase M, et al.: Effect of reflection of arterial pressure on carotid circulation in essential hypertension. *Am J Hypertens* 12: 1015-20, 1999.

Kosiyama, H. et al.: Rapid communication: inhibitory effect of pioglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86 (7): 3452-6.

Langenfeld, M.R. et al.: Pioglitazone decreases carotid intima-media thickness independently of glycemic control in patients with type 2 diabetes: results from a controlled randomized study. *Circulation*, 2005, 111(19): p.2525-31

Langille, BL, O'Donnell, F : Reductions in arterial diameter produced by chronic decreases in blood flow are endothelium-dependent. *Science* 231: 405-407,1986.

Lebowitz HE, Dole JF, Pathwardan R, Rappaport EB, Freed MI, Rosiglitazone Clinical trials Study Group. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86: 280-288.

Libby P, Ridker OM, Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105 : 1135-1143

Malek, A.M., S.L. Alper, and S. Izumo: Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA*, 1999. 282(21): p. 2035-2042.

Malík J., Melenovský V., Wichterle D.: Funkce a dysfunkce endotelu. *Cas Lek ces*, 2000,139 (7)

Marx N, Walcher D.: Vascular effects of PPAR gamma activators – from bench to bedside. *Prog Lipid Res.* 2007 Nov, 46 (6): 283-96.

Mast, H., et al.: Cigarette smoking as a determinant of high-grade carotid artery stenosis in Hispanic, black, and white patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke*, 1998. 29(5): p. 908-12.

Mathiesen, E.B., K.H. Bonna, and O. Joakimsen: Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the tromso study. *Circulation*, 2001. 103(17): p. 2171-5.

Mayer-Davis, EJ, D'Agostino R, Karter, SM, et al.: Intensity and amount of physical activity in relation to insulin sensitivity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Jama* 279: 669-74, 1998.

Meijer, R., Grobee, Bots, ML, et al.: Mannheim consensus on carotidintima-media thickness: opposite and complementary points of view. *Cerebrovasc Dis* 21: 415-6, 2006.

Nishio K, Shigemitsu M, Kodama Y et al.: The effect of pioglitazone on nitric oxide synthase in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Cardiometabol Syndr.*, 2008 Fall, 3 (4): 200-204.

Nissen, S.E., Wolski, K.: Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N.Engl.J.Med.*, 2007, 356, 2457-2471.

Papaioannou, T.G., et al., Assessment of vascular wall shear stress and implications for atherosclerotic disease. *Int J Cardiol*, 2006. 113(1): p. 12-8.

Paszkoziak, J.J. and A. Dardik, Arterial Wall Shear Stress: Observations from the Bench to the Bedside. *Vascular and Endovascular Surgery*, 2003. 37(1): p. 47-57.

Perktold, K., E. Thurner, and T. Kenner, Flow and stress characteristics in rigid walled and compliant carotid artery bifurcation models. *Med Biol Eng Comput*, 1994. 32(1): p. 19-26.

Polak, J.F., et al., Hypoechoic plaque at US of the carotid artery: an independent risk factor for incident stroke in adults aged 65 years or older. *Cardiovascular Health Study. Radiology*, 1998. 208(3): p. 649-54.

Reaven, G.: Metabolic syndrome. Pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002, 106, 286-288.

Safar, M, London, M, Asmar, R, et al.: Recent advances on large arteries in hypertension. *Hypertension* 32: 156-61, 1998.

Sechser T.: Perorální diabetika a lékové interakce. In: *Praktická diabetologie*. Bartoš, V., Pelikánová, T.(eds), Maxdorf, Praha, 2000, pp128-140.

Setty, SP, Salles-Cunha, S, Scissons, R, et al.: Noninvasive Measurement of Shear Rate in Autologous and Prosthetic Bypass Grafts. *Vascular and Endovascular Surgery* 36: 447-455, 2002.

Schiffrin EL: Peroxisome proliferator-activated receptors and cardiovascular remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005 Mar, 288 (3): H 1037- 43.

Stamler, J, Vaccaro, O, Neaton, JD, et al.: Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 16: 434-44, 1993.

Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995 Sep 1;92(5):1355-74.

Tao L, Liu HR, Gao E, et al.: Antioxidative, antinitrative, and vasculoprotective effects of peroxisome proliferator- activated receptor-gamma in hypercholesterolemia. *Circulation*, 2003, 108 (22): 2805-2811.

Traub, O., Berk, BC: Laminar shear stress: mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, 18: 677-85.

Tuka, V, Slavikova, M, Svobodova J, et al.: Diabetes and distal access location are associated with higher wall shear rate in feeding artery of PTFE grafts. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21: 2821-4.

Turkmen, KY, Guvener, ND, Yildirim, A, et al.: Effects of rosiglitazone on plasma brain natriuretic peptide levels and myocardial performance index in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*, 2007, 44, p. 149-156.

Tedgui, A.S., B.I. Levy, and S.R. Sebag, Instantaneous blood flow, impedance and elastic properties computed in man from aortic pulse waves. *J Theor Biol*, 1983. 101(3): p. 345-54.

Touboul, P.J., et al., Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis*, 2007. 23(1): p. 75-80.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood glucose control with metformin in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998, 352:854-865.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998, 352:837-853.

Vaudo,G, Schillaci,F, Evangelista, L et al.: Arterial wall thickening at different sites and its association with left ventricular hypertrophy in newly diagnosed essential hypertension. *Am J Hypertens* 13: 324-31, 2000.

Virchow R: Phlogose und Trombose im Gefasssystem, Gessammelte Abhandlungen yur
Wischenschaftlichen Medizin 1856, 458

Wagenknecht, LE, Zaccaro, MA, Espeland, AJ, et al.: Diabetes and Progression of
CarotidAtherosclerosis: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Arterioscler Thromb
Vasc Biol* 23: 1035-1041, 2003.

Wares, DL, Higginson, P, Gladstone,SJ, et al.: Effects of Cholesterol Lowering on the
Progression of Coronary Atherosclerosis in Women : A Canadian Coronary Atherosclerosis
Intervention Trial (CCAIT) Substudy. *Circulation* 92: 2404-2410, 1995.

Witzum J.: The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet*.1994 Sep 17; 344 (8925):
793-5.

Yong QW, Thawintharan S, Cheng A, Chew LS.: The effect of fenofibrate on insulin
sensitivity a plasma lipid profile in non-diabetic males with low high density
lipoproteine/dyslipidaemis syndrome. *Ann Acad Med Singapore*, 1999. 28: 778-782.

Yusuf, S, Sleight, P, Pogue, J, et al.: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 342: 145-53, 2000.

Zarins, C., et al., Carotid bifurcation atherosclerosis. Quantitative correlation of plaque localization with flow velocity profiles and wall shear stress. *Circ Res*, 1983. 53(4): p. 502-514.

Zhao QM, Yan D, Song AI, et al.: Rosiglitazone inhibits atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2005, 33 (5): 399-404.

VIII. Seznam publikací

Seznam publikací vztahujících se k tématu:

Chytilova Eva, Malik Jan, Kasalova Zdislava, Dolezalova Radka, Stulc Tomas, Ceska Richard: Lower wall shear rate of the common carotid artery in treated type 2 diabetes mellitus with metabolic syndrome. *PhysiolRes* 2/2009, vol 58 (pre-press), IF 1,505

Jan Malik, Tomas Stulc, Dan Wichterle, Vojtech Melenovsky, Eva Chytilova, Zdenka Lacinova, Josef Marek, and Richard Ceska: Hyperlipidemia is associated with altered levels of insulin-like growth factor-I. *PhysiolRes* 6/2008, IF 1,505

Chytilová E., Malík J.: Smykové napětí v karotickém povodí a jeho role v rozvoji aterosklerózy. *Vnitr Lek*, 2007, 53 (4), 377-81.

Malik J, Tuka V, Kasalova Z, Chytilova E, Slavikova M, Clagett P, Davidson I, Dolmatch B, Nichols D, Gallieni M.: Understanding the dialysis access steal syndrome. A review of the etiologies, diagnosis, prevention and treatment strategies. *J Vasc Access*. 2008 Jul-Sep;9(3):155-66.

Ostatní publikace:

Chytilová E., Holaj R., Lindner J.: Rozsáhlé pseudoaneuryzma levé komory jako pozdní komplikace bakteriální endokarditidy. *Cor Vasa* 2005, 47 (4), 40-41.

Chytilová E., Malík J., Kasalová Z., Doležalová R., Štulc T.: Diabetes mellitus 2.typu je spojen s nižší hodnotou smykové rychlosti ve společné karotidě. *Vnitr Lek*, 2006, 52 (12), 1219.

Chytilová E., Malík J., Kasalová Z., Doležalová R., Štulc T., Tuka V. : Elastické vlastnosti stěny společných karotid u diabetiků. *Vnitr Lek*, 2006, 52 (12), 1246.

Chytilová E., Kasalová Z., Malík J., Doležalová R., Štulc T., Češka R.: Adequately treated type 2 diabetes is associated with lower wall shear rate of the common carotid artery. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology Annual Conference*, 19-21.4.2007, Chicago , IL, USA

Chytilová E., Kasalová Z., Malík J., Doležalová R., Štulc T., Češka R.: Type 2 diabetes is associated with lower wall shear rate of the common carotid artery *Atherosclerosis (Suppl)* 2007 8(1): 93 – 76th Congress of the European Atherosclerosis Society, June 10-13, 2007, Helsinki, Finland

Chytilová E., Kasalová Z., Malík J., Doležalová R., Štulc T., Češka R.: Type 2 diabetes is associated with lower wall shear rate of the common carotid artery *Atherosclerosis (Suppl)* 2007 8(1): 93 – 76th Congress of the European Atherosclerosis Society, June 10-13, 2007, Helsinki, Finland

Chytilová E., Malík J., Kasalová Z., Doležalová R., Štulc T., Češka R.: Rosiglitazone treatment of type 2 diabetes is associated with higher wall shear rate of the common carotid artery *Atherosclerosis (Suppl)* 2009 9(1): 76 – 77th Congress of the European Atherosclerosis Society, April 26-29, 2008, Istanbul, Turkey