

**Univerzita Karlova v Praze
1. lékařská fakulta**

Studijní program: Biomedicína
Studijní obor: Preventivní medicína



MUDr. Martina Prusíková

**Familiární hyperlipoproteinémie a další rizikové faktory
kardiovaskulárních onemocnění u mužů s erektilní dysfunkcí**

Familiar hyperlipoproteinemias and other risk factors of cardiovascular diseases in men
with erectile dysfunction

Disertační práce

Školitel: Prof. MUDr. Richard Češka, CSc.

Praha, 2012

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala všem, kteří se svou prací a pomocí podíleli na vzniku předkládané práce.

Je to zejména školitel mého doktorandského studia prof. MUDr. Richard Češka, CSc., vedoucí výzkumné lipidové skupiny a Centra preventivní kardiologie na 3. interní klinice. Pod jeho vedením jsem mohla pracovat na pracovišti zakladatele české lipidologie a významného světového odborníka prof. MUDr. J. Šobry, DrSc. Děkuji prof. Češkovi za vytvoření podmínek pro dokončení mého doktorandského studia. Mé díky patří prof. Češkovi nejen za odborné vedení a cenné rady, ale i za trpělivost, pochopení a lidský přístup, které pro mne v průběhu mého doktorandského studia měl.

Ráda bych také poděkovala prof. MUDr. Š. Svačinovi, DrSc., MBA., přednostovi 3. interní kliniky, který svou podporou vytváří nejlepší podmínky pro úspěšné zvládnutí doktorandského studia nejen pro mne, ale i pro všechny postgraduální studenty na 3. interní klinice 1. LF UK a VFN.

Ráda bych také poděkovala doc. MUDr. M. Vrablíkovi, Ph.D. zástupci vedoucího oddělení D1 3. interní kliniky 1. LF UK a VFN za umožnění skloubit klinickou práci s doktorandským studiem, za podporu a cenné rady.

Mé doktorandské studium na dané téma by nebylo možno uskutečnit bez spolupráce s MUDr. L. Zámečnickem Ph.D., FEBU, který se podílel na vyhledávání a vyšetřování pacientů vhodných pro mé doktorandské studium. Dále mu děkuji za laskavý souhlas s použitím obrazové dokumentace z knihy Praktická andrologie dospělých, jejíž je autorem.

Ráda bych také poděkovala RNDr. V. Lánské, CSc., bez jejíž pomoci by nemohla vzniknout statistická zpracování dat.

Děkuji také laborantkám R. Procházkové a M. Kvasilové nejen za zpracování materiálu, ale i za příjemnou atmosféru a ochotu, která naši spolupráci vždy provázela.

Mé díky patří také zdravotním sestřám J. Tvrdíkové, E. Kasalové, D. Pstružinové a E. Strakové z Centra preventivní kardiologie na 3. interní klinice 1. LF UK a VFN za ohleduplnou práci s pacienty a výborné pracovní prostředí.

Zejména bych ale ráda poděkovala své rodině, která mi byla po celou dobu studia oporou.

Seznam zkratek

ABI	index tlaku kotník-paže (ankle-brachial index)
ACCF	American College of Cardiology Foundation
AGEs	pokročilé produkty glykace (Advanced glycation end products)
AHA	American Heart Association
AP	angina pectoris
apoA-I	apolipoprotein A-I
apoB-100	apolipoprotein B-100
apoC-II	apolipoprotein C-II
apoE	apolipoprotein E
BMI	index tělesné hmotnosti (body mass index)
CCA	arteria carotis communis (common carotid artery)
CIMT	tloušťka intima-media karotid
CMP	cévní mozková příhoda
DNA	deoxyribonukleová kyselina
ED	erektilní dysfunkce
EDRF	endotelem produkovaný relaxační faktor (endothelium derived relaxing faktor)
EDTA	ethylendiamintetraoctová kyselina
EDV	rychlost na konci diastoly (end-diastolic velocity)
EKG	elektrokardiogram
eNOS	endoteliální syntáza oxidu dusnatého
HDL	lipoprotein s vysokou hustotou (high-density lipoproteins)
hs-CRP	vysoce senzitivní C-reaktivní protein (high-sensitivity CRP)
HT	arteriální hypertenze
IGT	zhoršená glukózová tolerance (impaired glucose tolerance)
ICHDK	ischemická choroba dolních končetin
IIEF-5	mezinárodní index erektilní funkce 5 (international index of erectile functions 5)
IM	infarkt myokardu

KVO	kardiovaskulární onemocnění
LCAT	lecitin-cholesterol-acyl transferáza
LDL	lipoprotein s nízkou hustotou (low-density lipoproteins)
Lp(a)	lipoprotein (a)
NO	oxid dusnatý
PAI-1	inhibitor aktivátoru plazminogenu
PCR	polymerázová řetěťová reakce (polymerase chain reaction)
PORH	post-okluzivní reaktivní hyperémie
PSV	rychlost na vrcholu systoly (peak systolic velocity)
PU	perfuzní jednotky
RI	index rezistence
TC	celkový cholesterol (total cholesterol)
TG	triglyceridy
TH	termální hyperémie
TIA	transientí ischemická ataka
TKd	diastolický krevní tlak
TKs	systolický krevní tlak
tPA	tkáňový aktivátor plazminogenu
TSH	štítnou žlázu stimulující hormon (thyroid-stimulating hormone)
UV	ultrafialové
VIP	vasoaktivní intestinální peptid
VLDL	lipoprotein s velmi nízkou hustotou (very-low-density lipoproteins)

Obsah

Poděkování	2
Seznam zkratk	3
1. Úvod	7
1.1 Ateroskleróza	7
1.1.1 Patologická anatomie aterosklerózy.....	8
1.1.2 Rizikové faktory rozvoje aterosklerózy.....	8
1.1.2.1 Ovlivnitelné rizikové faktory aterosklerózy.....	9
1.1.2.2 Neovlivnitelné rizikové faktory aterosklerózy.....	15
1.1.2.3 Nové rizikové faktory aterosklerózy.....	16
1.2 Endotel	18
1.2.1 Fyziologie.....	18
1.2.2 Patofyziologie.....	19
1.3 Erekcce	20
1.3.1 Anatomie penisu.....	20
1.3.2 Fyziologie erekce.....	21
1.3.3 Erektlní dysfunkce.....	23
1.3.4 Hodnocení erektilní dysfunkce.....	24
1.3.5 Potvrzení vaskulární erektilní dysfunkce.....	26
1.4 Souvislost ED s aterosklerózou	27
1.5 Vliv intervence rizikových faktorů aterosklerózy na ED	29
2. Hypotézy a cíle práce	31
3. Materiál a metodika	32
3.1 Soubor pacientů	32
3.2 Spektrum prováděných vyšetření	32
3.2.1 Analýza lipoproteinového spektra.....	33
3.2.2 Zhodnocení rizika KVO dle SCORE.....	33
3.2.3 Provedení ABI měření.....	33
3.2.4 Provedení sonografie karotid.....	33

3.2.5 Vyšetření mikrovaskulární reaktivity pomocí metody laser	
Doppler.....	34
3.2.6 Analýza genotypu.....	36
3.3 Statistická analýza.....	36
4. Výsledky.....	38
4.1 Výsledky hodnocení rizikových faktorů aterosklerózy.....	38
4.2 Výsledky hodnocení rizika KVO dle SCORE.....	38
4.3 Výsledky hodnocení výskytu subklinické aterosklerózy.....	39
4.4 Výsledky vyšetření mikrovaskulární reaktivity pomocí metody laser	
Doppler.....	40
4.5 Výsledky genetických analýz.....	40
5. Diskuze.....	42
5.1 Diskuze výsledků hodnocení rizikových faktorů aterosklerózy.....	42
5.2 Diskuze výsledků hodnocení rizika KVO dle SCORE.....	46
5.3 Diskuze výsledků hodnocení výskytu subklinické aterosklerózy.....	46
5.4 Diskuze výsledků vyšetření mikrovaskulární reaktivity pomocí metody	
laser Doppler.....	47
5.5 Diskuze výsledků genetických analýz.....	48
6. Závěry.....	51
7. Shrnutí závěrů práce.....	52
8. Abstrakt.....	44
8.1 Abstrakt (CZ).....	53
8.2 Abstract (EN).....	54
9. Literatura.....	55
10. Seznam vlastních publikací autora.....	64
11. Přílohy.....	68
11.1 Publikace se vztahem k tématu disertace in extenso.....	68
11.2 Prohlášení.....	68

1. Úvod

Ateroskleróza a její klinické manifestace (především ischemická choroba srdeční a ischemická cévní mozková příhoda) představují hlavní příčinu morbidity a mortality v ekonomicky rozvinutých zemích (1). Ve dvacátém století došlo k epidemii kardiovaskulárních onemocnění, která jsou aterosklerózou způsobena. Přes tento fakt zůstává pravdou, že ateroskleróza provází lidstvo po celou jeho existenci (2). Hlavními rizikovými faktory aterosklerózy jsou dle závažnosti: kouření, arteriální hypertenze, dyslipidémie, diabetes mellitus, obezita a nedostatek aerobního pohybu (3, 4, 5, 6, 7). Incidence i prevalence všech těchto civilizačních onemocnění a rizikových faktorů stále narůstá. Hypotézy o vztahu vaskulární erektilní dysfunkce s generalizovanou aterosklerózou byly mnohokrát revidovány, popírány a znovu stavěny. Tato práce se zabývá osvětlením incidence a vztahu rizikových faktorů aterogeneze a již přítomných kardiovaskulárních onemocnění ve skupině mužů s vaskulární erektilní dysfunkcí.

1.1 Ateroskleróza

Ateroskleróza je definována jako různorodá kombinace změn arteriální intimy, která vyúsťuje v místní akumulaci lipidů, dalších komponent krve a fibrózní tkáně, provázená současně změnami v medii cévní stěny. Tyto změny jsou výsledkem interakce mezi metabolickými a strukturálními vlastnostmi cévní stěny, krevními komponentami a hemodynamickými silami (8). Ateroskleróza je onemocnění pouze tepenného řečiště, ve venózní části oběhové soustavy aterosklerotické léze nevznikají. Degenerativním postižením cévní stěny dochází postupně k omezení nebo úplnému přerušení průtoku krve postiženými cévami a tím k nedostatečnému prokrvování cílových orgánů, které tyto tepny zásobují. Klinickým projevem rozvinuté aterosklerózy je ischemická choroba cílového danou tepnou zásobeného orgánu, tedy ischemická choroba srdeční, ischemická choroba dolních končetin a cévní mozková příhoda. Za určitých podmínek sem může patřit i kompletní či inkompletní vaskulární erektilní dysfunkce. Počátečním stádiem aterosklerózy může být pouze funkční nedostatečnost endotelu, která podmiňuje funkční změny celé cévní stěny, postupně však dochází i k postižení strukturálnímu. Proces probíhá řádově desítky let subklinicky zpočátku pouze v intimě postižené cévy, postupně přechází i na medii a adventicii.

1.1.1 Patologická anatomie aterosklerózy

Aterosklerotické změny cévní stěny morfologicky dělíme na tři dobře definovaná a tudíž odlišitelná stádia. Prvním stádiem jsou tzv. tukové proužky, které prokazujeme v intimě arteriální cévní stěny již v ranném dětství (9). Tyto změny mohou, ale nemusí, progredovat do dalších morfologických stádií. Druhým stádiem jsou fibrózní pláty, které již ovlivňují průtok krve arterií, protože prominují do lumen cévy. Toto omezení průtoku však není zpočátku hemodynamicky významné a může, ale nemusí se projevovat klinickými příznaky. Třetím stádiem aterosklerotické léze je tzv. komplikovaný plát. Tato morfologická jednotka vzniká různým druhem degenerace fibrózního plátu například rupturou, kalcifikací, ulcerací s nasedající trombózou či prokrvácením plátu. Vzhledem k tomu, že většina komplikací plátu nastává v krátkém časovém období, je komplikovaný plát obvykle doprovázen klinickou symptomatologií. Přítomny mohou být pouze symptomy při zvýšených nárocích na prokrvení (například nestabilní angina pectoris) nebo je symptomatologie přítomná i v klidu a dochází k ischemickému poškození zásobeného orgánu (například akutní ischemie dolní končetiny). Pouze kalcifikace fibrózního plátu nastává v relativně dlouhém časovém období, a proto nemusí být vždy doprovázena klinicky manifestním onemocněním (kalcifikované pláty aorty). Pro úplnost je nutno dodat, že postupem doby bylo vytvořeno několik dalších podrobnějších klasifikací morfologie aterosklerotického plátu. Odlišnosti jednotlivých lézí jsou spatřovány především v různém histologickém zastoupení jednotlivých buněk (10, 11, 12, 13). Tyto podrobnější klasifikace však nejsou v běžné praxi užívány.

1.1.2 Rizikové faktory rozvoje aterosklerózy

Jak bylo uvedeno v předchozím textu, ateroskleróza je onemocněním s komplexní etiopatogenezi. Není pochyb, že ateroskleróza patří mezi onemocnění multifaktoriální. Rizikové faktory rozvoje aterosklerotického procesu byly identifikovány pomocí řady epidemiologických prospektivních studií. Rizikový faktor je definován jako skutečnost, která je statisticky významně spojena s rozvojem daného onemocnění u sledovaného jedince v budoucnosti. Již bylo rozpoznáno a zkoumáno mnoho desítek rizikových faktorů pro rozvoj předčasného aterosklerotického procesu. Jejich počet není stálý. V poslední době přibývalo velké množství potenciálních rizikových faktorů, ale u některých bylo toto podezření vyvráceno. Přesný počet všech možných rizikových faktorů proto nelze spolehlivě určit. Rizikové faktory jsou z hlediska možné intervence

rozdělovány na ovlivnitelné a neovlivnitelné, což má rozsáhlý klinický dopad. Mezi neovlivnitelné rizikové faktory řadíme věk, pohlaví a pozitivní rodinnou anamnézu, která je vyjádřením možné genetické dispozice, a již známou přítomnost aterosklerózy u konkrétního jedince. Mezi ovlivnitelné rizikové faktory patří hyperlipoproteinémie /hypercholesterolémie, hypertriglyceridémie, zvýšení hladiny LDL částic, snížení hladiny HDL částic, změna velikosti částic LDL či zvýšená hladina Lp (a)/, kouření cigaret a jiných tabákových výrobků, arteriální hypertenze, diabetes mellitus 1. i 2. typu, obezita, centrální distribuce tuku a nízká fyzická aktivita (14). Kumulací jednotlivých rizikových faktorů se jejich nežádoucí účinky násobí.

1.1.2.1. Ovlivnitelné rizikové faktory aterosklerózy

Hyperlipoproteinémie jsou skupinou metabolických onemocnění, která patří spolu s kouřením tabákových výrobků, arteriální hypertenzí a přítomností diabetes mellitus k nejvýznamnějším rizikovým faktorům předčasné aterogeneze. Také jsou jedny z prvních rizikových faktorů, které byly identifikovány, zkoumány a které nyní můžeme intervenovat různými způsoby. Jedná se o skupinu onemocnění metabolismu krevních lipidů, která se projevuje zvýšenou hladinou apolipoproteinů a lipidových částic v plazmě. Vznikají dlouhodobou akcelerací syntézy či útlumem degradace lipoproteinových částic, které transportují tuky v plazmě (14).

Dříve užívaná klasifikace hyperlipoproteinémií podle Fredricksona (15) byla opuštěna pro svou nízkou hodnotu pro praktické využití. Klasifikace byla ovlivněna použitou léčbou a diagnóza nebyla dostatečně stabilní, proto byla nahrazena jednodušší a přehlednější klasifikací dle doporučení Evropské společnosti pro aterosklerózu (16). Tato klasifikace upřednostňuje dělení dle převládající poruchy metabolismu a tím umožňuje i snažší orientaci v případné farmakologické intervenci. Primární hyperlipoproteinémie dělíme podle poruchy v lipidovém spektru na primární hypercholesterolémie, do kterých řadíme familiární hypercholesterolémii, familiární defekt apoB-100 a polygenní hypercholesterolémii. Dalším druhem primárních hyperlipoproteinémií jsou primární hypertriglyceridémie. Zde jsou řazeny familiární deficit lipoproteinové lipázy, familiární hypertriglyceridémie a familiární deficit apoC-II. Poslední skupinou primárních hyperlipoproteinémií jsou onemocnění kombinující poruchu v obou základních skupinách lipoproteinů. Mezi primární kombinované hyperlipoproteinémie patří familiární dysbetalipoproteinémie, familiární kombinovaná

hyperlipoproteinémie a familiární deficit LCAT. Metabolismus lipoproteinů je ovlivněn mnoha faktory, z nichž nezanedbatelnou část tvoří velké spektrum kandidátních genů. K nejvýznamnějším a nejprozkoumanějším patří geny pro LDL receptor, apolipoprotein B-100, apolipoprotein E a gen pro lipoproteinovou lipázu.

Nejnámější monogenně dědičnou poruchou lipidového metabolismu je bezesporu mutace genu pro LDL receptor, která je příčinou familiární hypercholesterolemie (17). Toto onemocnění je autozomálně dominantně přenosné a bylo popsáno již v roce 1937 (14). Přesto příčina spočívající v mutaci genu pro LDL receptor byla objasněna až po 40 letech. Příčinou familiární hypercholesterolemie jsou různé mutace postihující gen pro LDL receptor, který je lokalizován na krátkém raménku 19. chromozómu. Postižení jedinci buď LDL receptor netvoří, nebo ho tvoří normálně, receptor však není transportován na povrch buňky a nemůže se proto v metabolismu lipidů uplatnit. Podstatou poruchy může být také porucha vazby receptoru na lipoproteinovou částici, či porucha internalizace jejich komplexu do buňky. Geneticky se může jednat o heterozygoty dané mutace či homozygoty (častěji se jedná o složené heterozygoty, tedy nositele dvou různých mutací, praví homozygoté jsou extrémně vzácní). Mutace v heterozygotní konstituci se vyskytuje v evropské populaci s frekvencí 1 : 500, v homozygotní konstituci ji pak nacházíme s frekvencí 1 : 1 000 000. Na světě se však vyskytují lokality a skupiny obyvatel s mnohem vyšší frekvencí mutací tzv. geografické izoláty, vznikající efektem zakladatele rodu (například bělošská populace v Jihoafrické Republice, francouzští Kanadčané či Libanonci) (18, 19, 20). Laboratorním nálezem typickým pro nositele familiární hypercholesterolemie je izolované zvýšení hladiny celkového cholesterolu a LDL cholesterolu v plazmě při normální či jen lehce zvýšené hladině triglyceridů. U dospělých heterozygotů se hladina plazmatického cholesterolu pohybuje obvykle mezi 7-10 mmol/l, výjimkou však nejsou hladiny celkového cholesterolu i vyšší než 15 mmol/l. U homozygotů nacházíme obvykle hladiny celkového cholesterolu v rozmezí 15-30 mmol/l. Elektroforéza prokáže významnou hyperbetalipoproteinémií odpovídající vysoké koncentraci LDL částic a vysoké hladině apolipoproteinu B (14). Dosud je celosvětově známo více než 1 000 mutací LDL receptoru způsobujících familiární hypercholesterolemii. V rámci projektu MedPed (Make Early Diagnosis in Medical Pedigree) (21), do kterého je zapojeno i naše pracoviště jako jedno z národních center, bylo dosud zjištěno 127 druhů mutací, z nichž 55 bylo popsáno celosvětově poprvé (22, 23).

Zrcadlovým obrazem familiární hypercholesterolémie je familiární defekt apolipoproteinu B-100. Ten je způsoben záměnou jediné aminokyseliny v obrovské molekule apolipoproteinu B-100, tedy bodovou mutací. Tato mutace se objevuje v populaci s frekvencí 1 : 1 000 (24). Většina pacientů s familiárním defektem apo B-100 má tuto mutaci v heterozygotní konstituci. Homozygoti byli popsáni raritně a jejich laboratorní parametry nedosahovaly hladin homozygotů familiární hypercholesterolémie. Apolipoprotein B-100 je produkován játry a je hlavní součástí VLDL částic. Funkcí apolipoproteinu B-100 je interakce s receptory a udržování integrity VLDL částice. Funkčním důsledkem této mutace je neschopnost vázat VLDL částici na LDL receptor (25, 26). Tak vzniká nedostatečná clearance VLDL částic z plazmy a vzestup hladin LDL cholesterolu. Obvyklé laboratorní výsledky nacházíme mezi 7-10 mmol/l LDL cholesterolu. Klinicky jsou tedy familiární hypercholesterolémie a familiární defekt apo B-100 neodlišitelná onemocnění (14).

Dále jsou předmětem intenzivního zkoumání geny pro apolipoproteiny E, které jsou nejen strukturálními proteiny fungujícími jako ligandy pro interakci lipoproteinových částic s receptory ve tkáních, ale i molekulami ovlivňujícími neuronální reparaci, synaptickou plasticitu a růst dendritů v neuronech centrální nervové soustavy (27, 28). Známe tři alely apolipoproteinu E, označované pořadovými čísly 2, 3 a 4. Apoprotein E2 je obvykle asociován s nízkými hladinami celkového a LDL cholesterolu. Přesto však jeho vztah k riziku vzniku aterosklerózy není zcela jasný (29, 30). Naopak apolipoprotein E4 je asociován se zvýšenou prevalencí kardiovaskulárních onemocnění a s vyšší hladinou celkového a LDL cholesterolu a dokonce i s vyšší hladinou apolipoproteinu B. Podle několika studií existuje v Evropě severojižní gradient frekvencí alely E4, kdy nejvyšší frekvence byly nalezeny ve skandinávských populacích (Finsko) (31) a naopak jihoevropské populace mají frekvenci alely E4 výrazně nižší (Řecko) (32). Podobný gradient nacházíme i u incidence kardiovaskulárních onemocnění a aterosklerózy, opět s nejvyšším výskytem v severních částech Evropy a nejnižším výskytem v Evropě jižní (33). Z epidemiologických studií víme, že alela E4 je rovněž asociována s vyšším výskytem Alzheimerovy nemoci (34, 35). Převažující idiopatická forma Alzheimerovy nemoci vykazuje pravděpodobně významnou genetickou komponentu, nicméně přestože bylo v této souvislosti testováno více než 300 genů, asociace byla zatím prokázána pouze u genu pro apolipoprotein E (36, 37).

Mezi další rizikové faktory aterogeneze patří kouření tabákových výrobků. Tento

rizikový faktor bývá často označován jako kouření cigaret, což není přesný pojem. Užívání všech tabákových výrobků s sebou nese zvýšené kardiovaskulární riziko a všechny by měly být v anamnéze pacienta sledovány a intervenovány. Ve studii Richarda Dolla provedené v letech 1951-2001 na 5 000 lidech bylo zjištěno, že kuřák ztratí kouřením průměrně 10 let života (úmrtí ze všech důvodů, nejen na KV onemocnění) (38). Pokles rizika po zanechání kouření je okamžitý a již druhý den je riziko KV příhod o 30 % nižší, do 1 roku se pak riziko snižuje o 50 % (39). Dle epidemiologické studie provedené na 7 684 mužích v Číně jsou poruchy erekce z 22,7 % zapříčiněny kouřením (40). Důležitým rizikem je i pasivní kouření. Zásadní je zjištění profesoru Hurta, který analyzoval dobu 18 měsíců před prvním omezením kouření v uzavřených veřejných prostorech roku 2002 a porovnal ho s dobou 18 měsíců po zavedení naprosto nekuřáckých prostor v roce 2007 v kraji Olmsted v USA. Výsledkem zavedení zcela nekuřáckých prostor bylo snížení poklesu výskytu akutních infarktů myokardu o 45 % a náhlých srdečních smrtí o 50 % (41).

Arteriální hypertenze je jedním ze tří nejdůležitějších rizikových faktorů rozvoje kardiovaskulárních onemocnění. Ovlivnění hypertenze vede ke snížení počtu KV příhod jednak přímým snížením počtu cévních mozkových příhod a jednak snížením rozvoje endoteliální dysfunkce a tím vede k poklesu všech ostatních kardiovaskulárních onemocnění. Riziko rozvoje kardiovaskulárních onemocnění dokonce stoupá již ve vyšších mezích normálního krevního tlaku (42).

Diabetes mellitus 2. typu spolu s porušenou glukózovou tolerancí, inzulinovou rezistencí a hyperinzulinismem představují zvýšené riziko předčasné manifestace aterosklerózy. Zda jsou příčinou související poruchy lipidového metabolismu, obezita či arteriální hypertenze (tedy složky metabolického syndromu), hyperinzulinémie nebo glykace proteinů není dosud zcela jasné. Chronická hyperglykémie má jistě jednu z vedoucích rolí v rozvoji makroangiopatických komplikací. Zvýšená koncentrace glukózy působí na cévní řečiště složitým a komplexním mechanismem, který nám zatím pravděpodobně není zcela znám. Hyperglykémie může na cévní stěnu působit buď přímo, nebo nepřímo, blíže v tabulce č. 1. Glykace proteinů se jistě významně podílí na vysokém kardiovaskulárním riziku u pacientů s diabetes mellitus 1. typu, kteří nemají inzulinovou rezistenci (43).

Tabulka č. 1: Vliv chronické hyperglykémie na cévní stěnu

Přímý vliv	Nepřímý vliv
- stimulace proliferace fibroblastů a buněk hladké svaloviny	- neenzymatická glykace - kolagenu, strukturálních proteinů - enzymů a lipoproteinů - akumulace AGEs subendoteliálně
- inhibice replikace endoteliálních buněk	
- porucha syntézy kolagenu a heparansulfátu	
- ovlivnění produkce růstových faktorů	- polyolová cesta
	- oxidační stres

(AGEs – pokročilé produkty glykace)

Obezita vymezená BMI rovným nebo vyšším než 30 kg/m² je dalším z rizikových faktorů rozvoje předčasné aterosklerózy. Obezita je faktorem umožňujícím manifestaci dalších rizikových faktorů (například arteriální hypertenze nebo diabetes mellitus 2. typu). Přispívajícím faktorem je nedostatek fyzické aktivity, způsobující například dyslipidémii s nízkými hladinami HDL cholesterolu. Z analýzy Framingamské studie vyplynulo, že muži ve věku 45 let, kteří jsou obézní, umírají o 6 let dříve než muži, kteří ve věku 45 let obézní nebyli. U obézních žen toto zkrácení života činí 8,4 roku proti ženám neobézním (44).

Nízká hladina HDL cholesterolu zhoršuje rizikovost profilu lipidogramu. Za rizikový faktor se považuje snížení hladiny HDL cholesterolu pod 1 mmol/l u mužů a pod 1,6 mmol/l u žen. Při hodnotách nad 1,6 mmol/l lze HDL cholesterol posuzovat jako protektivní faktor. Nízká hladina HDL cholesterolu je pouze omezeně ovlivnitelná. Víme, že se na ní podílí kouření a nízká fyzická aktivita, obě tyto skutečnosti jsou ovlivnitelné v rámci změn životního stylu. I po úspěšné intervenci můžeme často sledovat na změny životního stylu rezistentní, trvajících, snížení hladiny HDL cholesterolu, které je pravděpodobně způsobeno genetickými faktory. V dnešní době již máme k dispozici i farmakoterapii ovlivňující uspokojivě hladiny HDL cholesterolu.

Již zmiňovaná fyzická inaktivita je důležitým ovlivnitelným rizikovým faktorem, její efekt je zprostředkován negativními účinky na většinu ostatních ovlivnitelných faktorů. Byl prokázán vliv pravidelného cvičení na zvýšení srdečního výdeje, zvýšení počtu erytrocytů v krvi, zvýšení koncentrace hemoglobinu, snížení klidové tepové

frekvence, snížení krevního tlaku a zlepšení periferní vaskularizace (45). Navíc pacienti s aterosklerotickým postižením tepen vykazují při pravidelném aerobním tréninku zlepšení arteriální reaktivity a snížení tloušťky intima-medie. Goto ve své studii prokázal pozitivní vliv pravidelné mírné fyzické aktivity na endoteliální funkci, vasodilataci, tloušťku intima-media a rizikové faktory aterosklerózy (tabulka č. 2) (46).

Tabulka č. 2: Vliv aerobní fyzické aktivity na ostatní rizikové faktory aterosklerózy (46).

Snížení	Zvýšení
Krevního tlaku	Hladiny HDL cholesterolu
Množství tuku v těle	Inzulinové senzitivity
Hladiny triglyceridů	
Hladiny celkového cholesterolu	
Hladiny LDL cholesterolu	

(LDL cholesterol, cholesterol o nízké hustotě; HDL cholesterol, cholesterol o vysoké hustotě)

Fyzická aktivita však může představovat také riziko poškození zdraví. Přehnané neuvážené zahájení tréninku po dlouhodobé inaktivitě může vést k závažnému poškození muskuloskeletálního systému. Z tohoto pohledu je nejrizikovější běh, ostatní běžně doporučené aktivity například chůze, plavání a jízda na kole jsou méně nebezpečné (47). Fyzická aktivita může představovat i riziko poškození srdečního svalu, zvláště u osob s existujícím srdečním onemocněním. Avšak i u zcela zdravých osob může dojít ke kardiální smrti způsobené extrémní námahou. U osob středního věku provozujících jogging je znám výskyt náhlé smrti jednou na 400 000 hodin běhu a u branců amerického letectva 1 smrt na 3 miliony hodin zátěže. Pravděpodobnost náhlé smrti je 5-10x větší při velké zátěži, ale pravidelné cvičení naopak riziko náhlé smrti snižuje (48, 49). Nižší incidence náhlé smrti i kardiovaskulárních příhod u osob s vyšší pohybovou aktivitou byla prokázána i ve Framinghamské studii (50).

Dalšími z prokázaných ovlivnitelných rizikových faktorů jsou deprese, která je úzce svázána s předčasnou ICHS (51), a stres způsobující adrenergní stimulaci, který zvyšuje nároky myokardu na kyslík, zvyšuje riziko vazokonstrikce a je spojen s dysfunkcí trombocytů a endotelu (52). Shah a kolektiv prokázali, že u dospělých

ve věku 40 let je deprese a suicidiální pokus v osobní anamnéze prokazatelným nezávislým prediktorem rozvoje předčasné ICHS u mužů i žen (53).

1.1.2.2. Neovlivnitelné rizikové faktory aterosklerózy

Mezi neovlivnitelné rizikové faktory aterosklerózy patří věk, pohlaví, genetická dispozice, rasové faktory a již existující kardiovaskulární onemocnění v osobní anamnéze.

Ateroskleróza je proces progredující postupem věku, je tedy jasné, že pravděpodobnost jeho manifestace s věkem vzrůstá. Věk nad 45 let u muže a nad 55 let u ženy považujeme z hlediska ischemické choroby srdeční za rizikový. U žen se tato věková hranice snižuje, pokud žena prodělala předčasnou menopauzu (spontánní, či po arteficiálním zásahu). Preventivní účinek hormonální substituční terapie u postmenopauzálních žen nebyl dosud přesvědčivě prokázán (14).

Mušské pohlaví přináší svému nositeli výrazně vyšší kardiovaskulární riziko než pohlaví ženské. Příčinou tohoto jevu je projektivní efekt estrogenů u žen, který zapříčiňuje vyšší hladiny HDL cholesterolu. Jak již bylo zmíněno výše, projektivní efekt hormonální substituce v postmenopauzálním období nebyl dosud přesvědčivě prokázán. V období života po menopauze se rizika u mužů a u žen rychle vyrovnávají (14).

Za genetickou dispozici vyjádřenou pozitivní rodinnou anamnézou je považována předčasná manifestace kardiovaskulárního onemocnění u prvostupňového příbuzného (u muže ve věku mladším než 55 let a u ženy ve věku mladším než 65 let). Dále je genetickou dispozicí přítomnost familiární hypercholesterolemie či jiné dědičné poruchy metabolismu lipidů u pokrevního příbuzného, nebo prokázaná dědičná porucha metabolismu lipidů u samotného jedince (například průkaz familiární hypercholesterolemie či průkaz familiárního defektu apolipoproteinu B-100). U členů těchto rodin existuje zvýšené riziko rozvoje kardiovaskulárního onemocnění a proto musí být tito lidé vyšetřeni s ohledem na výskyt rizikových faktorů ateroskleroze, dále vyšetřujeme přítomnost subklinicky probíhajícího aterosklerotického procesu, či přítomnost manifestního kardiovaskulárního onemocnění (54).

Rasové faktory jsou neovlivnitelné rizikové faktory aterosklerózy, které částečně souvisí s genetickou dispozicí. Přestože je velmi obtížné očistit data od vlivů životního stylu, existují studie, které dokládají vyšší výskyt aterosklerózy u afroameričanů na území USA než u bělošské populace. Na rozdíl od hispánců, kteří mají oproti

bělochům riziko aterosklerózy výrazně nižší i přes vysoký výskyt rizikových faktorů (obzvláště arteriální hypertenze a obezity) (14). Stejně tak obyvatelé japonského a čínského původu mají ve svých domovských zemích výrazně nižší riziko výskytu kardiovaskulárních onemocnění, avšak po přesídlení do USA a přijetí západního stylu života se stávají skupinou vysoce rizikovou (55, 56, 57).

Již existující kardiovaskulární onemocnění v osobní anamnéze znamená vysoké riziko recidivy kardiovaskulárního onemocnění ve stejné lokalizaci nebo vysoké riziko primomanifestace kardiovaskulárního onemocnění v jiné lokalizaci. Tato skutečnost se týká všech známých kardiovaskulárních onemocnění, tedy ischemické choroby srdeční, ischemické choroby mozku (cévní mozkové příhody), ischemické choroby dolních končetin. Vše nasvědčuje tomu, že i erektilní dysfunkce vaskulárního typu patří do seznamu onemocnění určujících vysoké riziko rozvoje dalších kardiovaskulárních onemocnění (58).

1.1.2.3. Nové rizikové faktory aterosklerózy

Jak již bylo napsáno výše, přesný počet všech možných rizikových faktorů rozvoje aterosklerózy není stálý ani konečný. Mnohé faktory byly v posledních letech podezřívány, avšak u mnohých z nich se zatím nepodařilo toto podezření spolehlivě vyvrátit či potvrdit. Za spolehlivě vyvrácené se již dnes považuje například manažerský typ chování (A typ chování) (59).

Hladina lipoproteinu (a) je samostatným rizikovým faktorem předčasného rozvoje aterogeneze (60). K rozvoji aterosklerotických komplikací přispívá také svým trombogenním potenciálem. Měření Lp (a) je nejužitečnější u mladých dospělých s osobní či rodinnou anamnézou předčasného aterosklerotického onemocnění či opakovaných koronárních intervencí. Guidelines ACCF/AHA 2010 pro výpočet kardiovaskulárního rizika u asymptomatických dospělých říká, že měření fosfolipázy A2 asociované s lipoproteidy může být přínosem pro odhad kardiovaskulárního rizika (61). Lp (a) může být použit k identifikování jedinců se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem, avšak nejsou dostupné žádné studie, prokazující efektivitu snížení elevovaných hodnot Lp (a) a to z nedostatku léků či postupů, kterými bychom mohli hladinu Lp (a) snížit. Pacienti s elevací Lp (a) se obvykle léčí pomocí léků snižujících LDL cholesterol (62).

C-reaktivní protein je markerem přítomnosti zánětu, který je v těle tvořen jako odpověď na zranění nebo infekci. Zánětlivý proces souvisí také s růstem plátů v arteriální

stěně. Zánět je přítomen ve všech fázích aterosklerotického procesu. Vyšší hladiny CRP mohou být asociovány s vyšším rizikem rozvoje ICHS (62). Ve studii Jupiter u jedinců bez hyperlipidémie s elevací hladiny high-sensitivity CRP snížil rosuvastatin signifikantně riziko vzniku kardiovaskulární příhody (63). Dle doporučení ACCF/AHA 2010 může být měření hs-CRP odůvodnitelné u symptomatických pacientů ve středním riziku (61).

Homocystein je vedlejším produktem metabolismu methioninu. V běžné populaci nacházíme mírnou nebo střední elevaci hladiny homocysteinu, která je způsobena nedostatkem kyseliny listové v potravě. Vysoké hladiny homocysteinu mohou pomoci identifikovat pacienty ve vysokém riziku ICHS, ale opět tato hypotéza nebyla terapeutickým pokusem ověřena, jelikož ovlivnění hladiny homocysteinu nemělo na rozvoj ICHS vliv (64). Hyperhomocysteinémie je proto spíše markem výskytu předčasné aterosklerózy.

Dalšími z faktorů, které se podezřívají z účasti na procesu aterogeneze, jsou tkáňový aktivátor plazminogenu (tPA) a inhibitor aktivátoru plazminogenu PAI-1.

Malé denzní LDL částice zvyšují nezávisle riziko aterogeneze a mohou být používány k zpřesnění odhadu kardiovaskulárního rizika (65).

Fibrinogen je reaktant akutní fáze, jehož hladiny se zvyšují během zánětlivé odpovědi organismu. Tento rozpustný protein se účastní agregace krevních destiček a ovlivňuje viskozitu krve. Zahajuje konečný krok ke stabilizaci koagula. Ve studiích Gothenburg, Northwick Park a ve Framingham heart study bylo opakovaně prokázáno, že zvýšená hladina fibrinogenu je signifikantně asociována s kardiovaskulárním rizikem (66).

Mezi další nové rizikové faktory patří tzv. rizikové faktory spojené s onemocněním ledvin. Je všeobecně známo, že onemocnění ledvin v pokročilém stádiu je úzce spjato se zvýšením kardiovaskulárního rizika (67). Jednotlivými rizikovými faktory spjatými s chronickým onemocněním ledvin již byly uznány anémie, proteinurie, elevace hladin kalcia a fosfátů, nedostatek vitamínu D a zvýšení hladiny parathormonu. Například snížení hladiny vitamínu D o každých 10 ng/ml je asociováno s nárůstem rizika smrti o 9 % a rizika vzniku infarktu myokardu o 25 %. Zvýšení hladiny parathormonu je spojeno s 30% nárůstem rizika srdečního selhání (68).

Spánková deprivace či nadbytek spánku byl rovněž prokázán jako faktor zvyšující riziko vzniku ICHS. Jednalo se o spánek kratší než 5-6 hodin za noc nebo delší

než 8-9 hodin za noc. Spánková deprivace byla také signifikantně spojena s nárůstem rizika vzniku cévní mozkové příhody. Asociace mezi spánkem a kardiálními příhodami je prokázána u různých populací (69).

Nízká hladina testosteronu má signifikantně negativní dopad na pacienty s kardiovaskulárním onemocněním. Probíhají studie ke zpřesnění možností terapeutického ovlivnění pomocí suplementace nedostatku testosteronu (70).

1.2. Endotel

Dříve byl endotel považován pouze za semipermeabilní membránu tvořící nesmáčivý povrch, jejímž úkolem je bránit prostupu makromolekul cévní stěnou (71). Endotel je jednobuněčná vrstva vystylající vnitřní povrch cév. Buňky jsou nepravidelného podlouhlého tvaru, nasedají na bazální membránu a subendoteliální vazivo a svou dlouhou osou jsou uloženy souběžně se směrem krevního toku. Celkový povrch endotelu tvoří u člověka plochu cca 500-1 000 m² a váží přibližně 1,5 až 3 kg (72). Na rozdíl od dřívějších předpokladů je již dnes prokázáno, že endotel je mimořádně aktivní tkáň, produkující velké množství lokálně i celkově působících látek např. oxid dusnatý, prostacykliny, endotelin, adhezivní molekuly a jiné. Endotel je tedy největším autokrinním, parakrinním a endokrinním orgánem v lidském těle. Je významný pro hemostázu, vazodilataci a vazokonstrikci cév, pro imunitní funkce, pro růst cév, metabolismus lipidů a pro kontrolovanou permeabilitu cévní stěny. Díky všem těmto funkcím je klíčovým faktorem při vzniku mnoha onemocnění, především aterosklerózy, arteriální hypertenze a srdečního selhání (73).

1.2.1 Fyziologie endotelu

Endotel je jednovrstevná plocha buněk vystylající celé krevní řečiště a vymezující tak dva oddělené kompartmenty - cirkulující krev a stěnu cévy spolu s tkání, kterou céva zásobí. Tato vrstva nemá pouze vlastnosti mechanické, ale především řadu lokálních vlastností funkčních, jako je regulace cévního tonu, buněčné adhezivity, regulace koagulační kaskády, zánětlivých procesů či permeability. Jednou z hlavních funkcí endotelu je ovlivňování průsvitu cévy v reakci na aktuální poměr mezi nároky zásobené tkáně a krevním tokem. Ten je nejvíce ovlivněn krevním tlakem a pulsovou frekvencí. Endotel má schopnost reagovat na velké množství mediátorů a některé z nich i produkovat, největší význam z nich má EDRF – tzv. endothelium derived relaxing

faktor a endotelin (s konstričním účinkem). Biologický efekt EDRF je zprostředkován uvolňováním oxidu dusnatého (NO) (74). Oxid dusnatý je jednou z nejzajímavějších a nejzkoumanějších molekul dnešní doby. Jeho hlavní vlastností je inhibice agregace trombocytů a snížení vaskulárního tonu (75). Zvláštní vztah je mezi oxidem dusnatým a aterosklerotickým procesem. Oxid dusnatý působí antiaterogenně, protože inhibuje adhezi leukocytů a tím tlumí zánětlivý proces probíhající v aterosklerotickém plátu způsobující jeho nestabilitu případně i rupturu (76). Endotel se také významně podílí na vzniku trombu. Za standardních podmínek tvoří endotelová vrstva nesmáčivý povrch pomocí uvolňování NO, prostacyklinu, heparansulfátu a tkáňového aktivátoru plazminogenu (77). Traumatizací endotelu je odstartováno shlukování krevních destiček, způsobené sníženou koncentrací NO a prostacyklinu a zvýšenou koncentrací inhibitoru tkáňového aktivátoru plazminogenu a von Willebrandova faktoru (78).

1.2.2 Patofyziologie endotelu

Poruchy funkce endotelu jsou vlastně převážně způsobeny nevyvážeností potřeby a produkce oxidu dusnatého. Nedostatek oxidu dusnatého v cévách může být způsoben sníženou produkcí endotelovými buňkami či zvýšenou inaktivací například produkty oxidativního stresu (76). Tady lze pozorovat začarovaný kruh, kdy rizikové faktory aterosklerózy narušují buňky endotelu, v těch dochází ke změně exprese proteinů nutných k dostatečné syntéze oxidu dusnatého a tím jeho produkce klesá. Deficit oxidu dusnatého vede k destabilizaci aterosklerotických plátů. Současně oxidativní stres snižuje dostupnost aktivního oxidu dusnatého, protože volné radikály, které jsou při něm produkovány, inaktivují oxid dusnatý a zároveň, cestou downregulace endoteliální NO syntázy (eNOS), snižují jeho produkci (79). Všechny tyto procesy ústí v další poškozování endotelu, přímo nedostatkem ochranného účinku oxidu dusnatého a nepřímo nedostatečnou schopností regulace vaskulárního tonu, bez které má krevní tlak negativní dopad opět na endotel. Kruh se uzavírá, když funkčně i strukturálně poškozená endoteliální vrstva snáze podléhá působení rizikových faktorů aterosklerózy. Tak se prohlubuje endoteliální dysfunkce a akceleruje ateroskleróza (58, 80, 81, 82). Není zcela jasné, kde je hranice mezi vratným funkčním poškozením a organickými změnami, které již vratné nejsou.

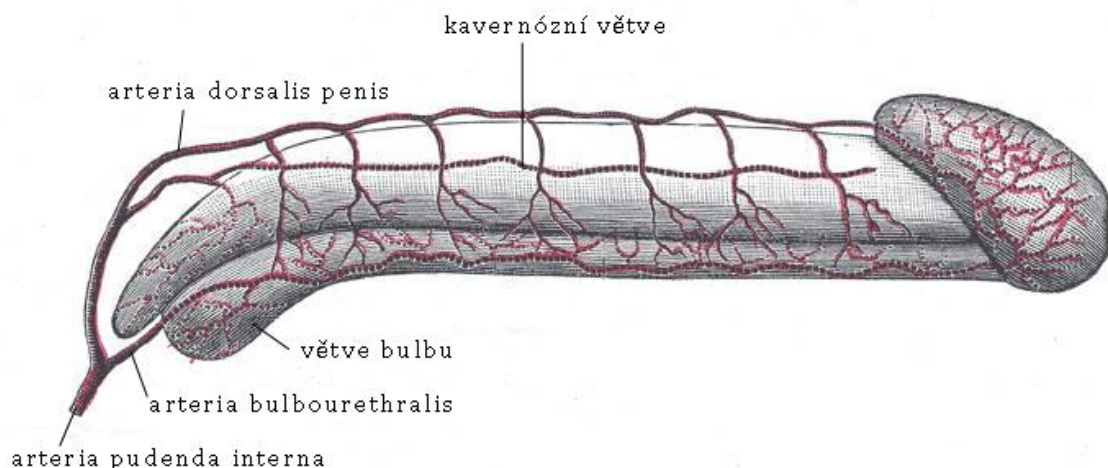
1.3. Erekcce

Erektivní funkce je schopnost dosáhnout a přiměřeně dlouho udržet erekci takového stupně, který umožní uspokojivý koitus (83). Je to fyziologická funkce, nezpochybnitelná součást zdraví a psychosociální integrity muže i celého páru.

1.3.1 Anatomie penisu

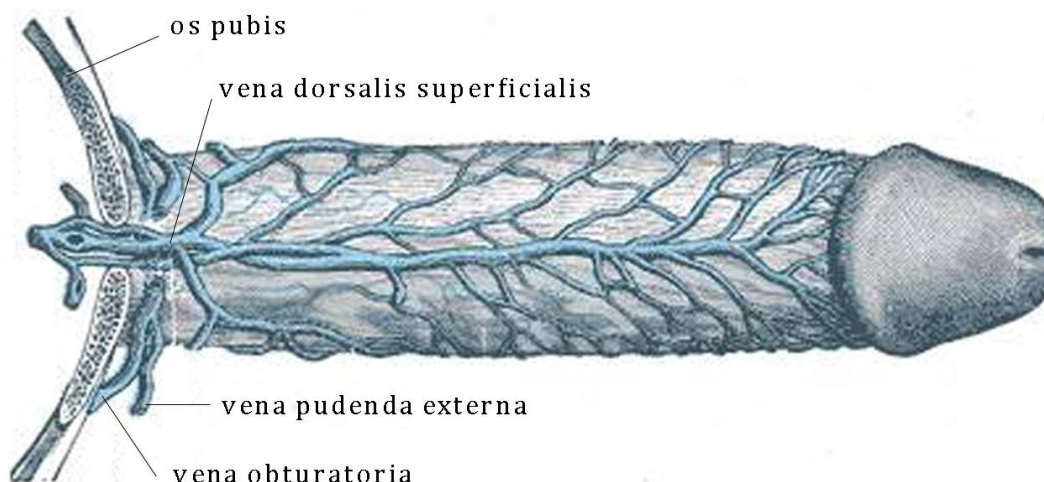
Tepny obalů při kořeni penisu přicházejí z arteriae pudendae externae (z arteriae femorales). Převážná část obalů je zásobena z arteriae pudendae internae. Kůži a podkoží zásobují arteriae dorsales penis, jejichž koncové úseky vstupují do glans penis viz obrázek č. 1. Do kavernózních prostor vedou krev hluboké artérie penisu (arteriae profundae penis z arteriae pudendae internae) a větve arteria dorsalis penis, které perforují fibrózní pouzdro podél dorsálního povrchu, nejčteněji na distálním konci orgánu (obrázek č. 1). Po vstupu do kavernózních struktur se artérie dělí na větve, které přechází v trabakuly. Některé z těchto arterií končí v kapilární síti přímým přechodem v kavernózní prostory, jiné nabývají vlásečnicového vzhledu a tvoří shluky dilatovaných cév, které jsou nazývány Millerovy helicinální artérie (arteriae helicinae). Tyto se otvírají do prostorů a jsou z nich živěny malé kapilární větve zásobující trabekulární struktury. Jsou ukotveny v prostoru a nejčteněji jsou zastoupeny při dorzální části kavernózních těles. Bulbus penis zásobuje arteria bulbi penis a do corpus spongiosum penis vstupují arteriae urethrales (84, 85).

Obrázek č. 1: Arteriální zásobenění penisu (upraveno podle 86)



V podkoží se povrchové žíly sbíhají do vena dorsalis penis superficialis, která bývá párová, a buď přímo či přes venae pudendae externae ústí do vena femoralis, nebo do vena saphena magna. Krev z kavernózních prostor se navrací skupinou žil, z nichž velký počet se objevuje na bazi glans penis, které se sbíhají na dorzu tohoto orgánu tvoříce hlubokou dorzální žílu, jiné se dělí na dorzálním povrchu kavernózních těles a opět se spojují do stejných vén viz obrázek č. 2. Drobnými otvůrky v tunica albuginea prostupují křehké venae cavernosae, které se po obvodu penisu spojují ve venae circumflexae, ty pak vstupují na dorsální straně do nepárové vena dorsalis penis profunda. Vena profunda penis probíhá pod ligamentum suspensorium penis do plexus prostaticus (84, 85).

Obrázek č. 2: Venózní zásobení penisu (upraveno podle 86)

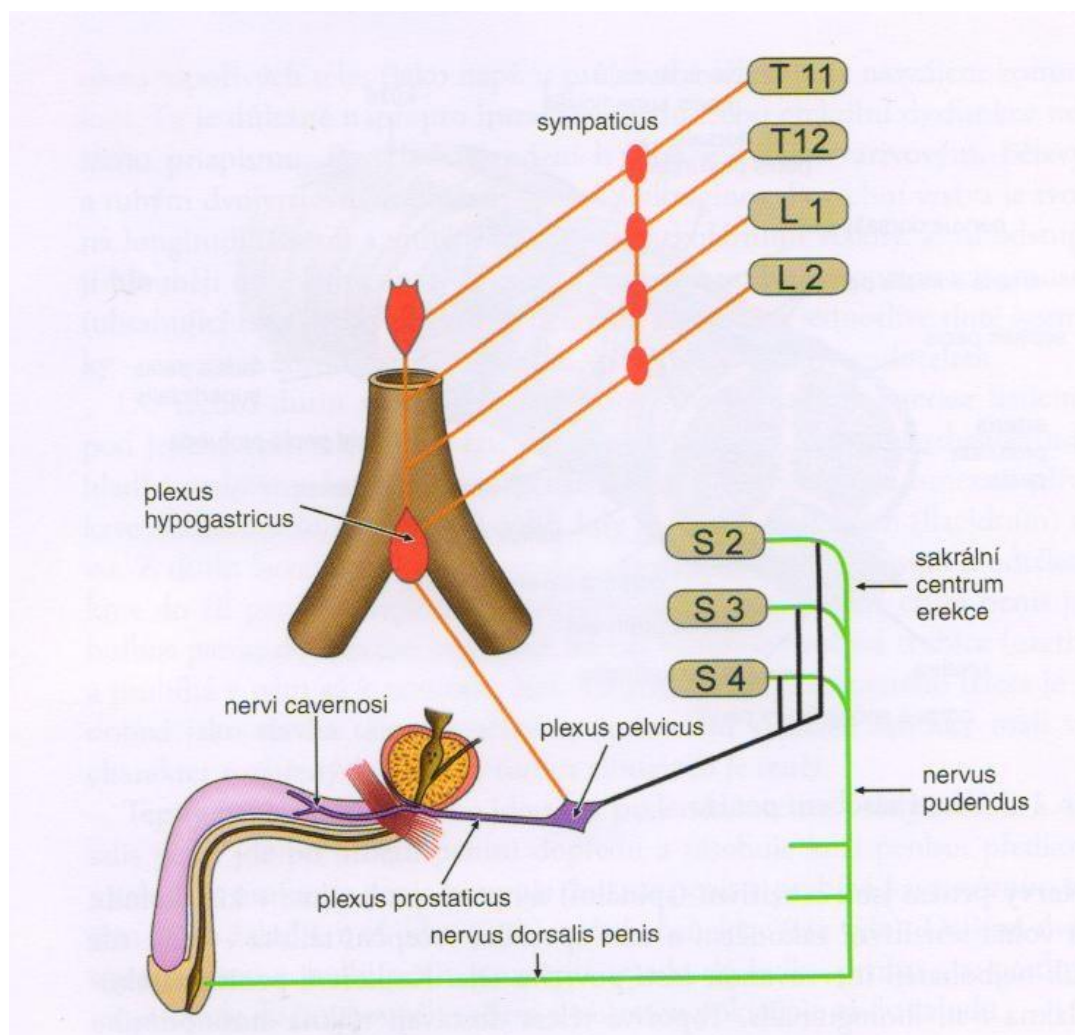


1.3.2 Fyziologie erektilní funkce

Erekce je složitý proces závislý na funkci a koordinaci několika navzájem provázaných činitelů. Od 80. let je známa podstatná úloha tonu hladké svaloviny kavernózních těles na regulaci vzniku tumescence. Během klidového stavu (flacidity) je stav kavernózní hladké svaloviny mezi plnou kontrakcí a plnou relaxací. Erekce jako reakce na senzorké, taktilní či jiné stimuly začíná relaxací hladké svaloviny, která vede k rozšíření sinusoidálních prostor s nízkou periferní rezistencí a následným zvýšením

přítoku krve do kavernózních těles. Venózní restrikce je pak dosaženo pasivní kompresí venul mezi tunica albuginea a expandující kavernózní tkání. Tonus hladké svaloviny je regulován autonomními nervy. Sympatické centrum se nachází v oblasti jedenáctého hrudního obratle až druhého obratle bederního. Parasympatické centrum je uloženo mezi druhým a čtvrtým sakrálním obratlem viz obrázek č. 3.

Obrázek č. 3: Nervové zásobení mužského genitálu – schéma (87)



Dále se uplatňují neurotransmitery – vazoaktivní střevní peptid (VIP), serotonin, histamin a prostaglandiny (88). Kavernózní neurotransmise je propojená s vaskulárním mechanismem cholinergním, noncholinergním a noradrenergním. Lokální regulace je především zprostředkována sinusoidálním endotelem. Ten tedy hraje významnou roli v procesu vzniku erekce (83, 89).

1.3.3 Erektální dysfunkce

Erektální dysfunkce je neschopnost dosáhnout a přiměřeně dlouho udržet erekci takového stupně, který umožní uspokojivý koitus (83). Toto onemocnění je velmi časté. Dle průzkumu provedeného agenturou STEM/MARK v ČR v roce 2001 trpělo nějakou formou erektilní dysfunkce 54% českých mužů ve věku 35-65 let (90). Toto číslo je jistě alarmující nejen proto, že erektilní dysfunkce významně narušuje kvalitu života muže (i celého páru), ale také má výpovědní hodnotu při posuzování jeho zdravotního stavu. Poruchy erekce můžeme dělit podle mnoha kritérií. Například dle rozsahu na kompletní a nekompletní, či dle doby vzniku na primární a sekundární (83). Pokud vezmeme v úvahu náš záměr hledání souvislostí mezi erektilní dysfunkcí a aterosklerózou, je nejdůležitějším dělení dle etiopatogeneze. Tak můžeme odlišit dvě významné skupiny: psychogenní a organickou. Organická erektilní dysfunkce se dále dělí na neurogenní, hormonální a vaskulární, kterou lze dále rozlišit na arteriální, venózní a sinusoidální viz tabulka č. 3.

Tabulka č. 3: Typy erektilní dysfunkce

1) Psychogenní		
2) Neurogenní		Organická
3) Hormonální		
4) Vaskulární	Arteriální	
	Venózní	
	Sinusoidální	

Vaskulární erektilní dysfunkce lze považovat v souvislosti s aterosklerózou za jeden funkční celek, jelikož funkce všech tří komponent penilního řečiště je závislá na funkci endotelu. Souvisí-li erektilní dysfunkce s aterosklerotickým procesem hovoříme o sekundární, vaskulární (tedy organické) erektilní dysfunkci (91). Obvykle bývá ED inkompletní, což znamená, že různé typy erekce: koitální, spontánní, noční, ranní a masturbační, nejsou narušeny ve stejné míře.

1.3.4. Hodnocení erektilní dysfunkce

Erektilní dysfunkce je symptom, jehož hodnocení pacienty je výrazně subjektivní. Proto byla vyvinuta škála tíže erektilní dysfunkce. Dle International Index of Erectile function (IIEF – 5 skóre) klasifikujeme erektilní dysfunkci do 4 stupňů (tabulka č. 4) a dle etiopatogeneze je klasifikována na 4 základní typy (viz výše) (92). IIEF-5 je jednoduchý dotazník o 5 otázkách, ve kterých lze vždy získat maximálně 5 bodů (tabulka č. 5). Výsledné skóre může být 0-25 bodů.

Tabulka č. 4: Klasifikace ED dle tíže

Stupně		Body v IIEF-5 dotazníku
1.	Kompletní	≤ 4 body
2.	Těžká	5-10
3.	Středně těžká	11-14
4.	Mírná	15-20

(ED, erektilní dysfunkce; IIEF-5, international index of erectile function 5)

Tabulka č. 5: Dotazník sexuálního zdraví muže: IIEF-5

Body	0	1	2	3	4	5
Jak byste hodnotil svou důvěru v možnost dosažení a udržení erekce?		velmi nízká	nízká	střední	vysoká	absolutní
Pokud u Vás došlo při sexuální stimulaci k erekci, jak často byla dostatečná k penetraci?	žádná sex. aktivita	téměř nikdy	jen ojedinele	občas	většinou	téměř vždy
Pokud došlo k pohlavnímu styku, jak často jste byl schopen udržet erekci i po penetraci?	žádný pokus	téměř nikdy	jen ojedinele	občas	většinou	téměř vždy
Pokud došlo k pohlavnímu styku, jak obtížné bylo udržet erekci po celou dobu, až do ejakulace?	žádný pokus	mimořádně obtížné	velmi obtížné	obtížné	nepříliš obtížné	snadné
Pokud jste se pokusil o pohlavní styk, jak často byl pro Vás uspokojivý?	žádný pokus	téměř nikdy	jen ojedinele	občas	většinou	téměř vždy

(IIEF-5, international index of erectile function)

Skóre stanovené pomocí dotazníku IIEF-5 by mělo sloužit nejspíše jako rychlý skrínigový test, proveditelný v ambulanci každého lékaře. Subjektivitu hodnocení lze minimalizovat opakovaným vyplněním IIEF-5 s časovým odstupem, čímž můžeme ozřejmit trvání či progresi poruchy v čase. Pacienti s nově zjištěnou ED by měli být odesláni do ambulantní péče specializovaného urologa. Ten může určit typ ED dle etiopatogeneze poruchy a provést základní zhodnocení zdali jde o poruchu psychogenní nebo organickou. Pokud chceme ED spojovat s aterosklerotickým procesem, musí mít několik důležitých vlastností. Jak již bylo řečeno, musí být sekundární, vaskulární a inkompletní, později může být i kompletní (poměrně vzácný příklad významného organického postižení cévního zásobení penisu je Lerichův syndrom, popsáný již v roce 1920, který zahrnuje kompletní impotenci nebo těžkou ED, klaudikace hýžděového svalstva a aterosklerózu aorty anebo aterosklerotické postižení obou vnitřních ilických arterií) (93). Na určení, zda je ED sekundární a inkompletní, nám postačí anamnéza a vyplnění dotazníku IIEF-5. Pomocí anamnézy můžeme vyloučit různé typy posttraumatické ED, které jsou většinou kompletní. Vaskulární původ obtíží není jednoduché prokázat.

Diagnózu provádíme per exclusionem, pokud dokážeme spolehlivě vyloučit psychogenní, neurogenní původ (dotazníky, anamnéza a fyzikální vyšetření) a endokrinní poruchy (anamnéza, laboratorní a fyzikální vyšetření) zbývá nám pouze původ vaskulární, k uzavření diagnózy plně postačuje laboratorní a klinické urologické vyšetření.

1.3.5 Potvrzení vaskulární erektilní dysfunkce

Diagnózu vaskulární erektilní dysfunkce může urolog potvrdit Dopplerovským vyšetřením penilních cév před a po intrakavernózní aplikaci prostaglandinu E1. Toto vyšetření zahrnuje měření peak systolic velocity (PSV), end-diastolic velocity (EDV) a výpočet indexu rezistence (RI) dle vzorce: $RI = PSV - EDV / PSV$. Diagnóza vaskulární erektilní dysfunkce je potvrzena, pokud je PSV mezi 5. a 15. minutou po podání prostaglandinu E1 menší než 35 cm/s nebo pokud index rezistence vypočítáme nižší než 0,9 (94). Vzhledem k invazivitě vyšetření se tato diagnostická metoda běžně neprovádí.

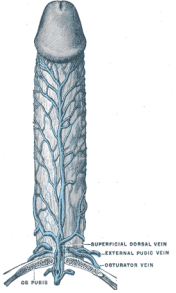
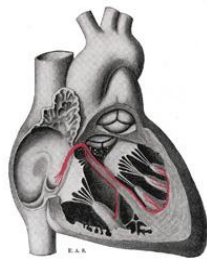
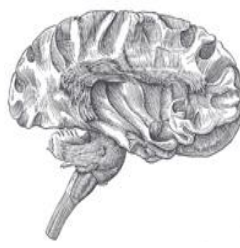

1.4. Souvislost erektilní dysfunkce a aterosklerotického procesu

Přestože častá koincidence onemocnění způsobených aterosklerotickým procesem a erektilní dysfunkce je známa více než 20 let, etiopatogenetická souvislost zůstávala dlouhou dobu neobjasněna. Ze začátku byla erektilní dysfunkce považována za samostatný rizikový faktor aterosklerózy, jelikož bylo prokázáno signifikantně vyšší riziko rozvoje ischemické choroby srdeční u mužů s vaskulární erektilní dysfunkcí (80). Výsledky dalších studií ale tuto teorii oslabily zjištěním, že vaskulární erektilní dysfunkce i ateroskleróza mají shodné rizikové faktory. Například klasické rizikové faktory aterosklerózy zvyšují 10 leté relativní riziko rozvoje vaskulární erektilní dysfunkce takto: arteriální hypertenze 1,5x, hyperlipoproteinémie i kouření cigaret 2x a diabetes mellitus dokonce 3x (80, 94). Někteří autoři se snažili prokázat tento vztah potvrzením hypotézy, že intenzivní intervencí všech rizikových faktorů aterosklerózy vaskulární erektilní dysfunkce vymizí nebo se alespoň zmírní její stupeň. Tento bod je velmi sporný. Žádná prospektivní klinická studie tuto hypotézu zatím nepotvrdila (95). Podle některých prací by mohla vaskulární erektilní dysfunkce sloužit jako marker subklinické aterosklerózy – tzv. sentinelový význam erektilní dysfunkce (58, 80, 81, 90, 96). Tento názor byl v posledních letech revidován se závěrem, že vaskulární erektilní dysfunkce není markerem subklinického aterosklerotického procesu, ale sama se stává první časnou klinickou manifestací systémového postižení aterosklerózou (58, 91). Toto zjištění nabývá na významu se závěry prospektivní studie, která prokázala, že 25 % mužů s erektilní dysfunkcí bez známé ischemické choroby srdeční rozvine její symptomy do 10 - 12 let (80). Souhrnně lze říci, že muže s erektilní dysfunkcí bychom měli považovat za stejně rizikové, jako osoby s prokázanou aterosklerózou v jiné lokalizaci. Tato skutečnost je velmi významná především z pohledu klinické praxe, kdy denně hodnotíme úspěšnost intervence rizikových faktorů na základě doporučených hodnot, které jsou pro primární a sekundární prevenci odlišné.

Pokud považujeme poruchu erekce za první symptomatický projev aterosklerózy, nabízí se otázka, proč se tak stane obvykle dříve než v ostatních částech krevního řečiště. Tento časový rozdíl se dle různých prací liší, uvádí se cca 5 – 12 letý předstih vaskulární erektilní dysfunkce před manifestací ischemické choroby srdeční (80, 90). Existují dvě základní teorie, které se snaží vysvětlit předstih vaskulární erektilní dysfunkce před ostatními klinickými manifestacemi aterosklerotického procesu. První z nich je teorie

malého průměru tepen (tzv. teorie velikosti tepen) (96, 97). Je založena na faktu, že rozměr penilních artérií je asi 1-2 mm, rozměr koronárních artérií asi 3-4 mm a rozměr karotických artérií asi 5-7 mm viz tabulka č. 6.

Tabulka č. 6 : Rozměry artérií a klinické důsledky jejich obstrukce (98)

	penilní arterie	koronární arterie	karotické arterie	femorální arterie
rozměry arterií	1-2 mm	3-4 mm	5-7 mm	6-8 mm
klinická manifestace	ED/ impotence 	AP/ IM 	TIA/ CMP 	ICHDK 

(ED, erektilní dysfunkce; AP, angina pectoris; IM, infarkt myokardu; TIA, transientní ischemická ataka; CMP, cévní mozková příhoda; ICHDK, ischemická choroba dolních končetin)

Předpokládáme-li strukturální poškození, tedy významnou okluzi, která neumožní toku krve dostatečně (rychle a účinně) plnit kavernózní tělesa krví, bude zřejmé, že stejně rychle probíhající proces aterosklerózy nabude klinického významu v menších artériích penisu dříve než ve větších artériích jinde v těle (80, 99). Druhá teorie je založena na funkčním významu endotelu. Víme, že proces erekce je závislý na přesné koordinaci vazodilatace a vazokonstrikce příslušných cév a dilataci kavernózních prostor. Všechny tyto procesy jsou řízeny mnoha mediátory, ale především oxidem dusnatým, který je uvolňován endotelem. Cévní struktury penisu jsou zároveň výjimečné tím, že se zde nachází velké množství sinusoidálních prostor kavernózních těles, které jsou celé vystlány endotelem. Z těchto poznatků vyplývá, že v cévním řečišti penisu je poměrně

větší zastoupení endotelových buněk než jinde v těle. Tedy i počínající porucha funkce endotelu se zde projeví výraznějším nedostatkem oxidu dusnatého a tím také časnou poruchou vzniku tumescence. Je velmi pravděpodobné, že oba tyto procesy (dysfunkce endotelu a okluze aterosklerózou) neprobíhají paralelně. Nejspíše v sebe plynule přecházejí a vytváří tak třetí hypotézu zahrnující jak funkční tak i strukturální poškození tepen.

1.5 Vliv intervence rizikových faktorů aterosklerózy na ED

Je prokázáno, že zanechání kouření má za následek promptní zlepšení ED (58). Také úprava životního stylu (nízkocholesterolová dieta a sportovní aktivita) snižuje stupeň ED a zlepšuje funkci endotelu, což lze dokumentovat laboratorním snížením hladin zánětlivých mediátorů (58). Pohled na prospěšnost různých typů intervence rizikových faktorů není jednotný. Většina prací prosazuje nutnost ovlivnění rizikových faktorů i za cenu užití farmakoterapie, ale některé práce prokázaly signifikantní nárůst počtu ED v aktivně léčených skupinách (90, 100).

Bylo prokázáno, že statiny zlepšují endoteliální dysfunkci (101). Zlepšení endoteliální dysfunkce při terapii statiny je víceúrovňové. Základním mechanismem je snížení hladin cholesterolu a triglyceridů, přímé ovlivnění endoteliální funkce statiny je zprostředkováno zvýšením exprese genů pro endoteliální NO syntázu (eNOS) s následným zvýšením tvorby NO a jeho zvýšeným uvolňováním (101). Nezanedbatelný je také dobře dokumentovaný protizánětlivý efekt statinů (80, 102, 103). Dle Salzmana a kol. se ve skupině aktivně léčené atorvastatinem po dobu 3 měsíců zvýšila významně kvalita tumescence i IIEF skóre (104). Naproti tomu studie britských autorů provedená na 300 mužích zaznamenala signifikantní nárůst výskytu ED (u 22 % mužů byla ED nově zjištěna) dle IIEF u mužů léčených statiny proti placebové skupině (100). Vysvětlení zdánlivě protichůdných výsledků uvedených studií intervenujících rizikové faktory aterosklerózy je několik. Především jsou to různé skupiny sledovaných nemocných (lišící se průměrným věkem, BMI a především průměrným stupněm ED), které jsou často jen obtížně srovnatelné. Dále není jasný podíl zhoršení ED jako nežádoucího účinku užití farmakoterapie – tato možnost je diskutována například u statinů (100) a dle thajské studie u diuretik a alfa2 blokátorů (105). Například výsledky podstudie ontarget/transcend a britské studie zaměřené na antihypertenziva však tuto možnost popřely u všech hlavních skupin antihypertenziv: inhibitorů

angiotenzin konvertujícího enzymu, sartanů, diuretik, betablokátorů i kalciových blokátorů (106, 107). Možná nejpodstatnějším problémem je fakt, že ve sledovaných skupinách nejsou rozlišeni nemocní s ED na podkladě endoteliální dysfunkce a pacienti s okluzivní aterosklerózou. Je zřejmé, že možnost úspěchu intervence rizikových faktorů u druhé zmiňované skupiny je předem omezena a v nejlepším případě se podaří erektilní dysfunkci stabilizovat a zpomalit její progresi.

2. Hypotézy a cíle práce

Hlavním cílem práce bylo zjištění klinických a biochemických charakteristik a genetických nálezů u pacientů s vaskulární erektilní dysfunkcí. Dále nás zajímal výskyt již rozvinutých aterosklerotických lézí v jiných lokalizacích. Na základě získaných poznatků jsme chtěli diskutovat význam vaskulární erektilní dysfunkce pro preventivní kardiologické vyšetření.

Konkrétním cílem práce bylo:

- zjistit prevalenci rizikových faktorů aterosklerózy ve skupině mužů, kteří vyhledali odborného lékaře (urologa či sexuologa) pro vaskulární erektilní dysfunkci. Zvláštní pozornost byla věnována vyšetření lipidového metabolismu včetně genetického vyšetření vybraných vrozených metabolických poruch lipidového metabolismu.
- zjistit prevalenci asymptomatického dosud nedagnostikovaného aterosklerotického postižení velkých tepen ve skupině mužů, kteří vyhledali odborného lékaře (urologa či sexuologa) pro vaskulární erektilní dysfunkci.
- zjistit funkční stav cévní stěny a zjistit zda a jak se u jednotlivých nemocných na etiopatogenezi vaskulární erektilní dysfunkce podílí endotelová dysfunkce.
- zjistit přítomnost genetických polymorfizmů etiopatogeneticky svázaných s poruchami lipidového spektra a endotelovou dysfunkcí.
- zjistit časový interval mezi klinickou manifestací vaskulární erektilní dysfunkce a první návštěvou odborného lékaře (urologa či sexuologa).

3. Materiál a metodika

3.1 Soubor pacientů

V rámci naší studie byla vyšetřena skupina pacientů, kteří poprvé vyhledali odborného lékaře (urologa či sexuologa) pro vaskulární erektilní dysfunkci. Do studie bylo skrínováno 53 mužů z nichž 35 mužů splnilo zařazovací i vyřazovací kritéria. Muži v souboru byli ve věku 28-62 let.

Pacienti vstupně podstoupili odborné vyšetření urologem či sexuologem, na jehož základě byly vyloučeny všechny ostatní vyšetřitelné příčiny erektilní dysfunkce. Tedy per exclusionem byla stanovena diagnóza vaskulární erektilní dysfunkce. U pacientů, kteří primárně vyhledali péči sexuologa, bylo specializované urologické vyšetření doplněno. Ze studie byli vyřazeni všichni pacienti s již diagnostikovaným aterosklerotickým onemocněním – ischemickou chorobou srdeční (stav po infarktu myokardu, angina pectoris, stav po implantaci stentu či po angioplastice v koronárním řečišti), ischemickou cévní mozkovou příhodou a pacienti s ischemickou chorobou dolních končetin. Dále byli vyřazeni pacienti s již diagnostikovaným ekvivalentem aterosklerotického procesu tedy diabetes mellitus 1. a 2. typu. Nikdo ze zařazených pacientů nebyl v dialyzačním programu pro chronické selhání ledvin.

Pacienti byli informováni o povaze studie, o všech přínosech, případných rizicích spojených s vyšetřeními a s dobrovolností účasti. Před zařazením do studie podepsali všichni pacienti informovaný souhlas.

3.2 Spektrum prováděných vyšetření

Pacienti byli vyšetřeni klinicky a antropometricky, byla jim odebrána krev na stanovení renálních a jaterních funkcí, kompletní lipidové spektrum včetně apolipoproteinu B, apolipoproteinu A-I, dále kreatin kinase, TSH a glykemie nalačno. Dále byly vyšetřeny polymorfismy apolipoproteinu E a hladina Lipoproteinu (a). V rámci molekulárně biologických metod byla izolována DNA k vyšetření familiární hypercholesterolemie a familiárního defektu Apo B-100. Dále bylo provedeno měření ABI, EKG, mikrocirkulace na předloktí pomocí laser-doppler, měření pulzní vlny a sono karotid (108, 109, 110, 111, 112).

3.2.1. Analýza lipoproteinového spektra

Venózní krev byla odebírána po 12 hodinovém lačnění. Laboratorní vyšetření lipidového spektra včetně apoproteinu A-I (Apo A), apoproteinu B (Apo B) bylo provedeno enzymatickými metodami s pomocí automatických analyzátorů (Hitachi, Japonsko). Koncentrace lipoproteinu (a) [Lp(a)] byla měřena za použití zmraženého séra (-20 °C), separovaného do 2 hodin od krevního odběru, pomocí imunologických metod LEIA® Lp(a) (Technoclone GmbH, Vienna, Austria). Bylo použito vnitřních kontrolních vzorků a také kontrolních vzorků a standardů poskytnutých výrobcem. Plazmatická koncentrace celkového cholesterolu, HDL cholesterolu a triglyceridů byla stanovena pomocí automatického analyzátoru (Modular SWA, Roche). Koncentrace LDL cholesterolu byla vypočtena podle Friedwaldovy rovnice: $LDL-C = TC - (HDL-C) - TG / 2,2$. Dyslipidémie byla definována jako hladina celkového cholesterolu nad 5 mmol/l a/nebo snížení koncentrace HDL cholesterolu pod 1 mmol/l a/nebo elevace hladiny triglyceridů nad 1,7 mmol/l.

3.2.2 Zhodnocení SCORE rizika

Ke zhodnocení kardiovaskulárního rizika bylo u pacientů starších 40 let použito standardních tabulek SCORE, u pacientů mladších 40 let byly použity tabulky relativního rizika dle doporučení ESC 2007 (113).

3.2.3 Provedení ABI měření

Bylo provedeno měření kotníkového tlaku na arteria tibialis anterior a posterior obou dolních končetin pomocí tužkové sonografické sondy (Huntleigh healthcare mini dopplex, model No. D900) a byl vypočten ankle brachial index (ABI). Bylo použito vzorce $ABI = \text{TKs na kotníku} / \text{TKs na paži}$. Ze tří měření byla vždy použita nejvyšší hodnota. Ankle brachial index byl považován za patologický při hodnotě $\leq 0,9$ zaznamenané alespoň na jedné tepně ze čtyř měřených.

3.2.4 Provedení sonografie karotid

K posouzení rozsahu subklinické aterosklerózy karotických tepen bylo provedeno měření tloušťky intima-media karotid (CIMT). Sonografické vyšetření bylo provedeno lineární sondou o 3-11 MHz na přístroji SONOS 5500 (Philips, Andover, Massachusetts,

USA). Vyšetření bylo prováděno během dopoledne po 12 hodinovém lačnění. Při vyšetření leželi pacienti na zádech s mírně protaženým krkem. Vyšetřovali jsme společné karotické artérie (CCA), bifurkaci karotid a začátek vnitřních karotických arterií v podélných i transverzálních rovinách. Plát byl definován jako lokalizovaná struktura zasahující do lumen artérie nejméně o 0,5 mm nebo o 50 % hodnoty okolní tloušťky intimy-medie, nebo při výšce plátu více než 1,5 mm měřené od rozhraní media-adventicia po rozhraní mezi intimou a lumen (16, 114). Sonografické měření společné karotické artérie bylo prováděno 1-2 cm proximálně od bifurkace. Distální segment společné karotické artérie byl digitálně zaznamenán pro následné analýzy. Tloušťka intima-media karotid, definovaná jako vzdálenost dvou paralelních struktur: hranice mezi lumen a intimou a hranicí media-adventicia, byla měřena na zadní stěně CCA třikrát, použit byl poté průměr z těchto třech měření. Za rozšířenou CIMT byla považována hodnota nad 1 mm v bifurkaci.

3.2.5 Vyšetření mikrovaskulární reaktivity pomocí metody laser Doppler

Metodou vhodnou k vyšetření mikrovaskulární reaktivity je stanovení kožní perfúze založené na principu laser Doppler, kterou lze hodnotit parametry cirkulace i v nejmenších cévách. Její výhodou je možnost měření i velmi nízkých hodnot tkáňové perfúze a také fakt, že se jedná o metodu neinvazivní, pacienta nezatěžující a relativně jednoduchou pro vyšetřující osobu (115). Na rozdíl od sonografického vyšetření však metoda laser Doppler z mnoha důvodů není vhodná k měření průtoku krve ve větších cévách.

Princip metody laser Doppler je založen na tzv. dopplerovském efektu. V přístroji je emitován světelný laserový paprsek, který je optickými vlákny veden do sondy připevněné oboustranně lepicí páskou ke kůži vyšetřovaného pacienta. V kůži se světelný paprsek odráží od pevných i pohybujících se struktur, ale jen paprsek odražený od pohybující se částice (většinou krvinky) může změnit svoji vlnovou délku. Část odražených paprsků se pomocí dalšího světelného vodiče vrací zpět do analytické jednotky, kde je intenzita světla a velikost dopplerovského posunu vlnové délky vyhodnocena. Touto metodou lze změřit počet pohybujících se krevních elementů a jejich rychlost do maximální hloubky 0,8-1,2 mm. Změřené hodnoty se násobí a za použití korekčních algoritmů se vypočítává perfúze v tzv. perfúzních jednotkách (PU), které jsou arbitrární a nejsou vztaženy k přesnému objemu měřené tkáně. Aktuální hodnoty jsou

zobrazeny na displeji přístroje a současně zaznamenávány pro pozdější vyhodnocení. Vyšetření musí být prováděno za standardních podmínek (zejména teploty vzduchu) a u aklimatizovaného pacienta. Hodnocena je klidová kožní mikrocirkulace na předloktí nedominantní horní končetiny, kde je převážně nutritivní mikrovaskulární řečiště (nepapilární typ kůže), a prstu na téže končetině, kde je převaha funkčních kapilár a AV zkratů (papilární typ kůže).

Při měření pomocí metody laser Doppler se využívá změn perfúze před stimulací a po ní, protože klidové hodnoty perfúze bez stimulace neposkytují dostatečnou výpovědní hodnotu. Stimulačním testem je zde reaktivní hyperémie po ischémii končetiny (PORH), která je zajištěna standardní manžetou tonometru insuflovanou na suprasystolický tlak po dobu několika minut s následným uvolněním. Toto vyšetření je založeno na produkci NO endotelem, jeho vazodilatačním efektu a funkční kapacitě endotelu. Hlavním stimulem k syntéze a uvolnění NO je již zmíněné smykové tření na stěně cévy, které je způsobené zrychlením toku krve a vede k následné vazodilataci (116). Kožní perfúze je silně závislá na teplotě kůže, proto se jako druhý stimulační zátěžový test používá lokální zahřátí za použití speciální termostatické sondy, způsobující reaktivní hyperémii (TH) (117).

Kožní mikrovaskulární reaktivita byla měřena metodou laser Doppler, přístrojem PeriFlux PF 4001 Master a termostatickou jednotkou PeriTemp 4001 Heater, Perimed (Sweden). Nastavení přístroje bylo následovné: časová konstanta 0,02 s, frekvence měření 32 Hz. Vyšetřování probíhalo při pokojové teplotě 22 °C, vsedě, pacienti byli před vyšetřením ponecháni 30 minut v klidu z důvodu aklimatizace. Ke stanovení mikrovaskulární reaktivity byly vybrány stimulační testy post-okluzivní reaktivní hyperémie (PORH) a termální hyperémie (TH). Pro oba testy byly použity dvě sondy; standardní sonda umístěná na bříšku třetího prstu nedominantní horní končetiny a termostatická sonda umístěná na ventrální stranu předloktí téže končetiny (typ 455, průměr 23 mm, vzdálenost vláken 0,25 mm). Světlovodná vlákna termostatické sondy jsou integrována do temperovaného disku, což umožňuje konzistentní zahřátí celé plochy pod sondou. Sondy byly připevněny oboustranně lepící náplastí (3M, USA). Termostatická sonda na předloktí byla zahřáta na 32 °C z důvodu stabilizace teploty pokožky při PORH. Jako teplotní stimulace při TH byla teplota zvýšena na 44 °C.

Bazální perfúze (PORHb) byla měřena 2 minuty před PORH testem. Následně byla provedena okluze brachiální arterie po dobu 3,5 min pomocí manžety tonometru

insuflované na suprasystolickou hodnotu tlaku. K omezení manipulace s končetinou v průběhu testu byla manžeta tonometru upevněna kolem paže před začátkem vyšetření. PORH byla zaznamenána po uvolnění manžety po 3,5 minutové okluzi, včetně maximální perfúze při hyperémii (PORHmax) a času potřebného k dosažení maximální perfúze (PORHt). Dynamický parametr, rychlost vzestupu perfúze (PORHmax/t), byla vypočítána jako poměr PORHmax a PORHt. Relativní hyperémie (PORH%) byla vypočítána jako procentuální vzestup nad bazální hodnotu $PORH\% = (PORH_{max} / PORH_b - 1) * 100$.

Termální hyperémie byla měřena 10 minut po testu s PORH na stejném místě paže. Teplota sondy byla nastavena na 44 °C a podobně jako u testu s PORH byly zaznamenány nebo vypočítány parametry THmax, THt a THmax/t. TH% byla vypočítána s použitím vzorce $TH\% = (TH_{max} / TH_b - 1) * 100$.

Hodnoty perfúze jsou uvedeny v arbitrárních perfúzních jednotkách (PU). Pro zaznamenání a vyhodnocení dat perfúze byl použit software Perisoft pro DOS 5.10C2 a Perisoft pro Windows 2.5. Záznamy byly zaslepeny a vyhodnocování bylo prováděno v jednotlivých studiích jednou osobou. Intra-individuální koeficient variability metody laser-doppler u 5 zdravých osob vyšetřovaných 10x během po sobě jdoucích dnů se lišil od 17 do 24 % v TH a od 19 do 25 % u PORH, v závislosti na měřených parametrech.

3.2.6 Analýza genotypu

Pro genetickou analýzu bylo odebráno 2 ml žilní krve do zkumavek obsahujících EDTA. Centrifugací byly odděleny leukocyty. Z takto připravených leukocytů byla získána genomová DNA rychlou metodou s využitím DNA izolačního kitu (Ready Amp™ Genomic DNA Purification System, Promega USA). PCR amplifikace byla provedena v automatickém termálním cycleru (Techne) s využitím primerů popsanych v publikaci (118). Apo E genotypizace byla provedena štěpením produktu PCR restričním enzymem Cfo I. Fragmenty DNA pak byly separovány vertikální elektroforézou v 10% polyakrylamidovém gelu. Fragmenty byly následně zobrazeny na UV prosvěcovači a fotografovány.

3.3 Statistická analýza

Kategorické proměnné jsou charakterizovány absolutními a relativními četnostmi

výskytu (frekvencemi) a spojitě proměnné jsou popsány průměrem a standardní odchylkou. Nulová hypotéza rovnosti skupin je pro kategorické proměnné testována chi-kvadrátovým testem. V případě spojitých proměnných jsme použili t-test k porovnání dvou skupin a ANOVA test k porovnání více skupin. Všechny testy jsou dvojstranné a hodnota $p < 0,05$ je považována za statisticky významnou.

4. Výsledky

Průměrná délka trvání erektilní dysfunkce v době vyšetření byla 32 ($\pm 18,6$) měsíců. Průměrné skóre dosažené v dotazníku IIEF-5 bylo 14,3 ($\pm 4,3$) bodů.

4.1 Výsledky hodnocení rizikových faktorů aterosklerózy

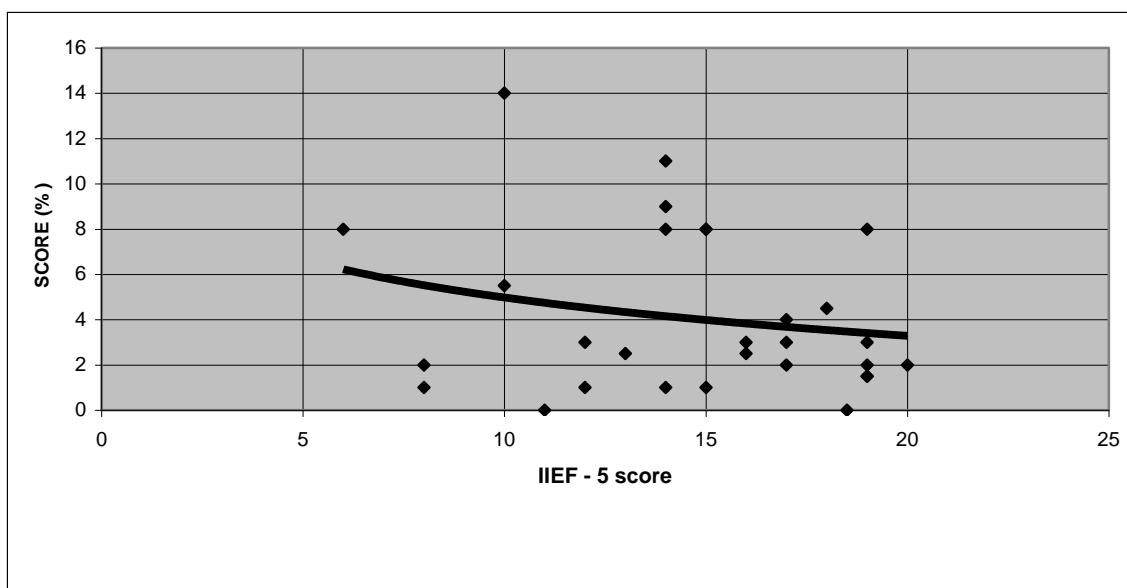
Neovlivnitelné rizikové faktory byly zastoupeny takto: průměrný věk souboru byl 46,5 ($\pm 9,9$) let, pozitivní rodinná anamnéza (výskyt kardiovaskulárního onemocnění u prvostupňových příbuzných do 55 let věku u muže resp. 65 let věku u ženy) byla přítomná u 17,1 % souboru.

Ovlivnitelné rizikové faktory byly zastoupeny přítomností dyslipidémie v 54,3 %. Průměrné hodnoty lipidového spektra tohoto souboru byly: TC: 5,16 ($\pm 0,98$) mmol/l, TG: 1,59 ($\pm 0,83$) mmol/l, HDL-C: 1,31 ($\pm 0,25$) mmol/l, LDL-C: 3,13 ($\pm 0,83$) mmol/l, aterogenní index: 3,16 ($\pm 0,85$), Lp (a): 0,32 ($\pm 0,33$) g/l, Apo A-I: 1,34 ($\pm 0,19$) g/l a Apo B: 1,08 ($\pm 0,27$) g/l. Aktivní kuřáctví cigaret bylo zastoupeno v 25,7 % a exkuřáctví kratší než 3 roky v 8,6 %. Arteriální hypertenze byla přítomna ve 40 % a z toho bylo 57,1 % hypertoniků nově zjištěných. Nově zjištěný diabetes mellitus nebyl v souboru pacientů zaznamenán, porušená glukózová tolerance (IGT) byla přítomna u 5,7 % mužů. Průměrný body mass index (BMI) byl 27,58 ($\pm 4,18$) kg/m². Z celého souboru bylo 28,6 % pacientů obézních a 42,9 % splňovalo kritéria nadváhy. Průměrná hodnota obvodu pasu byla 100,3 ($\pm 11,2$) cm.

4.2 Výsledky hodnocení rizika kardiovaskulárních onemocnění dle SCORE

Průměrné kardiovaskulární riziko vypočtené dle SCORE bylo 3,93 % ($\pm 3,39$). Při zohlednění stupně ED byl zjištěn statisticky nevýznamný trend vzestupu SCORE rizika se vzestupem tíže ED [3,41 % ($\pm 2,46$) u mírné ED, 4,44 % ($\pm 6,01$) u středně těžké ED a 6,08 % ($\pm 4,67$) u pacientů s těžkým stupněm ED]. Závislost kardiovaskulárního rizika (dle SCORE) a tíže ED (dle bodů IIEF-5) ukazuje graf č. 1.

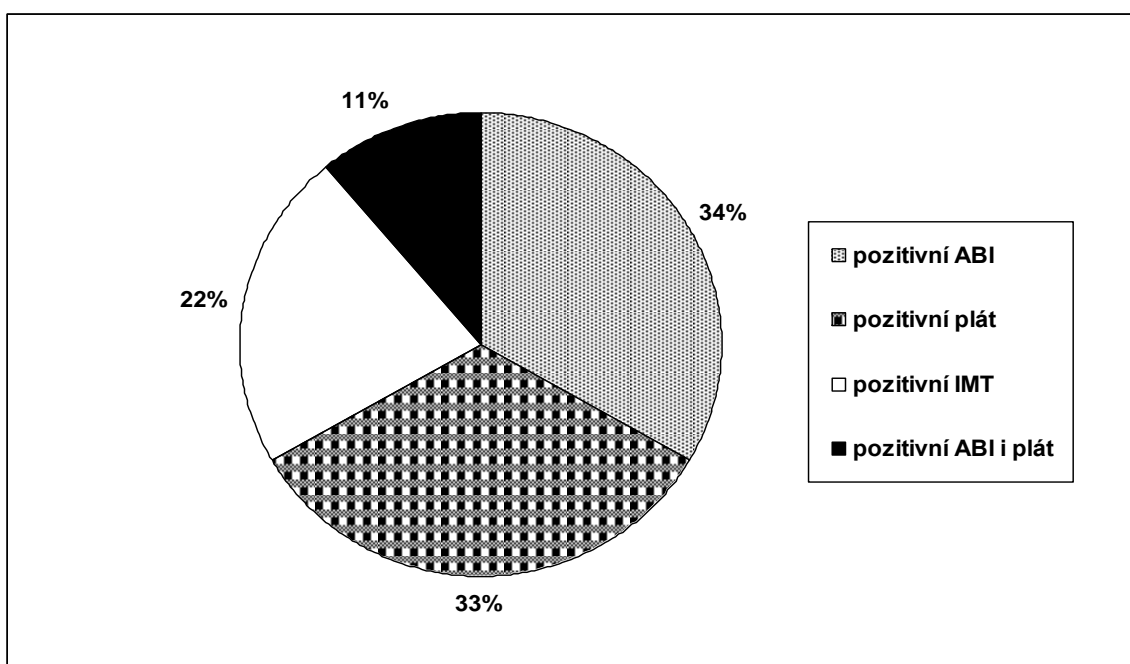
Graf č. 1: Logaritmická závislost KV rizika (dle SCORE) a tíže ED (dle bodů IIEF-5).



4.3 Výsledky hodnocení výskytu subklinické aterosklerózy

ABI bylo hodnoceno jako patologické u 25 % souboru. Dle sonografického vyšetření karotid byla u 12,5 % vzorku přítomna rozšířená tloušťka intimy-medie karotid a u 25 % byl zjištěn plát v karotickém povodí. Tedy souhrnně lze říci, že asymptomatická ateroskleróza byla přítomna u 56,25 % souboru viz graf č. 2.

Graf č. 2: Výskyt subklinické aterosklerózy ve skupině mužů s ED.



4.4 Výsledky vyšetření mikrovaskulární reaktivity pomocí metody laser Doppler

Mikrovaskulární reaktivita u mužů s erektilní dysfunkcí se v žádném z měřených parametrů statisticky významně nelišila od mikrovaskulární reaktivity naměřené u zdravých kontrol. Průměry výsledků spolu se směrodatnými odchylkami u jednotlivých parametrů viz tabulka č. 7.

Tabulka č. 7: Výsledky vyšetření mikrovaskulární reaktivity pomocí metody laser Doppler

laser Doppler	Muži s ED	Kontroly	Významnost rozdílu
basal prst	175,3 ± 77,2	150,5 ± 77,3	p = 0,27
basal předl	7,9 ± 2,9	7,6 ± 2,6	p = 0,63
PORHmax prst	247,1 ± 75,9	238,5 ± 99,2	p = 0,75
PORHmax předl	39,9 ± 17,0	38,4 ± 16,6	p = 0,77
PORHtmax prst	15,7 ± 14,1	13,1 ± 11,1	p = 0,44
PORHtmax předl	9,6 ± 3,9	8,1 ± 3,4	p = 0,17
PORHmax/t prst	29,6 ± 22,2	27,2 ± 18,3	p = 0,67
PORHmax/t předl	4,8 ± 2,4	5,2 ± 2,1	p = 0,52
PORH% prst	57,4 ± 58,0	76,5 ± 52,3	p = 0,22
PORH% předl	466,5 ± 322,1	432,9 ± 218,4	p = 0,65
THbasal	7,1 ± 2,3	6,9 ± 1,7	p = 0,74
THmax	110,7 ± 44,2	111,9 ± 51,8	p = 0,93
THtmax	110,6 ± 37,1	122,8 ± 24,7	p = 0,15
THmax/t	1,1 ± 0,6	0,9 ± 0,4	p = 0,19
TH%	1551,2 ± 635,7	1521,0 ± 629,9	p = 0,87

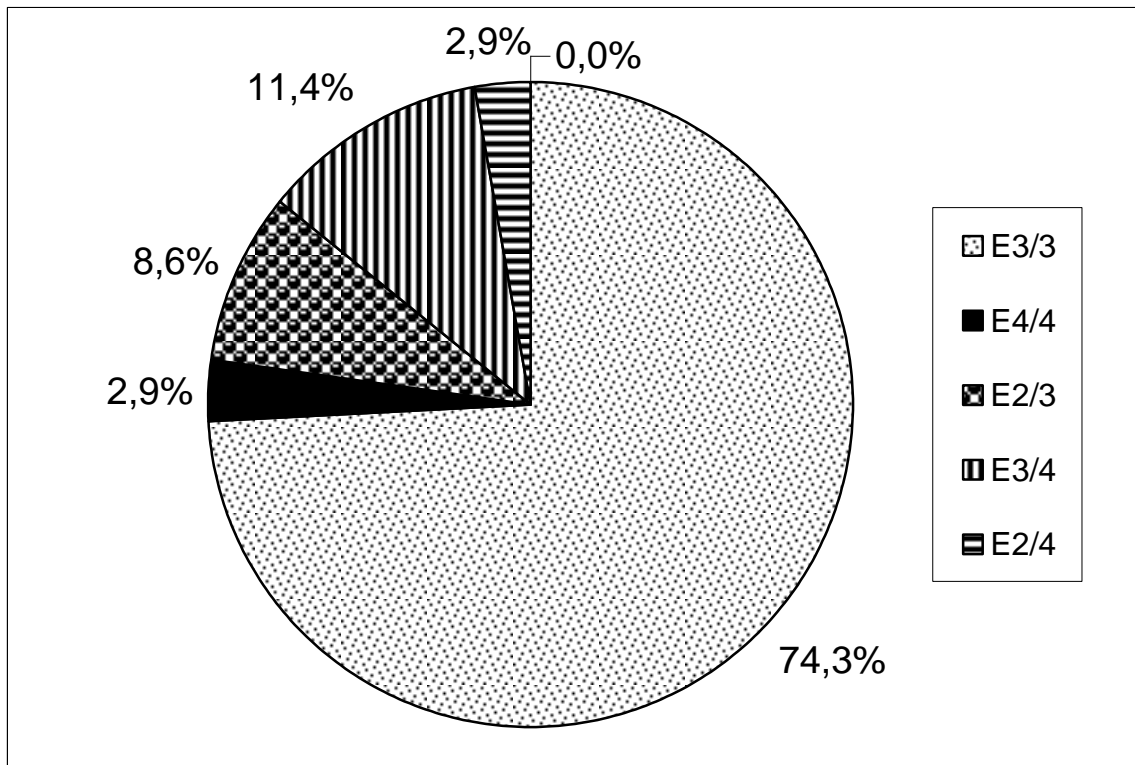
(PORH, post-okluzivní reaktivní hyperémie; TH, termální hyperémie; ED, erektilní dysfunkce)

4.5 Výsledky genetických analýz

Ve skupině mužů s erektilní dysfunkcí nebyl zjištěn případ familiární hypercholesterolemie ani familiárního defektu apolipoproteinu B-100. Alely apolipoproteinu E byly zastoupeny s frekvencí: Apo E3/E3 74,3 %, Apo E3/E4 11,4 %, Apo E3/E2 8,6 %, Apo E4/E4 2,9 % a Apo E2/E4 2,9 % viz graf č. 3. Nebyla zjištěna

korelace mezi alelami apolipoproteinu E a tíží erektilní dysfunkce.

Graf č. 3: Zastoupení alel apolipoproteinu E v populaci mužů s ED.



5. Diskuze

5.1 Diskuze výsledků hodnocení rizikových faktorů aterosklerózy

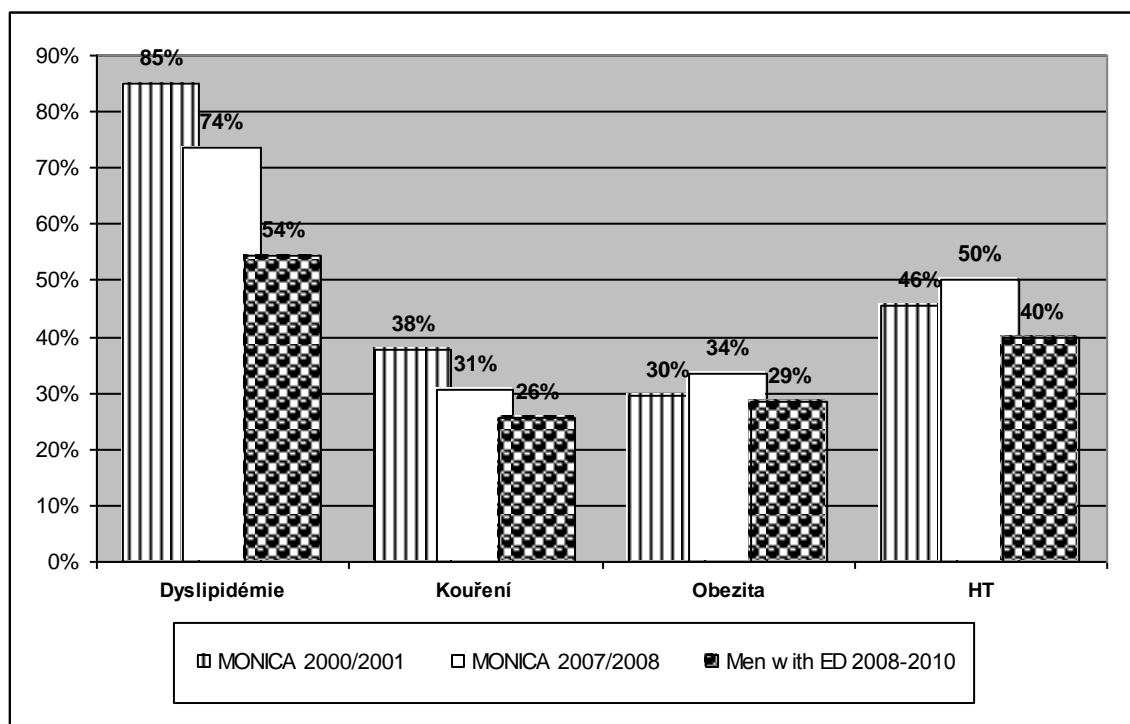
Srovnání výskytu rizikových faktorů aterosklerózy u mužů s ED s běžnou populací zastoupenou populačním vzorkem českých mužů ve studii Czech post-MONICA je uvedeno v tabulce č. 8 a v grafu č. 4 a 5 (119).

Tabulka č. 8: Srovnání výskytu rizikových faktorů aterosklerózy a vybraných průměrných hodnot mezi populačním vzorkem ve studii Czech post-MONICA a sledovanou skupinou mužů s erektilní dysfunkcí.

RF aterosklerózy	MONICA 2000/1	MONICA 2007/8	Muži s ED 2008-2010
Průměrný věk (roky)	25-64	25-64	46,5 (28-66)
Dyslipidémie	85,0 %	73,8 %	54,3 %
Kouření	37,8 %	30,5 %	25,7 %
Obezita	29,5 %	33,6 %	28,6 %
Arteriální HT	45,6 %	50,2 %	40,0 %
Nepřítomnost HT	37,9 %	31,6 %	22,8 %
TC (mmol/L)	5,88 ± 1,08	5,29 ± 1,10	5,16 ± 0,98
HDL-C (mmol/L)	1,25 ± 0,32	1,30 ± 0,34	1,32 ± 0,25
Non-HDL-C (mmol/L)	4,63 ± 1,11	3,97 ± 1,10	3,85 ± 0,90
TKs (mmHg)	131,9 ± 16,7	132,5 ± 17,3	132,2 ± 16,2
TKd (mmHg)	83,7 ± 9,7	84,4 ± 10,1	75,7 ± 10,5
BMI (kg/m ²)	28,1 ± 4,4	28,5 ± 4,6	27,6 ± 4,18

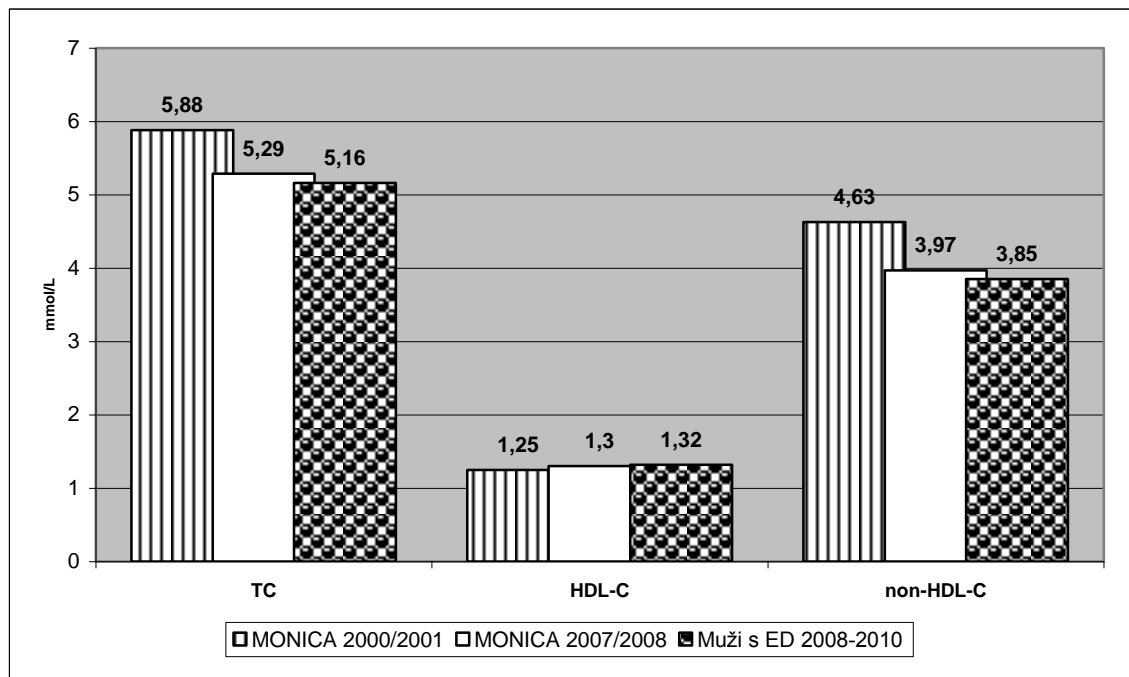
(RF, rizikové faktory; ED, erektilní dysfunkce; HT, hypertenze; TC, celkový cholesterol; HDL-C, HDL-cholesterol; non-HDL-C, non-HDL-cholesterol; TKs, systolický krevní tlak; TKd, diastolický krevní tlak; BMI, body mass index)

Graf č. 4: Srovnání výskytu rizikových faktorů aterosklerózy populačního vzorku studie Czech post-MONICA a výskytu rizikových faktorů u námi sledovaných mužů s erektilní dysfunkcí.



(HT, arteriální hypertenze; ED, erektilní dysfunkce)

Graf č. 5: Srovnání průměrných hodnot lipidogramu u populačního vzorku studie Czech post-MONICA a námi sledovaných mužů s erektilní dysfunkcí.



(ED, erektilní dysfunkce; TC, celkový cholesterol; HDL-C, HDL-cholesterol; non-HDL-C, non-HDL-cholesterol)

Naše hypotéza, že muži s vaskulární erektilní dysfunkcí budou mít vyšší zastoupení rizikových faktorů aterosklerózy oproti kontrolnímu populačnímu vzorku českých mužů, se nepotvrdila! Průměrná hodnota celkového cholesterolu, prevalence dyslipidémie, kouření i arteriální hypertenze, stejně jako průměrný BMI i procento obézních byly naopak nižší. Lze tedy konstatovat, že všechny sledované ovlivnitelné rizikové faktory aterosklerózy byly zastoupeny stejně nebo relativně méně v našem souboru než v populačním vzorku studie Czech post-MONICA z let 2007/8. Tato skutečnost může být ovlivněna celou řadou faktorů. Za prvé faktem, že v celém průběhu populační studie Czech MONICA a Czech post-MONICA od roku 1985 dochází postupně k poklesu prevalence většiny rizikových faktorů aterosklerózy (například dyslipidémie, kouření, obezity) a také k poklesu jednotlivých hodnot měřených veličin (průměrný TC, non-HDL cholesterol, diastolický krevní tlak a BMI). Tomuto trendu se vymyká pouze prevalence arteriální hypertenze, která kolísá. Zajímavé je, že v průběhu studie Czech MONICA a Czech post-MONICA od roku 1985 dochází k poklesu nově

zachycené arteriální hypertenze, což jsme prokázali i v našem souboru. Je tedy možné, že během dvou let od posledního vyšetření osob ve sledování Czech post-MONICA se i rizikový profil této populace zlepšil a rozdíl v prevalenci rizikových faktorů u nemocných s ED by nebyl patrný.

Na druhé straně není pravděpodobné, že krátký časový odstup dvou let by mohl zcela vysvětlit pokles prevalence i absolutních průměrných hodnot sledovaných rizikových faktorů aterosklerózy. Významným faktorem, který by mohl tyto rozdíly vysvětlit, je věk participantů. V naší studii byl průměrný věk 46,5 roku s relativně vyšším zastoupením mužů v mladším středním věku. Ve studii Czech post-MONICA bylo rozložení věku rovnoměrné, avšak sami autoři přiznávají menší compliance k vyšetření u mladších věkových skupin (25-34 let: 18,9 %, 35-44 let: 22,8 % a i 45-54 let: 21,0 %) oproti skupině 55-64 let, kde byla compliance 37,4 % (119).

Třetí příčinou relativně nižšího zastoupení rizikových faktorů aterosklerózy ve skupině s ED by mohla být větší compliance pacientů s erektilní dysfunkcí k lékařské péči ve všech jejích úrovních. Proti tomuto argumentu však svědčí fakt, že průměrná doba trvání ED před vyhledáním prvního kontaktu se specialistou byla v našem souboru 32 (\pm 18,6) měsíců. Tato skutečnost je ve shodě se zjištěním profesora Weisse, který publikoval zajímavou studii o vnímání erektilní dysfunkce českou populací, jejíž závěrem bylo zjištění, že 68 % mužů se domnívá, že erektilní dysfunkce přichází s věkem a je nutné se s ní smířit. Muži s erektilní dysfunkcí vyhledávají a využívají zdravotní péči v relativně malém měřítku. I při vzniku závažného zdravotního problému s návštěvou praktického lékaře či specialisty otálejí (120).

Zajímavé je srovnání prevalence rizikových faktorů aterosklerózy u mužů s ED v našem souboru a v souboru studovaném Aldemirem, který hodnotil rizikový profil a tíži ED u pacientů před a po 3 týdenní dietní intervenci. Přestože vyřazovací kritéria obou souborů jsou rozdílná, je zajímavé, že mají prakticky totožný průměrný věk a BMI, avšak odlišná lipidová spektra. Muži v našem souboru měli vyšší průměrné hladiny celkového cholesterolu, HDL-cholesterolu i LDL-cholesterolu a nižší hladinu triglyceridů (121). Toto zjištění je ve shodě s epidemiologickou studií provedenou v Holandsku, která prokázala u turecké populace výrazně nižší celkový, HDL i LDL cholesterol a vyšší hladinu triglyceridů. Tento jev připisuje vyššímu průměrnému BMI a vyššímu procentu abstinentů v této populaci oproti účastníkům holandského (evropského) původu (122). Signifikantně nižší průměrný HDL cholesterol v turecké

populaci oproti populaci evropské byl zjištěn také při analýze výsledků studie EUROASPIRE III z tureckých center (123). ABI bylo hodnoceno jako patologické u 25 % souboru na rozdíl od americké studie provedené Polonským a kol., kteří zjistili patologický ABI u 32 % mužů s erektilní dysfunkcí, z nichž bylo 66 % mužů zcela bez symptomů ischemické choroby dolních končetin. V námi vyšetřeném souboru byla přítomnost symptomů ICHDK vylučujícím faktorem zařazení do studie (124).

5.2 Diskuze výsledků hodnocení rizika KVO dle SCORE

Průměrné 10 leté kardiovaskulární riziko vypočítané dle SCORE bylo v našem souboru mužů s erektilní dysfunkcí 3,93 % ($\pm 3,39$). Průměrné 10 leté kardiovaskulární riziko vypočítané dle SCORE v populačním vzorku ve studii Czech post-MONICA bylo 3,26 % v letech 2000/1 a 2,47 % v letech 2007/8.

Výše kardiovaskulárního rizika (dle SCORE) korelovala s tíží ED (dle bodů IIEF-5), tento trend však nedosáhl hladiny statistické významnosti. Tato skutečnost je jistě vysvětlitelná malým počtem pacientů ve skupině mužů s erektilní dysfunkcí.

Nebyla provedena žádná studie, která by srovnávala výskyt erektilní dysfunkce a výše kardiovaskulárního rizika dle SCORE.

Zambon a kol. provedl obdobnou studii, kde zkoumal vztah tíže erektilní dysfunkce s kardiovaskulárním rizikem kalkulovaným dle Framinghamské škály rizika. V této studii bylo vyšetřeno 111 mužů s erektilní dysfunkcí. Výsledkem bylo průměrné 10 leté riziko vzniku ICHS dle Framinghamské škály rizika 11,41 % \pm 8,33 oproti zdravým kontrolám, které měly dle Framinghamské škály rizika 7,76 % \pm 3,31 (p 0,0015). Muži s erektilní dysfunkcí v tomto souboru měli tedy výrazně vyšší 10 leté riziko rozvoje ICHS, avšak hodnocené jiným skórovacím systémem. Na tomto výrazném rozdílu se mohl podílet vyšší průměrný věk souboru, do kterého byli zařazeni muži ve věku 39-73 let (125).

5.3 Diskuze výsledků hodnocení výskytu subklinické aterosklerózy

Asymptomatická ateroskleróza byla přítomna u 56,25 % našeho souboru. Vlachopoulos prokázal na mužích s vaskulární ED bez příznaků či přítomnosti ICHS v anamnéze, přítomnost subklinické aterosklerózy u 24 % souboru. Avšak k průkazu asymptomatické aterosklerózy použil ergometrii a/nebo zátěžovou echokardiografii.

Z mužů, kteří měli pozitivní alespoň jeden z těchto testů, podstoupilo 75 % elektivní koronarografii. Ta prokázala aterosklerotické změny koronárního řečiště v 88 %. Lze tedy konstatovat, že dokázal přítomnost ICHS pomocí koronarografie u 19 % souboru. Rozdíl v prevalenci asymptomatické aterosklerózy v našem a ve Vlachopoulosově souboru lze vysvětlit několika faktory. Za prvé v našem souboru se jednalo o asymptomatickou aterosklerózu v různých lokalizacích, avšak Vlachopoulos testoval pouze asymptomatickou přítomnost ICHS. Dále u mužů v našem souboru trvala ED průměrně 32 (± 19) měsíců, avšak ve zmiňovaném souboru byla délka probíhající ED 25 (± 21) měsíců (u pacientů bez ICHS 22 [± 18] měsíců oproti pacientům s ICHS 28 \pm [24] měsíců), přestože průměrný věk našeho souboru byl nižší 46,5 ($\pm 9,9$) versus 59 (± 11) roků. Vyšší prevalenci asymptomatické aterosklerózy lze vysvětlit také tím, že u Vlachopoulosových pacientů s prokázanou ICHS se délka trvání velmi blížila naší na rozdíl od pacientů bez prokázané ICHS (126).

5.4 Diskuze výsledků vyšetření mikrovaskulární reaktivity pomocí metody laser

Doppler

Mikrovaskulární reaktivita u mužů s erektilní dysfunkcí se v našem souboru v žádném z měřených parametrů statisticky významně nelišila od mikrovaskulární reaktivity naměřené u zdravých kontrol. Je možné, že endotelová dysfunkce u mužů s erektilní dysfunkcí nebyla ještě rozvinutá dostatečně dlouho a v takovém rozsahu, aby byla poškozena mikrovaskulární reaktivita. Nebyla provedena žádná jiná studie, která by se zabývala mikrovaskulární reaktivitou u skupiny mužů s erektilní dysfunkcí. Avšak Prázný a kol. publikoval studii, ve které byla měřena mikrovaskulární reaktivita u pacientů s aktivní hyperkortizolémií (Cushingovým syndromem), u pacientů normokortizolemických po chirurgickém odstranění zdroje hyperkortizolismu a u zdravých kontrol. Výsledkem byl trend s největším poškozením vaskulární reaktivity u hyperkortizolemických pacientů, lehčím poškozením mikrovaskulární reaktivity u pacientů po operaci navozující normokortizolémii a s největší mikrovaskulární reaktivitou u zdravých kontrol. Tyto trendy nedosáhly hladiny statistické významnosti (127). Je možno říci, že endotelová dysfunkce v našem souboru mužů s erektilní dysfunkcí nebyla rozvinuta na rozdíl od skupiny pacientů s aktivním hyperkortizolismem. Tyto skupiny mají jistě své odlišnosti. Ve skupině hyperkortizolemických pacientů se vyskytovaly i ženy, na rozdíl od skupiny mužů

s erektilní dysfunkcí. Navíc se v hyperkortizolemické skupině také vyskytovali pacienti s diabetes mellitus 2. typu, avšak v námi vyšetřené skupině mužů s erektilní dysfunkcí byl diabetes mellitus vylučovacím kritériem a ani nebyl v průběhu vyšetřování u žádného pacienta diabetes mellitus diagnostikován.

5.5 Diskuze výsledků genetických analýz

Ve skupině mužů s erektilní dysfunkcí nebyl zjištěn případ familiární hypercholesterolemie ani familiárního defektu apolipoproteinu B-100. Tato skutečnost je jistě vysvětlitelná malým počtem pacientů ve skupině mužů s erektilní dysfunkcí. Vzhledem k tomu, že mutace LDL receptoru se vyskytuje v populaci s frekvencí 1 : 500 a mutace způsobující familiární defekt apo B-100 s frekvencí 1 : 1 000 (22, 24), byl by nutný podstatně větší počet mužů ve studii. Také dle výsledků laboratorních vyšetření bylo v našem souboru zastoupeno vysoké procento mužů se smíšenou dyslipidémií či lehkou izolovanou hypercholesterolémií. Fenotypicky se však těžká izolovaná hypercholesterolemie v našem souboru nevyskytla.

Alely apolipoproteinu E byly zastoupeny s frekvencí: Apo E3/E3 74,3 %, Apo E3/E4 11,4 %, Apo E3/E2 8,6 %, Apo E4/E4 2,9 % a Apo E2/E4 2,9 % viz graf č. 3. Hallman a kol. ve své studii o frekvencích alel apolipoproteinu E uvádí srovnání výskytu těchto alel u 9 národů (128). Národnostně nejbližší zkoumanou skupinou blízkou české populaci je populace z Tyrolska. Zde byly alely apolipoproteinu E zastoupeny ve frekvencích, které uvádí tabulka č. 9. Tato frekvence alel je také nejbližší výsledku získanému v populaci českých mužů s erektilní dysfunkcí. Přesto je rozdíl ve frekvenci nejčastější alely apolipoproteinu E3/E3 10,3 %. Tento rozdíl lze z části vysvětlit heterogenitou souborů, především tím, že do Hallmannovy studie byly zahrnuty i ženy. Na rozdíl od námi zkoumané populace, kdy se jednalo výhradně o muže. Dále se na rozdíl může podílet i malý počet námi vyšetřených pacientů.

Tabulka č. 9: Srovnání výskytu alel apolipoproteinu E ve studii provedené Hallmanem se vzorkem mužů s ED.

Frekvence alely %	E2/E2	E2/E3	E4/E2	E3/E3	E4/E3	E4/E4
Průměr 9 populací	1,1	11,9	1,7	62,6	20,0	2,6
Island	0,0	10,3	3,2	60,0	23,2	3,21
Finsko	0,5	9,9	1,5	46,8	35,5	5,9
Maďarsko	2,0	7,9	1,0	65,3	22,8	1,0
Tyrolsko	1,3	13,2	2,1	64,0	17,3	2,1
Muži s ED v ČR	0,0	8,6	2,9	74,3	11,4	2,9

(ED, erektilní dysfunkce)

Tiret a kolektiv udávají frekvenci alel apolipoproteinu E v kontrolní skupině pro střední Evropu takto: Apolipoprotein E3/E3 63,5 %, Apo E3/E4 21,3 %, Apo E3/E2 13,3 %, Apo E4/E4 3,2 %, Apo E2/E4 1,6 % a Apo E2/E2 1,0 % (33). I v této studii je nižší výskyt alely E3/E3 oproti vzorku českých mužů s erektilní dysfunkcí. I tento rozdíl lze z části vysvětlit heterogenitou souborů, především tím, že do Tiretovy studie byly zahrnuty i ženy. Na rozdíl od námi zkoumané populace, kdy se jednalo výhradně o muže. Dále se na rozdílu může podílet i malý počet námi vyšetřených pacientů.

Svobodová s kol. studovala frekvenci alel apolipoproteinu E v Mongolské populaci a zjistila výskyt jednotlivých alel: Apolipoprotein E2/E2 0 %, Apo E2/E3 5,65 %, Apo E4/E2 1,75 %, Apo E3/E3 65,32 %, Apo E3/E4 25,4 % a Apo E4/E4 1,88 % (129). Ve srovnání s námi zkoumanou skupinou mužů s erektilní dysfunkcí došla k výsledkům s výrazně nižším zastoupením alely E3 v populaci a výrazně vyšší frekvencí proaterogenní alely E4. Ve studii byl hodnocen genotyp 744 jedinců. Srovnání výskytu alel apolipoproteinu E ve studii provedené Svobodovou se vzorkem českých mužů s ED viz tabulka č. 10. Tento rozdíl lze z části vysvětlit heterogenitou souborů, především tím, že do studie Svobodové byly zahrnuty i ženy. Na rozdíl od námi zkoumané populace, kdy se jednalo výhradně o muže. Dále se na rozdílu jistě může podílet i malý počet námi vyšetřených pacientů.

Tabulka č. 10: Srovnání výskytu alel apolipoproteinu E ve studii provedené Svobodovou se vzorkem mužů s ED.

Frekvence alely %	E2/E2	E2/E3	E4/E2	E3/E3	E4/E3	E4/E4
Mongolsko	0,0	5,65	1,75	65,32	25,4	1,88
Muži s ED v ČR	0,0	8,6	2,9	74,3	11,4	2,9

(ED, erektilní dysfunkce)

6. Závěry

- Souvislost mezi erektilní dysfunkcí a rizikovými faktory aterosklerózy byla prokázána v mnoha dřívějších pracích. Rovněž patofyziologicky lze najít pro tuto hypotézu podklady.
- Jednou z hypotéz byla domněnka, že muži s vaskulární erektilní dysfunkcí budou mít vyšší zastoupení rizikových faktorů aterosklerózy oproti kontrolnímu populačnímu vzorku českých mužů. V našem výzkumu se však tato hypotéza nepotvrdila. Příčinou je pravděpodobně vyšší zastoupení mužů v mladším středním věku na rozdíl od studie Czech post-MONICA, ve které bylo rozložení věku rovnoměrné, avšak sami autoři přiznávají menší compliance k vyšetření u mladších věkových skupin
- Rizikové faktory aterosklerózy se u mužů v naší skupině vyskytovaly velmi často, přestože jsme vyšší zastoupení rizikových faktorů aterosklerózy u mužů s erektilní dysfunkcí než v populačním vzorku českých mužů neprokázali.
- Průměrné kardiovaskulární riziko dle SCORE bylo v našem souboru 3,93 % ($\pm 3,39$). Průměrné kardiovaskulární riziko vypočítané dle SCORE v populačním vzorku ve studii Czech post-MONICA mělo v roce 2007/8 hodnotu 2,47 %. Při zohlednění stupně erektilní dysfunkce byl zjištěn trend, statisticky sice nevýznamný, vzestupu SCORE rizika se vzestupem tíže erektilní dysfunkce.
- V našem souboru byla prokázána přítomnost asymptomatické aterosklerózy u 56,25 % souboru.
- Mikrovaskulární reaktivita u mužů s erektilní dysfunkcí se v žádném z měřených parametrů statisticky významně nelišila od mikrovaskulární reaktivity naměřené u zdravých kontrol.
- I když výsledky naší práce nejsou jednoznačné, domníváme se na základě výsledků dalších prací i podle námi prokázaných trendů, že souvislost rizikových faktorů aterosklerózy a erektilní dysfunkce představuje významný medicínský problém. I v budoucnosti se touto problematikou chceme zabývat. Rozšíříme soubor pokračováním spolupráce s urologickými a sexuologickými ambulancemi. Zaměříme se také na přesnější determinaci vztahu rizikových faktorů aterosklerózy a erektilní dysfunkce s využitím nových „emerging“ rizikových faktorů. Dále plánujeme studovat i vztahy erektilní dysfunkce a manifestních kardiovaskulárních onemocnění.

7. Shrnutí závěrů práce

Význam naší práce spočívá v objasnění potenciální rizikovosti mužů s erektilní dysfunkcí, která bez intervence povede ke zvýšené morbiditě a mortalitě této specifické skupiny pacientů. Zvýšená pozornost u pacientů s touto diagnózou může vést k větší komplexnosti péče, což zlepší prognózu pacientů a přinese také významný socioekonomický benefit.

8.1 Abstrakt (CZ)

Úvod: Tato práce se zabývá analýzou incidence a vztahu rizikových faktorů aterogeneze a již přítomných asymptomatických kardiovaskulárních onemocnění u mužů s vaskulární erektilní dysfunkcí.

Cíle práce: Zjistit prevalenci rizikových faktorů aterosklerózy, asymptomatického kardiovaskulárního onemocnění ve skupině mužů s vaskulární erektilní dysfunkcí. Vypočítáváno bylo riziko podle systému SCORE. Dále byl posuzován funkční stav cévní stěny a podíl endotelové dysfunkce na erektilní dysfunkci.

Metodika: V rámci studie bylo vyšetřeno 35 pacientů ve věku 28-62 let, kteří poprvé vyhledali odborného lékaře (urologa či sexuologa) pro vaskulární erektilní dysfunkci. Pacienti podstoupili klinické, laboratorní a genetické vyšetření, měření ABI, duplexní ultrazvukové vyšetření karotid a laser-dopplerovské vyšetření k posouzení mikrocirkulace.

Výsledky: Ovlivnitelné rizikové faktory byly zastoupeny přítomností dyslipidémie v 54,3 %. Aktivní kuřáctví cigaret bylo zastoupeno v 25,7 % a exkuřáctví kratší než 3 roky v 8,6 %. Arteriální hypertenze byla přítomna ve 40 % a z toho bylo 57,1 % hypertoniků nově zjištěných. Průměrný body mass index byl 27,58 (\pm 4,18) kg/m². Průměrné kardiovaskulární riziko dle SCORE bylo v souboru 3,93 (\pm 3,39) %. Při zohlednění stupně ED byl zjištěn statisticky nevýznamný trend vzestupu SCORE rizika se vzestupem tíže ED hodnoceným pomocí IIEF-5. Asymptomatická ateroskleróza byla přítomna u 56,25 % souboru s erektilní dysfunkcí. Mikrovaskulární reaktivita u mužů s erektilní dysfunkcí nesvědčí pro výskyt endotelové dysfunkce.

Závěr: Hypotéza, že muži s vaskulární erektilní dysfunkcí budou mít vyšší zastoupení rizikových faktorů aterosklerózy oproti kontrolnímu populačnímu vzorku českých mužů, se nepotvrdila. Přesto se domníváme, že muži s erektilní dysfunkcí jsou vysoce rizikovou skupinou z hlediska rozvoje kardiovaskulárních onemocnění. Průměrné kardiovaskulární riziko dle SCORE bylo v souboru 3,93 % (\pm 3,39) a asymptomatická ateroskleróza byla přítomna u 56,25 % souboru.

Klíčová slova: vaskulární erektilní dysfunkce, ateroskleróza, rizikové faktory, laser Doppler, SCORE riziko, ankle-brachial index, ultrasonografie karotid

8.2 Abstract (EN)

Background: The relationship between erectile dysfunction and risk factors of atherosclerosis has been confirmed by a number of previous investigations. There are also plausible pathophysiological mechanisms explaining the observed association.

One of the tested hypotheses in our work was the assumption that risk factors of atherosclerosis would be more prevalent in men with erectile dysfunction than in controls selected from the representative sample of the Czech population. Our work did not confirm this hypothesis. Most likely explanation can be greater representation of younger-middle aged men in our group than in the Czech post-Monica study in which the age distribution was equal. On the other hand authors of the Czech post-Monica study admit worse compliance in younger participants of their survey. Nevertheless, the risk factors of atherosclerosis occur very frequently in males with erectile dysfunction.

Results: In our group mean cardiovascular risk calculated according to the SCORE chart was 3.39% ($\pm 3,39$). In the Czech post-MONICA study conducted between 2007 and 2008 the mean SCORE risk reached 2.47%. There was a trend, though not statistically significant, towards direct relationship between the severity of ED and the SCORE CVD risk. Asymptomatic atherosclerosis was detected in 56.25% of our study group. Microvascular reactivity did not differ between men with erectile dysfunction and the control group in any of the parameters measured.

Conclusion: Although some of our results are ambiguous the observed trends, supported by the previous observations of others, support the notion of direct relationship between erectile dysfunction and risk factors of atherosclerosis, thus, representing an important medical issue. We intend to continue our research. The patients' study group will be expanded by close cooperation with urology and sexuology specialities. We will focus on refining the determination of the relationship between risk factors for atherosclerosis and erectile dysfunction using new "emerging" risk factors. Moreover, we plan to extend the scope of our interest also to patients with overt cardiovascular disease and erectile dysfunction.

Key words: vascular erectile dysfunction, atherosclerosis, risk factors, laser Doppler, SCORE, ankle-brachial index, ultrasound of carotid artery

9. Literatura

1. TILLMANN, H, A ERDOGAN a D SEDDING. Treatment of chronic CAD—do the guidelines (ESC, AHA) reflect daily practice?. *Herz*. 2009, roč. 34, (1), s. 39-54.
2. FINCH, CE. Atherosclerosis is an old disease: Summary of the Ruffer Centenary Symposium, The Paleocardiology of Ancient Egypt, a meeting report of the Horus Study team. *Exp Gerontol*. 2011, roč. 46, (11), s. 843-6.
3. MINER, M a KL BILLUPS. Erectile dysfunction and dyslipidemia: relevance and role of phosphodiesterase type-5 inhibitors and statins. *J Sex Med*. 2008, roč. 5, (5), s. 1066-78.
4. KNOFLACH, M, S KIECHL, D PENZ, A ZANGERLE, C SCHMIDAUER, A ROSSMANN, M SHINGH, R SPALLEK, A GRIESMACHER, D BERNHARD, P ROBATSCHER, W BUCHBERGER, W DRAXL, J WILLEIT a G WICK. Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerosis in Young Women. Atherosclerosis Risk Factors in Female Youngsters (ARFY Study). *Stroke*. 2009, roč. 40, č. 4, s. 1063-9.
5. KNOFLACH, M, S KIECHL, M KIND, SAID, R SIEF, M GISINGER, R VAN DER ZEE, H GASTON, E JAROSCH, J WILLEIT a G WICK. Cardiovascular risk factors and atherosclerosis in young males: ARMY study (Atherosclerosis Risk-Factors in Male Youngsters). *Circulation*. 2003, (9), s. 1064-9.
6. RANKOVIĆ, G, B MILIČIĆ, T SAVIĆ, B DINDIĆ, Z MANCEV a G PESIĆ. Effects of physical exercise on inflammatory parameters and risk for repeated acute coronary syndrome in patients with ischemic heart disease. *Vojnosanit Pregl*. 2009, roč. 66, (1), s. 44-8.
7. VERDAET, D, P DENDALE, D DE BACQUER, J DELANGHE, P BLOCK a G DE BACKER. Association between leisure time physical activity and markers of chronic inflammation related to coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 2004, roč. 176, (2), s. 303-10.
8. GETZ, GS, D VESSELINOVITCH a RW WISSLER. A dynamic pathology of atherosclerosis. *Am J Med*. 1969, č. 46, s. 657-673.
9. NEWMAN, WP, W WATTIGNEY a GS BERENSON. Autopsy studies in United States children and adolescents. Relationship of risk factors to atherosclerotic lesions. *York Academy Of Science*. 1991, č. 623, s. 16-25.
10. STARY, HC, B CHANDLER, S GLAGOV, JR GUYTON, W Jr. INSULL a MR ROSENFELD. A definition of initial fatty streak and intermediate lesions of atherosclerosis. *Circulation*. 1994, May; 89, (5), s. 2462-78.
11. STARY, HC, V FUSTER, R ROSS a EJ TOPOL. *The histological classification of atherosclerotic lesions in human coronary arteries. Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*. 1996. vyd. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996, s. 463-474. ISBN 0781702666.
12. STARY, HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000, č. 20, s. 1177-1178.
13. LESCHKA, S, S SEITUN, M DETTMER, S BAUMÜLLER, P STOLZMANN, R GOETTI, H SCHEFFEL, G FEUCHTNER, K WUNNICKE, S WILDERMUTH, C OEHLSCHEGEL, B MARINCEK, W JOCHUM a H ALKADHI. Ex vivo evaluation of coronary atherosclerotic plaques: characterization with dual-source CT in comparison with histopathology. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2010, Sep-Oct; 4, (5), s. 301-8.

14. ČEŠKA, R, D BOBKOVÁ, JA HUBÁČEK, J MALÍK, E KRÁLÍKOVÁ, H SVOBODOVÁ. *Cholesterol a ateroskleróza, léčba dyslipidemií*. Praha: Triton, 2005. ISBN 80-7254-738-0.
15. FREDRICKSON, DS, RI LEVY a RS LEES. Fat transport in lipoproteins-an integrated approach to mechanisms and disorders. *N Engl J Med*. 1967, č. 276, s. 273-281.
16. EAS. Prevention of coronary heart disease: Scientific background and new clinical guidelines. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 1992, č. 2, s. 113-156.
17. BROWN, MS a JL GOLDSTEIN JL. How LDL receptors influence cholesterol and atherosclerosis. *Sci Am*. 1984, č. 251, s. 58-66.
18. DELPORT, R. Familial hypercholesterolaemia in South Africans: tracking findings and developments over time — with reference to: prevalence of hypercholesterolaemia in young Afrikaners with myocardial infarction. Ischaemic heart disease risk factors. *Cardiovasc J Afr*. 2009, roč. 20, Jan-Feb (1), s. 18-22.
19. SIMARD, LR, J VIEL, M LAMBERT, G PARADIS, E LEVY, EE DELVIN a GA MITCHELL. The Delta>15 Kb deletion French Canadian founder mutation in familial hypercholesterolemia: rapid polymerase chain reaction-based diagnostic assay and prevalence in Quebec. *Clin Genet*. 2004, roč. 65, Mar (3), s. 202-8.
20. FAHED, AC, RM SAFA, FF HADDAD, FF BITAR, RR ANDARY, MT ARABI, ST AZAR a G NEMER. Homozygous familial hypercholesterolemia in Lebanon: a genotype/phenotype correlation. *Mol Genet Metab*. 2011, roč. 102, Feb (2), s. 181-8.
21. VRABLÍK, M, T FREIBERGER, R ČEŠKA, O HERBER a S BÝMA. Mezinárodní projekt vyhledávání nemocných se závažnými familiárními dyslipidemiemi (MedPed) nově ve spolupráci se Společností všeobecného lékařství. *Practicus*. 2010, č. 5, s. 41-42.
22. DUŠKOVÁ, L, L KOPEČKOVÁ, E JANSOVÁ, L TICHÝ, T FREIBERGER, P ZAPLETALOVÁ, V SOŠKA, B RAVČUKOVÁ a L FAJKUSOVÁ. An APEX-based genotyping microarray for the screening of 168 mutations associated with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2011, roč. 216, May (1), s. 139-45.
23. TICHÝ, L, T FREIBERGER, P ZAPLETALOVÁ, V SOŠKA, B RAVČUKOVÁ a B FAJKUSOVÁ. The molecular basis of Familial Hypercholesterolemia in the Czech Republic: spectrum of LDLR mutations and genotype-phenotype correlations. *Atherosclerosis*. Accepted 7. 5. 2012.
24. HEGELE, RA. Monogenic dyslipidemias: window on determinants of plasma lipoprotein metabolism. *Am J Hum Genet*. 2001, roč. 69, Dec (6), s. 1161-77.
25. HAVEL RJ a JP KANE. *Structure and metabolism of plasma lipoproteins*. In: *The metabolic basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, 1989, s. 1129-1138.
26. BROWN, MS a JL GOLDSTEIN. A receptor mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*. 1986, č. 232, s. 34-47.
27. MAHLEY. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science*. 1988, č. 240, s. 622-630.
28. HUANG, Y, KH WEISGRABER, L MUCKE a RW MAHLEY. Apolipoprotein E: diversity of cellular origins, structural and biophysical properties, and effects in Alzheimer's disease. *J.Mol.Neurosci*. 2004, č. 23, s. 189-204.
29. DAVIGNON, J, RE GREGG a CF SING. Apolipoprotein E polymorphism and

- atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1988, č. 8, s. 1-21.
30. HUBACEK, JA, J PITHA, P STÁVEK a R POLEDNE. Variable expression of hypercholesterolaemia in apolipoprotein E2* (Arg 136 -> Cys)heterozygotes. *Physiol.Res.* 2000, č. 49, s. 307-314.
 31. ENHOLM, C, M LUKKA, T KUUSI, E NIKKILA a G UTERMANN. Apolipoprotein E polymorphism in the Finnish population: gene frequencies and relation to lipoprotein concentrations. *J Lipid Res.* 1986, roč. 27, (3), s. 227-235.
 32. SKLAVONOU, E, E ECONOMOU-PETERSEN, G KARADIMA, M PANAS, D AVRAMOPOULOS, A VARSOU, D VASSILOPOULOS a MB PETERSEN. Apolipoprotein E polymorphism in the Greek population. *Clin Genet.* 1997, č. 52, s. 216-218.
 33. TIRET, L, P DE KNIJFF, HJ MENZEL, C EHNHOLM, V NICAUD a LM HAVEKES. ApoE polymorphism and predisposition to coronar heart disease in youths of different European populations. The EARS Study. European Atherosclerosis Research Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1994, č. 14, s. 1617-1624. ISSN 1524-4636.
 34. SMITH, JD. Apolipoprotein E4: an allele associated with many diseases. *Ann.Med.* 2000, č. 32, s. 118-127.
 35. HATTERS, DM, CA PETERS-LIBEU a KH WEISGRABER. Apolipoprotein E structure: insights into function. *Trends Biochem.Sci.* 2006, č. 31, s. 445-454.
 36. COON, KD, AJ MYERS, DW CRAIG, JA WEBSTER, JW PEARSON, DH LINCE a VL ZISMAN, ET AL. A high – density whole – genome association study reveals that APOE is the major susceptibility gene for sporadic late-onset Alzheimer’s disease. *J.Clin. Psychiatry.* 2007, č. 68, s. 613-618.
 37. LI, H, S WETTEN, PL ST.JEAN, R UPMANYU, L SURH, D HOSFORD a M BARNES ET AL. Candidate single- nucleotide polymorfisms from a genomewide association study of Alzheimer’s disease. *Arch. Neurol.* 2008, č. 65, s. 45-53.
 38. DOLL, R, R PETO, J BOREHAM a I SUTHERLAND. Mortality in relation to smoking: 50 years’ observations on male British doctors. *BMJ.* 2004, roč. 328, č. 7455, s. 1519.
 39. FIORE, MC, CR JAÉN a TB BAKER ET AL. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Quick Reference Guide for Clinicians. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. *Public Health Service.* 2009, Apr.
 40. HE, J, K REYNOLDS, J CHEN, CS CHEN, X WU, X DUAN, R REYNOLDS, LA BAZZANO, PK WHELTON a D GU. Cigarette smoking and erectile dysfunction among Chinese men without clinical vascular disease. *Am J Epidemiol.* 2007, roč. 166, Oct (7), s. 803-9.
 41. Nekuřácké prostředí může snížit kardiovaskulární mortalitu až o polovinu. *Společnost pro léčbu závislosti na tabáku* [online]. 2006-2011 [cit. 2012-05-13]. Dostupné z: <http://www.slzt.cz/novinky/nekuracke-prostredi-muze-snizit-kardiovaskularni-mortalitu-az-o-polovinu-161>
 42. CÍFKOVÁ, R, K HORKÝ a J sr. WIDIMSKÝ ET AL. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2004. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitř lék.* 2004, č. 9, s. 709–22.
 43. ŠIMON, J, J BRUTHANS, V CHALOUPKA, O jr. MAYER, J PERUŠIČOVÁ, R POLEDNE, H ROSOLOVÁ a H VAVERKOVÁ. *Epidemiologie a prevence ischemické choroby srdeční*. Praha: Grada Publishing, 2001. ISBN 80-247-0085-9.

44. PARDO SILVA, MC, C DE LAET, WJ NUSSELDER, AA MAMUN a A PEETERS. Adult obesity and number of years lived with and without cardiovascular disease. *Obesity (Silver Spring)*. 2006, roč. 14, Jul (7), s. 1264-73.
45. WILLMORE, JH a DL COSTILL. *Physiology of Sport and Exercise*. 2nd Ed. Champaign (IL): Human Kinetics, 1999.
46. GOTO, C, Y HIGASHI a M KIMURA ET AL. Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation in humans role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. *Circulation*. 2003, č. 108, s. 530-535.
47. COHN PF a JK COHN. *Fighting The Silent Killer*. Massachusetts, AK Peters, Wellesley 1995.
48. HULL, SS, E VANOLI a PB ADAMSON ET AL. Exercise training confers anticipatory protection from sudden death during acute myocardial infarction. *Circulation*. 1994, č. 89, s. 548-552.
49. OBERMAN, A, GF FLETCHER a J LEE ET AL. Efficacy of high intensity exercise training on left ventricular ejection fraction in man with coronary artery disease (The training level comparison study). *Amer. J. Cardiol*. 1995, č. 76, s. 643-647.
50. KANNEL, WB, PWF WILSON a SN BLAIR. Epidemiological assessment of the role of physical activity and fitness in development of cardiovascular disease. *Am. Heart. J*. 1985, č. 109, s. 876-885.
51. RUGULIES, R. Depression as a predictor for coronary heart disease. A review and meta-analysis. *Am J Prev Med*. 2002, roč. 23, (1), s. 51-61.
52. GHIADONI, L, DONALD a M CROPLEY ET AL. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation*. 2000, roč. 102, (20), s. 2473-8.
53. SHAH, AJ, E VELEDAR, Y HONG, JD BREMNER a V VACCARINO. Depression and history of attempted suicide as risk factors for heart disease mortality in young individuals. *Arch Gen Psychiatry*. 2011, roč. 68, (11), s. 1135-42.
54. CÍFKOVÁ, R, S BÝMA a R ČEŠKA ET AL. Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku. *Supplementum Cor Vasa*. 2005, roč. 47, (9), s. 3-14.
55. MCNEELY MJ, SHOFER JB, LEONETTI DL, FUJIMOTO WY a EJ BOYKO. Associations among visceral fat, all-cause mortality, and obesity-related mortality in Japanese Americans. *Diabetes Care*. 2012, roč. 35, (2), s. 296-8.
56. WU TY, HSIEH HF, WANG J, YAO L a D OAKLEY. Ethnicity and cardiovascular risk factors among Asian Americans residing in Michigan. *J Community Health*. 2011, roč. 36, (5), s. 811-8.
57. BOYKIN S, DIEZ-ROUX AV, CARNETHON M, SHRAGER S, NI H a M WHITT-GLOVER. Racial/ethnic heterogeneity in the socioeconomic patterning of CVD risk factors: in the United States: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Health Care Poor Underserved*. 2011, roč. 22, (1), s. 111-27.
58. BILLUPS KL. Erectile dysfunction as an early sign of cardiovascular disease. *International Journal of Impotence Research*. 2005, roč. 17, s. 19-24.
59. BUGAJSKA J, JEDRYKA-GÓRAL A, WIDERSZAL-BAZYL M, ORLOWSKA-BARANOWSKA E, SAGAN A, MICHALAK JM, ZUZEWICZ K a M KONARSKA. Job strain, overtime, life style, and cardiovascular risk in managers and physical workers. *Int J Occup Saf Ergon*. 2011, roč. 17, (1), s. 25-32.
60. HJEMDAHL P. Stress and the metabolic syndrome: an interesting but enigmatic association. *Circulation*. 2002, (21), s. 2634-6.
61. WANG TJ, GONA P, LARSON MG, TOFLER GH, LEVY D a C NEWTON-CHEH

- et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med.* 2006, (25), s. 2631-9.
62. ARROYO-ESPLIGUERO R, AVANZAS P, COSÍN-SALES J, ALDAMA G, PIZZI C a JC KASKI. C-reactive protein elevation and disease activity in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2004, roč. 25, (5), s. 401-8.
 63. RIDKER PM, DANIELSON E, FONSECA FA, GENEST J, GOTTO AM Jr, a JJ KASTELEIN et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008, (21), s. 2195-207.
 64. JACOBS F, VAN CRAEYVELD E, MUTHURAMU I, GORDTS SC, EMMERECHEITS J, HOYLAERTS M, HERIJGERS P a B DE GEEST. Correction of endothelial dysfunction after selective homocysteine lowering gene therapy reduces arterial thrombogenicity but has no effect on atherogenesis. *J Mol Med.* 2011, roč. 89, (10), s. 1051-8.
 65. OTVOS JD, JEYARAJAH EJ a WC CROMWELL. Measurement issues related to lipoprotein heterogeneity. *Am J Cardiol.* 2002, roč. 90, (8), s. 22-29.
 66. WILHELMSSEN L, SVARDSUDD K a K KORSAN-BENGTSEN et al. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1984, roč. 311, (8), s. 501-5.
 67. GO AS, CHERTOW GM, FAN D, MCCULLOCH CE a CY HSU. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J.* 2004, roč. 351, (13), s. 1296-305.
 68. KESTENBAUM B, KATZ R a I DE BOER et al. Vitamin d, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults. *J Am Coll Cardiol.* 2011, roč. 58, (14), s. 1433-41.
 69. CAPPUCCHIO FP, COOPER D, D'ELIA L, STRAZZULLO P a MA MILLER. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur Heart J.* 2011, roč. 32, (12), s.1484-92.
 70. MALKIN CJ, PUGH PJ, MORRIS PD, ASIF S, JONES TH a KS CHANNER. Low serum testosterone and increased mortality in men with coronary heart disease. *Heart.* 2010, roč. 96, (22), s. 1821-5.
 71. ROSS R. The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med.* 1986, roč. 314, s. 488-500.
 72. VOGEL RA, CORRETI MC a J GELLMAN. Cholesterol, cholesterol lowering and endothelial function. *Prog Cardiovasc Dis.* 1998, roč. 41, (2), s. 117-121.
 73. DE CATERINA R. Endothelial dysfunctions: common denominators in vascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 2000, roč. 11, (1), s. 9-23.
 74. TOUSOULIS D, KAMPOLI AM, TENTOLOURIS C, PAPAGEORGIOU N a C STEFANADIS. The role of nitric oxide on endothelial function. *Curr Vas Pharmacol.* 2012, roč. 10, (1), s. 4-18.
 75. UPMACIS RK, SHEN H, BENGUIGUI LE, LAMON BD, DEEB RS, HAJJAR KA a DP HAJJAR. Inducible nitric oxide synthase provides protection against injury-induced thrombosis in female mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011, roč. 301, (2), s. 617-24.
 76. JIN RC a J LOSCALZO. Vascular Nitric Oxide: Formation and Function. *J Blood Med.* 2010 Aug 1; 2010 (1), s.147-162.
 77. HOLVOET P a D COLLEN. Thrombosis and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 1997, roč. 8, (5), s. 320-8.

78. FLAVAHAN NA. Atherosclerosis or lipoprotein-induced endothelial dysfunction. Potential mechanisms underlying reduction in EDRF/nitric oxide activity. *Circulation*. 1992, roč. 85, (5), s. 1927-38.
79. VLACHOPOULOS C, IOAKEIMIDIS N, TERENCE-PRINTZIOS D a C STEFANADIS. The triad: erectile dysfunction - endothelial dysfunction – cardiovascular disease. *Curr Pharm Des*. 2008, roč. 14, (35), s. 3700-14.
80. KIRBY M, JACKSON G a U SIMONSEN. Endothelial dysfunction links erectile dysfunction to heart disease. *Int J Clin Pract*. 2005, roč. 59, s. 225-229.
81. HALCOX JP, DONALD AE, ELLINS E, WITTE DR, SHIPLEY MJ, BRUNNER EJ, MARMOT MG a JE DEANFIELD. Endothelial Function Predicts Progression of Carotid Intima-Media Thickness. *Circulation*. 2009, roč. 120, (7), s. 1005-12.
82. MCDERMOTT MM, DIEHM C, KAREEM S a H LAWALL. The magnitude of the problem of peripheral arterial disease: epidemiology and clinical significance. *Cleve Clin J Med*. 2006, roč. 73, (4), s. 2-7.
83. DVOŘÁČEK J a kol. *Urologie III*. Praha: ISV nakladatelství, 1998. ISBN 80-8586-6307.
84. PETROVICKÝ P, SEICHERT V a O ELIŠKA. *Anatomie s topografií a klinickými aplikacemi: Orgány a cévy*. 1. vydání. Martin: Osveta, 2001. ISBN 80-8063-046-1.
85. ČIHÁK R a M GRIM. *Anatomie 3.díl 2. upravené a doplněné vydání*. Praha: Grada, 2004. ISBN 80-247-1132-X.
86. Gray's Anatomy of the Human Body. *The penis*. [online]. 2009 [cit. 2012-05-17]. Dostupné z: <http://education.yahoo.com/reference/gray/subjects/subject/262>
87. ZÁMEČNÍK L, HERÁČEK J, HORÁK A, HRABEC M, KUBÍČEK V a Z PASTOR a kol. *Praktická andrologie dospělých*. Praha: Mladá fronta, 2010. ISBN 978-80-204-2020-6.
88. VOGEL RA, CORRETI MC a J GELLMAN. Cholesterol, cholesterol lowering and endothelial function. *Prog. Cardiovasc Dis*. 1998, roč. 41, (2), s. 126-128.
89. KUBÍČEK V. *Mužská infertilita a erektilní dysfunkce*. Praha: Galén, 1996, s. 80-81. ISBN 8085824396
90. BECKMAN TJ, ABU-LEBDEH H a LA MYNDERSE et al. Diagnostika a farmakoterapie erektilní dysfunkce. *Medicína po promoci*. 2006, s. 30-40.
91. GANZ P. Erectile dysfunction: pathophysiologic mechanisms pointing to underlying cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2005, roč. 96, (12), s. 8-12.
92. ROSEN RC, RILEY A, WAGNER G, OSTERLOH IH, KIRKPATRICK J a A MISKRA. The International Index of Erectile Function (IIEF): a multidimensional scale for assesment of erectile dysfunction. *Urology*. 1997, roč. 49, s. 822-830.
93. SCHACHTER M. Erectile Dysfunction and Lipid Disorders. *Current Medical Research and Opinion*. 2000, roč. 16, s. 9.
94. FORESTA C a N CARETTA. Penile duplex pharmaco-ultrasonography of cavernous arteries in men with erectile dysfunction and generalized atherosclerosis., *Int J Androl*. 2006, roč. 29, (4), s. 496-501.
95. MAKDISSE M, PEREIRA ADA C, BRASIL DDE P, BORGES JL, MACHADO-COELHO GL, KRIEGER JE, NASCIMENTO NETO RM a AC CHAGAS. Prevalence and risk factors associated with peripheral arterial disease in the Hearts of Brazil Project. *Arq Bras Cardiol*. 2008, roč. 91, (6), s. 370-82.
96. MONTORSI P, RAVAGNANI PM, GALLI S, ROTATORI F, BRIGANTI A, SALONIA A, RIGATTI P a F Montorsi. The Artery Size Hypothesis: A

- Macrovascular Link Between Erectile Dysfunction and Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol.* 2005, roč. 96, s. 19-23.
97. CHIURLIA E, D'AMICO R, RATTI C, GRANATA AR, ROMAGNOLI R a MG MODENA. Subclinical Coronary Artery Atherosclerosis in Patients With Erectile Dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005, roč. 46, s. 1503-1506.
98. Bartleby. *Heart* [online]. 2011 [cit. 2012-05-18].
Dostupné z: <http://www.bartleby.com/>
99. GOSWAMI B, RAJAPPA M, MALLIKA V, KUMAR S a DK SHUKLA. Apo-B/apo-AI ratio: a better discriminator of coronary artery disease risk than other conventional lipid ratios in Indian patients with acute myocardial infarction. *Acta Cardiol.* 2008, roč. 63, (6), s. 749-55.
100. SALOMON H, SAMARASINGHE YP, FEGER MD, MAN J, RIVAS-TORO H, LUMB PJ, WIERZBICKI AS a G JACKSON. Erectile dysfunction and statin treatment in high cardiovascular risk patients. *Int J Clin Pract.* 2006, roč. 60, (2), s. 141-5.
101. HERRMANN HC, LEVINE LA, MACALUSO J Jr, WALSH M, BRADBURY D, SCHWARTZ S, MOHLER ER 3rd a SE KIMMEL. Can atorvastatin improve the response to sildenafil in men with erectile dysfunction not initially responsive to sildenafil? Hypothesis and pilot trial results. *J Sex Med.* 2006, 3, (2), s. 303-8.
102. TOUSOULIS D, ANTONIADES C a C STEFANADIS. Statins ameliorate atherosclerosis induced by inhibition of nitric oxide synthase: another novel vascular protective mechanism? *Int J Cardiol.* 2008, roč. 11, (2), s. 91-3.
103. BLOODSWORTH A, O'DONNELL VB a BA FREEMAN. Nitric oxide regulation of free radical- and enzyme-mediated lipid and lipoprotein oxidation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000, roč. 20, (7), s. 1707-15.
104. SALZMAN E, GUAY A a J JACOBSON. Improvement in erectile dysfunction in men with organic erectile dysfunction by correction of elevated cholesterol levels: a clinical observation. *J Urol.* 2004, roč. 172, s. 255-258.
105. BURANAKITJAROEN P, PHOOJAROENCHANACHAI M a S SARAVICH. Prevalence of erectile dysfunction among treated hypertensive males, *J Med Assoc Thai.* 2006, roč. 89, suppl. 5, s. 28-36.
106. BÖHM M, BAUMHÄKEL M, PROBSTFIELD JL, SCHMIEDER R, YUSUF S, ZHAO F a T KOON. ONTARGET/TRANSCEND ED-Investigators, Sexual function, satisfaction, and association of erectile dysfunction with cardiovascular disease and risk factors in cardiovascular high-risk patients: substudy of the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease. *Am Heart J.* 2007, roč. 154, (1), s. 94-101.
107. MOULIK PK a KJ HARDY. Hypertension, anti-hypertensive drug therapy and erectile dysfunction in diabetes. *Diabet Med.* 2003, roč. 20, (4), s. 290-3.
108. CACOUB P, CAMBOU JP, KOWNATOR S, BELLARD JP, BEREGI JP, BRANCHEREAU A, CARPENTIER P, LÉGER P, LUIZY F, MAÏZA D, MIHCI E, HERRMANN MA a P PRIOLLET. Prevalence of peripheral arterial disease in high-risk patients using ankle-brachial index in general practice: a cross-sectional study. *Int J Clin Pract.* 2009, roč. 63, (1), s. 63-70.
109. STOTT P. Detecting peripheral arterial disease using the ankle-brachial index. *Int J Clin Pract.* 2009, roč. 63, (1), s. 2-3.

110. MANZANO L, MOSTAZA JM a C SUÁREZ et al. Value of the ankle-brachial index in cardiovascular risk stratification of patients without known atherothrombotic disease. MERITO study, *Med Clin (Barc)*. 2007, roč. 24, (7), s. 241-6.
111. BENDERMACHER BL, TEIJINK JA, WILLIGENDAEL EM, BARTELINK ML, PETERS RJ, DE BIE RA, BÜLLER HR, BOITEN J, LANGENBERG M a MH PRINS. A clinical prediction model for the presence of peripheral arterial disease - the benefit of screening individuals before initiation of measurement of the ankle-brachial index: an observational study, *Vasc Med*. 2007, roč. 12, (1), s. 5-11.
112. WEATHERLEY BD, NELSON JJ, HEISS G, CHAMBLESS LE, SHARRETT AR, NIETO FJ, FOLSOM AR a WD ROSAMOND. The association of the ankle-brachial index with incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study, *BMC Cardiovasc Disord*. 2007, roč. 16, (7), s. 3.
113. HIXSON JE a DT VERNER. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. *J Lipid Res*. 1990, roč. 1, s. 545-548.
114. MEIJER R, GROBEE DE a ML BOTS. Mannheim consensus on carotid intima-media thickness: opposite and complementary points of view. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2006, roč. 21, (5-6), s. 415-416.
115. YVONNE-TEE GB, RASOOL AH, HALIM AS a AR RAHMAN. Noninvasive assessment of cutaneous vascular function in vivo using capillaroscopy, plethysmography and laser-Doppler instruments: its strengths and weaknesses. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2006, roč. 34, (4), s. 457-73.
116. COOKE JP a PS TSAO. Go with the flow. *Circulation*. 2001, roč. 103, (23), s. 2773-5.
117. GOODING KM, HANNEMANN MM, TOOKE JE, CLOUGH GF a AC SHORE. Maximum skin hyperaemia induced by local heating: possible mechanisms. *J Vasc Res*. 2006, roč. 43, (3), s. 270-7.
118. GRAHAM I, ATAR D, BORCH-JOHNSEN K, BOYSEN G, BURELL G a R. CIFKOVA et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Atherosclerosis*. 2007, roč. 194, (1), s. 1-45.
119. CIFKOVA R, SKODOVA Z, BRUTHANS J, ADAMKOVA V, JOZIFOVA M a M GALOVCOVA et al. Longitudinal trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population between 1985 and 2007/8. Czech MONICA and Czech post-MONICA. *Atherosclerosis*. 2010, roč. 211, (2), s. 676-681.
120. WEISS P a L JANÁČKOVÁ. Informovanost populace o problematice ED: Výsledky národního výzkumu. *Newsbulletin*. 2007, roč. 2, (3), s. 27-28.
121. ALDEMIR M, OKULU E, NESELIOGLU S, EREL O a O KAYIGIL. Pistachio diet improves erectile function parameters and serum lipid profiles in patients with erectile dysfunction. *International journal of impotence research*, 2011, roč. 23, (1), s. 32-38.
122. UJCIC-VOORTMAN J, BOS G, BAAN C, UITENBROEK D, VERHOEFF A a J SEIDELL. Ethnic differences in total and HDL cholesterol among Turkish, Moroccan and Dutch ethnic groups living in Amsterdam, the Netherlands. *BMC Public Health*. 2010, roč. 30, (10), s. 740.
123. TOKGOZOGLU L, KAYA EB, EROL C a O ERGENE. [EUROASPIRE III: a comparison between Turkey and Europe]. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2010, roč. 38, (3), s. 164-172.
124. POLONSKY TS, TAILLON LA, SHETH H, MIN JK, ARCHR SL a RP WARD.

The association between erectile dysfunction and peripheral arterial disease as determined by screening ankle-brachial index testing. *Atherosclerosis*. 2009, roč. 207, (2), s. 440-444.

125. ZAMBON JP, MENDONCA RR, WROCLAWSKI ML, KARAM A Jr, SANTOS RD, CARVALHO JA a ER WROCLAWSKI. Cardiovascular and metabolic syndrome risk among men with and without erectile dysfunction: case-control study. *Sao Paulo Med J*. 2010, roč. 128, (3), s. 137-40.
126. VLACHOPOULOS C, ROKKAS K, IOAKEIMIDIS N, AGGELI C, MICHELIDES A a G ROUSSAKIS et al. Prevalence of asymptomatic coronary artery disease in men with vasculogenic erectile dysfunction: a prospective angiographic study. *European urology*. 2005, roč. 48, (6), s. 996-1002.
127. PRAZNY M, JEZKOVA J, HOROVA E, LAZAROVA V, HANA V, KVASNICKA J, PECEN L, MAREK J, SKRHA J a M KRSEK. Impaired Microvascular Reactivity and Endothelial Function in Patients with Cushing's Syndrome: Influence of Arterial Hypertension. *Physiol. Res*. 2008, roč. 57, s. 13-22.
128. HALLMAN DM, BOERWINKLE E, SAHA E, SANDHOLZER C, MENZEL HJ, CSÁZÁR A a G UTERMANN. The apolipoprotein E polymorphism: a comparison of allele frequencies and effects in nine populations. *Am J Hum Genet*. 1991, roč. 49, (2), s. 338-349.
129. SVOBODOVÁ H, KUČERA F, ŠTULC T, VRABLÍK M, AMARTUVSHIN B, ALTANNAVCH TS a R ČEŠKA. Apolipoprotein E gene polymorphism in the Mongolian population. *Folia Biol (Praha)*. 2007, roč. 53, (4), s. 138-42.

10. Seznam vlastních publikací autora:

Publikace se vztahem k tématu disertace:

a) s impact faktorem

1. **PRUSÍKOVÁ M, VRABLÍK M, ZÁMEČNÍK L, HOROVÁ E, LÁNSKÁ V a R ČEŠKA.** Prevalence of risk factors of cardiovascular diseases in men with erectile dysfunction. Are they as frequent as we believe? *Neuro Endocrinol Lett.* 2011, roč. 21, 32 (Suppl2), s. 60-63.
IF 1,05
2. **ZLATOHLÁVEK L, ZÍDKOVÁ K, VRABLÍK M, HAAS T, PRUSÍKOVÁ M, SVOBODOVÁ H a R ČEŠKA.** Lipoprotein (a) and its position among other risk factors of atherosclerosis. *Physiol Res.* 2008, roč. 57, (5), s. 777-83. **IF 1,505**

a) bez impact faktoru

1. **PRUSÍKOVÁ M.** Erektální dysfunkce a rizikové faktory aterosklerózy. *Kap Kardiol.* 2009, 4, (1), s. 138–142.
2. **PRUSÍKOVÁ M a M VRABLÍK.** Erektální dysfunkce jako první symptom generalizované aterosklerózy. *Practicus.* 2009, roč. 8, s. 14-18.
3. **PRUSÍKOVÁ M, VRABLÍK M a M JANOTOVÁ.** Erektální dysfunkce z pohledu internisty. *Postgraduální medicína.* 2011, roč. 13, (1), s. 26-29.
4. **VRABLÍK M a M PRUSÍKOVÁ.** Erektální dysfunkce a oběhová onemocnění. *Kap Kardiol* 2011, 4, (3), s. 145–149.
5. **VRABLÍK M a M PRUSÍKOVÁ.** Má váš pacient erektální dysfunkci? A je to důležité? *Lék. Listy.* 2011, 6, s. 3-6.
6. **VRABLÍK M, JANOTOVÁ M, MOTYKOVÁ E a M PRUSÍKOVÁ.** Endoteliální dysfunkce – první stadium aterosklerózy. *Med. Pro Praxi.* 2011, roč. 8, (3), s. 119-122.

Publikace bez vztahu k tématu disertace:

a) s impact faktorem

1. HUBÁČEK JA, ADÁMKOVÁ V, **PRUSÍKOVÁ M**, ŠNEJDRLOVÁ M, HIRSCHFELDOVÁ K, LÁNSKÁ V, ČEŠKA R a M VRABLÍK. Impact of apolipoprotein A5 variants on statin treatment efficacy. *Pharmacogenomics*. 2009, roč. 10, (6), s. 945-50. **IF 5,435**

1. cena děkana 1. LF UK v soutěži O nejlepší práci z oboru Klinická farmakologie uveřejněnou v roce 2009

2. ZLATOHLÁVEK L, VRABLÍK M, ČEŠKA R, ADAMKOVA V, URBANOVA Z, **PRUSIKOVA M**, VASICKOVA L, MARATKA V a JA HUBACEK. APOA5 haplotypes determine triglyceride decrease after lifestyle induced weight loss in children. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases 2012, has been accepted*. **IF 3,438**
3. HUBÁČEK JA, ADÁMKOVÁ V, LÁNSKÁ V, DLOUHÁ D, RYNEKROVÁ J, ZLATOHLÁVEK L, **PRUSÍKOVÁ M**, ČEŠKA R a M VRABLÍK. Variant within *CELSR2/PSRC1/SORT1*, but not within *CILP2/PBX4, PCSK9* and *APOB* genes, has a potential to influence statin treatment efficacy. *J Appl Biomed*. 2012, roč. 10, s. 19–28. **IF 1,689**
4. VRABLÍK M, **PRUSÍKOVÁ M**, ŠNEJDRLOVÁ M a L ZLATHLÁVEK. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease risk: Do we understand the relationship? *Physiol Res*. 2009, roč. 58, (suppl. 1), s. 19-26. **IF 1,51**
5. MOTYKOVÁ E, ZLATOHLÁVEK L, **PRUSÍKOVÁ M**, LÁNSKÁ V, ČEŠKA R, VAŠÍČKOVÁ L a M VRABLÍK. Lifestyle modification induced weight loss and changes of cardiometabolic risk factors including lowering of inflammatory response in obese children., *Neuro Endocrinol Lett*. 2011, roč. 21, 32 (Suppl2), s. 55-59. **IF 1,05**
6. ŠNEJDRLOVÁ M, KALVACH Z, TOPINKOVÁ E, VRABLÍK M, PROCHÁZKOVÁ R, KVASILOVÁ M, LÁNSKÁ V, ZLATOHLÁVEK L, **PRUSÍKOVÁ M** a R ČEŠKA. APOE polymorphism as a potential determinant of functional fitness in the elderly regardless of nutritional status. *Neuro Endocrinol Lett*. 2011, roč. 21, 32 (Suppl2), s. 51-54. **IF 1,05**

a) bez impact faktoru

1. ČEŠKA R, MALÍK J, ZLATOHLÁVEK L, VILÁNKOVÁ A a M **PRUSÍKOVÁ M**. Poruchy metabolismu lipidů: Co je nového v diagnostice dyslipidemií. *Medicína po promoci*. 2006, roč. 1, s. 16.

2. ČEŠKA R, **PRUSÍKOVÁ M**, ŠMELKOVÁ G a J TVRDÍKOVÁ. Dyslipidémie u metabolického syndromu. *Postgraduální medicína*. 2007, roč. 10.
3. ČEŠKA R, **PRUSÍKOVÁ M** a M ŠNEJDRLOVÁ. Farmakoterapie dyslipidemií – zaměřeno na statiny. *Medicína po promoci*. 2009, roč. 10, suppl. 2.

Prezentace na kongresech a sympoziích:

1. XI. Kongres o ateroskleróze: L. Zlatohlávek, M. Vrablík, **M. Prusíková**, R. Češka. Komplexní péče o pacienty s dyslipidemií má opravdu smysl. 6. - 8. 12. 2007
2. ŠOBRŮV DEN - XXIII. konference o hyperlipoproteinemiích: Zídková K., Vrablík M., Kebrdlová V., **Prusíková M.**, Češka R. /Praha/: Úloha genetických faktorů v populační variabilitě HDL. 19. 6. 2008
3. Semináře pro postgraduální studenty: Vybrané problémy endokrinologie a metabolismu, šk.rok 2008/2009, **Prusíková M.**: Erektilní dysfunkce jako první symptom aterosklerózy. 23. 2. 2009
4. IV. ročník celostátní konference: Výživa - nedílná součást léčby závažných chorob: Vrablík M., **Prusíková M.**, Šnejdrlová M., Zlatohlávek L.: Omega-3 mastné kyseliny a riziko kardiovaskulárních chorob. Rozumíme jejich vztahu? 1. 10. 2009
5. XIII. Kongres o ateroskleróze: Hubáček J.A., Adámková V., **Prusíková M.**, Šnejdrlová M., Hirschfeldová K., Lánská V., Dlouhá D., Rynekrová J., Češka R., Vrablík M.: Analýza genetické predispozice účinnosti léčby statiny. 10. -12. 12. 2009
6. XIII. Kongres o ateroskleróze: Zlatohlávek L., Vašíčková L., Vrablík M., Urbanová Z., Štulc T., **Prusíková M.**, Češka R.: Vliv lázeňských pobytů na parametry metabolického syndromu u dětí – první data. 10. - 12. 12. 2009
7. ŠOBRŮV DEN – XXIV. konference o hyperlipoproteinemiích: **Prusíková M.**, Vrablík M., Chytilová E., Rosa J., Horová E., Češka R. /Praha/: Erektilní dysfunkce jako rizikový faktor aterosklerózy nebo její první symptom? 9. 6. 2010
8. ŠOBRŮV DEN – XXIV. konference o hyperlipoproteinemiích: Vrablík M., Hubáček J., Adámková V., **Prusíková M.**, Šnejdrlová M., Zlatohlávek L., Češka R., Genetická determinace účinku hypolipidemické léčby. 9. 6. 2010
9. XIV. Kongres o ateroskleróze: Zlatohlávek L., Urbanová Z., Vašíčková L., Vrablík M., **Prusíková M.**, Straková E., Kasalová E., Procházková R. Kvasilová M., Češka R. /Praha/: Vliv standardizované dietní a pohybové

intervence na parametry metabolického syndromu u dětí a genetická determinace její účinnosti. 9. - 11. 12. 2010

10. XIV. Kongres o ateroskleróze: Vrblík M., Hubáček J.A., Adámková V., **Prusíková M.**, Šnejdrlová M., Motyková E., Zlatohlávek L., Lánská V., Češka R. /Praha/ Farmakogenetika léčby statiny: jak je dlouhá cesta od laboratoře ke klinickému využití? 9. - 11. 12. 2010
11. XVIII. KONGRES ČIS ČLS JEP: Motyková E., Zlatohlávek L., **Prusíková M.**, Vrblík M., Vašíčková L., Lánská V., Češka R. /Praha/ Lp-PLA2: nový marker kardiovaskulárního rizika a možnosti jeho ovlivnění. 2. - 28. 9. 2011
12. XVIII. KONGRES ČIS ČLS JEP: Zlatohlávek L., Urbanová Z., Vrblík M., **Prusíková M.**, Straková E., Kasalová E., Procházková R., Kvasilová M., Češka R. /Praha/ Vliv standardizované dietní a pohybové intervence na parametry metabolického syndromu u dětí. Abstrakt. 25. - 28. 9. 2011

11. Přílohy

11.1 Seznam publikací se vztahem k tématu disertace in extenso:

a) s impact faktorem

13. **PRUSÍKOVÁ M**, VRABLÍK M, ZÁMEČNÍK L, HOROVÁ E, LÁNSKÁ V a R ČEŠKA. Prevalence of risk factors of cardiovascular diseases in men with erectile dysfunction. Are they as frequent as we believe? *Neuro Endocrinol Lett.* 2011, roč. 21, 32 (Suppl2), s. 60-63.

IF 1,05

14. ZLATOHLÁVEK L, ZÍDKOVÁ K, VRABLÍK M, HAAS T, **PRUSÍKOVÁ M**, SVOBODOVÁ H a R ČEŠKA. Lipoprotein (a) and its position among other risk factors of atherosclerosis. *Physiol Res.* 2008, roč. 57, (5), s. 777-83. **IF 1,505**

a) bez impact faktoru

1. **PRUSÍKOVÁ M** a M VRABLÍK. Erektální dysfunkce jako první symptom generalizované aterosklerózy. *Practicus.* 2009, roč. 8, s. 14-8.
2. **PRUSÍKOVÁ M**. Erektální dysfunkce a rizikové faktory aterosklerózy. *Kap Kardiol.* 2009, 4, (1), s. 138–42.
3. **PRUSÍKOVÁ M**, VRABLÍK M a M JANOTOVÁ. Erektální dysfunkce z pohledu internisty. *Postgraduální medicína.* 2011, roč. 13, (1), s. 26-9.
4. VRABLÍK M a **M PRUSÍKOVÁ**. Erektální dysfunkce a oběhová onemocnění. *Kap Kardiol* 2011, 4, (3), s. 145–49.
5. VRABLÍK M a **M PRUSÍKOVÁ**. Má váš pacient erektilní dysfunkci? A je to důležité? *Lék. Listy.* 2011, 6, s. 3-6.
6. VRABLÍK M, JANOTOVÁ M, MOTYKOVÁ E a **M PRUSÍKOVÁ**. Endoteliální dysfunkce – první stadium aterosklerózy. *Med. Pro Praxi.* 2011, roč. 8, (3), s. 119-22.

11.2 Prohlášení