



**Univerzita Karlova v Praze**

**1. lékařská fakulta**

Autoreferát disertační práce

**Smykové napětí a jeho role v rozvoji  
aterosklerózy v karotickém povodí**

**MUDr. Eva Chytilová**

Praha 2009

## **Doktorské studijní programy v biomedicíně**

### **Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky**

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Stanislav Trojan, DrSc.

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

Autor: MUDr. Eva Chytilová

Školitel: Doc. MUDr. Jan Malík, CSc.

Oponenti:

Autoreferát byl rozeslán dne:

Obhajoba se koná dne

S disertací je možno se seznámit na děkanátě

1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze

## 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

Použité zkratky:.....	5
I. Souhrn .....	6
II. Summary.....	9
III. Úvod.....	12
IV. Hypotézy a cíle.....	14
V. Soubor pacientů a metody .....	15
VI. Výsledky .....	19
VII. Diskuze .....	24
VIII. Závěry.....	28
IX. Použitá literatura .....	29
X. Seznam publikací .....	36

## Použité zkratky:

ACEI	inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu
ALP	alkalická fosfatáza
ALT	alanin aminotransferáza
AST	aspartát aminotransferáza
BMI	body-mass index
CMP	cévní mozková příhoda
CCA	a. carotis communis
DM	diabetes mellitus
HDL	lipoproteiny o vysoké denzitě
ID	vnitřní průměr
IMT	tloušťka komplexu intimy-medie (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
TG	triglyceridy
TK	krevní tlak
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
WHO	Světová zdravotnická organizace
WSS	wall shear stress, smykové napětí
WSR	wall shear rate, smyková rychlost

## I. Souhrn

Ateroskleróza je ovlivněna systémovými rizikovými faktory: arteriální hypertenze, dyslipidémie, diabetes mellitus a kouření. Vyskytuje se však v predilečních lokalizacích, což ukazuje na působení lokálních hemodynamických vlivů. Hlavním lokálním hemodynamickým faktorem je smykové napětí, působící tangenciálně na povrch endotelu. Důsledky působení smykového napětí na endotel jsou dány jeho směrem velikostí, ale i místní geometrií cévy a charakterem toku. Smykové napětí ovlivňuje expresi v endotelových buňkách a jejich fenotyp. 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 a hypolipidemika .

**Cíl studie:** 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 může zlepšit lokální hemodynamický profil ve společné karotidě.

Soubor a metody: Bylo vyšetřeno celkem 26 diabetiků s metabolickým syndromem, léčených metforminem, statiny a ACEI a 22 věkově srovnatelných zdravých jedinců. Diabetici byli léčeni 5 měsíců rosiglitazonem. Všechna ultrasonografická vyšetření byla provedena na přístroji Hewlett-Packard SONOS 5500 s použitím lineární širokopásmové sondy o pracovní frekvenci 3-11 MHz. Ultrasonografická vyšetření byla provedena před a po léčbě. Detailní obrazová analýza vnitřního průměru (ID) a intima-media thickness v CCA byla provedena 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:

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

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

Výsledky: Smyková rychlost byla signifikantně nižší u diabetiků 2.typu než u kontrolní skupiny:  $WSR_{peak} 410 \pm 130 s^{-1}$  vs.  $487 \pm 111 s^{-1}$ ,  $p < 0,005$ . U diabetiků 2.typu je nižší hodnota smykové rychlosti z důvodu většího průměru CCA a nižší rychlosti proudění krve. Nižší hodnota WSR byla spojena s vyšší IMT ( $0,73 \pm 0,12 mm$  vs.  $0,64 \pm 0,11 mm$ ,  $p < 0,001$ ). Při léčbě rosiglitazonem došlo u diabetiků 2.typu k vzestupu smykové rychlosti ve společné karotidě:

$WSR_{\text{peak}} 356 \pm 112 \text{ s}^{-1}$  vs.  $379 \pm 111 \text{ s}^{-1}$ ,  $p < 0,03$ . Změna smykové rychlosti v CCA byla nezávislá na glykémii. Při léčbě rosiglitazonem došlo ke zlepšení kompenzace. Hodnota glykémie nalačno poklesla  $9,1 \pm 1,9 \text{ s}^{-1}$  vs.  $8,1 \pm 1,8 \text{ s}^{-1}$ ,  $p = 0,04$ , dále došlo k poklesu glykovaného hemoglobinu, výsledek však nedosáhl statistické významnosti.

Závěr: Z práce vyplývá, že i při kompenzaci DM, léčbě dyslipidémie a arteriální hypertenze mají diabetici 2.typu s metabolickým syndromem proaterogenní hemodynamický profil v CCA. Při léčbě rosiglitazonem k zlepšení hemodynamického profilu ve společné karotidě. Tyto výsledky mohou svědčit pro vazoprotektivní efekt rosiglitazonu, nezávisle na jeho antihyperglykemických účincích.



## II. 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:

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

Differences between groups were analyzed by unpaired t-test. The analysis of co-variance (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 s<sup>-1</sup>, 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 mm vs. 0.64 $\pm$ 0.11 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 s<sup>-1</sup> vs. 379  $\pm$  111 s<sup>-1</sup>, p < 0.03. Fasting plasma glucose levels decreased 9.1  $\pm$  1.9 s<sup>-1</sup> vs. 8.1  $\pm$  1.8 s<sup>-1</sup>, 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.

### III. Úvod

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 indukuje 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)

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 i jiných bifurkací a podél vnitřní stěny oblouku aorty.

## IV. 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.

## V. 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 se dostavilo k druhému vyšetření 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 control

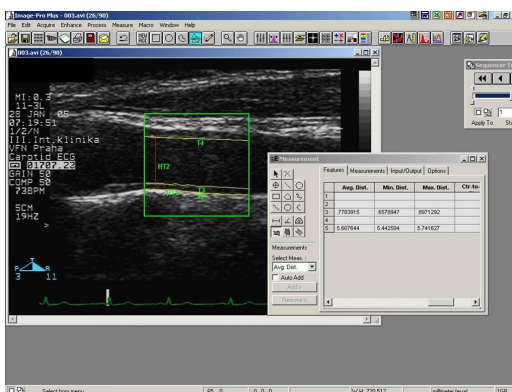
	<b>Diabetes mellitus</b>	<b>Kontroly</b>	<b>p-hodnota</b>
Věk (roky)	63 ± 9	60 ± 8	0,08
Body mass index (kg.m <sup>-2</sup> )	29 ± 3	26 ± 3	< 0,001
Trvání DM (roky)	7 (1 - 18)	-	
GHbA <sub>1c</sub> (%)	5,5 ± 0,6	3,8 ± 0,4	< 0,001
TK systolický (mmHg)	137 ± 17	125 ± 20	0,005
TK diastolický (mmHg)	80 ± 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. Bylo provedeno pulsní dopplerovské vyšetření: rychlost toku krve v CCA vrcholová (maximální), end-diastolická a střední ( $V_{\text{peak}}$ ,  $V_{\text{min}}$ ,  $V_{\text{mean}}$ ). Detailní obrazová analýza vnitřního průměru (ID) a intima-media thickness v CCA byla provedena off-line v programu Image Pro-Plus version 4.0 (Media Cybernetics, Silver Spring, Maryland, USA

**Obř. 1** 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 ( $cm \cdot s^{-1}$ ) 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 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 ozřejmění 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.

## VI. Výsledky

### VI.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

	<b>Diabetes mellitus</b>	<b>Kontroly</b>	<b>p - hodnota</b>
Počet vyšetřených tepen	52	44	
ID (mm)	6,7 ± 0,92	5,9 ± 0,64	< 0,001
IMT (mm)	0,73 ± 0,12	0,64 ± 0,11	< 0,001
V <sub>peak</sub> (cm. s <sup>-1</sup> )	67,0 ± 16,7	71,4 ± 12,2	0,16
V <sub>mean</sub> (cm. s <sup>-1</sup> )	33,0 ± 8,1	39,4 ± 6,7	< 0,001
WSR <sub>peak</sub> (s <sup>-1</sup> )	410 ± 130	487 ± 111	0,003
WSR <sub>mean</sub> (s <sup>-1</sup> )	204 ± 71	269 ± 62	< 0,001

### ANCOVA

V diabetické skupině byla nalezena signifikantní korelace mezi WSR<sub>peak</sub> a věkem ( $r = -0,48$ ,  $p < 0.0001$ ), WSR<sub>mean</sub> a věkem ( $r = -0.39$ ,  $p = 0.004$ ). Výsledky univariační korelační analýzy rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění a WSR, ID, CIMT 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.

	<b>SBP</b>	<b>Glycated hemoglobin</b>	<b>BMI</b>	<b>IMT</b>
WSR <sub>peak</sub>	-0,44*	-0,33**	-0,21	-0,31**
WSR <sub>mean</sub>	-0,31**	-0,48***	-0,25*	-0,38**
ID	0,31**	0,34***	0,28**	0,51
CIMT	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 \*  $< 0,5$ , \*\*  $< 0,01$ , \*\*\*  $< 0,001$

## **VI.2 Výsledky vlivu 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 glykémie 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 a výsledky jednotlivých jsou uvedeny v **Tabulce 5**. U diabetiků 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 CIMT nebyla prokázána.

**Tabulka 4:** Charakteristika pacientů před a po 5-ti měsících léčby rosiglitazonem. Výsledky byly porovnány pomocí Studentova t-testu.

	<b>před léčbou</b>	<b>po léčbě</b>	<b>p-hodnota</b>
Věk (roky)	61 ± 8	-	
BMI(kg.m <sup>-2</sup> )	29,2 ± 2,7	29,2 ± 2,9	0,93
Obvod pasu (cm)	100 ± 8	99 ± 8	0,12
GHbA <sub>1c</sub> (%)	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
TK systolický (mmHg)	143 ± 16	137 ± 15	0,19
TK diastolický (mmHg)	87 ± 12	82 ± 8	0,14

**Tabulka 5:** Změna hemodynamických parametrů po 5-ti měsících léčby rosiglitazonem. . Výsledky byly porovnány pomocí Studentova t-testu.

	<b>před léčbou</b>	<b>po léčbě</b>	<b>p - hodnota</b>
IMT (mm)	0,72 ± 0,12	0,72 ± 0,11	0,87
ID (mm)	7,0 ± 0,9	6,9 ± 0,8	0,19
V <sub>peak</sub> (cm. s <sup>-1</sup> )	61,9 ± 12,8	64,2 ± 11,5	0,16
V <sub>mean</sub> (cm. s <sup>-1</sup> )	30,4 ± 6,8	29,9 ± 6,5	0,66
WSR <sub>peak</sub> (s <sup>-1</sup> )	356 ± 112	379 ± 111	0,037
WSR <sub>mean</sub> (s <sup>-1</sup> )	177 ± 59.6	180 ± 63	0,61

## VII. 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 rezultují 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 exprese indukibilní NO syntázy (iNOS). Experimentálně bylo prokázáno, že podávání rosiglitazonu vede ke zvýšení exprese PPAR $\gamma$  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; 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 zvýšení end-systolického 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. Linhart et al. (Linhart, 1996) prokázal, že IMT a event. hypertrofie může odpovídat hmotnosti levé komory.

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 užita 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 s většího průměru cévy, tak menší rychlosti toku krve ve společné karotidě. Po léčbě rosiglitazonem došlo k vzestupu smykového napětí a tím ke zlepšení hemodynamického profilu ve společné karotidě. Tyto výsledky mohou svědčit pro vazoprotektivní efekt rosiglitazonu. Recentní výsledky studií a především metaanalýza uveřejněné v New England Journal of Medicine (Nissen, 2007) příznivé účinky thiazolidindionů na progresi aterosklerózy neprokazují.

## VIII. 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.

## **IX. Použitá literatura**

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

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.

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.

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.

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, 1696-704.

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

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.

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.

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

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): 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.

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

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

Linhart, A, Garipey, J, Giral, P, et al.: Carotid artery and left ventricular structural relationship in asymptomatic men at risk for cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 127: 103-12, 1996. 279: 669-74, 1998.

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)



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.

Paszkwowiak, 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.

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

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.

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.

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.

## **X. Seznam publikací**

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. *Vnitřní lékařství*, 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.

## **Abstrakta:**

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