

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

Autoreferát disertační práce



**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

MUDr. Martina Prusíková

Praha, 2012

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Studijní obor: **Preventivní medicína**

Předseda oborové rady: **Doc. MUDr. Alexander M. Čelko, CSc.**

Školící pracoviště: **3. interní klinika VFN a 1. LF UK**

Školitel: **Prof. MUDr. Richard Češka, CSc.**

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 nesevředly 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

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

Obsah

1. ÚVOD.....	6
2. HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE.....	7
3. MATERIÁL A METODIKA.....	7
4. VÝSLEDKY.....	9
5. DISKUZE.....	11
6. ZÁVĚRY.....	16
7. LITERATURA.....	17
8. SEZNAM PUBLIKACÍ.....	20

1. Úvod

Ateroskleróza a její klinické manifestace (především ischemická choroba srdeční a ischemická cévní mozková příhoda) představují hlavní příčinu morbidit 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 analýzou incidence a vztahu rizikových faktorů aterogeneze a již přítomných kardiovaskulárních onemocnění ve skupině mužů s vaskulární erektilní dysfunkcí.

Erektilní dysfunkce je neschopnost dosáhnout a přiměřeně dlouho udržet erekci takového stupně, který umožní uspokojivý koitus (8). 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 (9).

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 (10). Podle některých prací by mohla vaskulární erektilní dysfunkce sloužit jako marker subklinické aterosklerózy – tzv. sentinelový význam erektilní dysfunkce (9, 10, 11, 12, 13). Ve světle výsledků recentních výzkumů však vaskulární erektilní dysfunkce není markerem subklinického aterosklerotického procesu, ale sama se stává první časnou klinickou manifestací systémového poškození aterosklerózou (11, 14).

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 (9,10). 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) (13, 15). 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. 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 (10, 16). 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.

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

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 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.

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 kreatinínáza, TSH a glykemie nalačno. 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. Bylo provedeno měření ABI, EKG, mikrocirkulace na předloktí pomocí laser-doppler, měření pulzní vlny a sono karotid.

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). Plazmatická koncentrace celkového cholesterolu, HDL cholesterolu a triglyceridů byla stanovena pomocí automatického analyzátoru (Modular SWA, Roche). Koncentrace LDL cholesterolu byla vypočítána podle Friedwaldovy rovnice: $LDL-C = TC - (HDL-C) - TG / 2,2$.

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 (17).

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) dle vzorce $ABI = TKs \text{ na kotníku} / TKs \text{ na paži}$. Ankle brachial index byl považován za patologický při hodnotě $\leq 0,9$ zaznamenané alespoň na jedné tepně ze čtyř měřeních.

Sonografické vyšetření karotid bylo provedeno lineární sondou o 3-11 MHz na přístroji SONOS 5500 (Philips, Andover, Massachusetts, USA). 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 (18). Sonografické měření společně karotické artérie bylo prováděno 1-2 cm proximálně od bifurkace. Za rozšířenou CIMT byla považována hodnota nad 1 mm v bifurkaci.

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).

Pro genetickou analýzu byly odebrány 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 (19). 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.

Statistické metody: 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

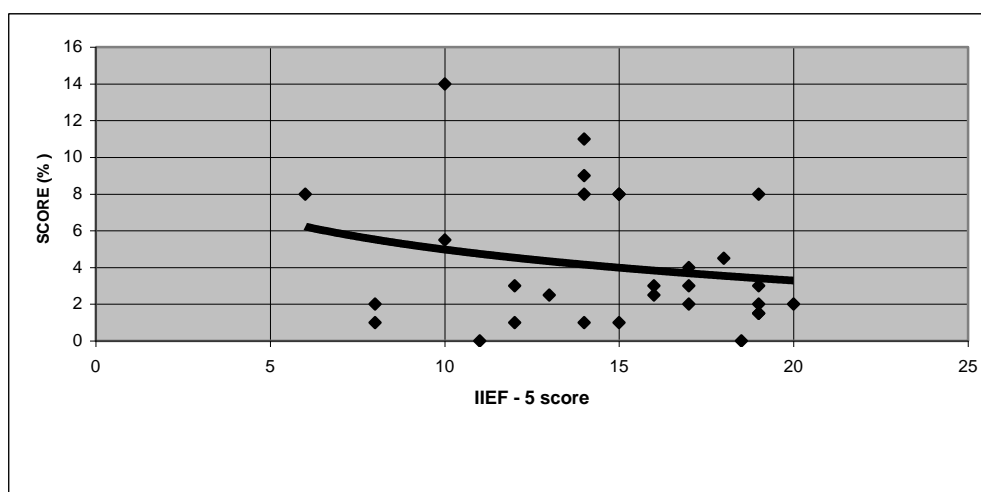
Průměrná délka trvání erektilní dysfunkce v době vyšetření byla 32 ($\pm 18,6$) měsíců. Průměrné skóre dosažené v dotazníku IIEF-5 bylo 14,3 ($\pm 4,3$) bodů.

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.

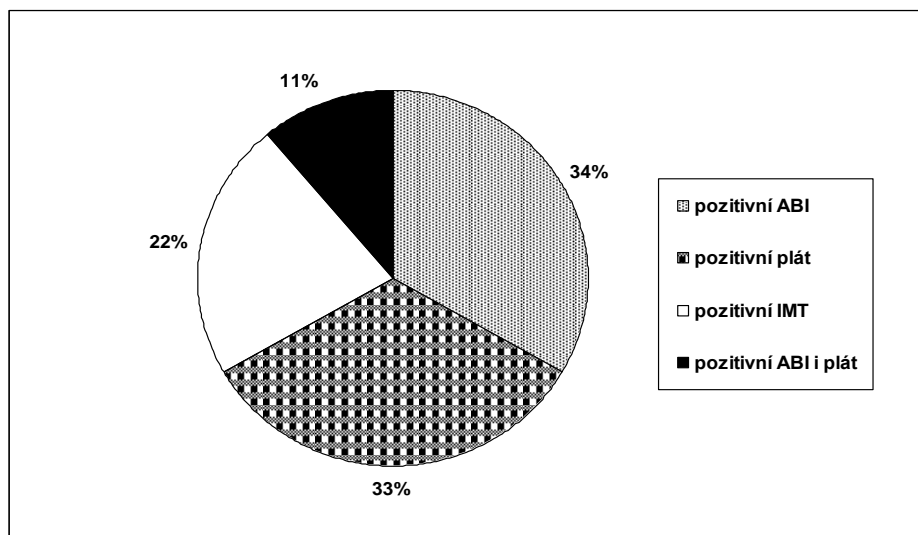
Průměrné kardiovaskulární riziko vypočtené dle SCORE bylo 3,93 % ($\pm 3,39$). Při zohlednění stupně ED byl zjištěn statisticky nevýznamný trend vzestupu SCORE rizika se vzestupem tíže ED [3,41 % ($\pm 2,46$) u mírné ED, 4,44 % ($\pm 6,01$) u středně těžké ED a 6,08 % ($\pm 4,67$) u pacientů s těžkým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



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



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. 1.

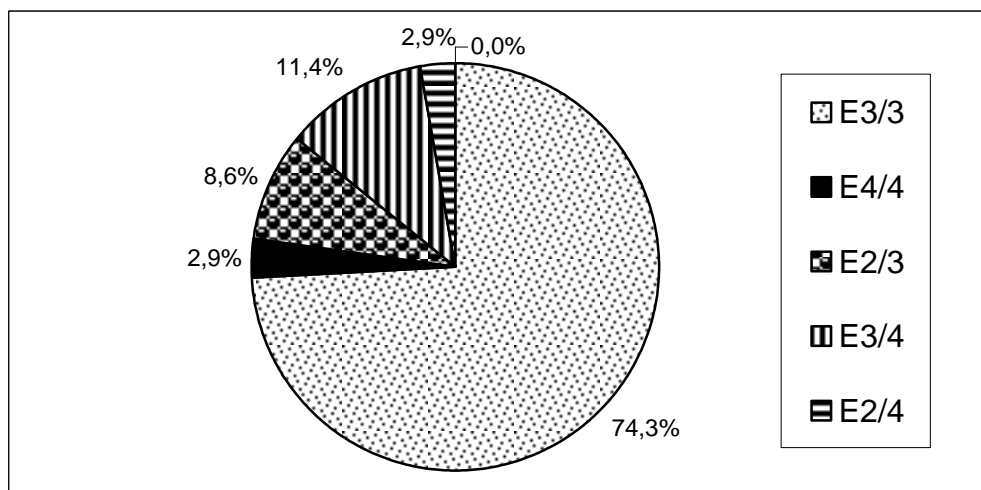
Tabulka č. 1: Výsledky vyšetření mikrovaskulární reaktivity metodou laser Doppler

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)

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

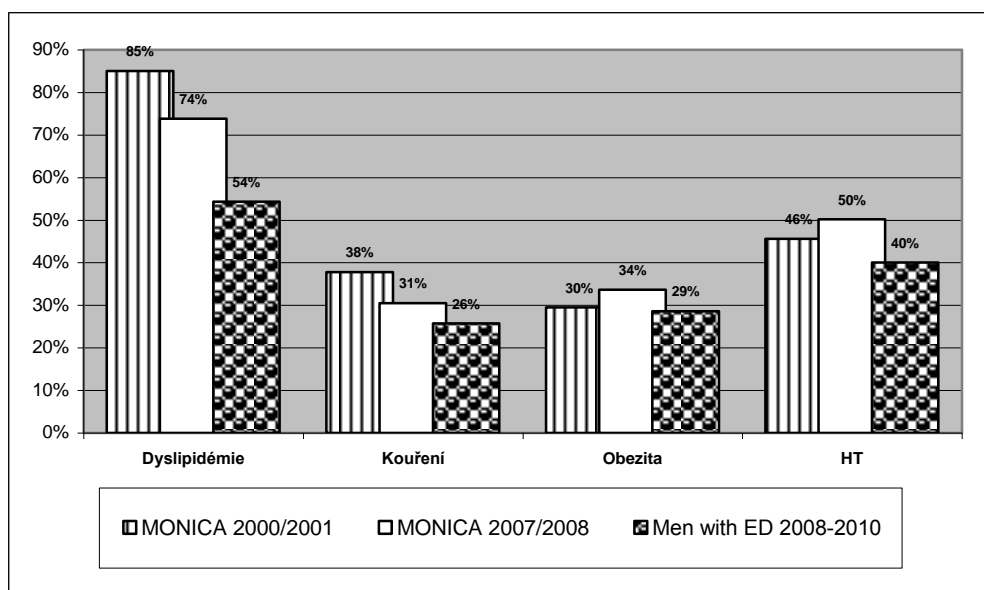
Srovnání výskytu rizikových faktorů aterosklerózy u mužů s ED s běžnou populací zastoupenou populačním vzorkem českých mužů ve studii Czech post-MONICA je uvedeno v tabulce č. 2 a v grafu č. 4 a 5 (20).

Tabulka č. 2: 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

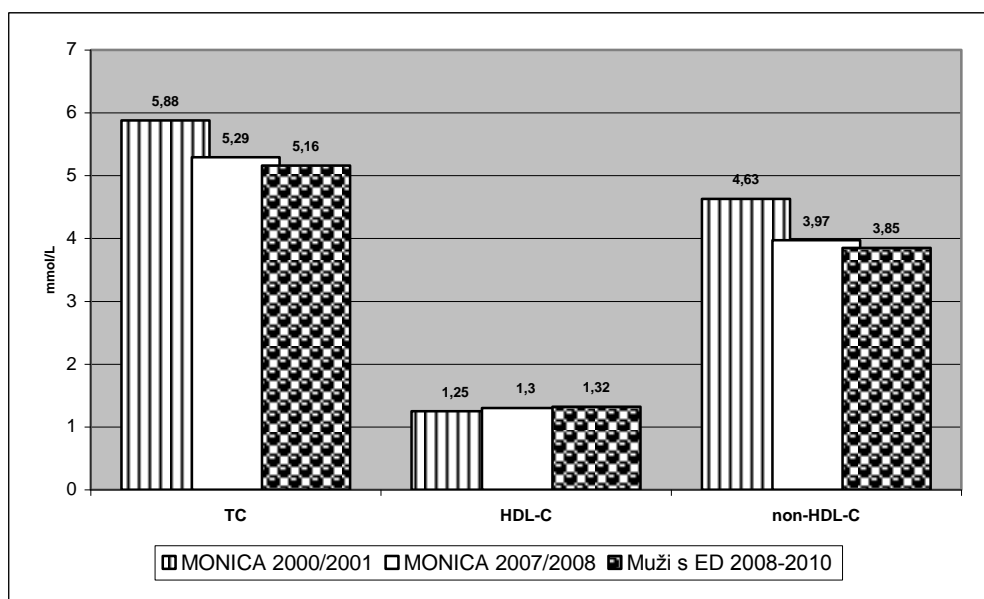
(RF, rizikové faktory; ED, erektilní dysfunkce; HT, hypertenze; TC, celkový cholesterol; HDL-C, HDL-cholesterol; non-HDL-C, non-HDL-cholesterol; TKs, systolický krevní tlak; TKd, diastolický krevní tlak; BMI, body mass index)

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 % (20).

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 (21).

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 (22). 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 (23). Signifikantně nižší průměrný HDL cholesterol v turecké populaci oproti populaci evropské byl zjištěn také při analýze výsledků studie EUROASPIRE III z tureckých center (24). ABI bylo hodnoceno jako patologické u 25 % souboru na rozdíl od americké studie provedené Polonskym 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 (25).

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 roce 2000/1 a 2,47 % v roce 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 (26).

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 %. Tedy lze 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 [± 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 (27).

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 (28). 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.

Ve skupině mužů s erektilní dysfunkcí nebyl zjištěn případ familiární hypercholesterolemie ani familiárního defektu apolipoproteinu B-100. Tato skutečnost je 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 (29, 30), byl by nutný podstatně větší počet mužů ve studii. Také dle výsledků laboratorních vyšetření bylo v našem souboru zastoupeno vysoké procento mužů se smíšenou dyslipidemií či lehkou izolovanou hypercholesterolémií. Fenotypicky se však těžká izolovaná hypercholesterolémie 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 (31). Národnostně nejbližší zkoumanou skupinou blízkou české populaci je populace z Tyrolska. Zde byly alely apolipoproteinu E zastoupeny ve frekvencích, které uvádí tabulka č. 3. 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 rozdílu jistě může podílet i malý počet námi vyšetřených pacientů.

Tabulka č. 3: 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; ČR, Česká Republika)

Tíret a kolektiv udávají frekvenci alel apolipoproteinu E v kontrolní skupině pro střední Evropu následně: 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 % (32). 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 Tíretovy 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 % (33). 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. 4. 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 může podílet i malý počet námi vyšetřených pacientů.

Tabulka č. 4: 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 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.

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.

7. 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. DVOŘÁČEK J a kol. *Urologie III*. Praha: ISV nakladatelství, 1998. ISBN 80-8586-6307.
9. BECKMAN TJ, ABU-LEBDEH H a LA MYNDERSE et al. Diagnostika a farmakoterapie erektilní dysfunkce. *Medicína po promoci*. 2006, s. 30-40.
10. KIRBY M, JACKSON G a U SIMONSEN. Endothelial dysfunction links erectile dysfunction to heart disease. *Int J Clin Pract*. 2005, roč. 59, s. 225-9.
11. BILLUPS KL. Erectile dysfunction as an early sign of cardiovascular disease. *International Journal of Impotence Research*. 2005, roč. 17, s. 19-24.
12. 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.
13. 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.
14. GANZ P. Erectile dysfunction: pathophysiologic mechanisms pointing to underlying cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2005, roč. 96, (12), s. 8-12.
15. 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. 1503-6.
16. 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.
17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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. 676-81.
 21. WEISS P a L JANÁČKOVÁ. Informovanost populace o problematice ED: Výsledky národního výzkumu. *Newsbulletin*. 2007, roč. 2, (3), s. 27-8.
 22. 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. 32-8.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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. 440-4.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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.
 29. 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.
 30. HEGELE, RA. Monogenic dyslipidemias: window on determinants of plasma lipoprotein metabolism. *Am J Hum Genet*. 2001, roč. 69, Dec (6), s. 1161-77.
 31. 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.
32. 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, 1617-1624. ISSN 1524-4636.
33. 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.

8. Seznam publikací

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** a M VRABLÍK. Erektální dysfunkce jako první symptom generalizované aterosklerózy. *Practicus.* 2009, roč. 8, s. 14-18.
2. **PRUSÍKOVÁ M.** Erektální dysfunkce a rizikové faktory aterosklerózy. *Kap Kardiol.* 2009, 4, (1), s. 138–142.
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 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. 119-122.

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.