

Univerzita Karlova v Praze

2. lékařská fakulta

Fyziologie a patofyziologie člověka



MUDr. Marie Pecková

Patofyziologie kardiorenálních vztahů u pacientů s diabetes mellitus 2. typu

Diastolická dysfunkce a rozvoj kardiorenálního syndromu u pacientů s diabetes mellitus 2. typu (patofyziologicko-klinická problematika)

Pathophysiology of cardiorenal interaction in patients with type 2 diabetes mellitus

Diastolic dysfunction and the development of cardiorenal syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus (pathophysiologic and clinical aspects)

Disertační práce

Školitel: doc. MUDr. Miroslava Horáčková, CSc.

Praha, 2014

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 2.1.2014

MUDr. Marie Pecková

Podpis

Identifikační záznam

PECKOVÁ, Marie. *Patofyziologie kardiorenálních vztahů u pacientů s diabetes mellitus 2. typu. [Pathophysiology of cardiorenal interaction in patients with type 2 diabetes mellitus]*. Praha, 2014. 150 s. Disertační práce. Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta, Interní klinika FN Motol. Vedoucí práce Horáčková, Miroslava.

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala za cenné rady doc. MUDr. Miroslavě Horáčkové, CSc., doc. MUDr. Jiřímu Charvátovi, CSc. a prof. MUDr. Otto Schückovi, DrSc., bez jejichž pomoci a velké trpělivosti by tato práce nevznikla. Dále bych ráda poděkovala celé mé rodině za jejich podporu.

Souhrn

U pacientů s diabetes mellitus (DM) 2. typu, vzhledem k vysoké prevalenci kardiální a renální insuficience, dochází častěji k rozvoji kardiorenálního syndromu. Funkční poruchy obou orgánů se rozvíjejí v závislosti na kompenzaci diabetické poruchy, přítomnosti hypertenze a dalších metabolických vlivů. Položili jsme si otázku, kdy se začíná rozvíjet kardiorenální interakce a které faktory její rozvoj ovlivňují. Osmdesát dva jedinců s DM 2. typu s optimálně korigovanou arteriální hypertenzí, uspokojivě korigovanou metabolickou poruchou, bez příznaků onemocnění srdce, s normální nebo jen mírně sníženou glomerulární filtrací (eGFR) kalkulovanou dle rovnice MDRD jsme vyšetřili tkáňovou echokardiografií.

Vztah mezi eGFR a echokardiografickými ukazateli diastolické funkce levé komory (LK) srdeční E' a E/E' a vliv dalších parametrů na tento vztah jsme zkoumali metodami lineární regrese a multivariační analýzy, podle které byla eGFR ve významném vztahu k E' i k E/E' . Vztah mezi E' a eGFR jsme podrobili clusterové analýze a soubor se rozdělil do dvou podskupin, které odlišovala hodnota $E' = 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$. Vztahy mezi ukazateli diastolické funkce, eGFR a dalšími parametry jsme analyzovali u obou podskupin zvlášť. Zjistili jsme, že kardiorenální interakce (významný vztah mezi eGFR a E/E') vzniká pouze u skupiny diabetiků s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$. Tento vztah je ovlivňován významně pouze vasoaktivními peptidy (NT-proBNP a adrenomedulin).

Vypočítanou hodnotu $E' = 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ považujeme za kritické zhoršení relaxace LK srdeční, při kterém se rozvíjí kardiorenální interakce s vysokou validitou (senzitivita 97,5% a specifita 97,1% dle ROC analýzy). Naše nálezy nasvědčují tomu, že kardiorenální interakce vzniká časně, a k významným změnám ve vztazích glomerulární filtrace (GFR) a hemodynamických parametrů s účastí vlivu vasoaktivních peptidů dochází dříve, než dojde ke klinické manifestaci kardiorenálního syndromu.

Klíčová slova: kardiorenální syndrom, diastolická funkce, glomerulární filtrace, diabetes mellitus 2. typu, tkáňová dopplerovská echokardiografie, natriuretické peptidy, N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B, adrenomedulin, calcitonin gene-related peptid

Summary

Patients with type 2 diabetes mellitus (DM) suffer often from cardiorenal syndrome because of high prevalence of cardiac and renal insufficiency. Functional deterioration of both organs depends on the compensation of DM, arterial hypertension and other metabolic parameters. We asked a question when did the cardiorenal interaction develop and which factors influenced its development. We examined 82 patients with type 2 DM with optimally corrected arterial hypertension, with well compensated diabetic metabolic disorder, without any clinical signs of heart disease and with normal or mild-to-moderate decrease in glomerular filtration rate according to MDRD equation (eGFR).

We analysed the associations between eGFR and echocardiographic parameters of left ventricular (LV) diastolic function E' and E/E' on the basis of linear regression and multivariate analysis. According to multivariate analysis eGFR was significantly associated with E' and E/E' either. We assessed the association between E' and GFR by cluster analysis that divided whole cohort into two subgroups on the basis of the value $E' = 7.1 \text{ cm s}^{-1}$. We analysed the associations between the parameters of LV diastolic function, eGFR and other parameters separately in both subgroups. We found out, that cardiorenal interaction (significant association between eGFR and E/E') existed only in subgroup of patients with $E' \leq 7.1 \text{ cm s}^{-1}$. This association was influenced only by vasoactive peptides (NT-proBNP and adrenomedullin).

We suggest that calculated value $E' = 7.1 \text{ cm s}^{-1}$ represents critical worsening of LV myocardial relaxation in that cardiorenal interaction develops with high validity (97,5% sensitivity and 97,1% specificity according to ROC analysis). Considering our findings we suggest that cardiorenal interaction develops early and that significant changes in the associations between glomerular filtration (GFR) and hemodynamic parameters with contribution of vasoactive peptides develop earlier than the clinical manifestation of cardiorenal syndrome appears.

Key words: cardiorenal syndrome, diastolic function, glomerular filtration, type 2 diabetes mellitus, echocardiography, tissue Doppler imaging, natriuretic peptides, N-terminal fragment of B type natriuretic propeptid, adrenomedullin, calcitonin gene-related peptid

Seznam použitých zkratek

^{99m}Tc-DTPA	99meta techneciem značená kyselina diethylentriaminpentaoctová
A	Vrcholová rychlost plněné v pozdní diastole
A´	Rychlost pohybu myokardu v pozdní diastole
ABPM	24hodinová monitorace krevního tlaku <i>Ambulatory blood pressure monitoring</i>
ACE	Angiotensin konvertující enzym
ACEi	Inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu
ADA	Americká diabetická asociace <i>American Diabetes Association</i>
ADHERE	Národní registr akutní dekompenzace srdečního selhání <i>Acute Decompensated Heart Failure National Registry</i>
ADM	Adrenomedulin
ADMA	Asymetrický dimethylarginin
ADQI	Iniciativa pro řešení akutního selhání ledvin <i>Acute Dialysis Quality Initiative</i>
AGEs	Pozdní produkty glykace <i>Advanced glycation endproducts</i>
AM-m	Adrenomedulin ve formě vlastní aktivní molekuly
AM-T	Celkový adrenomedulin zahrnující aktivní formu i prekurzorovou formu s navázanými glycinem
ANP	Atriální natriuretický peptid typu A
AT II	Angiotensin II
BMI	Body mass index
BNP	Natriuretický peptid typu B
BSA	Tělesný povrch <i>Body surface area</i>

cAMP	Cyklický adenosinmonofosfát
CaSR	Receptor pro ionty kalcia <i>Calcium sensing receptor</i>
CGRP	Calcitonin gene-related peptid
CKD-MBD	Minerálová a kostní nemoc při chronickém onemocnění ledvin <i>Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder</i>
CNP	Natriuretický peptid typu C
CRP	C reaktivní protein
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DM	Diabetes mellitus
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
DNP	Dendroapsis natriuretický peptid
DT	Decelerační čas <i>Deceleration time</i>
E	Vrcholová rychlost plnění v časně diastole
E'	Rychlost pohybu myokardu v časně diastole
EAE	Evropská společnost pro echokardiografii <i>European Association of Echocardiography</i>
EF	Ejekční frakce
eGFR	Odhadovaná glomerulární filtrace <i>Estimated glomerular filtration rate</i>
ECHO	Echokardiografie
EKG	Elektrokardiogram
ESC	Evropská kardiologická společnost <i>European Society of Cardiology</i>
FGF-23	Fibrblastový růstový faktor 23 <i>Fibroblast growth factor 23</i>
FS	Frakční zkrácení <i>Fraction shortening</i>

GLUT 4	Transportér vychytávající glukózu 4 <i>Glucose uptake transporter 4</i>
GSK3β	Kináza glykogen syntázy β
HbA1c	Glykovaný hemoglobin
Hct	Hematokrit
HDL cholesterol	Cholesterol o vysoké hustotě <i>High density lipoprotein cholesterol</i>
Hgb	Hemoglobin
HIV	Human immunodeficiency virus
CHSS	Chronické srdeční selhání
IDF	Mezinárodní společnost pro diabetes <i>International Diabetes Federation</i>
IFCC	Světová federace klinické chemie a laboratorní medicíny <i>International Federation of Clinical Chemistry</i>
IGF-1	Insulin-like růstový faktor <i>Insulin-like growth factor</i>
ICHS	Ischemická choroba srdeční
IL-1	Interleukin 1
IL-6	Interleukin 6
IRS 1	Substrát inzulínového receptoru 1 <i>Insulin receptor substrate 1</i>
IRS 2	Substrát inzulínového receptoru 2 <i>Insulin receptor substrate 2</i>
IVST	Šíře interventrikulárního septa <i>Interventricular septal thickness</i>
K/DOQI	Iniciativa pro dopady chronického onemocnění ledvin <i>Kidney Disease Outcome Quality Initiative</i>
LAD	Velikost levé síně <i>Left atrial diameter</i>

LAV	Objem levé síně <i>Left atrial volume</i>
LDL cholesterol	Cholesterol o nízké hustotě <i>Low density lipoprotein cholesterol</i>
LK	Levá komora
LVDd	Šíře levé komory srdeční v diastole <i>Left ventricular diameter in diastole</i>
LVDs	Šíře levé komory srdeční v systole <i>Left ventricular diameter in systole</i>
LVM	Hmotnost levé komory srdeční <i>Left ventricular mass</i>
LVMi	Index hmotnosti levé komory srdeční – hmotnost levé komory srdeční vztažená k tělesnému povrchu
LVVd	Diastolický objem levé komory srdeční <i>Left ventricular volume in diastole</i>
LVVs	Systolický objem levé komory srdeční <i>Left ventricular volume in systole</i>
MDRD	<i>Modification of Diet in Rrenal Disease</i>
mRNA	Messengerová ribonukleová kyselina
NADP(H) oxidáza	Nikotinamidadeninukleotid oxidáza v redukované formě
NGAL	N-acetylgalaktosamin, lipokalin asociovaný s gelatinázou neutrofilů
NO	Oxid dusnatý
NO syntáza	Syntáza oxidu dusnatého
NT-proBNP	N terminální fragment natriuretického propeptidu typu B
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PAD	Perorální antidiabetika
PIP-3-K	Fosfoinositol-3-kináza
PKB	Proteinkináza B

PKC	Proteinkináza C
pro-ADM	Proadrenomedulin
pro-ANP	Natriuretický propeptid typu A
PTH	Parathormon
PWT	Šíře zadní stěny levé komory srdeční <i>Posterior wall thickness</i>
RAAS	Systém renin-angiotensin-aldosteron <i>Renin angiotensin aldosteron system</i>
RAGEs	Receptory pro pozdní produkty glykace <i>Receptors for advanced glycation endproducts</i>
ROC analýza	<i>Receiver operating characteristics analysis</i>
SPECT	Perfuzní scintigrafie <i>Single-photon emission computed tomography</i>
TDI	Tkáňové dopplerovské zobrazování <i>Tissue Doppler Imaging</i>
TGFβ	Tkáňový růstový faktor beta <i>Tissue growth factor beta</i>
TNFα	Tumor nekrotizující faktor alfa <i>Tumor necrosis factor alfa</i>
ÚZIS ČR	Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky
VDR	Receptor pro vitamin D <i>Vitamin D receptor</i>
VEGF	Vaskulární endoteliální růstový faktor <i>Vascular endothelial growth factor</i>

Obsah

1. Úvod.....	1
1.1 Kardiorenální syndrom.....	1
1.1.1 Epidemiologie onemocnění srdce, ledvin a diabetes mellitus	1
1.1.2 Definice kardiorenálního syndromu.....	3
1.1.3 Klasifikace kardiorenálního syndromu.....	5
1.1.3.1 Typ 1 – Akutní kardiorenální syndrom.....	5
1.1.3.2 Typ 2 – Chronický kardiorenální syndrom.....	6
1.1.3.3 Typ 3 – Akutní renokardiální syndrom.....	7
1.1.3.4 Typ 4 – Chronický renokardiální syndrom.....	7
1.1.3.5 Typ 5 – Sekundární kardiorenální syndrom.....	9
1.1.4 Patofyziologická hlediska kardiorenální interakce.....	10
1.1.4.1 Změny hemodynamiky.....	10
1.1.4.2 Neurohumorální aktivace.....	12
1.1.4.3 Stresová reakce řízená hypotalamo-hypofyzárním systémem...	13
1.1.4.4 Zánět a úloha imunitního systému.....	14
1.1.4.5 Oxidativní stres jako konečná cesta vedoucí k poškození srdce i ledvin.....	15
1.1.4.6 Kontraregulační mechanismy.....	16
1.1.5 Další specifická patofyziologická hlediska podílející se na rozvoji jednotlivých typů kardiorenálního syndromu.....	17
1.1.5.1 Akutní renokardiální syndrom.....	17
1.1.5.2 Chronický kardiorenální a renokardiální syndrom.....	18
1.1.5.3 Endoteliální dysfunkce.....	19
1.1.5.4 Arteriální hypertenze.....	20
1.1.5.5 Chronická aktivace zánětu a oxidativní stres.....	20
1.1.5.6 Změny fosfokalciového metabolismu.....	21
1.1.5.7 Anemie.....	24
1.1.6 Iatrogenní poškození jako negativní činitel přispívající k rozvoji kardiorenálního syndromu.....	25
1.2 Kardiorenální syndrom u asymptomatických diabetiků 2. typu.....	27

1.2.1 Poruchy metabolismu glukózy.....	27
1.2.1.1 Diabetes mellitus.....	27
1.2.1.2 Metabolický syndrom.....	28
1.2.1.3 Inzulínorezistencia, hyperinzulinémie, prediabetes.....	29
1.2.2 Kardiovaskulárny systém a poruchy glukózovej homeostázy.....	31
1.2.2.1 Pôsobenie hyperglykémie na rozvoj kardiovaskulárnych komplikácií.....	31
1.2.2.2 Obecná hľadiska kardiovaskulárneho poškodenia u pacientů s poruchou metabolismu glycidů.....	33
1.2.2.3 Diabetická kardiomyopatia a jej funkčná charakteristika – diastolická dysfunkcia ľavej komory srdca.....	34
1.2.2.4 Patofyziológia diastolické dysfunkcie ľavej komory srdca u pacientů s poruchami glycidovej homeostázy.....	36
1.2.3 Časné poškodenie obličiek u diabetiků 2. typu.....	40
1.2.3.1 Diabetická nefropatia a diabetická ochorenie obličiek.....	40
1.2.3.2 Inzulínorezistencia, metabolický syndrom a renálne poškodenie....	43
1.2.3.3 Inzulínorezistencia.....	44
1.2.3.4 Zvýšená glomerulárna filtrácia.....	46
1.2.3.5 Endotelová dysfunkcia.....	46
1.2.3.6 Zánětlivá aktivácia.....	47
1.2.3.7 Oxidatívny stres.....	48
1.2.3.8 Aktivácia RAAS.....	48
1.2.3.9 Mikroalbuminúria.....	49
1.2.3.10 Glomerulopatia spojená s obezitou.....	49
1.3 Současný stav poznání kardiorenálních vztahů v časné fázi kardiorenálního syndromu.....	49
2. Ciele práce.....	52
3. Pracovní hypotéza.....	52
4. Metodika.....	52
4.1 Soubor pacientů.....	52
4.2 Laboratorní analýza.....	53
4.3 Echokardiografické vyšetření.....	54

4.4 Statistická analýza.....	55
5. Výsledky.....	56
5.1 Základní epidemiologická data, výsledky laboratorních vyšetření a echokardiografie.....	56
5.1.1 Základní epidemiologická data a výsledky laboratorních vyšetření celé kohorty.....	56
5.1.2 Echokardiografické vyšetření celé kohorty a podskupin odlišených $E' = 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$	58
5.1.3 Základní epidemiologická data a výsledky laboratorních vyšetření podskupin odlišených $E' = 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$	60
5.2 Analýza vztahů mezi glomerulární filtrací, echokardiografickými parametry diastolické funkce levé komory srdeční a vybranými charakteristikami v celém souboru.....	61
5.3 Clusterová analýza	65
5.4 ROC analýza.....	65
5.5 Analýza vztahů mezi sérovou koncentrací NT-proBNP, glomerulární filtrací, echokardiografickými parametry diastolické funkce levé komory srdeční a vybranými charakteristikami v celém souboru.....	66
5.6 Analýza vztahů mezi sérovou koncentrací adrenomedulinu, glomerulární filtrací, echokardiografickými parametry diastolické funkce levé komory srdeční a vybranými charakteristikami v celém souboru.....	68
5.7 Analýza vztahů mezi sérovou koncentrací CGRP, glomerulární filtrací, echokardiografickými parametry diastolické funkce levé komory srdeční a vybranými charakteristikami v celém souboru.....	69
5.8 Analýza vztahů mezi glomerulární filtrací, echokardiografickými parametry diastolické funkce levé komory srdeční a vybranými charakteristikami v podskupinách odlišených $E' = 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$	70
5.9 Analýza vztahů mezi sérovou koncentrací NT-proBNP, glomerulární filtrací, echokardiografickými parametry diastolické funkce levé komory srdeční a vybranými charakteristikami v podskupinách odlišených $E' = 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$	74
5.10 Analýza vztahů mezi sérovou koncentrací adrenomedulinu, glomerulární filtrací, echokardiografickými parametry diastolické funkce levé komory srdeční a vybranými charakteristikami v podskupinách odlišených $E' = 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$	76
5.11 Analýza vztahů mezi sérovou koncentrací CGRP, glomerulární filtrací, echokardiografickými parametry diastolické funkce levé komory srdeční a vybranými charakteristikami v podskupinách odlišených $E' = 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$	79
6. Diskuze.....	81

6.1	Zdůvodnění volby echokardiografických parametrů diastolické funkce levé komory srdeční	81
6.2	Diastolická funkce levé komory srdeční ve vztahu k počínající kardio renální interakci u pacientů s DM 2. typu a její vztah k diabetické metabolické poruše.....	83
6.2.1	Dílčí závěr.....	90
6.3	Vztah mezi diastolickou dysfunkcí levé komory srdeční a glomerulární filtrací.....	90
6.3.1	Dílčí závěry.....	95
6.4	Úloha vybraných metabolických a dalších faktorů ve vztahu mezi počínající diastolickou dysfunkcí levé komory srdeční a glomerulární filtrací.....	95
6.4.1	Dílčí závěry.....	97
6.5	Úloha NT-proBNP v kardio renální homeostáze při počínající diastolické dysfunkci levé komory srdeční a mírné až střední poruše glomerulární filtrace.....	97
6.5.1	NT-proBNP a diastolická funkce levé komory srdeční	99
6.5.2	NT-proBNP a glomerulární filtrace.....	100
6.5.3	Vztah mezi NT-proBNP, glomerulární filtrací a parametry diastolické funkce levé komory srdeční	101
6.5.4	Dílčí závěry.....	105
6.6	Úloha adrenomedulinu v kardio renální homeostáze při počínající diastolické dysfunkci levé komory srdeční a mírné až střední poruše glomerulární filtrace.....	105
6.6.1	Adrenomedulin a jeho vliv na kardiovaskulární systém a renální funkci	105
6.6.2	Adrenomedulin a problematika kardio renální interakce u experimentálních animálních modelů.....	107
6.6.3	Vztah mezi adrenomedulinem, glomerulární filtrací a parametry diastolické funkce levé komory srdeční.....	109
6.6.4	Vztah mezi adrenomedulinem a ostatními laboratorními a klinickými parametry diabetické metabolické poruchy.....	113
6.6.5	Dílčí závěry.....	115
6.7	Úloha calcitonin gene-related peptidu v kardio renální homeostáze při počínající diastolické dysfunkci levé komory srdeční a mírné až střední poruše glomerulární filtrace.....	115
6.7.1	Dílčí závěr.....	117

7. Závěr.....	118
8. Seznam literatury.....	120
9. Dodatek disertační práce – seznam publikací autora práce.....	149
9.1 Publikace, které jsou podkladem disertační práce	149
9.1.1 S IF.....	149
9.1.2 Bez IF.....	149
9.1.3 Posterová sdělení.....	149
9.1.4 Přednášková sdělení.....	149
9.2 Publikace bez vztahu k tématu disertační práce.....	150
9.2.1 Bez IF	150
9.2.2 Posterová sdělení.....	150
9.2.3 Přednášková sdělení.....	150

1 ÚVOD

1.1 Kardiorenální syndrom

1.1.1 Epidemiologie onemocnění srdce, ledvin a diabetes mellitus

Onemocnění srdce nebo ledvin vedoucí k selhání funkce těchto orgánů patří mezi nejčastější onemocnění dospělé populace. Většina dospělých pacientů přichází do nemocnice s poruchou funkce jednoho nebo druhého orgánu, často obou. Při kardiálním postižení často dochází ke zhoršení funkce ledvin a naopak. Současná porucha funkce srdce i ledvin významně zvyšuje morbiditu, mortalitu i celkové náklady na péči nemocného.

Odhaduje se, že v populaci 900 milionů obyvatel zemí sdružených v rámci projektů a studií Evropské kardiologické společnosti (The European Society of Cardiology - ESC) je některou z forem srdečního selhání postiženo přibližně 15 milionů obyvatel (Dickstein, K. et al., 2008). Prevalence je odhadována na 1-2% a incidence na 5-10 případů na 1000 obyvatel ročně (Roger, V. L. et al., 2004). Prevalence navíc stoupá s věkem, ve skupině nad 70 let je více než 10% postižených (Mosterd, A., Hoes, A. W., 2007).

Do skupiny pacientů, kteří jsou nejvíce ohroženi rozvojem některé z forem kardiorenálního syndromu patří jednoznačně pacienti s diabetes mellitus (DM). Pacient, který je v extrémním riziku progresu kardiovaskulárního onemocnění a onemocnění ledvin zároveň je diabetik nad 65 let s arteriální hypertenzí a glomerulární filtrací pod $1,0 \text{ ml} \cdot \text{s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ (Levin, A., 2003).

Počet pacientů s DM celosvětově stoupá, toto onemocnění je v současnosti nazýváno novou pandemií nebo též novodobou morovou ranou (Matthews, D. R., Matthews, P. C., 2011). Mezinárodní společnost pro diabetes (International Diabetes Federation - IDF) odhadovala, že v roce 2008 mělo DM více než 246 milionů dospělých po celém světě a prognózy předpovídají, že by počet nemocných dospělých v roce 2025 mohl přesáhnout 300 milionů (King, H. et al., 1998), v pesimističtějších výhledech i 380 milionů (The global challenge of diabetes, 2008; Nicholson, G., Hall, G. M., 2011). DM je celosvětově příčinou 6% všech úmrtí, je na osmém místě mezi příčinami úmrtí ve vyspělých průmyslových zemích. Podílí se vysokou měrou na kardiovaskulární morbiditě a mortalitě. Na kardiovaskulární nemoci umírá více než 50% diabetiků (The global challenge of diabetes, 2008). Podle údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky (ÚZIS ČR) se zvyšuje počet diabetiků i v České republice. K začátku roku 2011 se v České republice léčilo s DM více než 825 400 nemocných (ÚZIS, 2011). V roce 2012 jejich počet narostl na více než 841 000.

Oproti předchozímu roku se jednalo o nárůst o 1,9%. V průběhu roku 2012 byl DM nově zjištěn u 72 000 pacientů, z toho ve 284 případech u osob do 19 let. Průměr nárůstu počtu diabetiků v České republice vzrostl oproti roku 2011 o 5,1% a činil 6,9 nových případů na tisíc obyvatel (ÚZIS, 2012). Počet komplikací DM se zvýšil z 240 000 v roce 2011 na 241 000 v roce 2012 (ÚZIS, 2011). Z toho bylo 40% pacientů s retinopatií, 42% s nefropatií a 18% s postižením dolních končetin tzv. syndromem diabetické nohy. Na pokračující epidemii diabetu se největší měrou podílí 2. typ DM s 91,8% případů. Pacienti s DM mají vyšší mortalitu než obecná populace. V důsledku komplikací DM zemřelo v roce 2012 v České republice 2247 osob (ÚZIS, 2012). V poslední době, kdy v důsledku zlepšující se primární i sekundární prevence mortalita na kardiovaskulární komplikace a mortalita v obecné populaci klesá, mortalita pacientů s DM nadále vzrůstá (Abi Khalil, C. et al., 2012).

Zároveň vzrůstá i počet renálních komplikací onemocnění. Tuto skutečnost lze dobře reprezentovat počty diabetiků závislých na některé z dialyzačních metod. Podle Statistické ročenky dialyzační léčby v České republice vydávané Českou nefrologickou společností bylo v roce 2006 (Rychlík, I., Lopot, F., 2007) pravidelně hemodialyzováno 5905 pacientů a peritoneálně dialyzováno 495 pacientů, z toho v témže roce přibylo nově 1905 pacientů do hemodialyzačního a 180 pacientů do peritoneálně dialyzačního programu. Za dalších šest let vzrostl počet takto léčených pacientů na pravidelně hemodialyzovaných 7481, peritoneálně dialyzovaných bylo v průběhu roku 660 pacientů. V roce 2012 zahájilo nově hemodialyzační léčbu 1703 pacientů a peritoneální dialyzační léčbu 103 pacientů (Rychlík, I., Lopot, F., 2013; Rychlík, I., Lopot, F., 2013). Podíl diabetiků vytrvale stoupá. V roce 2006 představovali pacienti s DM 37% v hemodialyzačním a 29% pacientů v peritoneálně dialyzačním programu (Rychlík, I., Lopot, F., 2007). V roce 2012 bylo v hemodialyzačním programu 41% diabetiků a v peritoneálně dialyzačním programu 33% diabetiků (Rychlík, I., Lopot, F., 2013; Rychlík, I., Lopot, F., 2013). Tento vzestupný trend podílu diabetiků mezi pacienty s nezvratným renálním selháním je trvalý a jednoznačný.

Jak již bylo zmíněno, mortalita diabetiků je ve srovnání s nediabetickou populací vyšší. Pro porovnání obou skupin lze uvést, že diabetici bez jakékoliv předchozí anamnézy kardiovaskulárních příhod mají srovnatelnou morbiditu a mortalitu jako nediabetici hospitalizovaní pro nestabilní anginu pectoris (Calvin, J. E. et al., 1995). Ve Framinghamské studii byla během dlouholetého sledování 239 diabetiků jejich kardiovaskulární mortalita 3x vyšší ve srovnání s ostatní populací (Garcia, M. J. et al., 1974). I mezi pacienty s nezvratným renálním selháním mají diabetici vyšší mortalitu než pacienti bez DM. V roce 2012 byla mortalita pravidelně hemodialyzovaných diabetiků 21% oproti 13% mortalitě

hemodialyzovaných pacientů bez DM. Mortalita diabetiků v peritoneálně dialyzačním programu byla 26% oproti 5% mortalitě pacientů bez DM závislých na peritoneální dialýze (Rychlík, I., Lopot, F., 2013).

Z výše uvedeného je zřejmé, že kombinace DM, onemocnění ledvin a onemocnění srdce je spojena s vysokým rizikem morbidit, nutností častých hospitalizací a mortality, proto je studiu renálních a kardiovaskulárních komplikací zejména u diabetiků věnována velká pozornost.

1.1.2 Definice kardiorenálního syndromu

Funkce srdce a ledvin je úzce svázána, za fyziologických podmínek tyto orgány pracují v souhře a vzájemné rovnováze. Dojde-li k poškození funkce jednoho či druhého orgánu, pak se za určitých okolností rozvíjí patofyziologicko-klinická entita v současnosti označovaná pojmem kardiorenální nebo renokardiální syndrom. Vzájemný vztah funkce ledvin a srdce je v posledních několika letech intenzivně studován. V roce 2004 americký National Heart, Lung and Blood Institute ustavil pracovní skupinu pro studium aktuálního stavu vědomostí o interakci mezi kardiovaskulárním systémem a ledvinami, jejíž závěry měly vytýčit základní cíle směru dalšího výzkumu v této oblasti. Pojem kardiorenální syndrom byl v té době obecně chápán jako zhoršení renální funkce za stavu pokročilého srdečního selhání. Skupina zaměřila svoji pozornost na situace, kdy akutní i chronické změny ve funkci ledvin byly považovány za důsledek patologické funkce srdce (NHLBI, 2004).

Jednoduchá představa ledvin jako orgánu, jehož funkce se horší v důsledku selhání srdeční pumpy se postupně měnila, jak dále rostly poznatky o komplexní souhře mezi oběma orgány. Jak srdce, tak ledviny se podílejí zásadní měrou na řízení a modulaci vitálních funkcí jako je krevní tlak, cévní tonus, perfuze a oxygenace tkání, udržení homeostázy cirkulujícího objemu tekutin (řídí diurézu a natriurézu). Oba tyto orgány plní i endokrinní úlohu, produkují řadu humorálních působků, které výše zmíněné děje a interakci obou orgánů umožňují. Ze studia kardiorenálních vztahů vyplynulo, že i primární poškození renální funkce může vést ke zhoršení funkce srdce. V denní praxi lze u nemocných vysledovat celou řadu klinických stavů, kdy je podíl jednoho nebo druhého orgánu na patologickém stavu více než zřejmý. Příkladem stavu, kdy je primárně poškozena funkce srdce a ta následně vede ke zhoršení renální funkce je kardiogenní šok. Dochází k akutnímu poklesu glomerulární filtrace v důsledku sníženého srdečního výdeje a neurohumorální aktivaci, která preferenčně zachovává perfuzi orgánových systémů nutných k bazálnímu přežití organismu na úkor ostatních, ledvin nevyjímaje. Opačným příkladem, kdy jsou vedoucím postiženým orgánem

ledviny, je primární parenchymová nefropatie, například akutní tubulární nekróza. Dochází u ní typicky k oligurickému renálnímu selhání, které se může manifestovat akutním srdečním selháním v důsledku objemového a tlakového přetížení. Tato obousměrná interakce je důsledkem komplexního působení biologických, chemických i fyzikálních činitelů, jak bude dále rozvedeno.

S prohlubujícím se poznáním o vzájemné souhře srdce a ledvin byla stále častěji požadována implementace nových poznatků do klinické praxe. Byla zdůrazňována potřeba jednoznačné definice, klasifikace a diagnostiky srozumitelné široké obci specialistů tak, aby se optimalizoval zejména terapeutický proces. Jako zásadní problém se jevila zejména skutečnost, že dosavadní léčebné zásahy dostatečně nepostihují komplexitu onemocnění, léčba je cílena přednostně na jeden z těchto orgánů a často má negativní efekt na druhý postižený orgán, což ve svém důsledku vede k začarovanému kruhu nepříliš efektivní a potencionálně škodlivé terapie.

Na základě výsledků práce výše zmíněné pracovní skupiny amerického National Heart, Lung and Blood Institute a rozvíjejících se poznatků o kardiorenální interakci publikoval se svými spolupracovníky v roce 2008 italský nefrolog Claudio Ronco nový koncept kardiorenálního syndromu. Ve své práci prezentuje kardiorenální syndrom jako klinickou entitu, která vzniká jako důsledek patofyziologické interakce mezi srdcem a ledvinami, kdy primární dysfunkce jednoho z těchto orgánů vede k poškození druhého. Kardiorenální syndrom definuje jako klinický stav zastřešující širokou škálu akutních a chronických změn funkce srdce a ledvin, kdy primárním selhávajícím orgánem je buď jeden, nebo druhý z těchto orgánů. V této koncepci vede porucha srdeční funkce k řadě negativních důsledků pro funkci ledvin a naopak, renální insuficience jako taková má negativní dopad na funkci srdce a cirkulaci. Tato vzájemná interakce vycházející z jednoho či druhého dysfunkčního orgánu iniciuje a dále potencuje kombinovanou poruchu obou orgánů, na které se komplexně podílí mechanismus zpětné vazby zprostředkovaný neurohumorálně (Ronco, C., Haapio, M., et al., 2008).

Na základě výsledků práce skupiny Claudia Ronca a interdisciplinární diskuze v rámci konference pod vedením iniciativy Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI, 7th ADQI Consensus Conference) bylo v červnu 2008 publikováno aktuální pojetí kardiorenálního syndromu. Zastřešující pojem kardiorenální syndrom je definován jako porucha funkce srdce a ledvin, při které akutní nebo chronická dysfunkce jednoho z orgánů indukuje akutní nebo chronickou poruchu funkce druhého z těchto orgánů (House, A. A. et al., 2010; Ronco, C., Haapio, M., et al., 2008). Z potřeby sjednotit a usnadnit mezioborovou diskuzi a specifikovat

jednotlivé podskupiny pacientů na základě patofyziologického procesu a ve snaze zajistit cílenou intervenci bylo spektrum kardiorenálního syndromu klasifikováno do pěti podskupin.

1.1.3 Klasifikace kardiorenálního syndromu

Pět podskupin spektra kardiorenálního syndromu je v současnosti definováno takto:

1. Akutní kardiorenální syndrom (Typ 1): akutní zhoršení funkce srdce vedoucí k renální dysfunkci
2. Chronický kardiorenální syndrom (Typ 2): chronická porucha funkce srdce vedoucí k renální dysfunkci
3. Akutní renokardiální syndrom (Typ 3): akutní zhoršení renální funkce vedoucí ke kardiální dysfunkci
4. Chronický renokardiální syndrom (Typ 4) chronické poškození renální funkce vedoucí ke kardiální dysfunkci
5. Sekundární kardiorenální syndrom (Typ 5): Simultánní dysfunkce srdce a ledvin podmíněná jiným celkovým systémovým onemocněním (House, A. A. et al., 2010)

Těchto pět podskupin představuje základní koncept klasifikace kardiorenálního syndromu, zařazení konkrétního pacienta do příslušné podskupiny se může v průběhu onemocnění měnit.

1.1.3.1 Typ 1 - Akutní kardiorenální syndrom

Akutní kardiorenální syndrom (Typ 1) je definován jako akutní zhoršení srdeční funkce vedoucí k poškození funkce ledvin. Tento podtyp reprezentuje původní myšlenku patologické interakce mezi funkcí srdce a ledvin. V klinické praxi lze vysledovat 4 situace či podtypy kardiorenálního syndromu 1. typu (Ronco, C. et al., 2012).

1. De novo vzniklé poškození srdce vede k nově vzniklé renální dysfunkci původně zdravé ledviny
2. De novo vzniklé poškození srdce vede k tzv. „acute on chronic“ renálnímu postižení tedy akutnímu zhoršení funkce ledvin na terénu chronické renální insuficience
3. Akutní dekompenzace chronického srdečního selhání vede k nově vzniklé renální dysfunkci
4. Akutní dekompenzace chronického srdečního selhání vede k tzv. „acute on chronic“ renálnímu postižení tedy k akutnímu zhoršení funkce ledvin na terénu chronické renální insuficience

Kardiorenální syndrom 1. typu je velice častý a vzhledem k negativním důsledkům pro pacienty z hlediska krátkodobé i dlouhodobé prognózy představuje závažný klinický problém. Akutní srdeční selhání je ve vyspělých zemích hlavní příčinou hospitalizace u pacientů starších 65 let, celkově je důvodem asi 2% všech hospitalizací (Alla, F. et al., 2007). V klinické praxi je reprezentováno širokou škálou podmiňujících stavů. V současnosti je na základě primárních patofyziologických změn, odlišného terapeutického přístupu a prognostických důsledků pro pacienty vymezen pojem syndromu akutního srdečního selhání pro tři základní klinické situace – akutní dekompenzaci chronického srdečního selhání, plicní edém při srdečním selhání se zachovalou ejekční frakcí podmíněný hypertenzí a kardiogenní šok (v důsledku arytmie či ischemie) (Zannad, F. et al., 2006). U přibližně 27-40% pacientů přijatých s akutním srdečním selháním se rozvíjí akutní renální selhání nebo dochází k progresi stávající renální insuficience (Ronco, C. et al., 2010). Konkomitantní renální selhání je nezávislým rizikovým faktorem zvyšujícím morbiditu, mortalitu, prodlužuje dobu hospitalizace, zvyšuje počet rehospitalizací a v neposlední řadě i náklady na léčbu nemocných (McAlister, F. A. et al., 2004). Renální selhání provázející akutní selhání srdeční není jen ukazatelem tíže dopadu akutního kardiálního onemocnění na organismus, ale samo o sobě akceleruje patologické děje postihujících kardiiovaskulární systém díky aktivaci neurohumorální kaskády zahrnující i spuštění zánětlivého procesu, zvýšení oxidativního stresu a indukci reparativní fibrózy (Berl, T., Henrich, W., 2006). Tento dopad renální insuficience na kardiiovaskulární systém pak hraje významnou roli zejména z hlediska dlouhodobého prognostického dopadu onemocnění.

1.1.3.2 Typ 2 - Chronický kardiorenální syndrom

Chronický kardiorenální syndrom (Typ 2) je charakterizován chronickou kardiální dysfunkcí vedoucí k chronické progredující renální insuficienci. Vzhledem k asociaci s chronickým srdečním selháním, které patří k nejčastějším onemocněním sužujícím populaci vyspělých zemí je tento typ kardiorenálního syndromu velice častý, prevalence renální dysfunkce při chronickém srdečním selhání je odhadována na 25% a roste s tíží onemocnění. Mezi pacienty hospitalizovanými s chronickým srdečním selháním je dle některých autorů až 63% těch, kteří mají renální insuficienci 3. - 5. stupně dle klasifikace Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) (K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification, 2002), s hodnotami glomerulární filtrace pod $1,0 \text{ ml} \cdot \text{s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$, tedy středně závažnou až těžkou, definovanou jako terminální renální selhání (Hillege, H. L. et al., 2006). Na terénu chronického srdečního selhání je i malý

pokles glomerulární filtrace nezávislým rizikovým faktorem asociovaným se zvýšenou kardiovaskulární mortalitou a morbiditou prezentovanou vyšším počtem hospitalizací z důvodu srdečního selhávání (Damman, K., Navis, G., Voors, A. A., et al., 2007; Hillege, H. L. et al., 2006). Tento efekt na kardiovaskulární systém je obecně vysvětlován dvěma principy. Zaprvé, funkci ledvin lze považovat za nepřímý ukazatel nepříznivého hemodynamického stavu, který vystihuje tíži podmiňujícího kardiálního postižení. Toto vysvětlení je v podstatě paralelou vysvětlující nepříznivý dopad akutního renálního selhání v rámci kardiorenálního syndromu 1. typu. Zadruhé, renální insuficience je zároveň ukazatelem tíže vaskulárního postižení, reflektuje tíži aterosklerózy postihující oba orgány, jak ledviny, tak srdce (Berl, T., Henrich, W., 2006; Hillege, H. L. et al., 2006; Ronco, C., House, A. A., et al., 2008).

1.1.3.3 Typ 3 – Akutní renokardiální syndrom

Tento typ kardiorenálního syndromu je charakterizován akutním renálním selháním vedoucím k akutní kardiální dysfunkci. Zatím je odhadováno, že tento typ kardiorenálního syndromu je méně častý než předchozí dva typy, nicméně předpokládá se, že řada případů zůstává skryta, neboť zatím nebyl systematicky sledován a přesná data nejsou k dispozici. Odhady vychází z počtu případů akutního renálního selhání, které je důvodem přibližně 9% celkového počtu hospitalizací (Uchino, S. et al., 2006) a v rámci monitorovaných lůžek jednotek intenzivních péčí postihuje 35% pacientů (Bagshaw, S. M. et al., 2008). Incidence ani prevalence konkomitanti kardiální dysfunkce zatím známa není, ale klinická zkušenost jednoznačně prokazuje, že k sekundárnímu poškození funkce srdce při akutním renálním selhání běžně dochází. Kardiovaskulární postižení se navíc často představuje jako fatální komplikace základního renálního onemocnění. Rozvoj akutní kardiální dysfunkce je důsledkem řady mechanismů, které dalece přesahují změny hemodynamické v důsledku objemového přetížení a hypertenze, široce se uplatňují i proarytmogenní změny vnitřního prostředí ve smyslu hyperkalémie, poruchy natriové a acidobazické rovnováhy. Akutní renální selhání vede k dalekosáhlým změnám v cílových orgánech přes řadu mediátorů – aktivuje cytokinovou kaskádu, jež v konečném důsledku přispívá k systémovému zánětu a apoptóze (Kelly, K. J., 2006), jak bude dále rozvedeno.

1.1.3.4 Typ 4 – Chronický renokardiální syndrom

Tento typ kardiorenálního syndromu je prezentován chronickou renální insuficiencí, která podmiňuje progredující kardiální postižení ve smyslu zhoršení srdeční funkce, rozvoj hypertrofie levé komory srdeční, diastolické dysfunkce a zvýšeného rizika kardiovaskulárních

příhod. Chronická renální insuficience je v současnosti klasifikována na základě tíže poškození ledvin a hodnoty glomerulární filtrace do 5 stadií (K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification, 2002). V současné době postihuje chronické renální selhání v jedné ze svých podob přibližně 11% populace a spolu se srdečním selháním představuje zásadní zdravotnický problém. Obě onemocnění se výrazně potencují a kardiorenální syndrom 4. typu nabývá v posledních letech rozměrů skutečné civilizační epidemie. Pacienti s chronickým renálním selháním mají extrémně zvýšené kardiovaskulární riziko, které roste s tíží renální insuficience. Obecně se na základě populačních studií soudí, že pacienti s chronickou renální insuficiencí mají 10-20 krát vyšší riziko úmrtí na kardiovaskulární komplikace ve srovnání s populací bez renální insuficience adjustované dle věku a pohlaví (Herzog, C. A., 2002; Johnson, D. W. et al., 2007; Logar, C. M. et al., 2003). Již pacienti s mírnou až střední renální insuficiencí (stupeň 1. - 3. dle K/DOQI klasifikace) mají dle dosud publikovaných studií vyšší riziko kardiovaskulární morbidit i mortality ve srovnání s populací se zachovalou renální funkcí (Garg, A. X. et al., 2002). U této skupiny pacientů s méně závažnou renální insuficiencí je nezávislá asociace glomerulární filtrace a kardiovaskulárního rizika vysvětlována ponejvíce současným vyšším výskytem tradičních kardiovaskulárních rizikových faktorů jako je vyšší věk, arteriální hypertenze, poruchy lipidového a sacharidového metabolismu. Renální insuficience je také ukazatelem tíže orgánového poškození u tradičních kardiovaskulárních rizikových faktorů jako je DM, hypertenze a může sekundárně demaskovat další podmiňující činitele například hypercholesterolemii a kouření. S rostoucí tíží renálního selhání exponenciálně roste kardiovaskulární riziko. Pacienti v dialyzačním programu (stadium 5 dle K/DOQI klasifikace) z 50% umírají na kardiovaskulární komplikace. Dvouletá mortalita pacientů s nezvratným renálním stadiem po akutním infarktu myokardu je odhadována na 50%, zatímco v populaci bez poruchy renální funkce je desetiletá mortalita odhadována na 25% (Herzog, C. A., 2002). S progredující renální insuficiencí se na iniciaci a progresi kardiální dysfunkce podílejí kromě tradičních rizikových faktorů i faktory, které jsou unikátní pro renální selhávání. Tyto faktory dále potencují rozvoj aterosklerózy a přímého kardiálního poškození, zahrnují poruchy kalciofosfátového metabolismu (zvýšený kalciofosfátový produkt), hyperhomocysteinemii, protrombofilní změny, změny lipidového spektra, zvýšené hodnoty kyseliny močové, anemii, zvýšenou aktivitu zánětu a další blíže nedefinované uremické aspekty (Danesh, J. et al., 1998; Eikelboom, J. W. et al., 1999; Goodman, W. G. et al., 2000; Kronenberg, F. et al., 2000; Levin, A. et al., 2001).

1.1.3.5 Typ 5 – Sekundární kardiorenální syndrom

Představuje situaci, kdy je v důsledku akutního nebo chronického systémového onemocnění zároveň postižena jak renální, tak srdeční funkce. S ohledem na šíři možných podmiňujících stavů je množství údajů o tomto specifickém podtypu kardiorenálního syndromu limitováno co se týká přesnějších epidemiologických, prognostických a nakonec i patofyziologických dat. Často je tento syndrom součástí multiorgánového postižení a to, jak současné postižení srdce a ledvin ovlivňuje prognózu například ve srovnání se současným postižením ledvin a jiného orgánu známo není. Existuje celá řada onemocnění a syndromů, při kterých dochází k současnému postižení obou orgánů, které se pak vzájemně negativně ovlivňují. Je popisována celá řada kandidátních onemocnění, které jsou s kardiorenálním syndromem 5. typu spojovány. Přiblížení problematiky sekundárního renálního a kardiálního postižení komplikuje skutečnost, že je zejména obtížné odlišit a specifikovat, zda je postižení ledvin a srdce jen koexistující komplikací daného onemocnění nebo zda dochází ke skutečné obousměrné interakci mezi oběma orgány, jak by splňovalo aktuální definici kardiorenálního syndromu 5. typu. Mezi kandidátní chronická onemocnění patří nádorová onemocnění, paraproteinemie, mnohotný myelom, jaterní cirhóza, primární i sekundární plicní hypertenze, primární i sekundární amyloidóza, systémová onemocnění jako je lupus erytematodes, sklerodermie, systémová onemocnění pojiva a další (Bagshaw, S. M. et al., 2010). Mezi širší příklady chronických onemocnění uváděných v rámci diskuze o kardiorenálním syndromu 5. typu se řadí i DM a arteriální hypertenze, které jinak výrazně specificky dominují v patogenezi kardiorenálního syndromu 2. a 4. typu.

Z akutních onemocnění je pak typickým příkladem sepse, při které kombinace řady působků vede k deprivaci kardiální funkce a ta následně k renálnímu selhání. Na druhou stranu při průvodní renální ischemii je zpětně přes řadu hemodynamických změn i humorálních činitelů potencováno kardiální postižení. *Circulus vitiosus* je pak v podstatě totožný s mechanismy nastolenými při kardiorenálním syndromu 1. a 3. typu. Incidence sepse je zhruba 3 případy na 1000 obyvatel na rok, mortalita dosahuje dle různých zdrojů 20-60 %. Akutní renální selhání při sepsi rozvine 11-46% pacientů a naopak, sepse jako komplikující faktor provází 46-58% případu akutního renálního selhání (Angus, D. C., 2011). Stejně tak časté je kardiální postižení v rámci septického stavu, udává se, že 20-80% nemocných má významně zvýšené hladiny kardijspecifických troponinů (Ammann, P. et al., 2001; Arlati, S. et al., 2000), které korelují se sníženou srdeční funkcí (Mehta, R. L. et al., 2004) a následně i mortalitou na akutní kardiální komplikace.

Mezi příklady dalších akutních stavů kandidátních k diskusi o kardiorenálním syndromu 5. typu patří antifosfolipidový syndrom, trombotická trombocytopenická purpura/hemolyticko uremický syndrom, maligní hypertenze, akutní vaskulitidy, ale i virová onemocnění jako je například HIV a hepatitida typu C, řadí se sem i poškození při toxicitě heroinu, kokainu a farmak (Bagshaw, S. M. et al., 2010).

1.1.4 Patofyziologická hlediska kardiorenální interakce

Kardiorenální syndrom ve všech svých formách je důsledkem patofyziologických dějů, jejichž podstata a základní mechanismy jsou jednotné, nicméně v rámci jednotlivých forem kardiorenálního syndromu se liší zejména vyvolávajícím inzultem, délkou působení jednotlivých mechanismů a časovým sledem aktivace dějů. Jednotlivé podtypy kardiorenálního syndromu tak představují unikátní patofyziologické entity.

Kardiorenální syndrom prvního typu reprezentuje klasický model interakce mezi srdcem a ledvinami, který stál na počátku celé myšlenky kauzality vztahu mezi poruchou funkce srdce a ledvin. Ve své podstatě je v současnosti nejlépe prostudovaným a dokumentovaným typem kardiorenálního syndromu. Mechanismy, které vedou od akutního srdečního selhání nebo dekompenzace chronického srdečního selhání k akutnímu selhání ledvin nebo zhoršení stávající renální funkce jsou různorodé, zároveň se vzájemně potencují a jejich význam se odlišuje v závislosti na původním inzultu a další modulace průběhu onemocnění u pacienta jako jednotlivce. Stejně je tomu i u ostatních typů kardiorenálního syndromu. Jednotlivé regulační mechanismy zahrnují jak hemodynamické, tak neurohumorální a hormonální činitele. Změny v modulaci původně vyvážené kardiorenální balance zprvu přicházejí v akutním sledu reagujícím na náhle vzniklý inzult, případně plíživě působí, aby následně spouštěly kaskádu komplexních změn, které pak z dlouhodobého hlediska ovlivňují vzájemnou budoucí kardiorenální součinnost a tím i prognózu pacientů. V denní klinické praxi je pak u všech podtypů významným činitelem terapeutická intervence, která často balancuje na hraně preference jednoho orgánu na úkor druhého.

1.1.4.1 Změny hemodynamiky

V rámci kardiorenálního syndromu 1. typu se na rozvoji renálního selhání při akutní kardiální dysfunkci podílí dvě hlavní hemodynamické změny. Za vedoucí změnu byl dlouho považován snížený srdeční výdej vedoucí k hypotenzi a snížené perfuzi ledvin, jejímž konečným důsledkem je zhroucení renální funkce. V posledních letech se stále více ukazuje, že dominující hemodynamickou změnou je venózní kongesce ve velkém oběhu. Na základě

dat vycházejících z registru ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) je dušnost v důsledku měštnání krve v malém oběhu vedoucím příznakem přivádějící pacienty k hospitalizaci. 50% pacientů zahrnutých v této studii mělo systolický arteriální tlak vyšší 140 mmHg a pouze 2% pacientů mělo systolický arteriální tlak nižší než 90 mmHg (Heywood, J. T., 2004). Vzestup systémového tlaku je za této situace důsledkem retence natria způsobené aktivací sympatiku. Dysfunkční levá komora je náchylná ke změnám afterloadu. Náhlé zvýšení systémového tlaku může vést k rapidnímu vzestupu plicního tlaku levé komory srdeční a k rozvoji měštnání v malém oběhu nezávisle na celkovém intravaskulárním objemu. Následuje koloběh nepříznivých změn, kdy remodelace levé komory srdeční vede k mitrální regurgitaci, vzestupu tlaku v levé komoře a plicní hypertenzi (Bongartz, L. G. et al., 2005). Zvýšený centrální žilní tlak se zpětně přenáší do renálních žil a vede k pasivní intrarenální kongesci, která se přímo podílí na snížení glomerulární filtrace. Kromě toho vede i k postupné deterioraci funkce intersticia ledvin. Venózní kongesce tak představuje významný určující hemodynamický moment kardiorenálního syndromu a je jednoznačně spojena s rozvojem celkové renální dysfunkce.

Chronická srdeční insuficience způsobuje progresivní renální selhání u kardiorenálního syndromu 2. typu. Chronické srdeční selhání je charakterizováno dlouhodobým snížením renální perfuze, ke kterému přispívá zejména terén generalizované aterosklerózy jako nejčastějšího podmiňujícího rizikového faktoru společného oběma orgánovým systémům. V dosud publikovaných pracích nebyl jednoznačně prokázán statisticky signifikantní vztah mezi hodnotou ejekční frakce a glomerulární filtrací u pacientů. Míra snížení glomerulární filtrace u chronického stavu není tedy přímo závislá na dlouhodobém srdečním výdeji. Pacienti, kteří mají zachovalou systolickou funkci levé komory srdeční se v dopadu kardiální dysfunkce na funkci ledvin neodlišují od pacientů se systolickou dysfunkcí. Ani v případě pokročilého chronického srdečního selhání, kde lze intuitivně předpokládat přímý hemodynamický efekt sníženého srdečního výdeje na snížení glomerulární filtrace, důkaz pro tuto interakci zatím není. Hypoperfuze sama o sobě tedy renální dysfunkci jednoznačně nevysvětluje. Výsledky studií opět směřují pozornost k chronické venózní kongesci jako zásadní změny hemodynamiky systému podílející se na progredující reální dysfunkci v důsledku chronické dysfunkce kardiální (Hillege, H. L. et al., 2006; Nohria, A. et al., 2008). Význam systémové venózní kongesce pravděpodobně v této interakci v rámci kardiorenálního syndromu druhého typu ještě není plně doceněn. Výsledné změny vedoucí k renální dysfunkci jsou shodné se změnami vznikajícími v rámci kardiorenálního syndromu prvního typu, probíhají ovšem pomalu a progresivně.

V rozvoji akutního srdečního selhání při akutním selhání ledvin hraje z hlediska hemodynamického významnou roli vzestup intravaskulárního objemu tekutin a přetížení tekutinami. Celá řada faktorů působících jako primární inzult při poškození ledvin zároveň negativně ovlivňuje funkci myokardu a činí jej méně schopným nerovnováhu v tekutinovém hospodářství vyrovnávat.

Zcela unikátním typem renálního postižení vedoucího ke kardiální dysfunkci a jedinečným hemodynamickým modelem je bilaterální stenóza renální arterie. Pacienti s tímto typem postižení renálního řečiště jsou náchylní k srdečnímu selhání z několika důvodů. Mají rozvinutou diastolickou dysfunkci v důsledku dlouhodobě působících zvýšených hodnot krevního tlaku v důsledku excesivní dlouhodobé aktivace systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS). Přes RAAS zároveň dochází k chronické retenci sodíku a tekutin. Myokard pacientů je navíc náchylný k ischemii z důvodu zvýšené potřeby oxygenace v hypertrofovaném svalu, který je zároveň nucen kompenzovat intenzivní periferní vasokonstrikci (Hirsch, A. T., Folsom, A. R., 2004). Nastoluje se tak cyklus objemového přetížení vedoucí k městnání ve venózním systému podmíněného diastolickou dysfunkcí levé komory srdeční, která se na změny v intravaskulárním objemu špatně adaptuje. Venózní kongesce se přenáší na intrarenální cévní systém jak uvedeno výše.

Rozvoj kardiorenálního syndromu 4. typu, tedy potenciace kardiální dysfunkce při chronické renální insuficienci, je důsledkem řady komplexně působících metabolických a humorálních faktorů jak bude dále rozvedeno. Navíc je populace pacientů s renální insuficiencí velice nehomogenní, specifickou skupinou pak jsou pacienti s nutností pravidelné hemodialýzy. U této skupiny pacientů s nezvratným renálním selháním a zejména u těch, kteří jsou oligoanuričtí, představuje významnou hemodynamickou změnu v podstatě chronické objemové přetížení tekutinami, které dále potencuje rozvoj kardiální dysfunkce jak diastolické, tak i systolické. U této skupiny pacientů je dlouhodobě zvýšený objem extracelulární tekutiny jedním z hlavních nezávislých rizikových faktorů kardiiovaskulární morbidity a mortality (McMahon, L. P., 2003).

1.1.4.2 Neurohumorální aktivace

Zásadní roli v rozvoji a potenciaci vaskulárního, myokardiálního a renálního postižení hraje RAAS. Zvýšená sekrece reninu nastupuje v časně fázi srdečního selhání a vede ke stimulaci produkce angiotensinu II (AT II). Tento oligopeptid sestávající z 8 aminokyselin zastává řadu fyziologických úloh. V centrálním nervovém systému se podílí na aktivaci center spojených s řízením osmolarity respektive pocitu žízně a stimuluje autonomní nervový

system. Je systérovým vazokonstriktorem, který kompenzuje počáteční pokles v efektivním cirkulujícím objemu při selhání levé komory srdeční a zároveň zvyšuje kontraktilitu. AT II je také potentním stimulatorem sympatického nervového systému, který zvyšuje systérovou vaskulární rezistenci, venózní tonus a potencuje systérovou kongesci. AT II má také přímý trofický efekt na kardiomyocyty a buňky renálních tubulů, zprostředkovává buněčný růst, apoptózu a fibrózu (Burns, W. C., Thomas, M. C., 2011). To všechno jsou děje vedoucí k přímému myokardiálnímu a endoteliálnímu poškození tkání.

Angiotensin II zodpovídá zhruba za 50% stimulace vedoucí k uvolnění aldosteronu z nadledvin, který zvyšuje reabsorpci sodíku v distálním nefronu a vede k jeho retenci. Aldosteron stimuluje činnost makrofágů ve tkáni srdce a ledvin, které uvolňují řadu působků vedoucích k tvorbě kolagenu a fibrotizaci tkání (Cicoira, M. et al., 2002; de Boer, R. A. et al., 2009). Ke zvýšeným koncentracím aldosteronu u pacientů se srdečním selháním ať akutním či chronickým přispívá i jeho snížená clearance v důsledku snížené hepatální funkce při poruše perfuze jater (Palmer, B. F., 1999).

Navíc aktivace sympatiku zprostředkovaná i AT II vede k uvolnění katecholaminů, které ve svém důsledku patologický proces dále potencují. Stimulace adrenergních receptorů na proximálních tubulárních buňkách podporuje reabsorpci natria a stimulace adrenergních receptorů juxtaglomerulárního aparátu stimuluje dále kaskádu RAAS (Kopp, U. C., DiBona, G. F., 1993; Triposkiadis, F. et al., 2009).

1.1.4.3 Stresová reakce řízená hypotalamo-hypofyzárním systémem

Stresová reakce se uplatňuje zejména u akutních typů kardiorenálního syndromu. Aktivace kortikotropin uvolňujících faktorů neurony parventrikulárního nukleu hypotalamu je nezbytná pro nastolení klasické endokrinní odpovědi na stres. Stresem je obecně jakýkoliv inzult narušující homeostázu, tedy i akutní kardiální dysfunkce. Aktivace osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny vede k uvolnění kortizolu, hlavního stresového hormonu, z nadledvin. Jedním z hlavních působků uvolněných z hypotalamu v rámci stresové aktivace je arginin-vasopresin. Tento hormon je odvozen od většího prekurzorového peptidu prevasopresinu. Společně s vasopresinem se z prehormonu uvolňuje ještě molekula copeptinu, který je v krevním oběhu stabilnější a výše jeho koncentrací dobře odráží i hladiny vlastního účinného arginin-vasopresinu. Copeptin jako laboratorně detekovatelná látka je proto v současnosti považován za ukazatel tíže akutního onemocnění. Hladiny copeptinu jsou zvýšené v celé řadě situací vedoucích k akutním formám kardiorenálního syndromu včetně sepse, pneumonie, akutního infarktu myokardu a dalších akutních stavů. Arginin-vasopresin působí přes V_{1a}

receptory cév, kde zvyšuje celkovou vaskulární rezistenci. Stimulace V_2 receptorů ve sběrných kanálcích ledvin zvyšuje reabsorpci vody a vede k hyponatremii. Arginin-vasopresin také potencuje vstřebávání urey ve sběrných kanálcích ledvin a tím zvyšuje hodnoty celkového dusíkatého produktu v krvi. Výsledné změny pro organismus pak zahrnují retenci vody, hyponatremii a plicní kongesci. Hyponatremie je až pozdním důsledkem stimulace produkce arginin-vasopresinu a proto by možnost časné modulace této stresové osy představovala možný efektivní terapeutický cíl. V konečném důsledku dochází k relativnímu snížení cirkulujícího objemu, ať při sníženém arteriálním plnění v důsledku sníženého srdečního výdeje, nebo při vasodilataci při srdečním selhání s normálním či zvýšeným srdečním výdejem. Oba tyto mechanismy úspěšně blokují inhibiční efekt baroreceptorů v arteriálním řečišti na sympatikus a RAAS. Tak nastupuje začarovaný kruh vedoucí ve svém důsledku opět k systémové venózní kongesci (Ronco, C. et al., 2012).

Výše zmíněné neurohumorální a hormonální mechanismy se uplatňují u všech typů kardiorenálního syndromu. Patří mezi univerzální systémové mechanismy, které původně ochraňují a podporují kardiorenální rovnováhu, ve svém důsledku však vzájemné postižení zhoršují.

1.1.4.4 Zánět a úloha imunitního systému

Rozvoj zánětu klasicky zahrnuje 4 složky: buňky, cytokiny, protilátky a komplement. V rámci kardiorenálního syndromu lze spíše hovořit o pomalu a diskrétně se rozvíjející zánětlivé odpovědi či spíše o dysbalanci mezi imunitním systémem a buněčnou signalizací, která potencuje nebo naopak inhibuje systémovou zánětlivou odpověď. Řada studií v posledních desetiletích prokázala zvýšenou aktivaci zánětu jak v rámci akutních, tak i chronických změn kardiovaskulárního i renálního systému. Za rozličných patologických konstelací vedoucích k různým formám kardiorenálního syndromu byly vysledovány zejména zvýšené hladiny C-reaktivního proteinu, pentraxinu 3, tumor nekrotizujícího faktoru alfa ($TNF\alpha$), interleukinu 1 (IL-1) a interleukinu 6 (IL-6) (Gullestad, L., Aukrust, P., 2005; Mann, D. L. et al., 2004). Zánětlivé cytokiny jsou produkovány celou řadou buněk v rámci postižených systémů od samotných kardiomyocytů přes endotel cév po pojivové tkáně včetně intersticia ledvin. Stimuly pro produkci cytokinů jsou za podmínek kardiorenálního syndromu mnohé. Výrazný stimulus představuje mimo jiné snížená oxygenace a ischemie tkání a v myokardu mechanické přepětí. Efekt zánětlivé odpovědi je pak pleiotropní, důsledkem je často poškození jak vlastní tkáně, která cytokiny produkuje, tak vzdálených orgánových systémů, jak je tomu v interakci srdce-ledviny-srdce. Konečný efekt není prezentován jen

vlastním poškozením tkáně při zvýšené aktivitě atrahovaných imunitních buněk, cytokiny spouští a potencují řadu dalších mechanismů, které mají nepříznivý vliv na funkci orgánových systémů.

Příkladem je úloha zánětlivé aktivace při akutní dekompenzaci chronického srdečního selhání, u kterého byla opakovaně excesivní produkce cytokinů a markerů zánětu dokumentována (Milo, O. et al., 2003). Zánět přispívá jak k vaskulární dysfunkci tak například k přetížení intersticia tekutinou. Množství tekutiny v intersticiu plic je pečlivě řízeno procesem aktivní reabsorpce. S tímto procesem interferují složky zánětu a důsledkem může být plicní intersticiální kongesce, aniž by vzrostl celkový objem tělesných tekutin např. v důsledku aktivace RAAS (Cotter, G. et al., 2008; Mutlu, G. M., Sznajder, J. I., 2005). Cytokinová kaskáda a systémová zánětlivá odpověď ať už akutní nebo chronická je zodpovědná nebo se podílí na řadě dalších stavů, které jsou spojeny s rozvojem kardiorenálního syndromu. Podílí se na změnách systémového tlaku, snížené perfuzi ledvin, redukcii glomerulární filtrace, rozvoji peritubulárního edému a nakonec kombinovanému poškození všech tubulárních struktur zánětem a ischemií (Ronco, C. et al., 2012). Přitom je třeba mít na mysli, že samo poškození tkání kaskádovitě spouští a produkuje další zánětlivé elementy, ať už buňky či humorální složky, které jako perpetuum mobile celý proces udržují a potencují.

1.1.4.5 Oxidativní stres jako konečná cesta vedoucí k poškození srdce i ledvin

Oxidativní stres představuje aktivní finální složku, která přímo působí poškození buněk, tkání a selhání orgánů. Mechanismy popsané v předchozích kapitolách vedou ke ztrátě kontroly nad buněčnými oxidativními pochody jak v srdci, tak ledvinách. Mechanismus oxidativního stresu v rámci kardiorenální interakce zahrnuje aktivaci redukované nikotinamidadenindinucleotid oxidázy (NADP(H) oxidázy), xantin oxidázy, nevázané endoteliální syntázy oxidu dusnatého (NO syntázy), myeloperoxidázy a mitochondriálních oxidáz. NADP(H) oxidáza je pravděpodobně nejvýznamnějším původcem oxidativního stresu v cévách, je potencována aktivitou AT II a dalších působků. Zvýšená produkce reaktivních kyslíkových radikálů nevázanou NO syntázou stejně jako inaktivace těchto radikálů antioxidanty hraje významnou roli. Myeloperoxidáza je přítomna v neutrofilech a buňkách monocytomakrofágového systému a je zvýšeně detekovatelná v lidských aterosklerotických plátech. Předpokládá se, že hraje roli při akceleraci aterosklerózy při renálním selhání (Daugherty, A. et al., 1994).

Při všech výše zmíněných reakcích vznikají agresivní produkty, jako jsou volné radikály. Při zvýšeném oxidativním stresu na podkladě akutního i chronického inzultu buňky ztrácí kontrolu nad těmito reakcemi a produkcí těchto škodlivých produktů. Řada těchto reakcí je běžně katalyzována sloučeninami obsahujícími měď a zejména železo. Protože právě železo je nejvíce zastoupeným prvkem v intracelulárním prostředí, předpokládá se, že právě labilní volné kationty železa jsou tím konečným stimulem k nadprodukcí elementů charakteru volných radikálů. Uvolnění volných nevázaných ligandů železa se uplatňuje v modelech jak kardiálního, tak četných forem renálního poškození (Kell, D. B., 2009; Lele, S. et al., 2009). Železo přecházející z dvojmocné na trojmocnou formu například usnadňuje produkci peroxidu vodíku a následně hydroxylového radikálu, který pak zásadně narušuje antioxidační obranné mechanismy buněk. V současné době se předpokládá, že u všech forem kardiorenálního syndromu představuje oxidativní stres potenciálně reverzibilní mechanismus, který vede ke konečnému poškození jak ledvin, tak srdce (Ronco, C. et al., 2012).

1.1.4.6 Kontraregulační mechanismy

Srdce i ledviny jsou producenty řady humorálních působků, které mají zejména protektivní efekt a působí v souladu se správnou funkcí daného orgánu. V kardiorenální interakci hraje významnou roli rovnováha extracelulárních tekutin, ke které jsou přímo vztaženy změny intravaskulárního, intrakardiálního a intraglomerulárního tlaku. V odpovědi na zvýšenou tenzi srdeční stěny produkují kardiomyocyty množství natriuretických peptidů, jejichž působení vede ke snížení napětí stěny, vasodilataci, potencuje natriurézu a diurézu. Natriuretické peptidy působí cestou receptorů přímo v glomerulu a tubulárních buňkách. Aktivují cyklický adenosinmonofosfát (cAMP) a snižují tubulární reabsorpci sodíku. Ve zvýšených koncentracích při extrémní nadprodukcí snižují hladiny katecholaminů, AT II i aldosteronu (Sica, D. et al., 2010). I produkce natriuretických peptidů představuje benefit jen pokud, pokud se nevymyká regulaci a pokud je efekt těchto peptidů adekvátní potřebě vyrovnat nepříznivou situaci. Excesivní produkce natriuretických peptidů jak u akutních tak chronických forem kardiorenálního syndromu opět nastoluje nepříznivý *circulus vitiosus* dysregulace záchranných mechanismů. V případě natriuretických peptidů potencuje hypotenzi, hyponatremii a přispívá k rozvoji oligurie.

Také ledviny produkují řadu ochranných kontraregulačních proteinů. V poslední době je jedním z nejvíce diskutovaných, zejména s ohledem na jeho úlohu v procesu přímého oxidativního poškození, N-acetylgalaktosamin, lipokalin asociovaný s gelatinázou neutrofilů (NGAL). Tento protein je zvýšeně produkovan tubulárními buňkami v návaznosti na různé

inzulty. Přímým stimulem je zvýšený oxidativní stres buněk. Působení tohoto proteinu vede k odstraňování volných kationtů železa uvolněného do cytosolu při pochodech vedoucích ke zvýšenému oxidativnímu stresu a tak tento škodlivý proces a jeho dopad na buňky redukuje. Tento peptid je široce diskutován jako slibný ukazatel časně fáze renálního selhání (Maisel, A. S. et al., 2011; Mori, K. et al., 2005).

Jedním z recentně diskutovaných humorálních působků uplatňujících se v kardiorenální funkční rovnováze je adrenomedulin. Adrenomedulin je vasoaktivní peptid původně izolovaný z feochromocytomu. Sestává z 52 aminokyselin, obsahuje jedinečnou cyklickou strukturu ze šesti uhlíků a na svém C-terminálním konci je amid vázaný na tyrosin. Tato struktura je do značné míry homologní s kalcitonin gene-related peptidem (CGRP) a adrenomedulin řadí do stejné rodiny CGRP proteinů (Jougasaki, M., Burnett, J. C., Jr., 2000). Adrenomedulin je produkován zejména endotelem, ale i celou řadou dalších tkání, nejvíce hladkým svalstvem cév, nachází se v srdečních síních i komorách, jeho expresi lze detekovat v ledvinách v glomerulech, tubulech i mesangiálních buňkách (Hinson, J. P. et al., 2000; Jougasaki, M., Aarhus, L. L., et al., 1997; Kato, J. et al., 2003). Hraje roli jak v kardiovaskulární, tak renální homeostáze. Adrenomedulin snižuje vaskulární resistenci, zvyšuje glomerulární filtraci, diurézu a natriurézu (Brain, S. D., Grant, A. D., 2004; Nagaya, N. et al., 2000). Je potentním hypotenzně působícím peptidem (Charles, C. J. et al., 2005; Nakamura, M. et al., 1997). Zvyšuje koronární perfuzi a omezuje vznik hypertrofie levé komory srdeční (Tsuruda, T. et al., 2005). Svým fyziologickým působením má adrenomedulin příznivý vliv na funkci srdce a ledvin. V současné době je jedním z velice diskutovaných působků uplatňujících se v natriové, tekutinové a kardiorenální homeostáze. S rostoucími poznatky o jeho účincích nabývá tento konstitutivní regulační peptid na významu zejména v souvislosti se studiem kardiorenálního syndromu.

1.1.5 Další specifická patofyziologická hlediska podílející se na rozvoji jednotlivých typů kardiorenálního syndromu

Kromě výše zmíněných mechanismů, které se více či méně univerzálně uplatňují při rozvoji všech typů kardiorenálního syndromu, se na patofyziologii jednotlivých podtypů podílejí další specifické děje, které jsou v příčinné souvislosti s jedinečným vývojem toho kterého typu kardiorenální interakce.

1.1.5.1 Akutní renokardiální syndrom

U kardiorenálního syndromu 3. typu se na zniku a prohloubení kardiální dysfunkce dále podílí různou měrou řada dalších faktorů, které často působí současně, exponenciálně se

potencují a zároveň inhibují ochranné a kontraregulační mechanismy. Přetížení tekutinami při oligurii přispívá k rozvoji plicního edému, jak bylo výše popsáno. V důsledku patologických změn funkce ledvin dochází ke změnám elektrolytů a složení vnitřního prostředí, které je jako celek potenciálně dále škodlivé. Hyperkalemie má proarytmogenní efekt a kromě arytmií, které přispívají ke sníženému srdečnímu výdeji, může způsobit srdeční zástavu jako akutní fatální komplikaci akutního renálního selhání. Stejně tak acidemie společně s ostatními elektrolytovými poruchami potencuje možnost arytmií, zároveň má negativní inotropní efekt (Brady, J. P., Hasbargen, J. A., 2000). Acidemie se také podílí na plicní vasokonstrikci, čímž může vést k selhání pravé komory (Figueras, J. et al., 1976). Urémie sama o sobě snižuje kontraktilitu myokardu a je asociována s rozvojem perikardiálního výpotku (Meyer, T. W., Hostetter, T. H., 2007).

1.1.5.2 Chronický kardiorenální a renokardiální syndrom

Specifickou problematiku představuje rozvoj obou chronických typů kardiorenálního syndromu, tedy typu 2 a 4. S ohledem na skutečnost, že se na kardiálním i renálním postižení širokou měrou podílí celá řada faktorů asociovaných zvláště s poškozením jednoho nebo druhého systému (arteriální hypertenze, ateroskleróza, poruchy lipidogramu, metabolické změny, věk aj. zmíněné výše), je těžké specifikovat, do jaké míry je poškození funkce srdce nebo ledvin způsobeno vlivem těchto společných rizikových faktorů a do jaké míry jde rozvíjející se a potencovaná dysfunkce na vrub vzájemné interakce mezi těmito orgány. Dysfunkce obou orgánů často progreduje zároveň ve shodě s rozvojem a působením společných rizikových činitelů, s postupující dysfunkcí jednoho nebo druhého orgánu se pak spíná koloběh vzájemně nepříznivě působících dějů a faktorů, které nově vznikají s prohlubujícím se poškozením těchto orgánů.

Přesnější sled patofyziologických procesů, které vedou od chronického srdečního selhání ke zhoršení renální funkce, znám není. V terénu chronické kardiální dysfunkce bez zjevného predisponujícího renálního postižení se obecně na sníženou funkci ledvin pohlíží jako na vysoce senzitivní marker zhoršené perfuze orgánů (Damman, K., Navis, G., Smilde, T. D., et al., 2007). Se zhoršující se renální funkcí ať už v rámci kardiorenálního syndromu 2. nebo 4. typu se objevuje celá škála změn zahrnujících jak renální tak kardiovaskulární systém a zejména endotel, který se na základě recentních poznatků zdá být klíčovým modulátorem kardiorenální interakce. Řada rizikových faktorů, které jsou asociované jak s kardiovaskulárním tak renálním onemocněním zároveň postihuje endotel. Faktory jako jsou DM, obezita, a hypertenze jsou samy o sobě spojeny se zvýšenou aktivitou RAAS, se

zvýšeným oxidativním stresem, zánětlivou aktivitou se zvýšenými hodnotami cirkulujících cytokinů, tedy ději vznikajícími a regulovanými na úrovni endotelu (Schiffrin, E. L. et al., 2007).

1.1.5.3 Endoteliální dysfunkce

Endoteliální dysfunkce je v současnosti považována za jeden z faktorů stojících na počátku rozvoje aterosklerózy. V současnosti se kromě parametrů endoteliální dysfunkce měřených na periferních cévách za jistý marker spíše tzv. mikrovaskulární, tedy glomerulární endoteliální dysfunkce považuje mikroalbuminurie (Stehouwer, C. D. et al., 2004). Mikroalbuminurie sama o sobě je v současnosti prokázaným nezávislým rizikovým faktorem rozvoje kardiovaskulárního onemocnění a kardiovaskulární mortality (Hillege, H. L. et al., 2002; Mann, J. et al., 2008; Mann, J. F. et al., 2004). Ukazuje se, že je časným ukazatelem rozvoje arteriální hypertenze, předchází vlastní zvýšení měřeného systémového tlaku. Již v časných stádiích renální insuficience se endoteliální dysfunkce podílí na rozvoji kardiovaskulárních komplikací (Stam, F. et al., 2006). Snížená funkce endotelu, konstantní zánětlivá aktivita a dyslipidémie se podílejí na rozvoji aterosklerózy od počátku renální dysfunkce a společně s arteriální hypertenzí vedou k vysokému výskytu ischemie myokardu a kardio- i cerebrovaskulárních příhod u pacientů s rozvinutou chronickou renální insuficiencí (Schiffrin, E. L. et al., 2007). Za kauzální faktor podmiňující endoteliální dysfunkci spojenou s chronickou renální insuficiencí je považována snížená biologická dostupnost oxidu dusnatého (Wever, R. et al., 1999).

Asymetrický dimethylarginin (ADMA) je kompetitivní inhibitor NO syntázy, enzymu podílejícího se přímo na produkci oxidu dusnatého (NO). Asymetrický dimethylarginin je produkován mnoha tkáněmi, v rámci kardiovaskulárního systému - myokardem, endotelem buňkami hladkého svalstva. Vzniká při hydrolýze proteinů obsahujících methylovaná rezidua argininu. Asymetrický dimethylarginin vstupuje do buněk kationickým transportérem γ^+ , který je lokalizován shodně s NO syntázou. O tento transportér kompetují vzájemně ADMA, jeho izomer symetrický dimethylarginin a L-arginin. Pokud ADMA blokuje vstup L-argininu do buněk, pak je tento substrát nutný pro tvorbu NO méně dostupný a syntéza NO klesá (Vallance, P., Leiper, J., 2004). Plasmatické koncentrace ADMA jsou u pacientů s renálním selháním zvýšené a korelují s ukazateli endoteliální dysfunkce periferie cévního systému (Vallance, P. et al., 1992). V současnosti je ADMA považován za jeden z nejvýznamnějších markerů rozvoje aterosklerózy (Cooke, J. P., 2004) a jeho zvýšené hladiny korelují nejen se známkami endoteliální dysfunkce a aterosklerózou, ale jsou dle dosavadních prací

prediktorem kardiovaskulárních komplikací a mortality u pacientů s chronickou renální insuficiencí (Kielstein, J. T. et al., 2001).

1.1.5.4 Arteriální hypertenze

Arteriální hypertenze představuje sama o sobě rizikový faktor rozvoje jak kardiovaskulárních onemocnění, tak renální dysfunkce. Je přítomna téměř bez rozdílu u všech pacientů s renální insuficiencí. Retence sodíku a aktivace RAAS je stále ještě považována za nejvýznamnější mechanismus udržení zvýšeného krevního tlaku u pacientů s renálním selháním (Guyton, A. C., Coleman, T. G., 1999). AT II kromě efektů popsaných v textu výše stimuluje NADP(H) oxidázu, jejíž aktivita vede k produkci superoxidového radikálu a přispívá k endoteliální dysfunkci, vaskulární remodelaci a buněčnému růstu (Touyz, R. M., Schiffrin, E. L., 2004). Stimulace receptoru AT₁ AT II vede ke spuštění řady enzymatických systémů, které vedou k aktivaci zánětu cestou cytokinů, chemokinů, adhesních molekul, inhibitoru aktivátoru plasminogenu I a vychytávání NO superoxidovými radikály. Tyto mechanismy potencují rozvoj endoteliální dysfunkce a následně progresi aterosklerózy (Schiffrin, E. L., Touyz, R. M., 2004).

Kromě RAAS se na rozvoji arteriální hypertenze a potažmo endoteliální dysfunkce podílí celá řada dalších systémů. Významnou roli hraje sympatický nervový systém. Hladiny katecholaminů jsou u pacientů s chronickou renální insuficiencí zvýšené (Converse, R. L., Jr. et al., 1992; Neumann, J. et al., 2004). Kromě primárně zvýšené aktivity sympatiku vedoucí ke zvýšenému uvolnění katecholaminů se pravděpodobně na výsledných efektech podílí i snížená degradace katecholaminů. Poměrně nedávno byl objeven enzym nazvaný renaláza, který je produkován přímo v glomerulech, proximálních tubulech a kardiomyocytech. Tento enzym se přímo podílí na metabolizaci katecholaminů a je přítomen v plazmě a moči zdravých osob. U pacientů s chronickým renálním selháním respektive s uremií detekovatelný není (Xu, J. et al., 2005). Tato skutečnost implikuje domněnku, že snížená produkce renalázy se může podílet na hyperaktivitě sympatiku, míra tohoto jevu zatím známa není (Schiffrin, E. L. et al., 2007).

1.1.5.5 Chronická aktivace zánětu a oxidativní stres

Řada patologických změn v metabolismu, hemodynamice a funkci endotelu vede k chronické aktivaci zánětu, který poškozuje jak ledviny, tak srdce samotný endotel. Udává se, že až 30-50% pacientů s chronickou renální insuficiencí má zvýšené markery zánětu v plazmě jako je C reaktivní protein (CRP), fibrinogen, IL-6, TNF- α a další (Jofre, R. et al., 2006; Vaziri, N. D. et al., 1998). Zároveň DM i arteriální hypertenze jsou spojovány se

zvýšenou aktivitou zánětu. Je tedy těžké odlišit, jakou měrou se na aktivaci zánětu podílí renální insuficience sama o sobě (Schiffrin, E. L. et al., 2007). Chronické renální selhání progresivně vede k malnutrici, jak je dokázáno sníženými hodnotami plazmatického albuminu, prealbuminu a transferinu. Malnutrice je jedním z faktorů podílejícím se na potenciaci sice nízké, ale konstantní zánětlivé aktivity (Stenvinkel, P. et al., 2000). Ke zvýšené aktivitě zánětu přispívají i změny lipidového spektra spojené s chronickou renální insuficiencí. Chronická renální insuficience je spojená se sníženou syntézou apolipoproteinu AI a výslednými nízkými hladinami lipoproteinů o vysoké hustotě, které jsou důležitými antioxidanty, zároveň ochraňují endotel před aktivitou cytokinů. Apolipoprotein CIII, který je kompetitivním inhibitorem lipoproteinové lipázy je zvýšen. Následkem je zvýšení triacylglycerolu jako důsledek akumulace lipoproteinů o střední hustotě, zároveň stoupají plasmatické koncentrace lipoproteinů o malé hustotě a chylomikronových reziduí. Tyto změny vedou k endoteliální dysfunkci (Schiffrin, E. L. et al., 2007), jež sama o sobě přispívá k zánětlivé aktivitě. K vyšší zánětlivé aktivitě potažmo oxidativnímu stresu přispívají také obecně zvýšené koncentrace uremických toxinů.

Spojujícím a finálním faktorem vedoucím k elevaci zánětlivých markerů u pacientů s chronickým renálním selháním je oxidativní stres. Představuje univerzální mechanismus odpovědi buněk a tkání na různé druhy poškození, jak bylo zmíněno v kapitole o obecných dějích provázejících vznik kardiorenálního syndromu.

1.1.5.6 Změny fosfokalciového metabolismu

Pacienti s chronickou renální insuficiencí jsou charakteristicky postiženi poruchou fosfokalciového metabolismu, která je souhrnně nazývána minerální a kostní nemocí (CKD-MBD). Jedná se o systémovou poruchu minerálního a kostního metabolismu vznikající na podkladě chronického renálního selhání, která se manifestuje některou nebo kombinací těchto odchylek:

1. odchylkou metabolismu kalcia, fosfátu, parathormonu (PTH) a vitamínu D
2. poruchami kostní tkáně (týkajícími se kostního obratu, mineralizace, objemu)
3. kalcifikacemi cév a jiných měkkých tkání

Homeostáza kalcia a fosforu je regulována komplexně v rámci systému, který zahrnuje vazby mezi kostními minerály, parathormonem a 1,25-dihydroxyvitaminem D (kalcitriolem). Tyto faktory působí ve vzájemné souhře a zároveň jsou zpětnovazebně regulovány. Představují těsné sepětí mezi patofyziologickými pochody v kostech, ledvinách a příštítných tělískách. Při renálním selhání závisejí poruchy v regulaci kalciofosfátového metabolismu na

poklesu funkce ledvin. S rozvojem renálního selhání je postižena jak endokrinní, tak exkreční funkce ledvin. Endokrinní porucha je vyjádřena poklesem až zánikem konverze kalcitriolu. Porucha funkce exkreční je spojena se vznikem minerálové dysbalance. V důsledku těchto změn dochází k rozvoji sekundární hyperparatyreózy, která má jasně definovanou etiopatogenezi.

V časně fázi chronického renálního selhání dochází k přechodnému vzestupu sérové koncentrace fosforu, který je provázen poklesem kalcemie a kalcitriolu (Malluche, H. H. et al., 2004; Tamagaki, K. et al., 2006). Rovnováhy sérové koncentrace fosforu je dosaženo zvýšením jeho renálního vylučování v důsledku působení PTH při jeho stoupající plasmatické koncentraci. PTH má zároveň stimulační vliv na syntézu kalcitriolu. Vzájemným působením PTH a kalcitriolu dochází k normalizaci kalcemie a fosfatemie. Nové rovnováhy je dosaženo za cenu zvýšené plasmatické koncentrace PTH a proliferace příštítných tělísek. V této fázi se ještě neuplatňuje vliv nízké produkce kalcitriolu a nízké kalcemie. Kompenzační pochody se uplatňují jen do určitého stupně renálního selhání. Při poklesu glomerulární filtrace k $0,5-0,6 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73\text{m}^{-2}$ výše uvedený mechanismus selhává a hyperfosfatemie se stává trvalým jevem, není-li léčena. Kompenzačně dochází k vzestupu fosfaturie, na kterém se podílí vedle PTH i skupina proteinů nazývaných souhrnně fosfatoniny. Obecně se jedná o skupinu proteinů zasahujících významně do metabolismu fosfátů (Schiavi, S. C., Kumar, R., 2004). Nejdůležitější z nich, fibroblastový růstový faktor 23 (FGF-23), bývá zpravidla výrazněji zvýšen než PTH a od počátku poklesu renálního selhání podporuje renální exkreci fosfátů (Prie, D. et al., 2009; Rodriguez, M., Felsenfeld, A. J., 2008).

FGF-23 je označován jako fosfaturický hormon spíše než jako faktor řídící metabolismus fosfátů a kalcitriolu (Prie, D. et al., 2009). Je také zahrnut ve skupině fosfatoninů. Hlavním místem jeho syntézy jsou osteocyty a osteoblasty (Liu, S. et al., 2007), v nízkých koncentracích je produkován v některých dalších tkáních – ledvinách, játrech tenkém střevě, příštítných tělískách. Hlavními účinky FGF-23 jsou stimulace fosfaturie podmíněná zásahem do funkce natrium/fosfát transportéru v proximálním tubulu ledvin a pokles syntézy kalcitriolu díky inhibici 1α -hydroxylázy a vzestupem 24-hydroxylázy degradující kalcitriol na inaktivní metabolit (Prie, D. et al., 2009; Schiavi, S. C., Kumar, R., 2004). Cílovým místem FGF-23 jsou i příštítná tělíska. FGF-23 snižuje sekreci PTH aktivací proteinkinázové signalizace, která přímo potlačuje genovou expresi PTH. Za fyziologických podmínek a v časně fázi chronického renálního selhání účinkuje FGF-23 jako negativní regulátor produkce PTH (Komaba, H., Fukagawa, M., 2010). Při pokročilém chronickém renálním selhávání jsou při vysokých plasmatických koncentracích PTH a hyperplazii

příštítných tělísek zároveň zjistitelné vysoké koncentrace FGF-23. Není ani ovlivněna exprese receptorů pro ionty kalcia (CaSR) a receptorů pro vitamin D (VDR), ani potlačen růst tkáně příštítných tělísek (Canalejo, R. et al., 2010). Tato skutečnost svědčí nejspíše pro rozvíjející se rezistenci k působení FGF-23 při pokročilém renálním selhání.

Vysoká plasmatická koncentrace FGF-23 u dialyzovaných pacientů je prediktorem rozvoje refrakterní sekundární hyperparatyreózy. PTH vyvolané uvolňování fosfátů ze skeletu může stimulovat tvorbu FGF-23 (Nakanishi, S. et al., 2005). Vysoký FGF-23 v cirkulaci je také asociován se zvýšenou mortalitou pacientů v dialyzačním programu nezávisle na sérové koncentraci fosforu (Gutierrez, O. M. et al., 2008). Vysvětlením může být propojení mezi FGF-23 a jeho nálezy v myokardu respektive v hypertrofické levé komoře (Gutierrez, O. M. et al., 2008) a v cévním kalcifikovaném řečišti u pacientů s pokročilým renálním selháním (Yilmaz, M. I. et al., 2010).

Středobodem biochemických a humorálních abnormalit v rámci CKD-MBD je hypokalcemie a vzestup plasmatické koncentrace PTH potencovaný nárůstem sérového fosforu a poklesem kalcitriolu. Není-li vzestup plasmatické koncentrace fosforu terapeuticky zvládnut, spolu se selháním syntézy kalcitriolu a přetrvávající hypokalcemií, je hlavním promotorem trvale narůstající sekrece parathormonu a rozvoje sekundární hyperparatyreózy. Při chronickém renálním selhání jde o progredující stav, který často nelze ovlivnit konvenční farmakoterapií. Na vzestupu parathormonu se významně podílí snížená exprese VDR a CaSR v příštítných tělískách. Průvodním jevem renálního selhání je metabolická acidóza, která potencuje osteoresorpci. Při stimulaci kostní resorpce se uvolňují ionty kalcia a fosfátu a ovlivňují výsledné sérové koncentrace těchto minerálů. Výsledkem změn při sekundární hyperparatyreóze je fibrózní osteodystrofie, která je přesně histomorfologicky definovaná. Pod vlivem vysoké koncentrace PTH jsou ve vzorku bioptované kosti zjišťovány vysoké počty osteoklastů podmiňující resorpci trabekulární i kortikální kosti a vysoké počty osteoblastů produkující nevyzrálý osteoid pletivové struktury. K typickým nálezům patří fibrotizace dřeňových prostor při hodnotách parathormonu nad 300 pg/ml. (31,6 pmol/l) (Sotorník, I., Kutílek, Š et al., 2011).

Ateroskleróza komplikovaná kalcifikacemi a degenerativní kalcifikující postižení chlopní jsou u pacientů s chronickou renální insuficiencí časté a představují nepříznivý prognostický ukazatel kardiovaskulárních komplikací. Kalcifikace lze detekovat v aterosklerotických plátech, v medii, hladké svalovině malých cév i v lamina elastica středních muskulárních arterií i na srdečních chlopních (Qunibi, W. Y., 2005). Typicky postihují kalcifikace pacienty zařazené v dialyzačním programu, ale nejsou výjimečné ani u

renální insuficience středního stupně. Mechanismus vzniku kalcifikací je pasivní precipitace vápníku a fosfátu při jejich zvýšených extracelulárních koncentracích a současné přítomnosti faktorů podmiňujících osteogenní transformaci a tvorbu hydroxyapatitu ve tkáních. Je řada faktorů spojených s renálním selháním, které proces potencují a celá řada těch, které kalcifikace inhibují a kterých je při renálním selhání nedostatek. Za promotory kalcifikace kromě zvýšených hladin kalcia a fosfátu je považována hyperparatyreóza, chronický zánět, vysoká hodnota LDL a nízká HDL cholesterolu a další. Mezi inhibitory vzniku kalcifikací se řadí celá plejáda cirkulujících i lokálně působících proteinů jako je fetuin A, kostí morfogenní protein 7, HDL cholesterol, magnézium, osteopontin, osteoprotegerin a další (Ketteler, M. et al., 2006; Qunibi, W. Y., 2005). Cesta od vaskulárních kalcifikací ke kardiální dysfunkci vede přes zvýšenou tuhost aorty a rozvoj hypertrofie levé komory srdeční (London, G. M. et al., 2003).

1.1.5.7 Anemie

Anemie často provází srdeční selhání a je spojena se zvýšenou morbiditou, mortalitou a zhoršením renální funkce (Abe, M. et al., 2011). Anemie je zároveň jednou ze specifických komplikací pokročilé chronické renální insuficience. Patogeneze anemie provázející tato chronická onemocnění je multifaktoriální, v rámci kardiorenálního syndromu jde na vrub hemodiluce při retenci tekutin, blokády normálního transportu železa, celkové zánětlivé reakce vedoucí k funkční sideropenii a cytokiny indukovaný deficit erythropoetinu. Dále se uplatňuje deficit celé řady vitaminů, kachexie, malnutrice, při pokročilém renálním selhání je významným faktorem deficit erythropoetinu při jeho snížené produkci ledvinách (Abe, M. et al., 2011; Palazzuoli, A. et al., 2011). Značný podíl na rozvoji anemie má hepcidin-25. Tento protein je klíčovým regulátorem resorpce a distribuce železa v organismu. Blokuje intestinální absorpci železa a zároveň brání jeho uvolňování z rezerv v makrofázích a játrech. Společnou cestou vedoucí ke zvýšené produkci hepcidinu-25 je aktivita cytokinů. Hladiny tohoto proteinu jsou zvýšené jak u chronické renální insuficience, tak u srdečního selhání (Kato, A., 2010). Zvýšenými hladinami tohoto proteinu je vysvětlován často neuspokojivý efekt terapeutických intervencí jako je substituce železa a podávání erythropoézu stimujících látek.

Anemie je spojena s rozvojem funkčních adaptačních změn, které vedou k udržení optimální dodávky kyslíku tkáním. Na udržení požadované oxygenace se podílí jak změny systémové hemodynamiky, tak nehemodynamické změny. Mezi základní adaptační mechanismy nehemodynamického charakteru patří snížená afinita hemoglobinu pro kyslík, zvýšená extrakce kyslíku tkáněmi a arteriovenózní diference. Pokud tato změna na

molekulární úrovni nestačí k zajištění potřebné oxygenace při snížené koncentraci hemoglobinu, nastupuje sled systémových hemodynamických změn. Tyto změny jsou různě intenzivní v závislosti na věku, pohlaví, celkové fyzické aktivitě a téměř vždy se rozvíjejí při poklesu koncentrace hemoglobinu na 100-120 g/l. Typicky se tato adaptace projeví zvýšeným srdečním výdejem a srdeční frekvencí (Rosenthal, J., 1992). Na tomto aktivovaném stavu kardiovaskulárního systému se podílí snížená arteriální rezistence daná dilatací arteriol, snížená viskozita krve, zvýšený preload v důsledku zvýšeného žilního návratu, zvýšená kontraktilita levé komory srdeční a řada ne catecholaminových inotropních faktorů (London, G. M., 2003). Tato adaptační aktivita sama o sobě přispívá k rozvoji hypertrofie levé komory srdeční jak mechanismem dlouhodobého rozvíjejícího se objemového přetížení, tak cestou humorálních mechanismů, které jsou v této aktivaci zapojeny jako je sympatikus, RAAS a další. Asociace anemie s hypertrofií levé komory srdeční byla prokázána řadou echokardiografických studií (Foley, R. N. et al., 2000; Levin, A. et al., 1999). V dlouhodobém sledování vede anemie k progresivní dilataci levé komory srdeční, vzniku srdečního selhání a smrti (Foley, R. N. et al., 1996).

1.1.6 Iatrogenní poškození jako negativní činitel přispívající k rozvoji kardiorenálního syndromu

Kardiorenální syndrom je klinická entita a její patogeneze je tak přímo ovlivňována i modalitami, které nejsou součástí regulace samotným organismem, ale které přichází zvenčí ve snaze terapeuticky ovlivnit akutní či chronickou nepříznivou změnu kardiorenální rovnováhy. Významným činitelem ovlivňujícím průběh i následky u všech forem kardiorenálního syndromu je iatrogenní faktor. Dosavadní terapeutické přístupy často preferují jeden orgán na úkor druhého ve snaze vybalancovat nepříznivé akutní změny rovnováhy systému srdce-ledviny, ovšem v konečném důsledku často poškozují oba orgánové systémy současně a zejména v dlouhodobém horizontu jsou jednoznačně škodlivé.

Významným hemodynamiku ovlivňujícím činitelem zejména u kardiorenálního syndromu 1. typu představuje terapeutická intervence v podobě podávání kličkových diuretik. Zásadním momentem objevujícím se při rozvoji renální dysfunkce v důsledku kongesce je snížená odpověď na účinek diuretik. Rozvoj fenoménu rezistence na diuretika, na kterém se mimo jiné významnou měrou podílí postdiuretická retence sodíku, je spojen s podáváním vyšších dávek diuretik. Parenterálně podávaná diuretika pak vedou ke zmírnění kongesce na úkor dalšího zhoršení renální funkce. Parenterálně podávaná kličková diuretika ve zvyšujících se dávkách vedou ke snížení renální perfuze, neadekvátní aktivaci sympatiku a RAAS, což

dále zhoršuje intrarenální hemodynamické poměry, vede k další retenci sodíku a potencuje prohloubení kardiorenálního syndromu. Ve svém důsledku tak renální selhání v rámci kardiorenálního syndromu 1. typu zhoršuje celkovou situaci mimo jiné i zúžením terapeutického okna pro možnosti podávání adekvátních dávek diuretik při akutní progresi stavu s ohledem na křehkou rovnováhu tekutin a systémového tlaku.

Další významnou kapitolou je nepříznivý efekt podání kontrastní látky na renální funkci. Tato situace je zejména častá u pacientů s kardiorenálním syndromem 1. typu, kdy akutní kardiologická diagnostika a péče je přímo závislá na zobrazovacích a intervenčních metodách, které jsou přímo podmíněny nutností parenterálního podání radiokontrastní látky. Renální selhání po podání těchto kontrastních látek jde na vrub přechodné vasokonstrikce a snížené perfuze následované přímým tubulárním poškozením v důsledku toxického efektu látky vychytávané buňkami proximálního tubulu a transportovanými do intersticia ledvin (McCullough, P. A., 2009). Kontrastová nefropatie pak zpětnově potencuje kardiální dysfunkci díky negativním následkům uremie a komplikacím renálního selhání jako takového v důsledku acidózy, elektrolytové dysbalance aj. diskutované výše. Škodlivý efekt podání radiokontrastní látky však potencuje i rozvoj obou chronických typů kardiorenálního syndromu. S rostoucí tíží aterosklerotického postižení organismu, které přichází jak u kardiorenálního typu 2, tak i 4, roste potřeba užití zobrazovacích metod s aplikací kontrastních látek (angiografie, kardiangiografie). Toto opakované podání kontrastní látky může vést k mikrotraumatizaci ledvin a potencovat jak rozvoj 2. tak 4. typu kardiorenálního syndromu.

Specifickou problematikou je podávání chronické medikace ve snaze příznivě ovlivnit zejména dlouhodobou prognózu onemocnění u pacientů. Vybalancovat příznivý efekt podávaných farmak tak aby zároveň v rámci kardio-renální souhry nepůsobil negativně na druhý orgán je často více než obtížné. Tato rovnováha je zejména u pokročilých stadií onemocnění jako je tomu u kardiorenálního syndromu 2. a 4. typu extrémně křehká a v konečném důsledku může podávaná medikace přispívat k potenciaci jak kardiálního tak renálního postižení. Pacienti s kardiorenálním syndromem 2. a 4. typu často chronicky užívají k úlevě symptomů jdoucích na vrub kardiální dysfunkce kličková diuretika, léky s vasodilatačním a hypotenzním účinkem a léky ovlivňující RAAS z důvodu zejména kardiovaskulární protekce. Tyto léky mohou přispívat k rozvoji a progresi renálního poškození. Typickým příkladem terapie, která může být dvousečná, jsou kromě kličkových diuretik i léky ovlivňující RAAS – inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACEi), blokátory receptorů pro AT II, přímé inhibitory reninu nebo aldosteronu. Tyto léky přímo

modulují intrarenální hemodynamiku původně v zájmu ochrany ledvin před změnami intraglomerulárního tlaku a hyperfiltrací. Za situace destabilizace intrarenální hemodynamiky při akutním nebo rychle progredujícím onemocnění s nutností nastolení ochranných autoregulačních mechanismů pak efekt této skupiny léků zabraňuje přirozenému řízení intrarenální hemodynamiky a může tak potencovat renální selhání s neblahým sekundárním důsledkem na zhoršení kardiální dysfunkce jak v krátkodobém tak dlouhodobém sledování. Navíc mohou tyto léky přispívat k negativním změnám elektrolytů, typicky usnadňují rozvoj hyperkalemie, která je nebezpečným induktorem potencionálně fatálních arytmií.

Dále je celá řada léků, které jsou široce veřejností užívány a často nadužívány, a které k rozvoji kardiorenálního syndromu přispívají, obzvláště pak při dekompenzaci funkce jednoho či druhého systému. Příkladem jsou nesteroidní antirevmatika. Tyto léky reverzibilně blokují cyklooxygenázu 1 a 2, tím snižují syntézu prostaglandinů a vedou k retenci natria a tekutin, k edému tkání, čímž konzistentně přispívají ke zhoršení kardiální kompenzace. Retence tekutin v ledvinách vede ke zhoršení oxygenace, metabolickým změnám a poruše architektury a funkce intersticia, k obstrukci průtoku krve kapilárami, zhoršení lymfatické drenáže, jakož i povšechnému zhoršení buněčné interakce vedoucí k progredující orgánové dysfunkci. Celá plejáda těchto negativních dopadů se potencuje při akutním zhoršení zejména renální funkce.

1.2 Kardiorenální syndrom u asymptomatických diabetiků 2. typu

1.2.1 Poruchy metabolismu glukózy

1.2.1.1 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus je chronické onemocnění charakterizované nedostatečnou sekrecí nebo účinkem inzulínu v tkáních, často obojím. Důsledky této poruchy vedou ke změnám nejen v metabolismu glycidů, ale i lipidů a proteinů. DM je systémové onemocnění, které má negativní dopad na funkci celé řady orgánových systémů, ledvin a srdce nevyjímaje. Následkem komplexní poruchy metabolismu dochází k rozvoji řady komplikací, jejichž podkladem je jak přímý toxický efekt produktů patologického metabolismu na výkonné tkáně tak mikrovaskulární a makrovaskulární poškození. Kromě specifického poškození orgánů jako takových vede DM v dlouhodobém průběhu k narušení funkce endotelu, který je významným mezičlánkem orgánové interakce, moduluje dopad nepříznivých dějů na organismus jako celek a zprostředkovává značnou část konečného efektu adaptačních mechanismů. Diabetes mellitus je zároveň asociován s faktory, které samy o sobě potencují

jak kardiální tak renální poškození. Mezi tyto faktory se řadí arteriální hypertenze, poruchy lipidového spektra, obezita a celá řada dalších.

Diabetes mellitus zahrnuje řadu klinických jednotek, které mají odlišnou patogenezi, ale jejich společným jmenovatelem je nedostatečná sekrece inzulinu nebo jeho nedostatečný účinek. V dospělé populaci je nejčastějším podtypem DM 2. typu. Onemocnění vzniká na základě progresivního poklesu sekrece inzulinu na pozadí inzulinové rezistence. K úbytku sekrece inzulinu dochází ne zcela objasněným mechanismem, pravděpodobně není zprostředkován autoimunitou a zřejmě nevede k úplné ztrátě B buněk pankreatu. Diabetes mellitus 2. typu se nejčastěji manifestuje po dosažení 40 let věku, příznaky nejsou většinou typické a záchyt onemocnění je často náhodný (Pelikánová, T., Bartoš, V. et al, 2011). Mezi specifika tohoto typu diabetu lze zařadit to, že obvykle probíhá dlouho před vlastní diagnózou onemocnění a většina nemocných má v době záchytu další projevy metabolického syndromu jako je esenciální hypertenze, dyslipidémie a obezita. Jsou nemocní, kteří mají v době diagnózy i specifické mikroangiopatické komplikace - nefropatii, neuropatii nebo retinopatii. U řady pacientů tak lze DM 2. typu chápat jako jeden z projevů metabolického syndromu (Zimmet, P. et al., 2005). Metabolický syndrom lze vysledovat u 35-60% diabetiků 2. typu v závislosti na etniku, pohlaví a užitých diagnostických kritérií (Alexander, C. M. et al., 2003; Bruno, G. et al., 2004; Hsu, C. H., 2013; Ilanne-Parikka, P. et al., 2004). Metabolický syndrom s ohledem na jeho souvislost s kardiovaskulárními komplikacemi, rizikem rozvoje DM a dalších onemocnění je považován za rostoucí zdravotní hrozbu (Alberti, K. G. et al., 2005). Jeho prevalence v populaci se v současnosti pohybuje mezi 25-40% (Lorenzo, C. et al., 2007; Mannucci, E. et al., 2007; Tunstall-Pedoe, H. et al., 1999).

1.2.1.2 Metabolický syndrom

Metabolický syndrom nazývaný také syndrom inzulinové rezistence je souborem klinických příznaků a metabolických odchylek, které jsou asociovány se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních onemocnění (Eckel, R. H. et al., 2010; Reaven, G. M., 1993; Zimmet, P. Z. et al., 2005). Klinicky je reprezentován poruchou glukózového metabolismu (sníženou senzitivitou tkání k inzulinu, poruchou glukózové tolerance nebo DM), dyslipidemií (zvýšené hodnoty triacylglycerolu a/nebo snížené plasmatické koncentrace HDL cholesterolu), abdominálním typem obezity a arteriální hypertenzí. V patogenezi metabolického syndromu se ve značné míře uplatňuje inzulinorezistence. To, zda je inzulinorezistence a kompenzatorní hyperinzulinémie vedoucí základní odchylkou, která stojí na pozadí všech dalších změn je stále diskutováno. Někteří autoři považují za primární poruchu alteraci metabolismu tukové

tkáně a centrální obezitu (Kahn, B. B., Flier, J. S., 2000; Saltiel, A. R., 2000), jiní vyzdvihují spíše vliv zvýšené aktivity centrálního i periferního sympatického nervového systému (Emdin, M. et al., 2001). Různorodost projevů metabolického syndromu je podmíněna širokou škálou účinku inzulínu. Kromě metabolismu glukózy se inzulín podílí na procesech přeměny lipidů, proteinů, nukleových kyselin a minerálů. Je součástí procesů diferenciaci, růstu a zániku buněk. Inzulínová signální kaskáda není přítomna jen v typicky inzulín-dependentních buňkách, jako je kosterní sval tuk či játra, ale je součástí metabolických drah i v buňkách, v nichž není vychytávání glukózy řízeno přímo inzulínem. Jsou to například buňky centrálního nervového systému, erytrocyty, leukocyty a trombocyty, endotelie, buňky ledvin a řada dalších. K projevům metabolického syndromu se tak dále řadí hyperurikémie, poruchy hemokoagulace, zvýšení ukazatelů zánětlivé aktivity, aktivace sympatiku, endoteliální dysfunkce a zvýšená vaskulární rezistence (Saltiel, A. R., 2000). K syndromu inzulínové rezistence bývá v širším pojetí řazena i mikroalbuminurie jako projev endoteliální dysfunkce, hyperhomocysteinémie jako proaterogenní odchylka, k přidruženým projevům metabolického syndromu bývá řazena nealkoholová steatóza a steatohepatitida a spánková apnoe. Jako širší varianta metabolického syndromu bývá označován syndrom polycystických ovarií (Pelikánová, T., Bartoš, V. et al, 2011).

1.2.1.3 Inzulínová rezistence, hyperinzulinémie, prediabetes

Inzulínová rezistence je obecně chápána jako porucha účinku inzulínu. Jde o stav, při kterém fyziologická koncentrace inzulínu vyvolává sníženou odpověď organismu. V užším slova smyslu se jedná o poruchu účinku inzulínu v cílové tkáni, která může vzniknout na jakékoli úrovni zprostředkovaného děje. Příčiny vzniku inzulínové rezistence jsou četné, standardně se rozlišují na primární, geneticky podmíněné, a sekundární. Uplatňují se mechanismy, které zasahují cestou vegetativního nervového systému, humorální cestou (kontraregulační hormony, cytokiny adipokiny) nebo cestou změn metabolického charakteru (hyperglykémie, zvýšení volných mastných kyselin, acidóza i alkalóza, hyperosmolarita). Inzulínorezistence se fyziologicky prohlubuje při stárnutí, v těhotenství, při stresu a hladovění. Naopak senzitivita k účinkům inzulínu se zvyšuje při fyzické aktivitě (Pelikánová, T., Bartoš, V. et al, 2011). V rámci metabolického syndromu je jedním z nejdůležitějších faktorů, které indukují vznik sekundární inzulínové rezistence obezita (Kahn, B. B., Flier, J. S., 2000). Účinek inzulínu v periferních tkáních je nejvyšší vzápětí po jeho vyplavení ze sekrečních granúl B buněk pankreatu. V pozdním stadiu postprandiální sekrece inzulínu se účinnost dané hladiny inzulínu snižuje vlivem „down regulace“ inzulínových receptorů, tedy

poklesem počtu receptorů v cílové tkáni. Tento mechanismus představuje přirozenou ochranu před vznikem těžké hypoglykemie, která by mohla nastat dříve, než dojde ke zpětnovazebnímu útlumu sekrece inzulinu (Weyer, C. et al., 1999). Po snížení hladin inzulinu se citlivost buněk k inzulinu znovu zvyšuje a jsou připraveny zareagovat na nový inzulinový impuls. Za některých patologických situací se citlivost buněk znovu neobnoví (přírůstek na váze, přejídání) a slinivka musí produkovat více inzulinu, nejprve postprandiálně a poté i bazálně k udržení fyziologických hodnot glykemie. Celý děj je reverzibilní, zvýšení fyzické aktivity a snížení tělesné hmotnosti mohou opět upravit citlivost buněk k inzulinu (Danzig, V., 2006).

Inzulinorezistence a hyperinzulinemie hraje zásadní roli v patogenezi metabolického syndromu, širokého spektra poruch glukózové homeostázy a jejich komplikací. Inzulinorezistence předchází rozvoj diabetu i řadu let. Nejprve dochází ke zvýšeným hladinám postprandiální glykemie jako projevu poruchy časné fáze sekrece inzulinu, hladiny lačné glykemie jsou udržovány ve fyziologických mezích za cenu kompenzatorního zvýšení hladin inzulinu. Porucha progreduje a jak se postupně zvyšuje sekrece inzulinu na jedné straně, dochází k poruše jeho produkce B buňkami pankreatu na straně druhé. Relativní podíl inzulinorezistence a selhávání produkce inzulinu B buňkami je mezi jednotlivci odlišný, nicméně obě tyto poruchy se vystupňují až k manifestní hyperglykemii (Kahn, S. E., 2003; Weyer, C. et al., 2001). Již v tomto tichém, bezpříznakovém období poruchy regulace metabolismu glukózy dochází k prvním změnám, které později vedou k plně vyjádřeným kardiovaskulárním a dalším orgánovým komplikacím (Deedwania, P. C., Fonseca, V. A., 2005). Pacienti s metabolickým syndromem jsou však často léčeni až ve chvíli, kdy je diagnostikována arteriální hypertenze nebo dyslipidemie. Jejich léčba tedy začíná se značným odstupem od počátku působení patologického procesu. S ohledem na nové patogenetické poznatky o vztahu inzulinorezistence a kardiovaskulárního postižení byly v rámci poruch glukózového metabolismu vymezeny ještě další rizikové skupiny pacientů. Kromě pacientů s metabolickým syndromem je v současnosti zvláště vymezována skupina pacientů s prediabetem. Prediabetes je definován jako stav, kdy je u jedince na základě jasně definovaných kritérií zjištěna porucha glukózové tolerance nebo zvýšená glykemie nalačno. Ačkoliv tyto odchylky v metabolismu společně s inzulinovou rezistencí samy o sobě nejsou považovány za nemoc jako takovou, tito jedinci jsou jednoznačně ohroženi rozvojem DM, kardiovaskulárními komplikacemi, renálním selháním a obecně zvýšenou morbiditou i mortalitou (Deedwania, P. C., Fonseca, V. A., 2005; Fonseca, V. A., 2007; Grundy, S. M., 2012). Podle výsledků provedených studií jsou pacienti s poruchou glukózové tolerance

ohrožení rozvojem DM v asi 10% (Knowler, W. C. et al., 2002; Nathan, D. M. et al., 2007). Pacienti se zvýšenou lačnou glykemií mají přibližně 2-6 krát vyšší riziko rozvoje DM ve srovnání s jedinci bez této poruchy (Grundy, S. M., 2012). Vymezení jednotlivých skupin pacientů z hlediska stavu jejich glukózového metabolismu reflektuje snahu zachytit jedince, kteří by profitovali z časné terapeutické intervence a nedospěli k závažnému multisystémovému postižení vyplývajícího z patologického působení hyperglykemie.

1.2.2 Kardiiovaskulární systém a poruchy glukózové homeostázy

1.2.2.1 Působení hyperglykemie na rozvoj kardiiovaskulárních komplikací

Negativní působení inzulínorezistence na cílové tkáně začíná časně s jejím rozvojem, efektem patologického působení je kompenzatorní hyperglykemie. Glukóza a její toxické metabolity jsou jednoznačně zodpovědné za mikrovaskulární komplikace a významnou měrou se podílejí na rozvoji makrovaskulárních komplikací DM nebo jejich ekvivalentu v populaci nediabetiků respektive pacientů s diagnostikovanou inzulínorezistencí či prediabetem. Prvním krokem vedoucím k poškození cév je zvýšený přestup nadměrného množství glukózy přes buněčnou membránu endotelu, kde zahltní elektronový transportní systém mitochondrií, což vede k uvolnění reaktivních kyslíkových radikálů (Nishikawa, T. et al., 2000). Tyto superoxidové anionty působí poškození struktury deoxyribonukleové kyseliny (DNA). Následně je aktivován komplexní reparační enzymový systém, jehož působení vede v konečném důsledku přes řadu enzymových i neenzymových mediátorů k hromadění dalších kyslíkových reaktivních radikálů, ke zvýšené tvorbě intracelulárních pozdních produktů glykace (advanced glycation endproducts AGEs) a k aktivaci proteinkinázy C (PKC) (Deedwania, P. C., Fonseca, V. A., 2005).

Pozdní produkty glykace jsou přeměněné molekuly glukózy pevně vázané na proteiny, jejichž struktura a vlastnosti jsou v důsledku této vazby ireverzibilně změněny. Mezi tyto produkty patří N-karboxylmethyllysin, pentozidin či furoyl-furonyl-imidazol. Proteiny nebo lipoproteiny mohou spontánně vázat glukózu kovalentní vazbou a integrovat ji do své molekuly. Tento proces probíhá bez katalytického působení enzymů, proto se označuje jako neenzymová glykace proteinů. Tento proces probíhá intracelulárně i extracelulárně, je urychlován oxidačním stresem a vede ke strukturálním a následně funkčním změnám proteinů (Schmidt, A. M. et al., 1999; Wautier, J. L., Guillausseau, P. J., 2001). V případě kolagenu jde například o změnu pevnosti, elasticity či odolnosti k proteázám podmíněnou příčnými vazbami mezi proteinovými řetězci zprostředkovanými AGEs. AGEs jsou stimulem pro makrofágy, monocyty, endoteliální a mezangiální buňky v ledvinách, které mají na svém

povrchu receptory pro AGEs – RAGEs. Po vazbě AGEs na tyto receptory dochází ke spuštění kaskády reakcí, které vedou různým způsobem k funkčním a morfologickým změnám orgánů. Dochází k uvolnění IL-1, TNF α a insulin-like růstového faktoru 1 (IGF-1), které dále stimulují endotelové buňky k tvorbě dalších cytokinů (např. tkáňového růstového faktoru β - TGF β) a cytoadhezivních molekul. Tím je současně ovlivněna rovnováha fibrinolytického systému a aktivována proliferace buněk hladkého svalstva cév. Vychytávání AGEs endoteliálními buňkami vede k produkci endotelinu, čímž dochází k vazokonstrikci (Brownlee, M., 1992; Schmidt, A. M. et al., 1999; Wautier, J. L., Guillausseau, P. J., 2001).

Proteinkináza C je skupinou serinových-treoninových kináz, které se účastní řady signálů přenášených do buňky. Proteinkináza C zasahuje jak do enzymových (inhibuje aktivitu Na/K-ATPázy), tak do genových regulací (např. stimuluje syntézu TGF β a vaskulárního endoteliálního růstového faktoru VEGF). Ovlivňuje také syntézu NO. Aktivovaná PKC má podle současných poznatků klíčovou úlohu v patogenezi cévních změn. Její aktivace, vede ke zvýšené tvorbě mezibuněčné hmoty, zvyšuje například syntézu kolagenu IV. typu a fibronektinu. Zvýšením syntézy VEGF a TGF β stimuluje proliferační aktivitu (Inoguchi, T. et al., 1994). Komplex PKC spolu s dalšími činiteli jako jsou volné mastné kyseliny a oxidovaný LDL cholesterol vede k aktivaci, proliferaci, migraci a hypertrofii hladkých svalových buněk cév. Proteinkináza C zároveň stimuluje NADP(H)oxidázu, která se přímo podílí na tvorbě superoxidového radikálu a tím zesiluje oxidační stres a jeho následky (Inoguchi, T. et al., 1994; Schmidt, A. M. et al., 1995). V konečném důsledku se tak aktivovaný systém PKC podílí na dysfunkci endotelu, na strukturálních i funkčních změnách cévní stěny, vede ke zvýšené kontraktilitě a permeabilitě stěny cév. Některé studie prokazují, že zvýšenou akumulaci kolagenu IV a fibronektinu lze prokázat i v myokardu diabetiků (Bell, D. S., 1995).

K poškození buněk a pojiva celého organismu a tedy i kardiovaskulárního systému při hyperglykemii dochází ještě dalšími mechanismy, které souvisí s aktivací alternativních metabolických drah. Jednou z nich je polyolová cesta. Účinkem aldózoreduktázy, jejíž aktivita je u diabetiků zvýšená, dochází při nadměrném přestupu glukózy do buněk nezávislých na inzulinu k tvorbě sorbitolu. Sorbitol je osmoticky aktivní látka a osmotické změny a změny, které souvisí s aktivací enzymových systémů při degradaci sorbitolu, mohou vést až k zániku buněk jako jsou například pericyty kapilár (Abdillahi, M. et al., 2012; Chung, S. S. et al., 2003). Jinou alternativní cestou, která má nepříznivé důsledky pro buňky a pojivo je hexosaminová cesta. Glukóza se po přestupu do buňky fosforyluje rychle na glukóza-6-fosfát a metabolizuje se standardně procesem glykolýzy. Asi 5% substrátů z této metabolické

dráhy je přeměněno alternativně na glukosamin-6-fosfát a následně na další hexosaminy. Tyto látky jsou prekurzory v biosyntéze proteoglykanů, glykoproteinů a gangliosidů. Celý tento děj potencuje inzulinorezistenci a zhoršený přestup glukózy do buněk. Dále je vystupňována syntéza cytokinů a růstových faktorů, které zvyšují tvorbu kolagenu a nekolagenových složek pojiva (Buse, M. G., 2006; McLarty, J. L. et al., 2012). Kromě změn v pojivu dochází při těchto alternativních způsobech utilizace glukózy ke změnám transportu iontů a aktivaci cytokinů, které zároveň s meziprodukty těchto alternativních cest dále zvyšují oxidativní stres v buňkách a tkáních.

Zvýšený oxidativní stres mimo jiné snižuje biologickou dostupnost NO, který je konvertován na peroxynitrit. Snižená biologická dostupnost NO jako jeden ze základních projevů endoteliální dysfunkce je považována za jednu z počátečních změn uplatňujících se v patogenezi rozvoje aterosklerózy. Snižovanou produkci NO lze vysledovat jak diabetiků, tak i u jedinců s poruchou glukózové tolerance (Caballero, A. E. et al., 1999). Důkazy o snížené produkci NO a poruše funkce endotelu lze najít i u jedinců, kteří nemají poruchu metabolismu glukózy, ale jejichž rodiče jsou diabetici. Rovněž při izolované epizodě hyperglykemie lze i u zcela zdravých jedinců vysledovat poruchu funkce endotelu projevující se změnami v produkci NO pravděpodobně na podkladě působení reaktivních kyslíkových radikálů (Kawano, H. et al., 1999). Endoteliální dysfunkce zahrnuje kromě změn produkce a uvolňování NO celou škálu projevů – zvýšenou produkci endotelinu, expresi adhezivních molekul a zvýšenou adhezi trombocytů a monocytů, na druhé straně sníženou produkci prostacyklinů, změny systému hemostázy jako je zvýšení protrombotické a snížení fibrinolytické aktivity. Tyto změny vedou ke snížené reaktivitě cév, zvýšení vaskulární rezistence, hypertenzi, zvýšení zánětlivé a protrombotické aktivity na úrovni endotelu (Deedwania, P. C., Fonseca, V. A., 2005; Fonseca, V. et al., 2004).

1.2.2.2 Obecná hlediska kardiovaskulárního postižení u pacientů s poruchou metabolismu glycidů

Komplexní působení změn, které začínají u jediné molekuly glukózy, jejíž zvýšené množství spustí rozsáhlé změny v systémech buněčné signalizace, metabolismu a genové exprese vede k různým úrovním funkčního i organického strukturálního poškození všech složek kardiovaskulárního systému. Postižení kardiovaskulárního systému v rámci inzulinorezistence, poruch glukózové homeostázy a metabolického syndromu zahrnuje endoteliální dysfunkci, arteriální hypertenzi, progresivní, generalizovanou aterosklerózu a různé formy postižení myokardu vedoucí v konečném důsledku až k srdečnímu selhání.

Příčinou hospitalizace více než 75% diabetiků je kardiovaskulární onemocnění (Bell, D. S., 2003; Nathan, D. M. et al., 1997). Diabetici 2. typu umírají na kardiovaskulární onemocnění ve srovnání s nediabeticky 2-4 krát častěji. Infarkt myokardu je u diabetiků 4 krát častější než u nediabetiků a srdeční selhání až 8 krát častější (Bell, D. S., 2003; Jacoby, R. M., Nesto, R. W., 1992). Fatální kardiovaskulární příhody a srdeční selhání jsou až konečnými důsledky působení patologických změn, které jsou podmíněny poruchou glukózové homeostázy. Poškození myokardu začíná mnohem dříve, než dojde k rozvoji prvních klinických příznaků a funkční i strukturální změny na mikroskopické úrovni předchází standardně užívané diagnostické laboratorní metody. Poškození srdce vedoucí k poruše jeho funkce postihuje cévy, kardiomyocyty i intersticiium. K postižení těchto struktur vedou u pacientů s poruchou metabolismu glycidů dvě cesty. Jedna patogenetická dráha zahrnuje procesy jako je ateroskleróza, arteriální hypertenze a ischemie vedoucí k myokardiálnímu poškození i u pacientů bez poruchy metabolismu glukózy. Druhou složkou patogeneze je komplexní působení řady mechanismů specifických pro inzulinorezistenci, prediabetes a DM. Tyto patologické děje vznikají výlučně na pozadí defektního metabolismu glycidů, poškozují struktury srdce jedinečným specifickým způsobem a navíc potencují celou řadu dalších dějů s nepříznivým dopadem na kardiovaskulární systém jako je endoteliální dysfunkce, dyslipidémie, ateroskleróza, arteriální hypertenze, ischemie a další již zmíněné výše.

1.2.2.3 Diabetická kardiomyopatie a její funkční charakteristika - diastolická dysfunkce levé komory srdeční

Poškození myokardu u pacientů s DM má svůj jedinečný obraz, v roce 1972 jej na základě pitevnických nálezů charakterizoval S. Rubler se svými spolupracovníky a vymezil pro něj pojem diabetická kardiomyopatie (Rubler, S. et al., 1972). Charakteristickými změnami pozorovatelnými na úrovni vlastního myokardu je hypertrofie kardiomyocytů, jejich apoptóza a fokální myokardiální fibróza. Mezi další změny patří poškození koronárního řečiště, které se projevuje zesílením bazálních membrán, mikroaneurysmaty a celkovým snížením plochy kapilár (Okruhlicova, L. et al., 2005; Yarom, R. et al., 1992). Diabetická kardiomyopatie společně s koronární aterosklerózou a autonomní neuropatií významnou měrou přispívá k morbiditě diabetiků (Bell, D. S., 1995; Hayat, S. A. et al., 2004). Vedoucím znakem diabetické kardiomyopatie je porucha kontraktility myokardu rozvíjející se pod obrazem diastolické dysfunkce levé komory srdeční jako funkčního projevu strukturální poruchy (Bell, D. S., 1995; Cosson, S., Kevorkian, J. P., 2003; Hayat, S. A. et al., 2004). Prevalence diastolické dysfunkce v obecné populaci je přibližně 16%, u pacientů s metabolickým syndromem 35% (de las Fuentes, L. et al., 2007; Fischer, M. et al., 2003). S tíží poruchy

glukózového metabolismu dále její výskyt stoupá, mezi pacienty s prediabetem a s diagnostikovaným DM je prevalence diastolické dysfunkce podle některých autorů až 50% (Bell, D. S., 2003; Poirier, P. et al., 2000; Von Bibra, H. et al., 2005). Její klinický význam je nepochybný. Diastolická dysfunkce levé komory srdeční při zachovalé ejekční frakci se podílí až na 50% hospitalizací pro akutní srdeční selhání (Kitzman, D. W. et al., 2001). Již porucha relaxace myokardu zvyšuje přibližně dvojnásobně mortalitu z kardiovaskulárních příčin (Bella, J. N. et al., 2002; Wang, M. et al., 2003). Diastolická dysfunkce přitom zůstává dlouho klinicky němá nebo jsou její projevy skryty a přičítány jiným komorbiditám pacientů. Diastolická dysfunkce limituje pacienty zejména snížením kardiální rezervy při námaze a postupně s rozvíjejícím se diastolickým srdečním selháním omezuje jejich běžné denní aktivity (Levinger, I. et al., 2007). Pacienti s metabolickým syndromem a diabetici často udávají jako první příznak námahovou dušnost a sníženou toleranci zátěže, které jdou na vrub právě diastolické dysfunkci levé komory srdeční (Levinger, I. et al., 2007; O'Rourke, M. F., 2001). Zejména diastolická dysfunkce u pacientů s metabolickým syndromem bývá diagnostikována pozdě. K prodlení v diagnóze dochází ze dvou důvodů, na vině jsou jak sami pacienti, tak jejich lékaři, kteří příznaky nepovažují za dostatečně závažné. Pacienti s metabolickým syndromem nebo diabetem bývají často obézní, stydí se za svou otylost, podstupují opakované epizody neúspěšného hubnutí a nakonec rezignují na omezení, která jim nemoc přináší včetně omezení fyzických a běžných denních aktivit. V neposlední řadě se svým lékaři s těmito problémy nesvěřují. Na druhou stranu většina diabetologů se cíleně na specifické klinické projevy diastolické dysfunkce neptá a rutinně pacienty stran námahové dušnosti a tolerance fyzické zátěže nevyšetřují (von Bibra, H., St John Sutton, M., 2010).

Pro pacienty s diastolickou dysfunkcí a normální systolickou funkcí, kteří nemají klinické projevy srdečního selhání je v současnosti vymezen pojem preklinická diastolická dysfunkce (From, A. M. et al., 2010; Poirier, P. et al., 2001; Redfield, M. M. et al., 2003). Její prevalence je odhadována na 20-60% v závislosti na užitých diagnostických kritériích (From, A. M. et al., 2010; Redfield, M. M. et al., 2003). Poškození myokardu se projevuje u diabetiků dříve poruchou diastolické funkce než systolickou dysfunkcí (From, A. M. et al., 2009; Poirier, P. et al., 2001). Některé studie prokázaly, že u řady asymptomatických diabetiků s normální klidovou systolickou funkcí levé komory srdeční dochází k poklesu ejekční frakce levé komory při fyzické zátěži. To znamená, že je u těchto pacientů snížena kontraktilní rezerva myokardu, tedy schopnost adaptovat a zvýšit kontraktilitu v případě potřeby (Danzig, V., 2006; Mustonen, J. N. et al., 1994). Za určitých okolností se může i tato subklinická forma kardiomyopatie stát klinicky významnou, například při ischemii myokardu

nebo při akceleraci hypertenze. Klidová systolická dysfunkce je až pozdním projevem diabetické kardiomyopatie a objevuje se u pacientů s delší anamnézou DM a dalšími komplikacemi jako je arteriální hypertenze a koronární ateroskleróza (Boudina, S., Abel, E. D., 2010; From, A. M. et al., 2010; von Bibra, H., St John Sutton, M., 2010). Je zřejmé, že nepříznivé projevy diabetické kardiomyopatie se při současné ischemické chorobě srdeční prohlubují. Riziko srdečního selhání u pacientů s DM zvyšuje systolická dysfunkce, hypertrofie levé komory srdeční, arteriální hypertenze a koronární ateroskleróza (Bell, D. S., 2003; From, A. M. et al., 2010). Diabetická kardiomyopatie je pravděpodobně jednou z příčin špatné prognózy nemocných spolu s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) a DM (Danzig, V., 2006; Grundy, S. M. et al., 1999).

1.2.2.4 Patofyziologie diastolické dysfunkce levé komory srdeční u pacientů s poruchami glycidové homeostázy

V rámci srdečního cyklu zahrnuje diastola tu část, která začíná uzávěrem aortální chlopně, tedy když tlak v levé komoře klesne pod hodnotu tlaku v aortě, a končí uzávěrem chlopně mitrální. Diastola probíhá ve čtyřech fázích: isovolumická relaxace, časná diastolická plnění, diastáza a pozdní diastolické plnění tedy kontrakce síní (Galderisi, M., 2005; von Bibra, H., St John Sutton, M., 2010).

Isovolumická relaxace zahrnuje část srdečního cyklu mezi uzávěrem aortální chlopně a otevřením chlopně mitrální. Je to část cyklu, kdy dochází k poklesu tlaku v levé komoře, zatímco její objem zůstává konstantní. V této fázi se uplatňuje zejména aktivní relaxace levé komory srdeční, příspěvek vlastní elasticity myofibril je variabilní a spíše minoritní.

Časná diastolická plnění neboli fáze rychlého plnění levé komory srdeční začíná ve chvíli, kdy tlak v levé komoře klesne pod úroveň tlaku v síni a otevírá se mitrální chlopeň. Během této fáze dosahuje krevní proud mezi levou síní a komorou maximální rychlosti přímo úměrné velikosti síňokomorového tlakového gradientu. Rychlé proudění ze síně do komory je ukončeno okamžikem vyrovnání tlaků mezi oběma srdečními oddíly. Celý děj trvá přibližně 100 ms a dochází při něm k přečerpání 80% plnicího objemu levé komory na podkladě aktivních tedy energii spotřebovávajících změn roztažnosti myokardu. Průběh této fáze diastoly je přímo závislý na vlastnostech srdečního svalu, a to na schopnosti aktivní relaxace myokardu a poddajnosti levé komory srdeční.

Diastáza označuje tu část diastoly, kdy jsou tlaky v levé síni a levé komoře téměř vyrovnané a levá komora se doplňuje krví z plicních žil. Levá síň je nečinná a objem plnění je zcela závislý na tlaku v levé komoře a na poddajnosti levé komory srdeční.

Pozdní diastolické plnění je fáze, kdy se na závěr diastoly kontrahují síně. Začíná aktivní kontrakcí síní a končí s uzavěrem mitrální chlopně. Tato část je ovlivněna zejména poddajností levé komory srdeční, ale vliv má i kontrakční schopnost levé síně, míra synchronizace činnosti síně a komory a v neposlední řadě se uplatňují i elastické vlastnosti perikardu, (From, A. M. et al., 2010; Galderisi, M., 2005; von Bibra, H., St John Sutton, M., 2010).

Děje v průběhu diastoly jsou ve velké většině závislé na vlastnostech levé komory jako aktivní tkáň. Diastolická funkce levé komory srdeční odráží schopnost levé komory přijmout určitý plnicí objem a předat jej dále tak, aby byl zachován dostatečný pulzový objem, to vše za podmínek relativně nízkého tlaku v srdečních oddílech (Galderisi, M., 2005). Dvě základní charakteristiky diastolické funkce levé komory srdeční podmiňují průběh diastoly – relaxace a poddajnost. Tyto modalitty jsou často zaměňovány jedna za druhou nebo jsou posuzovány souhrnně jako jeden celek. Jedná se ale o dvě rozdílné charakteristiky tkáně, které mají svou jedinečnou úlohu v průběhu diastoly, jak je popsáno výše. Relaxace levé komory srdeční je dynamická, aktivní a energii spotřebovávající vlastnost myokardu. Uplatňuje se od počátku diastoly přes izovolumickou relaxaci a zajišťuje významnou měrou časnou fázi diastolického plnění. Porucha relaxace levé komory srdeční vzniká v důsledku regionální asynchronizace aktivity tkáně nebo při nedostatku energie jako je tomu u hypertrofie myokardu nebo ischemie. Poddajnost levé komory srdeční hraje dominantní úlohu v diastáze a ve fázi pozdního diastolického plnění, kdy přímo ovlivňuje objem přečerpávané krve a tlakové poměry v levé komoře. Změny poddajnosti levé komory srdeční jsou podmíněny strukturálními změnami tkáně myokardu, jako je intersticiální fibróza nebo hypertrofie, často se uplatňují strukturální změny tkáně v kombinaci. U pacientů s poruchou metabolismu glycidů vzniká diastolická dysfunkce jako důsledek narušené relaxace levé komory srdeční a snížení poddajnosti z důvodu strukturálních změn (Von Bibra, H. et al., 2005). Prvním projevem diabetické kardiomyopatie je snížení poddajnosti levé komory srdeční (Boudina, S., Abel, E. D., 2007; von Bibra, H., St John Sutton, M., 2010).

Poruchy metabolismu glukózy od jejich nejčasnějších forem po plně vyjádřený DM s sebou nesou zvýšené kardiovaskulární riziko, které pramení z širokého spektra alterace metabolismu. Defektní inzulinová signalizace, toxicita volné glukózy, alterace struktur pojiva v důsledku tvorby AGEs a dalších produktů vznikajících při utilizaci nadbytečného množství glukózy, zvýšená cytokinová aktivita potencující uvolnění růstových faktorů a tvorbu pojiva, to vše přispívá k přímému i nepřímému poškození myokardu. V rámci celé řady komplexních změn navíc dochází ke zvýšenému oxidativnímu stresu, který řadu patogenetických pochodů

umocňuje. V rámci systémových změn se zároveň rozvíjí endoteliální dysfunkce, která ve svém důsledku snižuje možnost adaptace kardiovaskulárního systému na patologické změny a sekundárně k myokardiálnímu poškození přispívá. Endoteliální dysfunkce zahrnuje poruchu permeability cév, zvýšenou zánětlivou aktivitu indukovanou na povrchu endotelu a tedy postihující celý kardiovaskulární systém, remodelaci cév, přispívá k rozvoji generalizované aterosklerózy. Celý sled změn vede ke zvýšenému tonu kapilár a zvýšené tuhosti arterií, které se podílejí na rozvoji arteriální hypertenze (Scuteri, A. et al., 2004; Widlansky, M. E. et al., 2003). V důsledku těchto změn pracuje levá komora srdeční proti vysokému cévnímu odporu a roste klidová spotřeba kyslíku. Zvýšená energetická potřeba klade nároky na zlepšení myokardiální perfuze a pokud jsou adaptační mechanismy nedostatečné nebo se vyčerpají, dochází k narušení nitrobuněčného systému získávání energie a ke snížení účinnosti výkonu tkáně (Boudina, S., Abel, E. D., 2007; Diamant, M. et al., 2003; Widlansky, M. E. et al., 2003). Za této situace dochází k nepoměru mezi potřebou a dodávkou energie, což nadále zvyšuje tkáňový stres. Celý proces vede k rozvoji hypertrofie myokardu, autonomní dysfunkci a rozvoji diastolické dysfunkce jako první známky diabetické kardiomyopatie (Fang, Z. Y. et al., 2004; von Bibra, H., St John Sutton, M., 2010). K rozvoji diastolické dysfunkce přispívají v průběhu rozvíjející se poruchy metabolismu glukózy další změny, které zejména souvisejí se zvýšenou tvorbou a ukládáním pojiva jak v srdečním svalu, tak v cévních strukturách. Toto pojivo má navíc v důsledku defektních komponent pozměněné vlastnosti jako je zvýšená tuhost, menší degradabilita a další, které snižují elasticitu extracelulární matrix a zároveň vedou k jejímu hromadění.

V procesu rozvoje diastolické dysfunkce a diabetické kardiomyopatie se uplatňuje arteriální hypertenze, kterou lze zjistit zhruba u dvou třetin diabetiků (Ferrannini, E., Cushman, W. C., 2012). Výskyt esenciální arteriální hypertenze je dobře dokumentován i u pacientů s inzulinorezistencí. Asi u poloviny štíhlých nemocných s esenciální hypertenzí lze prokázat inzulinorezistenci (Pelikánová, T., Bartoš, V. et al, 2011). Inzulinorezistence se na rozvoji arteriální hypertenze uplatňuje řadou mechanismů, které souvisejí s přímým účinkem inzulinu nebo ovlivněním dalších mediátorů s trofickými a vasoaktivními účinky. Rozvoj arteriální hypertenze u pacientů s poruchou glukózového metabolismu zahrnuje zvýšenou aktivaci sympatiku podmíněnou aktivací inzulinových signalizačních kaskád. Při inzulinorezistenci nedochází během lačnění k fyziologickému poklesu aktivity centrálního sympatiku a během jídla se vzhledem k postprandiální hyperglykémii aktivita centrálního sympatiku oproti normálu ještě zvyšuje. Inzulin stimuluje reabsorpci sodíku v distálním tubulu a vede k vasodilataci vas afferens, čímž přispívá k retenci vody a sodíku v organismu.

Inzulinorezistence a zvýšené hodnoty inzulinu vedou ke změnám v intracelulárním transportu iontů, jejichž důsledkem je zvýšená vnímavost cévní stěny k presorickým podnětům (Pelikánová, T., Bartoš, V. et al, 2011). Zvýšená pohotovost cév k vasokonstrukci a porucha vasodilatačních mechanismů souvisí jak s rozvojem endoteliální dysfunkce tak se zvýšenou aktivací RAAS. Systém renin-angiotensin-aldosteron je v současné době považován za jeden z hlavních systémů, které se účastní rozvoje hypertenze při inzulinorezistenci a přispívá k rozvoji diastolické dysfunkce a diabetické kardiomyopatie (Dhalla, N. S. et al., 1998; Fang, Z. Y. et al., 2004).

Kromě zásadního podílu na rozvoji arteriální hypertenze má aktivovaný RAAS svoji specifickou roli v rozvoji diabetické kardiomyopatie. Je prokázáno, že v srdeční tkáni diabetiků je zvýšené množství receptorů pro AT II (Boudina, S., Abel, E. D., 2007; Dhalla, N. S. et al., 1998; Fang, Z. Y. et al., 2004). Aktivace RAAS v rámci změn provázejících poruchy metabolismu glukózy sama o sobě vede k poškození tkáně v důsledku oxidativního stresu, spouští apoptózu kardiomyocytů i buněk endotelu a v srdci diabetiků dochází k rozvoji nekrotizace (Fiordaliso, F. et al., 2000; Frustaci, A. et al., 2000). Tyto procesy přispívají k další fibrotizaci intersticia.

Ačkoliv je arteriální hypertenze důležitým článkem patogeneze diastolické dysfunkce, stupeň diastolické dysfunkce a rozsah hypertrofie levé komory srdeční jen arteriální hypertenzí vysvětlit nelze. Naměřené hodnoty krevního tlaku u diabetiků s echokardiograficky zjištěnou masou levé komory nekorelují (Grossman, E. et al., 1992; Kabakov, E. et al., 2006; von Bibra, H., St John Sutton, M., 2010). Hypertrofie levé komory srdeční přispívá ke snížené poddajnosti levé komory srdeční, ale její rozvoj u pacientů s DM nezávisí na výši krevního tlaku (Aneja, A. et al., 2008). Rozvoj diastolické dysfunkce je u pacientů s poruchou glukózové homeostázy jednoznačně podmíněn procesy souvisejícími s inzulinorezistencí a hyperglykemií. Na rozvoji diastolické dysfunkce a tedy změn poddajnosti a relaxace levé komory srdeční se podílí jak změny v intersticiu, tak změny vlastních kardiomyocytů. Přitom i hypertrofie myocytů u diabetiků také souvisí s parametry inzulinové rezistence (von Bibra, H., St John Sutton, M., 2010). Změny diastolické funkce levé komory srdeční je možné prokázat u normotenzních pacientů s narušeným glukózovým metabolismem (From, A. M. et al., 2010), je tedy zřejmé, že jejich rozvoj probíhá nezávisle na arteriální hypertenzi nebo ji předchází.

Kromě nárůstu pojiva se na změnách intersticia a rozvoji diastolické funkce levé komory srdeční podílí specificky proces označovaný jako myokardiální lipotoxicita (Boudina, S., Abel, E. D., 2010). Jedná se o zvýšené ukládání lipidů do mezibuněčné tkáně.

Inzulinorezistence, prediabetes a obezita jsou spojeny se zvýšeným ukládáním lipidů v myokardu nezávisle na plasmatických koncentracích triacylglycerolů. Tato akumulace zejména triacylglycerolů v srdci je také spojena s rozvojem diastolické dysfunkce. V současnosti není zcela jasné, zda je tato akumulace lipidů sama o sobě patologická a potencuje další poškození nebo zda je jen obrazem celkově alterovaného prostředí organismu (McGavock, J. M. et al., 2007; Rijzewijk, L. J. et al., 2008).

Na snížení kontraktility a poruše diastolické funkce myokardu se kromě strukturálních změn podílí i abnormality metabolismu myokardu. Relaxace levé komory srdeční je aktivní proces vyžadující přísun energie. Je-li dodávka energie nedostatečná, pak dochází ke snížení výkonnosti a poruše funkce. Nedostatečné zajištění energie pro proces aktivní relaxace vyplývá z poruchy cirkulace a nedostatečné perfuze v důsledku nárůstu tkáňové hmoty a poškození cévních struktur. Na energetickém deficitu se podílí také změny na úrovni intracelulárních metabolických drah (Boudina, S., Abel, E. D., 2010; von Bibra, H., St John Sutton, M., 2010). Inzulinorezistence a abnormální inzulinová signalizace je spojena s uvolňováním reaktivních volných kyslíkových radikálů, jak bylo popsáno v předchozích kapitolách. Jejich přímý negativní efekt v kardiomyocytech i jiných buňkách vede k poškození mitochondriálních systémů zajišťujících produkci energie (Diamant, M. et al., 2003; Metzler, B. et al., 2002). Volné kyslíkové radikály také zasahují do pochodů spjatých s transportem kalcia, snižují dostupnost oxidu dusnatého (Barouch, L. A. et al., 2002) a postihují řadu dalších metabolických a transportních drah. Narušení intracelulárního metabolismu kalcia navíc samo o sobě přispívá k poruše kontraktility (Boudina, S., Abel, E. D., 2007). V neposlední řadě vede k poruše kontraktility odchylka v základním metabolismu samotných kardiomyocytů. Zdrojem energie pro myokard jsou za normální situace převážně mastné kyseliny. Glukóza se stává substrátem pro oxidativní metabolismus srdce jen za podmínek, že není dodávka mastných kyselin dostatečná, nebo je-li koncentrace glukózy a inzulinu vysoká. Příkladem první situace je ischemie, příkladem druhé možnosti je postprandiální stav. Změna substrátu pro zajištění dodávky energie je spojena se zvýšenou spotřebou kyslíku, snížením kontraktility a další produkcí kyslíkových radikálů (Boudina, S., Abel, E. D., 2010; von Bibra, H., St John Sutton, M., 2010).

1.2.3 Časně poškození ledvin u diabetiků 2. typu

1.2.3.1 Diabetická nefropatie a diabetické onemocnění ledvin

Pacienti s DM patří mezi vysoce rizikové z hlediska rozvoje kardiorenálního syndromu neboť onemocnění specificky postihuje jak srdce, tak ledviny. Jednou z četných

komplikací provázejících pokročilý DM je renální insuficience, která vzniká v důsledku negativního působení celé řady faktorů. Podílí se na ní specifické změny, které vznikají v přímé souvislosti s rozvojem poruch spojených s patologickým metabolismem glycidů, k postižení ledvin přispívá i celá řada činitelů, které nejsou přímo poruchou glukózové homeostázy podmíněny, jako je obezita, arteriální hypertenze, ateroskleróza. Úloha těchto nespecifických činitelů je zvláště významná u diabetiků 2. typu. Postižení ledvin, které vzniká specificky v souvislosti s DM, je označováno jako diabetická nefropatie. Je definována jako klinický syndrom charakterizovaný trvalou albuminurií (>300 mg/24 hodin nebo >200 µg/min) prokázanou alespoň ve dvou stanoveních, mezi kterými uplynulo alespoň několik měsíců (přesněji 3-6 měsíců). Tento nálezn odpovídá proteinurii více než 500 mg za 24 hodin. Onemocnění je provázeno arteriální hypertenzí, postupně narůstá proteinurie a progresivně se snižuje glomerulární filtrace až do stadia nezvratného renálního selhání (Mogensen, C. E. et al., 1983). Tento vývoj je nezadržitelný. Má-li klinicky zjevnou nefropatii, pak po 7-10 letech trvání onemocnění ledvin až 50% pacientů dospěje do terminálního stadia renálního selhání (Afkhami-Ardekani, M. et al., 2008), nezemře-li dříve na některou z komplikací DM, obvykle kardiovaskulární. Onemocnění má svůj charakteristický vývoj, který je zřetelně vyjádřen u pacientů s DM 1. typu. Standardně je klinický průběh onemocnění rozdělován do pěti stádií.

Stadium hyperfiltračně-hypertrofické se vyskytuje u pacientů s nově diagnostikovaným DM 1. typu. Je charakterizováno hyperfiltrací a renální hypertrofií. Je přítomna mikroalbuminurie a glomerulární filtrace je zvýšená asi o 20-40% ve srovnání s kontrolními jedinci stejného věku. Poté následuje latentní stadium, kdy zůstává zvýšená glomerulární filtrace, ale není přítomna mikroalbuminurie. Toto stadium trvá přibližně 5-15 let. V ledvinách se objevují časné morfologické změny, zvyšuje se šíře glomerulárních bazálních membrán a roste objem mesangia. Třetí stadium je označováno jako incipientní diabetická nefropatie. Vyvíjí se po 6-15 letech trvání diabetu a je charakterizováno mikroalbuminurií, glomerulární filtrace zůstává zvýšená nebo se vrací k normálu. V této době u pacientů nedochází k nočnímu poklesu krevního tlaku jako prvního projevu rozvíjející se arteriální hypertenze. Následuje stadium manifestní diabetické nefropatie, ve kterém mikroalbuminurie převyšuje 300 mg za 24 hodin, což odpovídá proteinurii větší než 500 mg za 24 hodin. Proteinurie u některých nemocných roste až k nefrotickým hodnotám. Glomerulární filtrace klesá v průměru o $0.17 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}$ za rok a její pokles jednoznačně koreluje s tíží arteriální hypertenze, která je vyjádřena u všech pacientů. Posledním stádiem diabetické nefropatie je nezvratné selhání ledvin vyžadující některou z metod náhrady funkce ledvin,

tedy hemodialýzu, peritoneální dialýzu nebo transplantaci ledvin (Mogensen, C. E. et al., 1983; Tesař, V., Schuck, O. et al., 2006).

U pacientů s DM 2. typu probíhá onemocnění poněkud odlišně. Jednotlivá klinická stádia nebývají jasně vyjádřená, navíc je vývoj modifikován řadou dalších přidružených onemocnění. Tito pacienti mají často další onemocnění, která předchází jak rozvoj DM, tak i rozvoj inzulinorezistence a která samy o sobě ledviny poškozují. Obezita, arteriální hypertenze i další kardiovaskulární onemocnění ovlivňují vývoj chronického onemocnění ledvin a charakter nefropatie v různé míře odráží širokou škálu patogenetických vlivů (Min, T. Z. et al., 2012). Obraz poškození ledvin u diabetiků 2. typu zahrnuje i změny, které s DM jako takovým nesouvisí a nese známky charakteristické spíše pro dlouhodobé nepříznivé působení arteriální hypertenze a chronického cévního postižení (Mazzucco, G. et al., 2002). Výsledkem je odlišný klinický průběh onemocnění ledvin a obraz klasické diabetické nefropatie se stírá. Rozdílný je i výskyt onemocnění u obou skupin pacientů. Diabetická nefropatie je popisována jako komplikace u 5-10% diabetiků 2. typu a u 30-40% pacientů s DM 1. typu. Diabetici 1. typu, nejsou-li léčeni, rozvinou v 80% mikroalbuminurii v průběhu 15 let onemocnění, 50% těchto pacientů v průběhu dalších 10 let dospěje do nezvratného renálního selhání. Diabetici 2. typu rozvinou mikroalbuminurii ve 20-40% a do terminálního stádia renální insuficience dospěje 20% pacientů v průběhu 20 let (Ismail, A. A., Gill, G. V., 1999; Tesař, V., Schuck, O. et al., 2006; Yamagishi, S., Imaizumi, T., 2005). Diabetická nefropatie u pacientů s DM 2. typu tak ve výsledku může být zcela odlišným onemocněním, než jaké je obecně pod tímto pojmem chápáno. V posledních letech je pro renální postižení zejména u pacientů s DM 2. typu vymezen pojem diabetické onemocnění ledvin jako širší označení pro renální insuficienci vzniklou v důsledku působení DM a řady dalších komorbidit, které jej provázejí. V tomto pojetí je diabetické onemocnění ledvin jednoznačně vedoucí příčinou nezvratného renálního selhání ve vyspělých zemích. Ve Spojených státech amerických a Evropě zodpovídá zhruba za třetinu pacientů zařazených v nefrologické dispenzarizaci (K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients, 2005; Friedman, E. A., 1995). Pacienti s DM 2. typu tvoří přibližně 50-60% těchto nemocných. Populace diabetiků 2. typu představuje největší a nejrychleji rostoucí skupinu nemocných, kteří potřebují některou z metod náhrady funkce ledvin (Ibrahim, H. A., Vora, J. P., 1999). Tato data jednoznačně prokazují nutnost studia onemocnění ledvin u pacientů s DM 2. typu a u pacientů, kteří jsou k rozvoji DM disponováni. Na onemocnění ledvin u této skupiny pacientů, tedy těch, kteří rozvíjí inzulinorezistenci, prediabetes a metabolický

syndrom je třeba pohlížet jako na svébytnou klinickou jednotku se specifickým patogenetickým vývojem vyžadující zvláštní terapeutický přístup.

1.2.3.2 Inzulínorezistence, metabolický syndrom a renální postižení

Patologické změny, které se podílí na vzniku onemocnění ledvin u diabetiků 2. typu začínají působit mnohem dříve, než se plně rozvine DM. Mikroalbuminurie jako časná známka renálního poškození je popisována u 5-20% diabetiků již v době diagnózy DM. Inzulínorezistence a metabolické změny, které ji provázejí, samy o sobě ledviny poškozují. Nové poznatky prokazují, že inzulínorezistence hraje zásadní roli nejen v rozvoji metabolického syndromu a doprovodných kardiovaskulárních komplikací, ale i onemocnění ledvin, to vše nezávisle na přítomnosti DM (Grundy, S. M. et al., 2006; Pulakat, L., DeMarco, V. G., Ardhanari, S., et al., 2011; Sowers, J. R., 2004). Práce, které studují vliv inzulínorezistence na kardiovaskulární systém, se zaměřují na změny dostupnosti NO, endoteliální dysfunkci, schopnost kontrakce buněk hladkého svalstva, relaxaci kardiomyocytů a regulaci vylučování natria ledvinami jako patogenetických odchylek sjednocujících inzulínorezistenci a kardiovaskulární poškození. Řada dalších prací rozšiřuje spektrum o podrobné studium vlivu inzulínorezistence na funkci ledvin (Nistala, R., Whaley-Connell, A., 2013). V tomto kontextu byla na animálních modelech i v rámci studií lidských kohort prokázána přímá souvislost mezi hyperinzulinemií (ať už endogenně či exogenně podmíněnou), endoteliální dysfunkcí, hypertenzí a renálním postižením (Catena, C. et al., 2003; Gesek, F. A., Schoolwerth, A. C., 1991; Shepherd, P. R., Kahn, B. B., 1999). Další práce spojují poruchy inzulínové signalizace s abnormální aktivací RAAS vedoucí ke zvýšeným hladinám AT II a aldosteronu, tvorbě reaktivních kyslíkových radikálů, endoteliální dysfunkci a následně poškození funkce jak srdce, tak ledvin (Manhiani, M. M. et al., 2012; Sherajee, S. J. et al., 2012; Whaley-Connell, A. T. et al., 2006). Navíc tyto patogenetické procesy vzniklé v přímé souvislosti s inzulínorezistencí korelují s mikroalbuminurií jako časným ukazatelem renálního postižení a diastolickou dysfunkcí jako prvním projevem poškození myokardu. Tyto nálezy podporují představu, že inzulínorezistence a hyperinzulinemie hraje zásadní a sjednocující roli v rozvoji časných stádií kardio-renálního syndromu u pacientů, kteří mají počínající poruchu metabolismu glycidů (Nistala, R., Whaley-Connell, A., 2013). Celá řada dalších prací prokazuje přímou asociaci mezi zvýšenými plasmatickými koncentracemi inzulínu, C-peptidu, dalšími charakteristikami metabolického syndromu a rozvojem chronického renálního selhání. Výsledky těchto prací prokazují, že inzulínorezistence nezávisle na DM zásadně přispívá

k narůstajícímu počtu pacientů s chronickým renálním selháním (Ejerblad, E. et al., 2006; Hsu, C. Y. et al., 2006; Yamagata, K. et al., 2007).

1.2.3.3 Inzulinorezistence

Porozumění komplexním změnám, ke kterým dochází v ledvinách při inzulinorezistenci, je limitováno aktuálními znalostmi o působení inzulinu v ledvinách. Aktuální poznatky vychází ze znalostí účinku inzulinu v jiných lépe prostudovaných tkáních. Působení inzulinu v buňkách ledvin je zahájeno jeho vazbou na receptor. V ledvinách se váže inzulin na dva typy receptorů, jedním je vlastní receptor pro inzulin, druhým je receptor pro IGF (Tiwari, S. et al., 2007). Obecně v jakékoliv tkáni spouští vazba inzulinu na receptor fosforylaci zprostředkovanou tyrosinkinázami, která se kaskádovitě šíří a aktivuje celou řadu dalších enzymů. Klíčovými jsou substrát inzulinového receptoru (IRS 1 a 2), který se účastní procesu vazby fosfoinositol-3-kinázy (PIP-3-K) do buněčné membrány (Gual, P. et al., 2005; Tiwari, S. et al., 2007). Ta následně fosforyluje a aktivuje proteinkinázu B (PKB). Aktivovaná PKB je ústředním enzymem, který zprostředkovává účinek inzulinu v buňkách. Aktivuje metabolické dráhy jako je vstup glukózy do buňky cestu transportéru vychytávajícího glukózu 4 (GLUT 4), který ji internalizuje do buněčné membrány, ovlivňuje syntézu glykogenu aktivací a inhibicí kinázy glykogen syntázy β (GSK3 β). Dále se uplatňuje při buněčném růstu, mitóze, produkci NO, v procesech buněčného cyklu, přežití, autofagie, remodelace aktinu a dalších dějích. Důležité je, že oba centrální enzymy PIP-3-K a PKB jsou aktivovány nejen inzulinem, ale i řadou dalších cest včetně RAAS (Nistala, R., Whaley-Connell, A., 2013).

V procesu rozvoje snížené odpovědi na inzulinový podnět se nejvíce uplatňují změny v dějích přímo souvisejících s aktivitou inzulinového receptoru, IRS 1 a 2 a PKB. Postižena je fosforylace cestou serinových-treoninových kináz, tyrozinových kináz, mění se regulace jejich genové exprese, intracelulární lokalizace a degradace (Gual, P. et al., 2005). Příkladem je změna aktivity IRS 1 a 2 v rámci rozvoje rezistence na podněty zprostředkované inzulinem. Stimulační faktory jako jsou TNF α , volné mastné kyseliny, buněčný stres, hyperinzulinemie, AT II a endotelin-1 vede ke zvýšené serinové a snížené tyrosinové fosforylaci. Zvýšená fosforylace serinu³⁰⁷ urychluje separaci IRS 1 od inzulinového receptoru, čímž se urychluje degradace tohoto substrátu. Zvýšená fosforylace některých serinů PIP-3-K snižuje její schopnost internalizace do buněčné membrány a tím snižuje celkovou odpověď na aktivaci metabolických drah inzulinem (Gual, P. et al., 2005). Podobně snížená fosforylace tyrosinových zbytků proteinů vede ke snížené schopnosti uplatnit se v celé řadě metabolických procesů spojených s aktivitou inzulinu. Na procesu aberantní fosforylace a tím

i změny aktivity metabolických drah se uplatňují širokou měrou také takzvané redox-senzitivní kinázy, které jsou aktivovány reaktivními kyslíkovými radikály. Tímto mechanismem se uplatňuje například i nadměrná aktivace RAAS spojená se zvýšenými hladinami AT II a aldosteronu (Pulakat, L., Demarco, V. G., Whaley-Connell, A., et al., 2011; Sowers, J. R., 2004). Výsledkem pozměněné aktivace celých intracelulárních kaskád je zvýšená mitotická aktivita, hypertrofie a remodelace řady tkání včetně ledvinné. Výše popsané intracelulární mechanismy spojené s aktivitou inzulinu lze vysledovat ve všech tkáních, kde se inzulin uplatňuje, jako jsou svaly, játra, cévy. Konečný obraz postižení je orgánově specifický, v ledvinách se projevuje jako glomerulární a tubulointerstiální postižení. Důsledky inzulinové rezistence lze dobře sledovat na zvířecích modelech. Na příkladu knock-out myši bez inzulinového receptoru bylo prokázáno, jak významná je protektivní role inzulinové signalizace v udržení glomerulární filtrační bariéry. Tyto myši mají normální ledviny a jejich funkci při narození, ale postupně se rozvíjí charakteristické intraglomerulární strukturální změny. Dochází ke splývání pedicel, jejich zániku a proteinurii, následně se rozvíjí glomeruloskleróza. Tento vývoj podporuje představu, že inzulin určitým způsobem reguluje přestavbu cytoskeletálních a dalších proteinů, které se podílejí na udržení filtrační bariéry (Welsh, G. I. et al., 2010). K defektní inzulinové signalizaci se navíc při rozvoji glomerulární léze uplatňují další vlivy, které často inzulinorezistenci provází. Řada prací na inzulinorezistentních zvířecích modelech prokazuje, že zvýšené hladiny AT II a aldosteronu s následným rozvojem oxidativního stresu také přispívají k poškození proteinů glomerulární membrány a podocytů (Nicholas, S. B., 2003; Whaley-Connell, A. T. et al., 2006). Ke zvýšené aktivaci RAAS a tedy zvýšeným hodnotám AT II a aldosteronu vede celá řada vlivů, patří mezi ně zvýšená expozice inzulinu, proteinová nálož, mechanický stres a zvýšený intraglomerulární tlak (Durvasula, R. V. et al., 2004; Hayden, M. R. et al., 2005). Kromě vlivu inzulinové homeostázy na filtraci v glomerulu, přispívají zvýšené hladiny inzulinu k mesangiálnímu a tubulointerstiálnímu poškození. Inzulin potencuje mesangiální proliferaci a reguluje syntézu proteinů tvořících mezibuněčnou hmotu (Nicholas, S. B., 2003; Shepherd, P. R., Kahn, B. B., 1999). Cestou TGF β , jehož produkce je závislá mimo jiné i na hladině inzulinu, dochází k potenciaci destruktivních vlivů na tubulointersticiu a glomerulární membránu – TGF β se podílí na procesu splývání pedicel, potencuje nárůst mezibuněčného pojiva a vzniku interstiální fibrózy zejména v oblasti proximálního tubulu (Nicholas, S. B., 2003). Inzulin a metabolické dráhy na něm závislé hrají zásadní roli v intra i extracelulárním obratu proteinů a jejich narušení vede k nadměrné tvorbě extracelulární matrix, tubulointerstiální fibróze a přestavbě glomerulární bazální membrány. Změny

v intracelulárním metabolismu vedou k zvýšenému buněčnému zániku na jedné straně a k hypertrofii, mitóze a prodlouženému přežívání defektních buněk na straně druhé. Tyto komplexní změny řízení obnovy buněk i intersticia vedou k dezorganizaci tkáňové přestavby a narušení normální struktury a funkce ledvin.

V rámci metabolického syndromu se na rozvoji renálního poškození kromě inzulinorezistence a zvýšených hladin inzulinu uplatňují další vlivy. V jejich důsledku dochází ke snížení glomerulární filtrace, narušení funkce renálního endotelu, zvýšené aktivaci RAAS, oxidativnímu stresu a abnormální sekreci růstových faktorů jak ve smyslu kvantitativním tak kvalitativním. Strukturálními důsledky těchto procesů jsou proliferace intrarenálních cév, mesangia a růst mezibuněčné hmoty. Klinickým korelátem je rozvoj mikroalbuminurie (Ruan, X., Guan, Y., 2009).

1.2.3.4 Zvýšená glomerulární filtrace

Zvýšená glomerulární filtrace je časnou změnou v rámci rozvoje diabetické nefropatie, lze ji vysledovat i u osob metabolickým syndromem, které DM nemají. Současné práce prokazují jednoznačnou asociaci mezi znaky metabolického syndromu jako je zvýšený krevní tlak, nízký HDL cholesterol a nadváha se zvýšením glomerulární filtrace (Chen, J. et al., 2007; Tomaszewski, M. et al., 2007). Zvýšení glomerulární filtrace je zprostředkováno dilatací aferentních arteriol díky působení IGF-1, prostaglandinům, bradykininu, NO a atriálních natriuretických peptidů a zároveň konstrikcí eferentních arteriol zejména působením lokálního tromboxanu A₂ (Wardle, E. N., 1996). Téměř polovina sekvence aminokyselin IGF-1 je shodná s molekulou inzulinu. Metabolické změny, které provází hyperinzulinemie a inzulinorezistence tak významně interferují s působením IGF-1. Studie na zvířecích modelech a pacientech prokázaly, že infuze IGF-1 vede ke zvýšení glomerulární filtrace, stejný efekt má i hyperglykemie (Baumann, U. et al., 1992; Suanarunsawat, T. et al., 1999). Navíc inzulinorezistence a hyperinzulinemie vedou ke zvýšené retenci sodíku a zvyšují reabsorpci sodného kationtu v proximálním tubulu. To vede ke snížené dodávce chloridů do macula densa, čímž dochází k aktivaci RAAS a dilataci aferentních arteriol (Briggs, J. P., Schnermann, J., 1987; Ruan, X., Guan, Y., 2009).

1.2.3.5 Endoteliální dysfunkce

Endotel je komplexní tkáňovou jednotkou, která se podílí na řízení a modulaci funkce cév v ledvinách. Endoteliální dysfunkce je považována za jeden z významných faktorů uplatňujících se v patogenezi diabetického onemocnění ledvin. Nezávisle na rozvoji DM je funkce endotelu narušována ostatními patologickými činiteli v rámci metabolického

syndromu. Inzulin vyvolává endotelem řízenou vasodilataci zprostředkovanou NO. Stimuluje uvolňování NO díky působení na transport L-argininu, aktivaci NO syntázy a uvolňování NO (Sobrevia, L. et al., 1996; Zeng, G., Quon, M. J., 1996). Tato inzulinem mediovaná vasodilatace pomocí NO je zásadně ovlivněna při stavech spojených s inzulinorezistencí jako je obezita, hypertenze a DM (Steinberg, H. O. et al., 2000). Časná stádia poškození ledvin při inzulinorezistenci nebo DM jsou spojena s trvalým zvýšením NO, což přispívá ke zvýšení glomerulární filtrace a jejímu dlouhodobému přetrvávání. Naproti tomu pokročilá stadia diabetické nefropatie spojená s hypertenzí, proteinurií a celkovým snížením funkce ledvin jsou charakterizována sníženou schopností endotelu uvolňovat NO (Prabhakar, S. S., 2004).

V patogenezi časného renálního poškození se uplatňuje další endoteliální faktor, kterým je endotelin-1. Cestou inzulinového receptoru stimuluje inzulin genovou expresi a uvolňování tohoto proteinu v endoteliálních buňkách glomerulu, v mesangiálních buňkách a v hladkých svalech cév (Ferri, C. et al., 1995). Alterace produkce endotelinu-1 je spojena s intrarenální vasokonstrikcí, snížením glomerulární filtrace, kontrakcí mesangiálních buněk a jejich proliferací a retencí sodíku a vody (Marsen, T. A. et al., 1994).

1.2.3.6 Zánětlivá aktivace

Diabetes mellitus je spojen s chronickou aktivací zánětu. Zánět je v současnosti považován za primární příčinu řady metabolických změn spojených s obezitou. Hraje zásadní roli při rozvoji inzulinorezistence, hyperglykemie a hyperlipidemie spíše než že by tyto patologie byly přímým důsledkem obezity jako takové. Obezita je spojena s mírným chronicky aktivovaným zánětem, který lze charakterizovat zvýšenými hladinami CRP, TNF α a IL-6 v séru i přímo v tukové tkáni. Zánětlivá odpověď je iniciována buď přímo adipocyty jako buňkami primárně postiženými v rámci rozvoje obezity, nebo okolními buňkami tukové tkáně v reakci na nezměrný růst tukových buněk (Wellen, K. E., Hotamisligil, G. S., 2005). Aktivovaný zánět zahrnuje cytokiny a adipocytokiny, jejichž úloha v rozvoji renálních patofyziologických změn není zcela objasněna. Při obezitě jsou pozorovány snížené hladiny adiponektinu, protizánětlivého proteinu produkovaného adipocyty v procesu modulovaném inzulinem, zároveň stoupají hladiny leptinu a resistinu (Tilg, H., Moschen, A. R., 2006). S rostoucí poruchou glomerulární filtrace hladiny těchto zánětlivých působků stoupají z důvodu jejich sníženého vylučování ledvinami. Tyto adipokiny se podílí na rozvoji inzulinorezistence a na remodelaci cév. Leptin navíc v hypotalamu přímo ovlivňuje aktivitu sympatického nervového systému a zvyšuje krevní tlak (Carlyle, M. et al., 2002). V rámci celkové zánětlivé odpovědi jsou zvýšené hladiny TNF α , které stimulují produkci reaktivních kyslíkových

radikálů v buňkách glomerulu a proximálního tubulu a vedou k destrukci tkání (Moreno-Manzano, V. et al., 2000).

Izulinorezistence a hyperinzulinemie spouští přímo v ledvinách lokální zánětlivou odpověď, která přispívá k rozvoji chronického onemocnění ledvin (Perlstein, T. S. et al., 2007). Inzulin přímo stimuluje mesangiální a epiteliální buňky k produkci TGF β , který zvyšuje genovou expresi kolagenu IV. typu a přispívá tak k rozvoji fibrózy (Balkau, B., Charles, M. A., 1999). Inzulin také podporuje produkci IGF-1 buňkami hladkého svalstva cév, IGF-1 zvyšuje aktivitu růstového faktoru pojivové tkáně, který potencuje fibrogenezi v okolí tubulárních buněk a intersticiálních fibroblastů (Wang, S. et al., 2001). IGF-1 zároveň snižuje aktivitu metaloproteinázy-2, enzymu, který degraduje extracelulární matrix (Lupia, E. et al., 1999).

1.2.3.7 Oxidativní stres

Přítomnost oxidativního stresu v ledvinách byla prokázána u zvířecích modelů i pacientů s inzulinorezistencí, DM prvního i druhého typu (Oberge, B. P. et al., 2004). Její příčiny jsou mnohé, sahají od zánětlivé aktivace přes poruchu lipidů, glukózy, hyperinzulinemii a další faktory, které byly diskutovány v předchozím textu. Produkce volných kyslíkových radikálů poškozuje tkáň dvojím způsobem. Interakce volných kyslíkových radikálů s enzymy narušuje takzvané redox-senzitivní signální kaskády a tyto radikály také přímo poškozují buněčné struktury, DNA, proteiny, lipidy a další. Oxidativní stres snižuje produkci a dostupnost NO a potencuje tvorbu AGEs, jak již bylo popsáno v předchozím textu (Prabhakar, S. S., 2004). Celkově nadprodukce volných kyslíkových radikálů poškozuje endotel, potencuje systémový zánět a interferuje s vasodilatací (Gavras, I., Gavras, H., 2002; Ruan, X. Z. et al., 2003). Přispívá také ke zvýšené glomerulární filtraci jako projevu časného renálního poškození. Mitochondriální kyslíkové radikály aktivují genovou expresi cyklooxygenázy 2, což vede ke zvýšené produkci prostaglandinu E2 (Nishikawa, T., Araki, E., 2007). Zároveň vede ke zvýšení intracelulárního faktoru kappa B, jehož další aktivita je spojena s tvorbou AT II (Chalmers, L. et al., 2006).

1.2.3.8 Aktivace RAAS

Aktivita inzulinu široce ovlivňuje RAAS na úrovni celého organismu i ledvin. Inzulin má stimulační efekt na produkci angiotensinogenu v játrech jako hlavního zdroje angiotensinogenu pro RAAS. Angiotensin II působí sám o sobě jako slabý aktivátor TGF β a potencuje tak tvorbu kolagenu v kultivovaných mesangiálních buňkách, tento efekt se mnohonásobně zvyšuje při přidání inzulinu in vitro. Inzulin zároveň v mesangiálních buňkách

zvyšuje počet receptorů pro AT II (Anderson, P. W. et al., 1996). Tato aktivita vysvětluje, jak inzulin zvyšuje biologickou aktivitu AT II v ledvinách. Angiotensin II snižuje aktivitu PKC, která je zásadní pro normální inzulinem zprostředkované vychytávání glukózy buňkami, čímž přispívá k rozvoji inzulinorezistence. Léčba ACE inhibitory nejenže snižuje krevní tlak, ale také zvyšuje citlivost k inzulinu. Aktivita AT II tak přispívá jak rozvoji inzulinorezistence tak i chronického renálního poškození (Ruan, X., Guan, Y., 2009).

1.2.3.9 Mikroalbuminurie

Mikroalbuminurie je definována jako ztráta 30-300 mg proteinu do moči ve 24 hodinovém sběru. Je považována za časný uazatel diabetické nefropatie. V současnosti je považována za nezávislý rizikový faktor kardiovaskulární morbidity a mortality spíše než jako ukazatel tíže renálního poškození (MacIsaac, R. J. et al., 2004). Řada prací prokazuje významnou asociaci mezi mikroalbuminurií a inzulinorezistencí nebo hyperinzulinemií (Sarafidis, P. A. et al., 2006). Patofyziologie mikroalbuminurie u pacientů s metabolickým syndromem je komplexní a zahrnuje řadu dějů, které nejsou plně objasněny. Podílí se na ní jistě zvýšená filtrace, poruchy glomerulární bazální membrány, zvýšený intrarenální venózní tlak, hypertrofie glomerulů, hyperlipidemie, zvýšená aktivita vasogenních a fibrogenních faktorů jako je AT II, leptin, insulin a TGF β . Za hlavní patogenetickou změnu je považována ztráta heparansulfátu z prostoru endotelií a glomerulární bazální membrány indukovaná vysokou náloží glukózy (Wardle, E. N., 1996).

1.2.3.10 Glomerulopatie spojená s obezitou

Jako samostatná jednotka je definovaná glomerulopatie u obézních pacientů. Je charakterizována fokální segmentální glomerulosklerózou a glomerulomegalií (Kambham, N. et al., 2001). Na jejím rozvoji se podílí celá řada faktorů shodných s diabetickým onemocněním ledvin. Hlavními činiteli je porucha metabolismu lipidů, inzulinová rezistence a aktivace zánětu (Wu, Y. et al., 2006), jak bylo diskutováno výše.

1.3 Současný stav poznání kardiorenálních vztahů v časně fázi kardiorenálního syndromu

Většina dosud publikovaných prací se věnuje problematice kardiorenálního syndromu u pacientů s pokročilým symptomatickým srdečním selháním a preterminálním nebo nezvratným selháním ledvin. Pozornost byla dosud soustředěna na pokročilá stadia onemocnění. Rozbor vztahů mezi diastolickou funkcí levé komory srdeční a změnami glomerulární filtrace u pacientů s DM 2. typu je složitý, neboť dosud publikované práce jsou

zatíženy nehomogenitou studovaných souborů pacientů. Zahrnují dohromady diabetiky i pacienty bez DM, nerozlišují různé typy nefropatií a nespécifikují podíl arteriální hypertenze (Masugata, H. et al., 2010; Otsuka, T. et al., 2009). Jediná práce, která se věnuje výhradně diabetikům a studuje diastolickou dysfunkci hodnocenou pulzní dopplerovskou echokardiografií a glomerulární filtraci stanovenou pomocí clearance kreatininu, je práce J. Miyazata z roku 2004 (Miyazato, J. et al., 2005). I tato studie však pracuje pouze s pacienty s velmi pokročilým selháním ledvin nebo s pacienty již dialyzovanými. V podstatě všechny dosud publikované práce, jejichž cílem je průkaz asociace mezi počínající diastolickou dysfunkcí a GFR, zahrnují do studovaných kohort i pacienty s pokročilým stupněm renálního selhání, některé práce i pacienty závislé na hemodialýze. Dosud byla publikována pouze jediná práce, která se specificky věnuje diastolické dysfunkci levé komory srdeční v kontextu časného kardio renálního syndromu. Y. Yang a spolupracovníci analyzovali ve své práci z roku 2013 (Yang, Y. et al., 2013) výsledky vyšetření diastolické funkce a glomerulární filtrace u pacientů s arteriální hypertenzí, kteří měli maximálně středně závažnou poruchu glomerulární filtrace. V souboru byla také jasně definována podskupina pacientů s DM.

V časně fázi kardio renálního syndromu se ještě neuplatňují hemodynamické faktory. Roli hraje zejména působení humorálních působků. Uplatňují se látky produkované v srdeční síni a komorách, v endotelu a v nervových zakončeních. Srdce i ledviny tvoří řadu peptidů, které mají zejména ochranný vliv na správnou funkci daného orgánu. V kardio renální souhře hraje významnou roli rozložení tekutiny v intravaskulárním a intersticiálním prostoru celého extracelulárního kompartmentu, ke kterému jsou přímo vztaženy změny intravaskulárního, intrakardiálního a intraglomerulárního tlaku. V odpovědi na zvýšenou tenzi srdeční stěny produkují kardiomyocyty natriuretické peptidy, jejichž působení vede ke snížení napětí stěny, vasodilataci, posiluje natriurézu a diurézu. Natriuretické peptidy působí cestou receptorů přímo v glomerulu a tubulárních buňkách. Aktivují cyklický adenosinmonofosfát (cAMP) a snižují tubulární reabsorpci sodíku. Ve zvýšených koncentracích při extrémní nadprodukcí snižují hladiny katecholaminů, AT II i aldosteronu (Sica, D. et al., 2010). I produkce natriuretických peptidů je výhodná jen potud, pokud se nevymyká regulaci a pokud je efekt těchto peptidů adekvátní potřebě vyrovnat nepříznivou situaci. Excesivní produkce natriuretických peptidů jak u akutních tak chronických forem kardio renálního syndromu opět nastoluje nepříznivý *circulus vitiosus* dysregulace záchranných mechanismů. V případě natriuretických peptidů vede k hypotenzi, hyponatremii a přispívá k rozvoji pre renální oligurie.

Jedním z humorálních působků, který je v poslední době často diskutován a který se uplatňuje v kardiorenální funkční rovnováze, je adrenomedulin. Adrenomedulin je vasoaktivní peptid původně izolovaný z feochromocytomu. Sestává z 52 aminokyselin, obsahuje jedinečnou cyklickou strukturu ze šesti uhlíků a na svém C-terminálním konci je amid vázaný na tyrosin. Tato struktura je do značné míry homologní s calcitonin gene-related peptidem (CGRP) a adrenomedulin řadí do stejné rodiny CGRP proteinů (Jougasaki, M., Burnett, J. C., Jr., 2000). Adrenomedulin je produkován zejména endotelem, ale i celou řadou dalších tkání, nejvíce hladkým svalstvem cév, nachází se v srdečních síních i komorách a jeho expresi lze prokázat v ledvinách v glomerulech, tubulech i mesangiálních buňkách (Hinson, J. P. et al., 2000; Jougasaki, M., Burnett, J. C., Jr., 2000). Hraje roli jak v kardiovaskulární, tak renální homeostáze. Adrenomedulin snižuje vaskulární rezistenci, zvyšuje glomerulární filtraci, diurézu a natriurézu (Brain, S. D., Grant, A. D., 2004; Nagaya, N. et al., 2000). Je mocným hypotenzivně působícím peptidem (Charles, C. J. et al., 2005; Nakamura, M. et al., 1997). Zvyšuje koronární perfuzi a omezuje vznik hypertrofie levé komory srdeční (Tsuruda, T. et al., 2005). Svým fyziologickým působením má adrenomedulin příznivý vliv na funkci srdce a ledvin.

Periferní nervový systém se podílí na endoteliální funkci cestou řady peptidů, které se uvolňují z nervových zakončení. Lze předpokládat, že hrají svou roli i v kardiorenální rovnováze. Jednou v tomto směru nejmocnějších vasodilatačních látek, které lze prokázat v centrálním i periferním nervovém systému je CGRP (Edvinsson, L., 2001; Yoshimoto, R. et al., 1998). Srdce je zásobeno nervovými vlákny obsahujícími CGRP. Stejná vlákna lze imunohistochemicky nalézt i v nervech, které zásobují koronární tepny. Čím více do periferie, tím je tato nervová síť hustší. Podání CGRP vede k poklesu krevního tlaku a zvýšení srdeční frekvence (Preibisz, J. J., 1993). Soudí se, že uvolnění CGRP ze srdeční tkáně a z koronárních cév při ischemické příhodě přispívá k ochraně buněk srdečního svalu (Lechleitner, P. et al., 1992; Roudenok, V. et al., 2001). U pacientů s DM se rozvíjí neuropatie, která může produkci těchto působků ovlivňovat.

Dosud nebyly publikovány práce, které by se zabývaly kardiorenální interakcí u asymptomatických diabetiků 2. typu v časných fázích poškození funkce ledvin a nebyla podrobněji studována úloha humorálních peptidů u těchto pacientů.

2. CÍLE PRÁCE

V naší práci jsme si stanovili základní cíle:

1. Posouzení vztahu mezi diastolickou funkcí levé komory srdeční a glomerulární filtrací u optimálně metabolicky a kardiopulmonálně kompenzovaných diabetiků 2. typu
2. Posouzení role některých vybraných metabolických faktorů a klinických charakteristik v rozvoji kardiorenálního vztahu u asymptomatických diabetiků 2. typu.
3. Posouzení úlohy natriuretického peptidu typu B (hodnoceného pomocí N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu B - NT-proBNP), adrenomedulinu a CGRP v rozvoji časných stádií kardiorenálního syndromu u pacientů s DM 2. typu

3. PRACOVNÍ HYPOTÉZA

1. Již v časných fázích poklesu glomerulární filtrace existuje vztah mezi diastolickou funkcí levé komory srdeční a glomerulární filtrací
2. Ve vztahu mezi diastolickou funkcí levé komory srdeční a postižením ledvin se uplatňují vybrané humorální faktory (vasoaktivní peptidy).

4. METODIKA

4.1 Soubor pacientů

Soubor tvořilo 82 pacientů sledovaných v Diabetologickém centru Interní kliniky 2. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní Nemocnice Motol v Praze. Pacienti byli vyšetřeni a zařazeni ke sledování v průběhu října 2007 až prosince 2008. Diagnóza diabetes mellitus 2. typu byla stanovena na základě klinických příznaků onemocnění, lačné glykémie, hodnot C-peptidu a absenci protilátek proti B buňkám pankreatu v souladu s platným doporučením Americké diabetické asociace (American Diabetes Association – ADA) a České diabetologické společnosti pro rok 2007 (Diagnosis and classification of diabetes mellitus, 2007).

Do studie nebyli zařazeni pacienti s

1. Prodělaným kardiovaskulárním onemocněním (akutní infarkt myokardu, angina pectoris, akutní či chronické srdeční selhání, invazivní výkon na koronárním řečišti, cévní mozková příhoda)
2. Jiným srdečním onemocněním (chlopenní vada, vrozená srdeční vada, kardiomyopatie, chronická porucha srdečního rytmu)

3. Závažným onemocněním limitujícím prognózu (nádorová onemocnění, systémová onemocnění, chronická obstrukční plicní nemoc)
4. Závažnou poruchou glomerulární filtrace (kalkulovaná glomerulární filtrace $< 0,5 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ stanovená na podkladě rovnice Modification of Diet in Renal Disease – MDRD (Levey, A. S. et al., 2009))

Zařazení do studie byli pouze ti pacienti, kteří měli hodnoty krevního tlaku do 135/85 mmHg při měření v rámci opakovaných kontrol v průběhu 6 měsíců před zařazením do studie. Jednalo se buď o pacienty s normálním krevním tlakem, nebo s farmakologicky dobře kompenzovanou arteriální hypertenzí. Žádný ze zařazených pacientů neměl známky koronární ischémie na zátěžovém elektrokardiogramu (EKG) ani při vyšetření pomocí perfuzní scintigrafie (single photon emission computed tomography - SPECT) myokardu. Zařazení pacienti neměli regionální poruchy kinetiky levé komory, ejekční frakce (EF) vyšší než 55 % dle echokardiografie.

Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas se zařazením do studie. Studie byla schválena Etickým výborem Fakultní nemocnice Motol v Praze.

4.2 Laboratorní analýza

Ve vzorcích krve pacientů byly v certifikovaných laboratořích Oddělení klinické biochemie Fakultní nemocnice v Motole stanoveny:

1. Glykovaný hemoglobin (HbA1c) metodou kapalinové chromatografie se spektrofotometrickou detekcí na analyzátoru TOSOH G8, TOSOH Corporation, Tokyo, Japonsko.
2. C-peptid elektrochemoluminiscenční metodou na analyzátoru COBAS e411, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Německo
3. Glukóza, Cholesterol, LDL, HDL cholesterol a triacylglycerol přímou enzymatickou metodou na analyzátoru ADVIA 1800, Siemens Medical Solutions, Tarrytown, New York, USA.
4. Kreatinin byl stanoven enzymatickou metodou na analyzátoru ADVIA 1800, Siemens Medical Solutions, Tarrytown, New York, USA.
5. Glomerulární filtrace (eGFR) byla stanovena pomocí modifikované rovnice MDRD: $\text{eGFR v ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2} = 2,92 \times (\text{sérový kreatinin} \times 0,011312)^{-1,154} \times \text{věk}^{-0,203}$ (u žen $\times 0,742$) (Levey, A. S. et al., 2009)
6. NT-proBNP elektrochemiluminescenční metodou na analyzátoru COBAS e411, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Německo

7. Adrenomedulin a CGRP byly vyšetřeny za pomoci EIA (elektroimunoassay) kitu na analyzátoru Phoenix Pharmaceuticals Inc., Burlingame, USA.

Krevní obraz byl vyšetřen v laboratoři Oddělení klinické hematologie Fakultní nemocnice v Motole na analyzátoru Beckman Coulter LH 750 Haematology Analyser, Beckman Coulter, Brea, USA. Byl stanoven počet erytrocytů, změřen hemoglobin a vypočten hematokrit.

4.3 Echokardiografické vyšetření

U všech pacientů bylo provedeno transthorakální echokardiografické vyšetření zahrnující i pulzní a tkáňovou dopplerovskou echokardiografii (TDI). Všechny pacienty vyšetřil jeden zkušený echokardiografista na přístroji SONOS 7500 (Phillips Ultrasound, Andover, USA). Byly měřeny následující parametry: síla interventrikulárního septa v mm (interventricular septal thickness - IVST), zadní stěny levé komory v mm (posterior wall thickness - PWT), velikost levé komory v systole a diastole (left ventricular diastolic and systolic diameters - LVDD respektive LVDs) v mm, velikost levé síně (left atrial diameter) LAD v mm.

Z naměřených hodnot byly vypočteny následující parametry:

1. Diastolický objem levé komory (left ventricular diastolic volume - LVVd) v ml a systolický objem levé komory (left ventricular systolic volume - LVVs) v ml byly vypočteny na základě vzorce dle Teichholz (Teichholz, L. E. et al., 1976):

$$LVVd = 7.LVD^3 / (2,4 + LVD)$$

kde LVD je šířka levé komory srdeční v systole nebo diastole v mm.

2. Ejekční frakce levé komory (EF LK) byla hodnocena podle Teichholzova vzorce (Teichholz, L. E. et al., 1976)

$$EF LK = (LVVd - LVVs) / LVVd$$

3. Frakční zkrácení (fraction shortening – FS) bylo vypočteno pomocí rovnice:

$$FS = (LVDD - LVDs) / LVDD$$

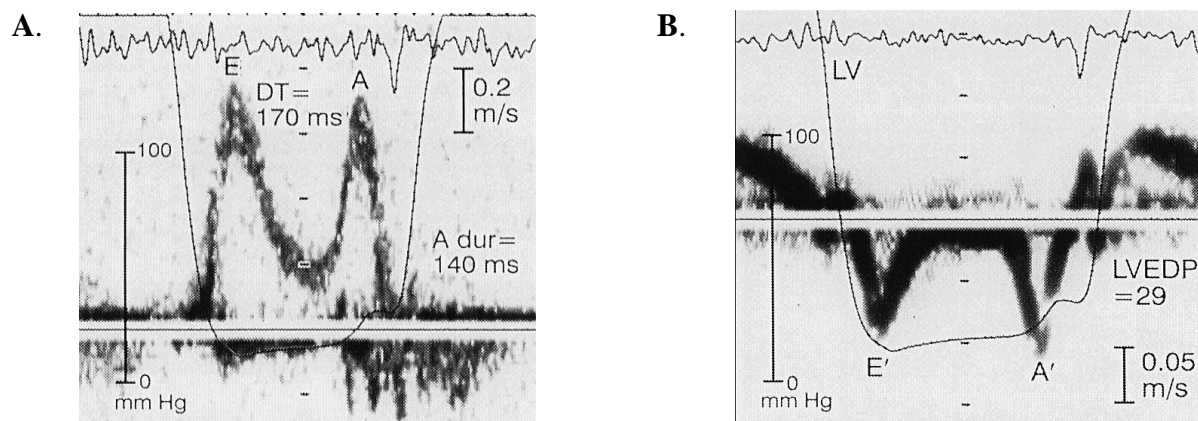
4. Hmotnost levé komory srdeční (left ventricular mass - LVM) v gramech byla vypočítána na základě vzorce dle konvence Penn:

$$LVM = 1,04 \times [(IVSd + LVDD + PWD)^3 - LVDD^3] - 13,6.$$

5. Index levé komory srdeční byl hodnocen jako hmotnost levé komory srdeční vztažená k povrchu těla (body surface area - BSA)

Dále byly měřeny parametry diastolické funkce levé komory srdeční. Pomocí vyšetření transmitrálních průtokových křivek dopplerovskou metodou byla stanovena vrcholová rychlost plnění v časně (E) a pozdní diastole (A) v $\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$, jejich poměr (E/A) a decelerační čas (DT) v ms. Pomocí TDI byly stanoveny rychlosti pohybu myokardu v časně (E') a pozdní (A') diastole v $\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$ jako průměr měření rychlosti pohybu mitrálního anulu na septálním a laterálním okraji mitrálního anulu. Byly vypočteny poměry E/E' a E'/A' (Obrázek 1).

Obrázek 1 – **A.** Stanovení vrcholové rychlosti plnění v časně diastole (E) pomocí vyšetření transmitrálních průtokových křivek dopplerovskou metodou. **B.** Stanovení rychlosti pohybu myokardu v časně diastole (E') pomocí TDI (Paleček, T., Linhart A, 2009)



4.4 Statistická analýza

Statistická signifikance vztahů mezi vybranými parametry byla hodnocena pomocí lineární regrese a multivariační regresní analýzy. Multivariační analýza využívá metody ortogonální projekce do latentních struktur (Trygg, J. et al., 2007). Za proměnné jsme zvolili E', E/E', LVMI, věk, BMI, dobu trvání DM, léčbu arteriální hypertenze, počet skupin užívaných antihypertenziv, systolický a diastolický tlak, HbA1c, HDL, LDL cholesterol a triacylglycerol. Hodnota $[R^c]^2$ vyjadřuje procento variability matrix závislé proměnné vysvětlitelné nezávislou proměnnou. Vztah mezi E' a eGFR jsme hodnotili kromě lineární regrese a multivariační analýzy metodou clusterové analýzy s využitím Wardovy metody

euclidovských vzdáleností (Ward, J. H., 1963). Touto metodou jsme zjistili, že ve vztahu E' a eGFR jsou v našem souboru dvě podskupiny, které se statisticky signifikantně neliší eGFR, ale statisticky signifikantně se odlišují hodnotu E' . Tyto podskupiny odděluje hodnota $E' = 7.1 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$. Validitu takto zjištěné hodnoty E' jsme ověřili ROC analýzou (receiver operating characteristics - ROC). K porovnání základních nominálních dat mezi takto vymezenými podskupinami pacientů byl použit nepárový studentův t-test. Chí-kvadrát test (χ^2 -test) jsme užíli k porovnání kategoriálních dat mezi podskupinami. V rámci všech metod statistické analýzy jsme považovali za statisticky signifikantní hodnotu $p < 0.05$. Data byla analyzována za pomoci programu StatGraphics Centurion Data Analysis and Statistical Software, version XV (Stapoint Technologies inc., Warrenton, V A, USA).

5. VÝSLEDKY

5.1 Základní epidemiologická data, výsledky laboratorních vyšetření a echokardiografie

5.1.1 Základní epidemiologická data a výsledky laboratorních vyšetření celé kohorty

V období od října 2007 do prosince 2008 jsme v Diabetologickém centru Interní kliniky 2. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole v Praze zařadili do studie a vyšetřili 82 pacientů. Zaznamenali jsme základní epidemiologická data pacientů, zhodnotili dobu trvání, kompenzaci DM a tíži doprovodných metabolických poruch. Zaznamenali jsme údaje o léčbě arteriální hypertenze, DM a poruch metabolismu lipidů.

Průměrný věk zařazených pacientů byl $61,1 \pm 6,3$ let. V souboru bylo 28 (34,1 %) žen. Průměrná doba trvání DM od stanovení diagnózy byla $11,2 \pm 7,6$ let. Průměrný glykovaný hemoglobin byl dle stanovení v souladu s doporučením Světové federace klinické chemie a laboratorní medicíny (International Federation of Clinical Chemistry - IFCC) $6,0 \pm 1,6\%$ ($60,0 \pm 15,9 \text{ mmol}\cdot\text{mol}^{-1}$). Perorální antidiabetika (PAD) užívalo 61 (74,4%) pacientů, 4 (4,9%) pacienti měli inzulinoterapii a 12 (14,6%) pacientů bylo léčeno kombinací PAD a inzulinem. Diabetes mellitus byl kompenzován pouze dietou u 5 (6,1%) pacientů.

Pro arteriální hypertenzi bylo léčeno 66 (80,5%) pacientů. Průměrný systolický tlak stanovený při opakovaných ambulantních kontrolách byl $127 \pm 5 \text{ mmHg}$ a diastolický tlak $79 \pm 2 \text{ mmHg}$. Třemi a více skupinami antihypertenziv bylo léčeno 27 pacientů (32,9% z celé vyšetřované kohorty, respektive 40,9% z kohorty hypertoniků). Nejčastěji byly k léčbě arteriální hypertenze využity inhibitory ACE a/nebo sartany, diuretika a betablokátory

(Tabulka 1). Poruchy lipidového metabolismu byly intervenovány statiny i fibráty (Tabulka 1).

Pacienti neměli závažnou poruchu funkce ledvin. Průměrná hodnota sérového kreatininu v celé kohortě byla $89,5 \pm 19,2 \mu\text{mol.l}^{-1}$ s rozmezím 45,0 – 140,0 $\mu\text{mol.l}^{-1}$. Průměrná hodnota glomerulární filtrace kalkulovaná dle formule MDRD (eGFR) byla $1,2 \pm 0,3 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Šedesát jeden (74,4 %) pacient měl $\text{eGFR} \geq 1,0 \text{ ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$.

Stanovili jsme hodnotu adrenomedulinu v našem souboru, která byla v průměru $2,18 \pm 1,12 \text{ ng.ml}^{-1}$, CGRP s průměrem $3,03 \pm 1,81 \text{ ng.ml}^{-1}$ a NT-proBNP s průměrem $114,1 \pm 142,7 \text{ pg.ml}^{-1}$. Podrobně jsou výsledky celé kohorty zaznamenány v Tabulce 1.

Tabulka 1: Základní charakteristika celého souboru

	Celá kohorta N = 82
Věk (roky)	$61,1 \pm 6,3$ [49,0 - 75,0]
Ženy (%)	28 (34,1)
BMI (kg.m^{-2})	$31,0 \pm 3,7$ [24,2 – 41,1]
Doba trvání DM (roky)	$11,2 \pm 7,6$ [1,0 – 32,0]
HbA1c hodnoceno dle IFCC (%)	$6,0 \pm 1,6$ [3,7-13,7]
dle IFCC (mmol.mol^{-1})	$60 \pm 15,9$ [37,1 – 136,9]
C-peptid (pmol.l^{-1})	1260 ± 528 [76 – 2678]
Léčba DM	-
Dieta	5 (6,1)
PAD	61 (74,4)
Inzulinoterapie	4 (4,9)
Inzulinoterapie a PAD	12 (14,6)
LDL cholesterol (mmol.l^{-1})	$2,8 \pm 0,9$ [1,0 – 5,6]
HDL cholesterol (mmol.l^{-1})	$1,2 \pm 0,3$ [0,6 – 2,1]
Triacylglycerol (mmol.l^{-1})	$2,0 \pm 0,9$ [0,6 – 5,0]
Léčba dyslipidémie	-
Statiny	52 (63,4)
Fibráty	11 (13,4)
Léčení pro arteriální hypertenzi	66 (80,5)
Systolický krevní tlak (mmHg)	127 ± 5 [110 – 134]
Diastolický krevní tlak (mmHg)	79 ± 2 [70 – 84]
Léčba arteriální hypertenze	-
Počet užívaných skupin antihypertenziv	$1,8 \pm 1,3$ [0 - 5] [0 – 5]

ACE inhibitory a/nebo sartany	56 (68,3)
Betablokátořy	28 (34,1)
Blokátory kalciového kanálu	22 (26,8)
Diuretika	30 (36,6)
Jiná antihypertenziva	9 (11,0)
Kreatinin ($\mu\text{mol.l}^{-1}$)	89,5 \pm 19,2 [45,0 – 140,0]
eGFR ($\text{ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$)	1,2 \pm 0,3 [0,6 – 2,5]
NT-proBNP (pg.ml^{-1})	114,1 \pm 142,7 [7,1 – 711,6]
Adrenomedulin (ng.ml^{-1})	2,18 \pm 1,2 [0,96- 6,42]
CGRP (ng.ml^{-1})	3,03 \pm 1,81 [0,82 - 10,25]
Hgb (g.l^{-1})	144 \pm 13 [114 – 167]
Hct (%)	42,3 \pm 3,6 [34,2 – 49,6]

Data jsou vyjádřena jako průměr \pm směrodatná odchylka [rozmezí hodnot] nebo absolutní počet (% souboru). BMI, body mass index; HbA1c, glykovaný hemoglobin; PAD, perorální antidiabetika; LDL cholesterol, cholesterol o nízké hustotě; HDL cholesterol, cholesterol o vysoké hustotě; ACEi, inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu; eGFR MDRD, odhadovaná glomerulární filtrace kalkulovaná dle formule MDRD; CGRP, calcitonin gene-related peptid; NT-proBNP, N-terminální fragment pronatriuretického peptidu typu B; Hgb, hemoglobin; Hct, hematokrit

5.1.2 Echokardiografické vyšetřeni celé kohorty a podskupin odlišených $E' = 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$

Všech 82 pacientů bylo vyšetřeno jedním zkušeným echokardiografistou. Na základě stanovení rychlosti pohybu myokardu v časné diastole (parametr E') jsme kohortu rozdělili do dvou podskupin. Vzhledem k věku pacientů jsme předpokládali, že hodnota mezi fyziologickou a porušenou relaxací levé komory srdeční je $E' = 7,5 \text{ cm.s}^{-1}$ (Innelli et al., 2008). Hledali jsme kritickou hodnotu E' pro rozvoj kardiorenální interakce. Provedli jsme proto clusterovou analýzu, ve které jsme posoudili vztah mezi E' a eGFR. Na podkladě této analýzy byla stanovena hodnota $E' = 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ jako kritická pro rozvoj kardiorenální interakce. Ve skupině s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ bylo zařazeno 38 pacientů (46,3%), průměrné E' bylo $5,9 \pm 0,94 \text{ cm.s}^{-1}$. Ve skupině s $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ bylo zahrnuto 44 pacientů (53,7%), průměrně byla hodnota E' rovna $8,8 \pm 0,95 \text{ cm.s}^{-1}$. Podrobné výsledky echokardiografického vyšetřeni jsou uvedeny v Tabulce 2.

Tabulka 2: Výsledky echokardiografického vyšetření souboru včetně výsledků podskupin s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ a s $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$.

	Celá kohorta N = 82	$E' \leq 7,1 \text{ cm/s}$ N = 38	$E' > 7,1 \text{ cm/s}$ N = 44	Hodnota p
E/A (poměr)	0,97 ± 0,28 [0,49 - 1,76]	0,87 ± 0,27 [0,49 - 1,67]	1,06 ± 0,27 [0,52 - 1,76]	0,002
E' (cm.s⁻¹)	7,5 ± 1,7 [3,0 - 10,9]	5,9 ± 0,9 [3,0 - 7,1]	8,8 ± 1,0 [7,2 - 10,9]	< 0,0001
E/E' (poměr)	10,2 ± 2,2 [6,0 - 16,0]	11,3 ± 2,3 [6,0 - 16,0]	9,2 ± 1,7 [6,0 - 13,0]	< 0,0001
A' (cm.s⁻¹)	10,9 ± 1,7 [7,0 - 15,0]	10,5 ± 1,3 [7,8 - 13,0]	11,3 ± 1,9 [7,0 - 15,0]	0,046
E'/A' (poměr)	0,70 ± 0,19 [0,30 - 1,40]	0,57 ± 0,13 [0,30 - 0,82]	0,80 ± 0,17 [0,58 - 1,40]	< 0,0001
DT (ms)	228 ± 46 [120 - 371]	234 ± 48 [120 - 325]	224 ± 43 [148 - 371]	0,25 (NS)
IVST (mm)	11,7 ± 0,7 [10,0 - 13,0]	11,7 ± 0,7 [10,0 - 13,0]	11,7 ± 0,7 [10,0 - 13,0]	0,91 (NS)
PWT (mm)	11,9 ± 0,8 [10,0 - 14,0]	11,9 ± 0,7 [10,0 - 13,0]	11,9 ± 0,8 [11,0 - 14,0]	0,95 (NS)
LVDd (mm)	46,0 ± 4,1 [39,0 - 58,0]	45,7 ± 4,6 [39,0 - 58,0]	46,2 ± 3,7 [39,0 - 54,0]	0,63 (NS)
LVDs (mm)	27,4 ± 2,7 [19,0 - 35,0]	27,2 ± 3,0 [19,0 - 35,0]	27,6 ± 2,4 [23,0 - 33,0]	0,47 (NS)
LAD (mm)	37,8 ± 2,9 [32,0 - 44,0]	37,9 ± 2,9 [34,0 - 44,0]	37,7 ± 2,97 [32,0 - 44,0]	0,71 (NS)
LAD/m² (mm.m⁻²)	18,3 ± 2,0 [13,6 - 23,5]	18,5 ± 2,1 [14,1 - 23,5]	18,1 ± 1,9 [13,6 - 22,7]	0,36 (NS)
FS (%)	40,2 ± 16,0 [37,0 - 47,0]	40,3 ± 1,90 [37,0 - 47,0]	40,0 ± 1,3 [38,0 - 45,0]	0,38 (NS)
LVM (g)	274 ± 44 [138 - 378]	236 ± 48 [138 - 378]	240 ± 41 [161 - 352]	0,69 (NS)
LVMi (g.m⁻²)	114 ± 18 [70 - 166]	114 ± 21 [70 - 166]	114 ± 16 [86 - 142]	0,97 (NS)

Data jsou vyjádřena jako průměr ± směrodatná odchylka [rozmezí hodnot]. E, vrcholová rychlost plnění v časně diastole; A, vrcholová rychlost plnění v pozdní diastole; E', rychlost pohybu myokardu v časně diastole; A', rychlost pohybu myokardu v pozdní diastole; DT (deceleration time), decelerační čas; IVST (interventricular septal thickness), šíře interventrikulárního septa; PWT (posterior wall thickness), šíře zadní stěny levé komory srdeční; LVDd (left ventricular diastolic diameter), šíře levé komory srdeční v diastole; LVDs (left ventricular systolic diameter), šíře levé komory srdeční v systole; LAD (left atrial diameter), šíře levé síně; LAD/m², šíře levé síně vztažená k tělesnému povrchu; FS (fraction shortening), frakční zkrácení; LVM (left ventricular mass), hmotnost levé komory srdeční; LVMi index hmotnosti levé komory srdeční- hmotnost levé komory srdeční vztažená k tělesnému povrchu

Ve stanovených echokardiografických parametrech se obě podskupiny statisticky významně odlišovaly jen v parametrech přímo souvisejících s diastolickou dysfunkcí levé komory srdeční – E/A (p = 0,002), E' (p < 0,0001), E/E' (p < 0,0001), A' (p = 0,046), E'/A' (p = < 0,0001). Obě podskupiny se nelišily v hmotnosti levé komory srdeční jako hlavního ukazatele komorové hypertrofie.

5.1.3 Základní epidemiologická data a výsledky laboratorních vyšetření podskupin odlišených $E' = 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$

Porovnali jsme i ostatní vyšetřované laboratorní parametry v obou podskupinách. Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 3.

Tabulka 3: Základní charakteristika celého souboru a srovnání podskupin s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ a s $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$.

	Celá kohorta N = 82	$E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ N = 38	$E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ N = 44	Hodnota p
Věk (roky)	61,1 ± 6,3 [49,0 - 75,0]	61,8 ± 6,0 [50,0 - 73,0]	60,5 ± 6,5 [49,0 - 75,0]	0,36 (NS)
Ženy (%)	28 (34,1)	13 (34,2)	15 (34,1)	0,82 (NS)
BMI (kg.m^{-2})	31,0 ± 3,7 [24,2 - 41,1]	30,7 ± 3,5 [24,2 - 41,1]	31,2 ± 3,9 [24,9 - 39,0]	0,60 (NS)
Doba trvání DM (roky)	11,2 ± 7,6 [1,0 - 32,0]	13,6 ± 8,3 [1,0 - 32,0]	9,2 ± 6,3 [1,0 - 25,0]	0,007
HbA1c dle IFCC (%) dle IFCC (mmol.mol^{-1})	6,0 ± 1,6 [3,7 - 13,7] 60,0 ± 15,9 [37,1 - 136,9]	6,4 ± 1,4 [3,8 - 9,9] 63,9 ± 13,7 [37,7 - 98,9]	5,7 ± 1,7 [3,7 - 13,7] 57,1 ± 17,1 [37,1 - 136,9]	0,047
C-peptid (pmol.l^{-1})	1260 ± 528 [76 - 2678]	1337 ± 515 [359 - 2488]	1183 ± 537 [76 - 2678]	0,08 (NS)
Léčba DM	-	-	-	-
Dieta	5 (6,1)	1 (2,6)	4 (9,1)	0,22 (NS)
PAD	61 (74,4)	27 (71,1)	34 (77,3)	0,52 (NS)
Inzulinoterapie	4 (4,9)	2 (5,3)	2 (4,5)	0,88 (NS)
Inzulinoterapie a PAD	12 (14,6)	8 (21,1)	4 (9,1)	0,13 (NS)
LDL cholesterol (mmol.l^{-1})	2,8 ± 0,9 [1,0 - 5,6]	2,7 ± 0,9 [1,0 - 5,6]	3,0 ± 0,9 [1,3 - 5,6]	0,10 (NS)
HDL cholesterol (mmol.l^{-1})	1,2 ± 0,3 [0,6 - 2,1]	1,1 ± 0,3 [0,6 - 2,1]	1,2 ± 0,3 [0,8 - 2,0]	0,13 (NS)
Triacylglycerol (mmol.l^{-1})	2,0 ± 0,9 [0,6 - 5,0]	2,2 ± 1,0 [0,6 - 5,0]	1,9 ± 0,8 [0,6 - 3,7]	0,13 (NS)
Léčba dyslipidémie	-	-	-	-
Statiny	52 (63,4)	25 (65,8)	27 (61,4)	0,68 (NS)
Fibráty	11 (13,4)	6 (15,8)	5 (11,4)	0,56 (NS)
Léčení pro arteriální hypertenzi	66 (80,5)	31 (81,6)	35 (79,5)	0,82 (NS)
Systolický krevní tlak (mmHg)	127 ± 5 [110 - 134]	127 ± 5 [110 - 132]	127 ± 5 [116 - 134]	0,46 (NS)
Diastolický krevní tlak (mmHg)	79 ± 2 [70 - 84]	79 ± 2 [70 - 82]	80 ± 2 [74 - 84]	0,28 (NS)
Léčba arteriální hypertenze	-	-	-	-
Počet užívaných skupin antihypertenziv	1,8 ± 1,3 [0 - 5]	1,9 ± 1,3 [0 - 4]	1,8 ± 1,4 [0 - 5]	0,62 (NS)
ACE inhibitory a/nebo sartany	56 (68,3)	28 (73,7)	28 (63,6)	0,33 (NS)
Betablokátory	28 (34,1)	15 (39,5)	13 (29,5)	0,34 (NS)
Blokátory kalciového kanálu	22 (26,8)	8 (21,5)	14 (31,8)	0,27 (NS)
Diuretika	30 (36,6)	14 (36,8)	16 (36,4)	0,96 (NS)
Jiná antihypertenziva	9 (11,0)	4 (10,5)	5 (11,4)	0,90 (NS)
Kreatinin ($\mu\text{mol.l}^{-1}$)	89,5 ± 19,2 [45,0 - 140,0]	89,2 ± 21,2 [45,0 - 140,0]	89,8 ± 17,5 [53,0 - 134,0]	0,90 (NS)
eGFR ($\text{ml.s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$)	1,2 ± 0,3 [0,6 - 2,5]	1,2 ± 0,4 [0,7 - 2,2]	1,2 ± 0,3 [0,6 - 2,5]	0,72 (NS)
Adrenomedulin (ng.ml^{-1})	2,18 ± 1,12	2,25 ± 1,31	2,13 ± 0,93	0,63 (NS)

	[0,96- 6,42]	[0,96- 6,42]	[1,05- 3,98]	
CGRP (ng.ml⁻¹)	3,03 ± 1,81 [0,82- 10,25]	3,21 ± 2,27 [0,93- 10,25]	2,88 ± 1,29 [0,82- 6,53]	0,41 (NS)
NT-proBNP (pg.ml⁻¹)	114,1 ± 142,7 [7,1 – 711,6]	127,9 ± 162,7 [15,1 – 711,6]	102,2 ± 123,6 [7,1 – 625,5]	0,42 (NS)
Hgb (g.l⁻¹)	144 ± 13 [114 – 167]	142 ± 14 [114 – 166]	146 ± 12 [118 – 167]	0,19 (NS)
Hct (%)	42,3 ± 3,6 [34,2 – 49,6]	42,0 ± 4,0 [34,2 – 49,6]	42,6 ± 3,1 [35,9 – 49,2]	0,49 (NS)

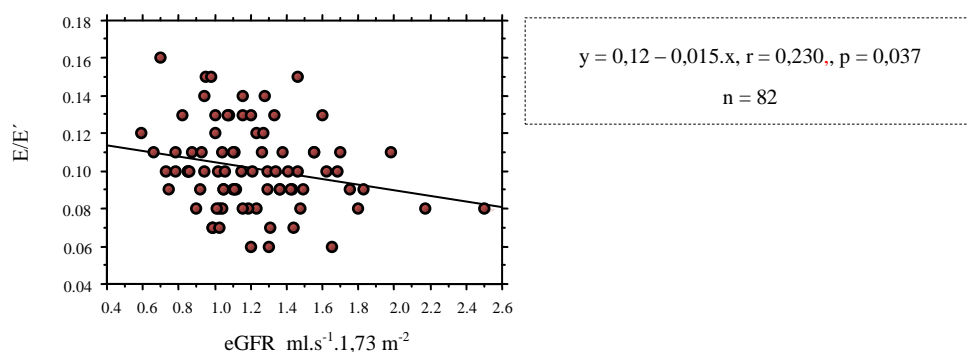
Data jsou vyjádřena jako průměr ± směrodatná odchylka [rozmezí hodnot] nebo absolutní počet (% souboru nebo příslušné podskupiny). BMI, body mass index; HbA1c, glykovaný hemoglobin; PAD, perorální antidiabetika; LDL cholesterol, cholesterol o nízké hustotě; HDL cholesterol, cholesterol o vysoké hustotě; ACEi, inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu; eGFR MDRD, odhadovaná glomerulární filtrace kalkulovaná dle formule MDRD; CGRP, calcitonin gene-related peptid; NT-proBNP, N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B; Hgb, hemoglobin; Hct, hematokrit.

Ve sledovaných parametrech se obě podskupiny odlišené podle $E' = 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ statisticky významně lišily dobou trvání DM ($p = 0,007$) a hodnotě glykovaného hemoglobinu ($p = 0,047$). V ostatních sledovaných parametrech byly obě podskupiny srovnatelné.

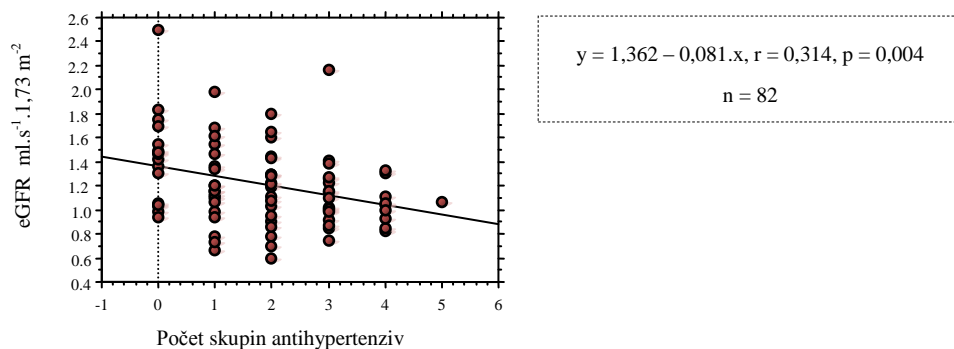
5.2 Analýza vztahů mezi glomerulární filtrací, echokardiografickými parametry diastolické funkce levé komory srdeční a vybranými charakteristikami v celém souboru

V celém souboru jsme našli statisticky signifikantní asociaci mezi eGFR a E/E' [$r = 0,230$, $R^2 = 0,053$, $p = 0,037$] (Graf 1), eGFR a počtem užívaných skupin antihypertenziv [$r = 0,314$, $R^2 = 0,099$, $p = 0,004$] (Graf 2) a eGFR a BMI [$r = 0,287$, $R^2 = 0,083$, $p = 0,009$] (Graf 3).

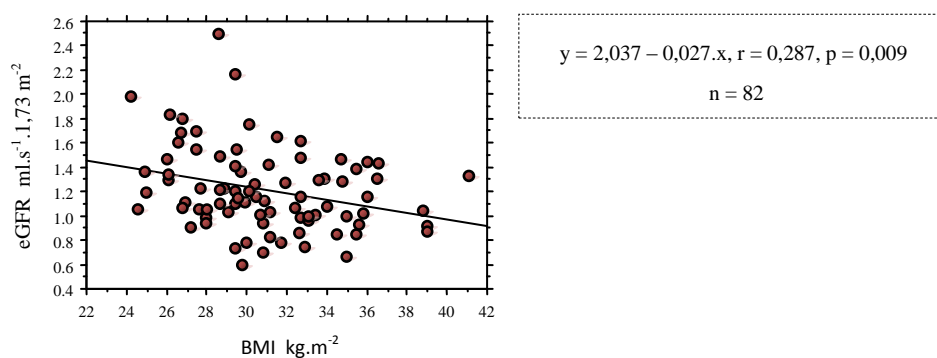
Graf 1: Lineární regresní analýza vztahu mezi E/E' a eGFR ve skupině všech diabetiků:



Graf 2: Lineární regresní analýza vztahu mezi eGFR a počtem užívaných skupin antihypertenziv ve skupině všech diabetiků

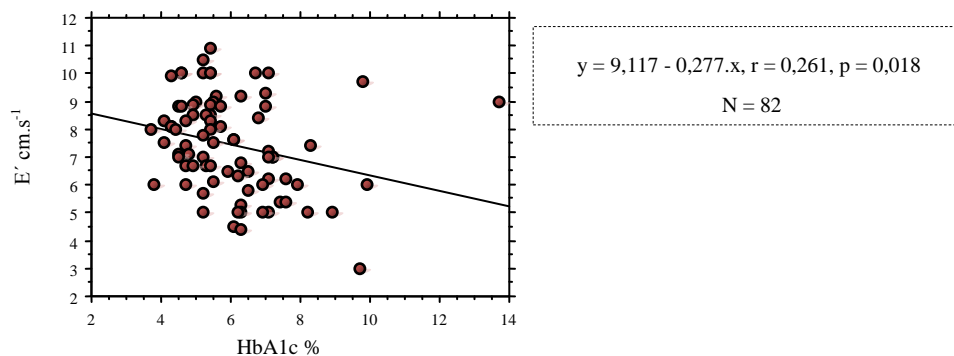


Graf 3: Lineární regresní analýza vztahu mezi eGFR a BMI ve skupině všech diabetiků:

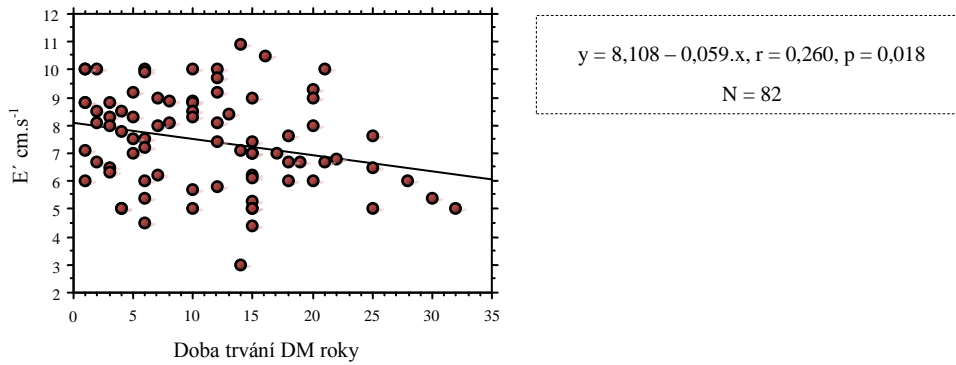


Prokázali jsme statisticky signifikantní asociaci mezi parametrem E' a ukazateli, které mají vztah k základní metabolické odchylce – diabetus mellitus. Byly jimi HbA1c [$r = 0,261$, $R^2 = 0,068$, $p = 0,018$] (Graf 4), doba trvání DM [$r = 0,260$, $R^2 = 0,067$, $p = 0,018$] (Graf 5), sérová koncentrace HDL cholesterolu [$r = 0,265$, $R^2 = 0,070$, $p = 0,016$] (Graf 6) a sérová koncentrace triacylglycerolu [$r = 0,267$, $R^2 = 0,071$, $p = 0,015$] (Graf 7).

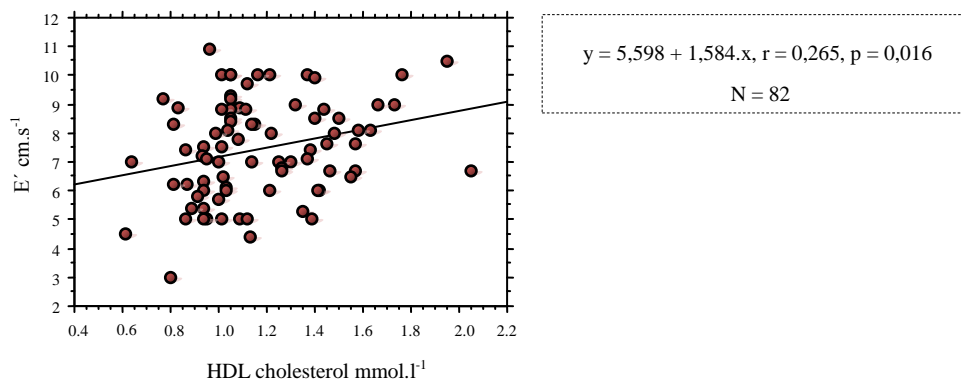
Graf 4: Lineární regresní analýza vztahu mezi E' a HbA1c ve skupině všech diabetiků



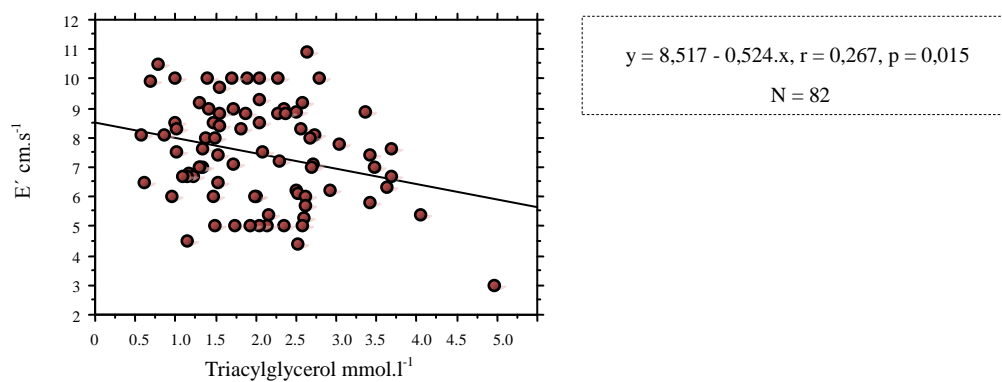
Graf 5: Lineární regresní analýza vztahu mezi E' a dobou trvání DM ve skupině všech diabetiků



Graf 6: Lineární regresní analýza vztahu mezi E' a sérovou koncentrací HDL cholesterolu ve skupině všech diabetiků



Graf 7: Lineární regresní analýza vztahu mezi E' a sérovou koncentrací triacylglycerolu ve skupině všech diabetiků



Výsledky lineární regresní analýzy základních parametrů v celé kohortě jsme ověřili pomocí multivariační analýzy. Nezávislémi prediktory eGFR byly podle této analýzy léčba arteriální hypertenze, počet užívaných skupin antihypertenziv, BMI, E', E/E' a sérová koncentrace triacylglycerolu. Nezávislémi prediktory E/E' byly léčba arteriální hypertenze, věk a eGFR. Nezávislémi prediktory E' byly výlučně faktory související s metabolickou poruchou a DM. Výsledky multivariační analýzy jsou zaznamenány v Tabulce 4.

Tabulka 4: Multivariační analýza pro základní parametry v celé kohortě.

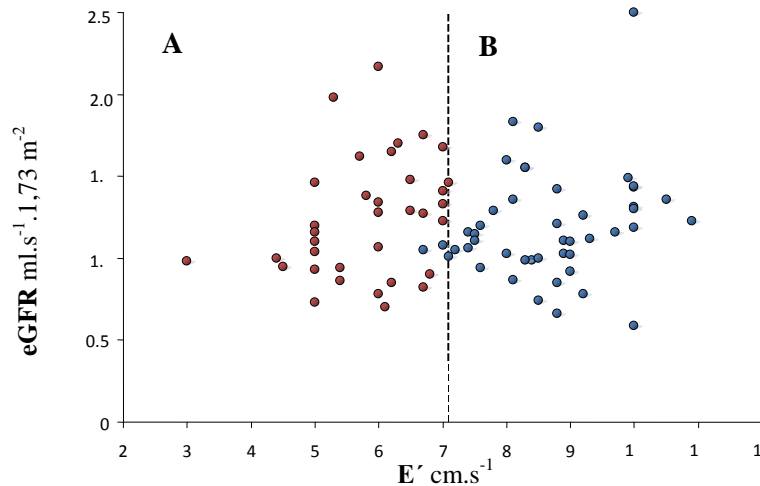
	[R ^c] ²	Hodnota p
eGFR		
Léčba arteriální hypertenze	0,528	<0,01
Počet užívaných skupin antihypertenziv	0,541	<0,01
BMI	0,405	<0,01
E'	0,094	<0,05
E/E'	0,198	<0,01
Triacylglycerol	0,210	<0,01
E'		
Doba trvání DM	0,275	<0,01
HbA1c	0,557	<0,01
HDL cholesterol	0,352	<0,05
Triacylglycerol	0,305	<0,01
E/E'		
Léčba arteriální hypertenze	0,275	<0,05
Věk	0,558	<0,05
eGFR	0,352	<0,05

Hodnota [R^c]² je ekvivalentem β koeficientu - vyjadřuje procento variability matrix závislé proměnné vysvětlitelné nezávislou proměnnou. eGFR, odhadovaná glomerulární filtrace kalkulovaná dle formule MDRD; E', rychlost pohybu myokardu v časně diastole; BMI, body mass index; HbA1c, glykovaný hemoglobin; HDL cholesterol, cholesterol o vysoké hustotě.

5.3 Clusterová analýza

Pro objasnění vztahu mezi relaxací levé komory srdeční (E') a glomerulární filtrací (eGFR) jsme provedli clusterovou analýzu. Její výsledek je graficky znázorněn v Grafu 8.

Graf 8: Clusterová analýza vztahu E' a eGFR v celé kohortě



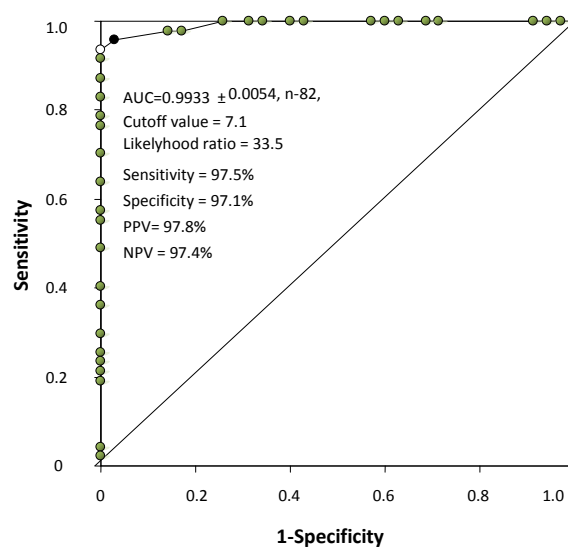
Červené body na grafu označují cluster A a modré body označují cluster B, u kterých je hodnota eGFR stejná (rozdíl eGFR není statisticky signifikantní). Clustery A a B se statisticky signifikantně liší v parametru E' . Hraniční hodnotou E' je $7,1 \text{ cm.s}^{-1}$. E' , vrcholová rychlost pohybu myokardu v časné diastole; eGFR, odhadovaná glomerulární filtrace dle formule MORD.

Clusterová analýza rozdělila celý soubor na dvě podskupiny, které se lišily hodnotou E' . Pomocí clusterové analýzy jsme vypočítali jako kritickou rozlišovací hodnotu $E' = 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$.

5.4 ROC analýza

Validitu vypočtené hraniční hodnoty parametru E' jsme ověřili pomocí ROC analýzy. Výsledky ROC analýzy jsou graficky znázorněny na Grafu 9.

Graf 9: ROC analýza

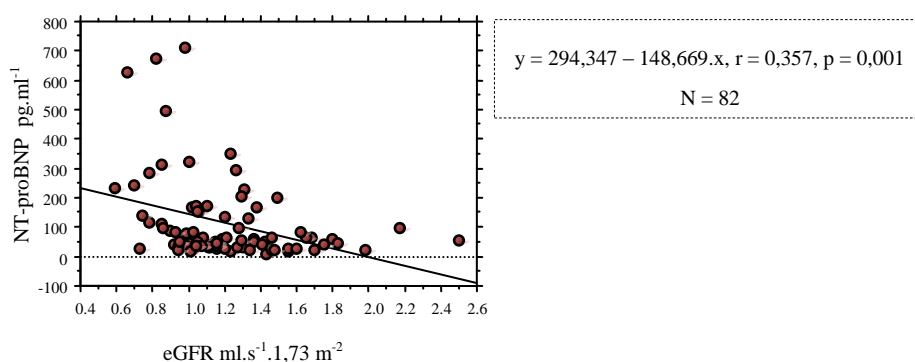


Validita vypočtené mezní hodnoty $E' = 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$, která dělí kohortu na dva clustery, má vysokou senzitivitu (97,5%) i specificitu (97,1%).

5.5 Analýza vztahů mezi sérovou koncentrací NT-proBNP, glomerulární filtrací, echokardiografickými parametry diastolické funkce levé komory srdeční a vybranými charakteristikami v celém souboru

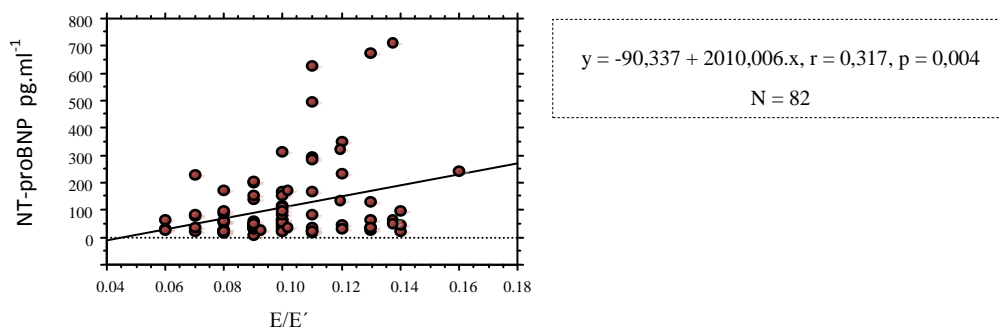
Prokázali jsme statisticky signifikantní asociaci mezi sérovou koncentrací NT-proBNP a glomerulární filtrací v celém souboru [$r = 0,357$, $R^2 = 0,128$, $p = 0,001$] (Graf 10).

Graf 10: Lineární regresní analýza vztahu mezi sérovou koncentrací NT-proBNP a eGFR ve skupině všech diabetiků



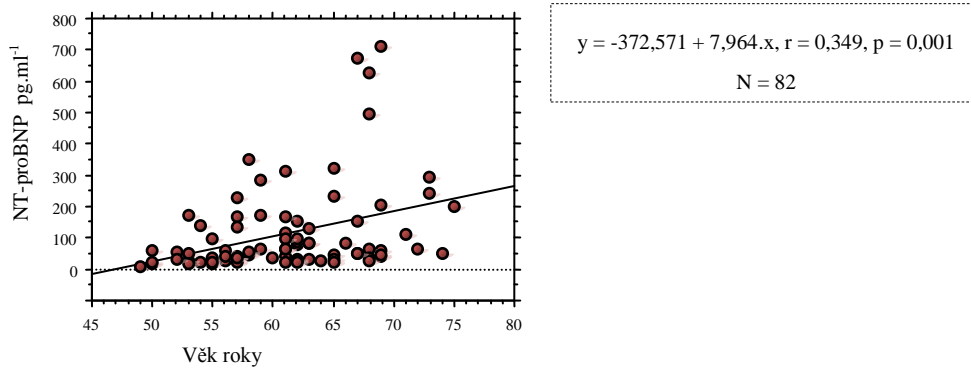
Dále jsme prokázali statisticky signifikantní asociaci mezi sérovou koncentrací NT-proBNP a E/E' [$r = 0,317$, $R^2 = 0,100$, $p = 0,004$] (Graf 11).

Graf 11: Lineární regresní analýza vztahu mezi sérovou koncentrací NT-proBNP a E/E' ve skupině všech diabetiků

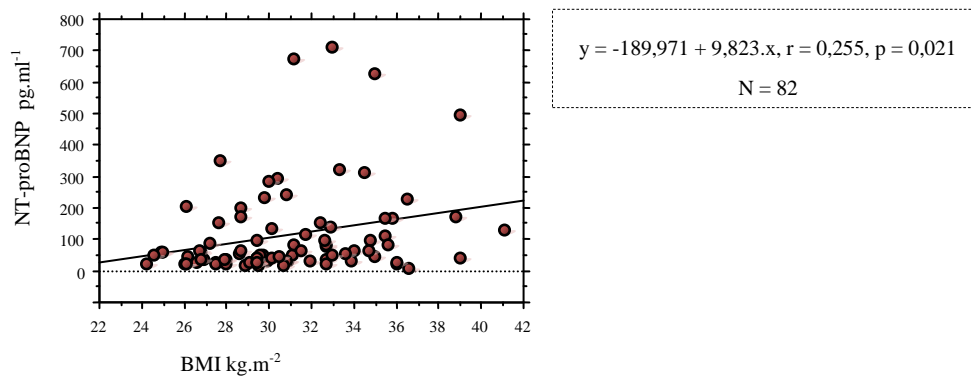


Prokázali jsme statisticky signifikantní asociaci mezi sérovou koncentrací NT-proBNP a věkem [$r = 0,349$, $R^2 = 0,122$, $p = 0,001$] (Graf 12), NT-proBNP a BMI [$r = 0,255$, $R^2 = 0,065$, $p = 0,021$] (Graf 13) a NT-proBNP a počtem užívaných skupin antihypertenziv [$r = 0,333$, $R^2 = 0,111$, $p = 0,002$] (Graf 14) v celém souboru pacientů.

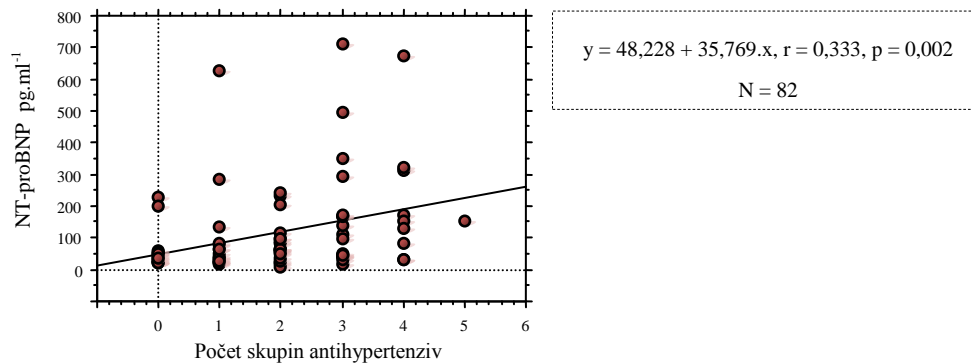
Graf 12: Lineární regresní analýza vztahu mezi sérovou koncentrací NT-proBNP a věkem ve skupině všech diabetiků



Graf 13: Lineární regresní analýza vztahu mezi sérovou koncentrací NT-proBNP a BMI ve skupině všech diabetiků



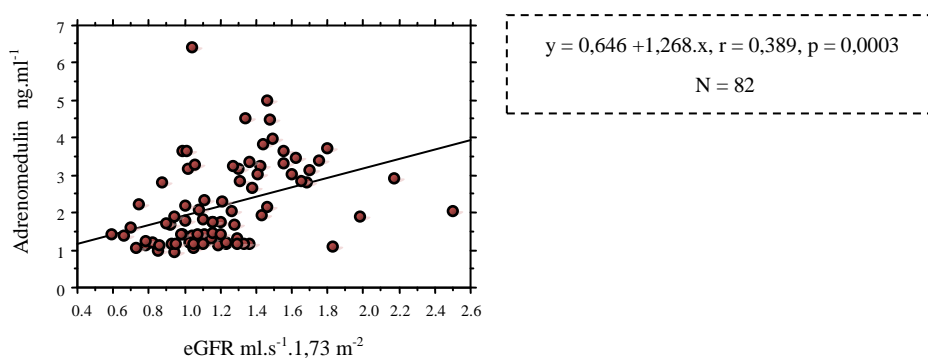
Graf 14: Lineární regresní analýza vztahu mezi sérovou koncentrací NT-proBNP a počtem užívaných skupin antihypertenziv ve skupině všech diabetiků.



5.6 Analýza vztahů mezi sérovou koncentrací adrenomedulinu, glomerulární filtrací, echokardiografickými parametry diastolické funkce levé komory srdeční a vybranými charakteristikami v celém souboru

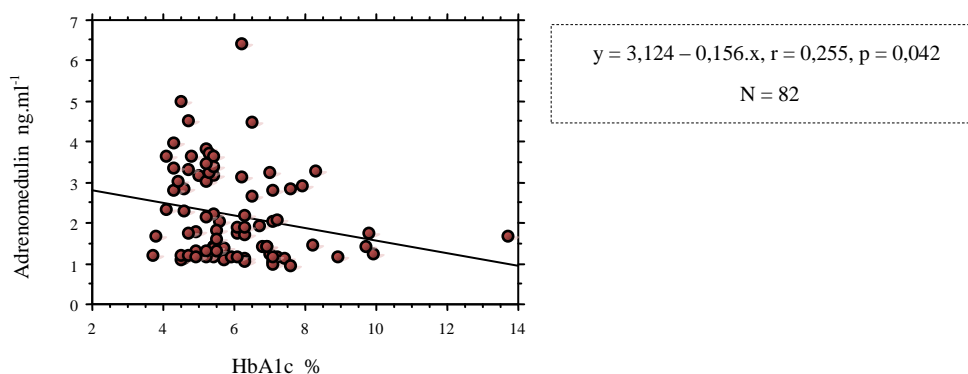
Zjistili jsme statisticky signifikantní asociaci mezi sérovou koncentrací adrenomedulinu a glomerulární filtrací [$r = 0,389$, $R^2 = 0,151$, $p = 0,0003$] (Graf 15) ve skupině všech diabetiků.

Graf 15: Lineární regresní analýza vztahu mezi sérovou koncentrací adrenomedulinu a eGFR ve skupině všech diabetiků

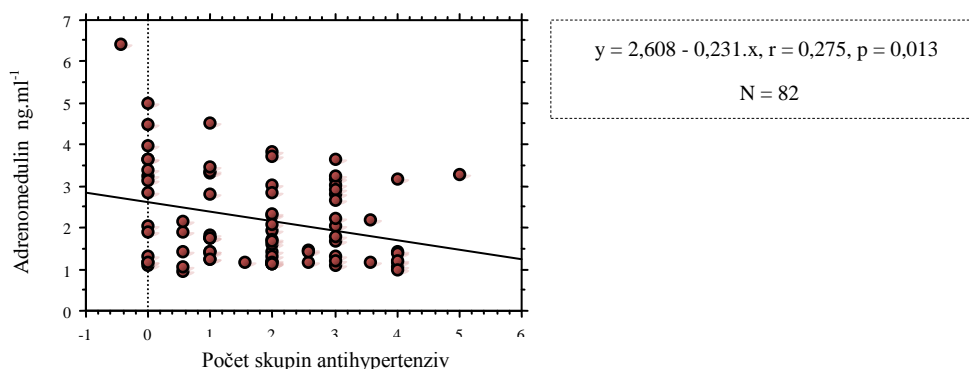


Dále jsme prokázali statisticky signifikantní asociaci mezi sérovou koncentrací adrenomedulinu a HbA1c [$r = 0,255$, $R^2 = 0,051$, $p = 0,042$] (Graf 16), adrenomedulinem a počtem užívaných skupin antihypertenziv [$r = 0,275$, $R^2 = 0,075$, $p = 0,013$] (Graf 17) a adrenomedulinem a sérovou koncentrací NT-proBNP [$r = 0,224$, $R^2 = 0,050$, $p = 0,043$] (Graf 18) v celé kohortě.

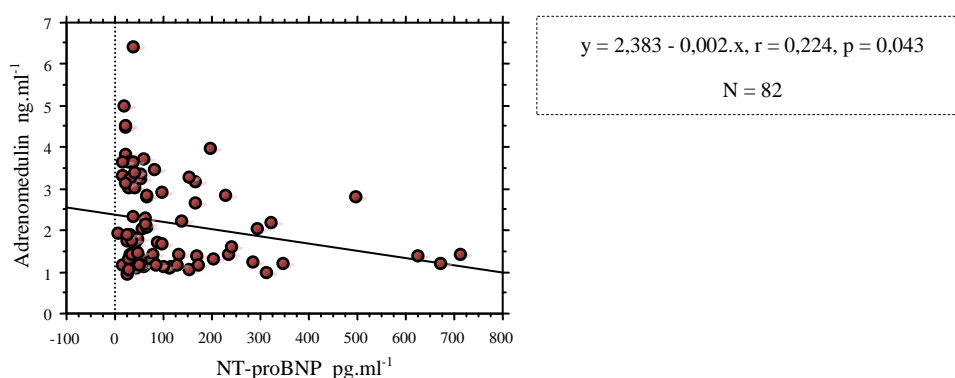
Graf 16: Lineární regresní analýza vztahu mezi sérovou koncentrací adenomedulinu a HbA1c ve skupině všech diabetiků



Graf 17: Lineární regresní analýza vztahu mezi sérovou koncentrací adrenomedulinu a počtu užívaných skupin antihypertenziv ve skupině všech diabetiků



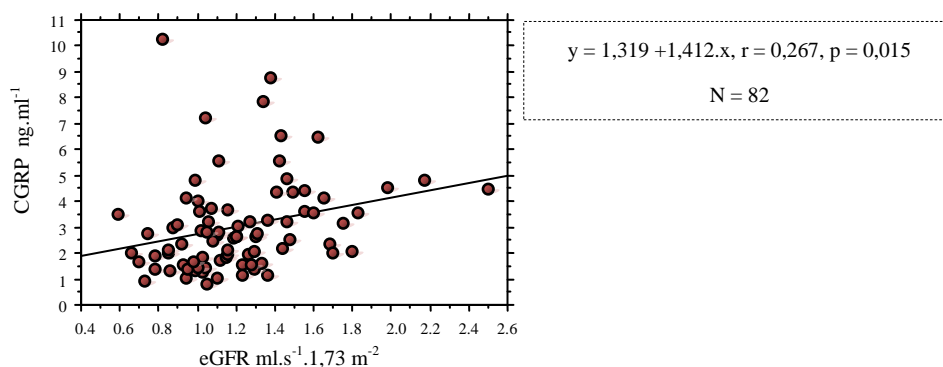
Graf 18: Lineární regresní analýza vztahu mezi sérovou koncentrací adrenomedulinu a NT-proBNP ve skupině všech diabetiků



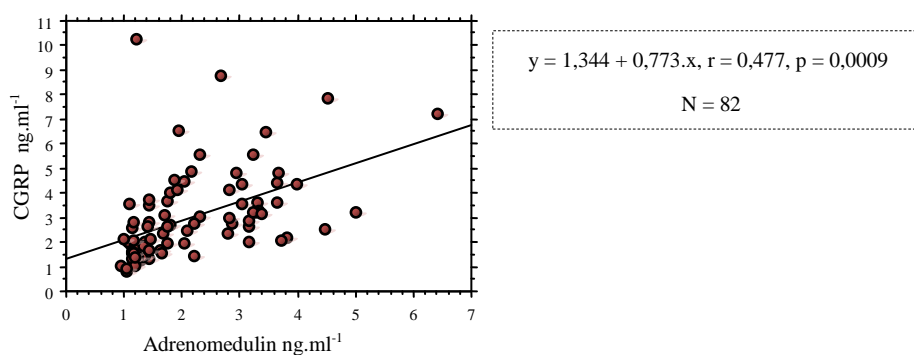
5.7 Analýza vztahů mezi sérovou koncentrací CGRP, glomerulární filtrací, echokardiografickými parametry diastolické funkce levé komory srdeční a vybranými charakteristikami v celém souboru

Prokázali jsme statisticky signifikantní asociaci mezi sérovou koncentrací CGRP a eGFR [$r = 0,267, R^2 = 0,071, p = 0,015$] (Graf 19) a CGRP a sérovou koncentrací adrenomedulinu [$r = 0,477, R^2 = 0,228, p = 0,0009$] (Graf 20) v celém souboru. Statisticky signifikantní asociaci mezi sérovou koncentrací CGRP a echokardiografickými parametry diastolické funkce ani dalšími vybranými charakteristikami souboru jsme neprokázali.

Graf 19: Lineární regresní analýza vztahu mezi sérovou koncentrací CGRP a eGFR ve skupině všech diabetiků



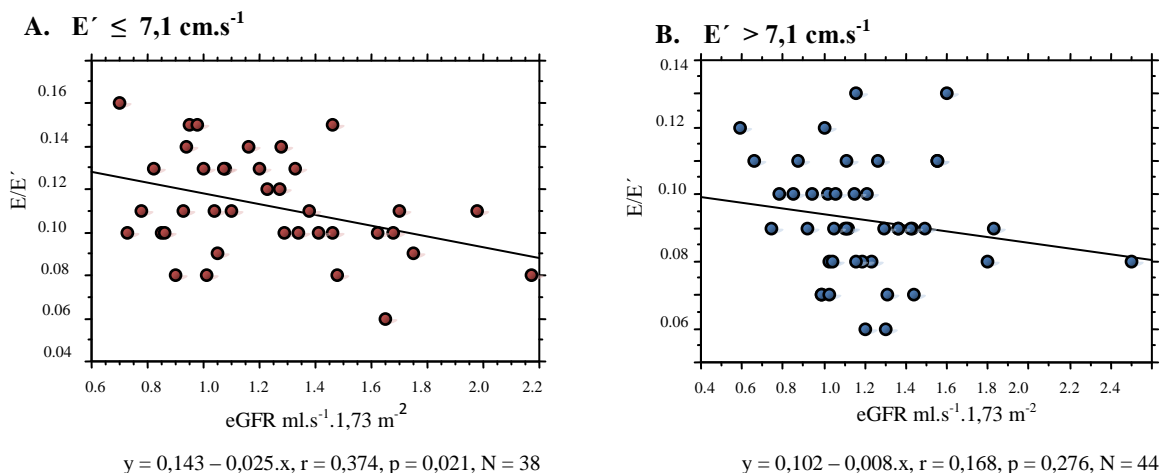
Graf 20: Lineární regresní analýza vztahu mezi sérovou koncentrací CGRP a adrenomedulinu ve skupině všech diabetiků.



5.8 Analýza vztahů mezi glomerulární filtrací, echokardiografickými parametry diastolické funkce levé komory srdeční a vybranými charakteristikami v podskupinách odlišených $E' = 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$

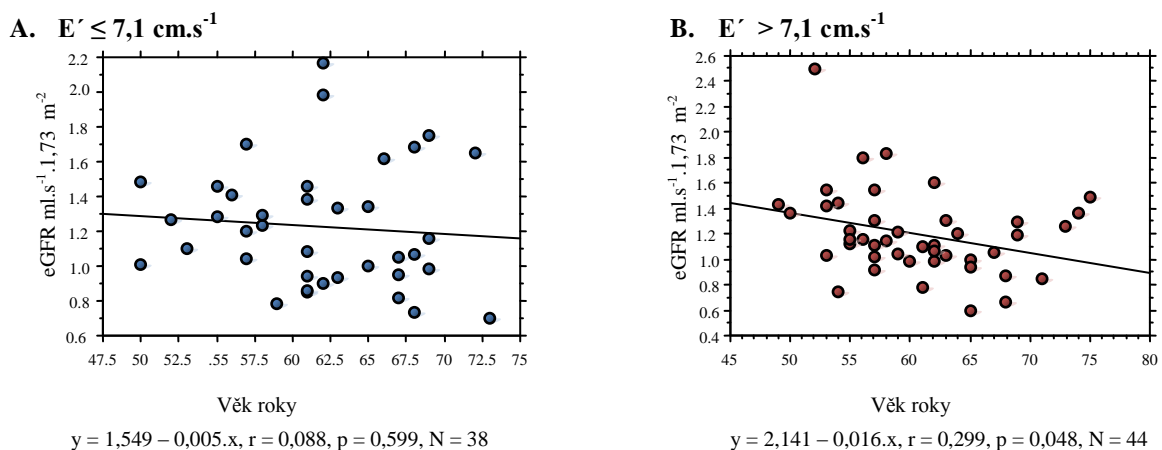
Ve skupině pacientů s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ jsme prokázali statisticky signifikantní asociaci mezi eGFR a E/E' [$r = 0,374$, $R^2 = 0,140$, $p = 0,021$] (Graf 21 A), zatímco ve skupině pacientů s $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ jsme asociaci mezi eGFR a E/E' [$r = 0,168$, $R^2 = 0,028$, $p = 0,276$] neprokázali (Graf 21 B).

Graf 21 A a 21 B: Lineární regresní analýza vztahu mezi E/E' a eGFR ve skupině s $E' \leq 7,1$ cm.s^{-1} (A) a s $E' > 7,1$ cm.s^{-1} (B)



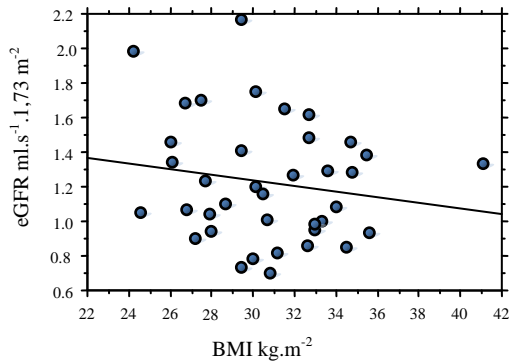
Statisticky signifikantní asociaci vztahu mezi eGFR a věkem pacientů [$r = 0,299, R^2 = 0,090, p = 0,048$] (Graf 22 B) a mezi eGFR a BMI [$r = 0,386, R^2 = 0,149, p = 0,010$] (Graf 23 B) jsme prokázali pouze ve skupině pacientů s $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$. Ve skupině pacientů s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ jsme statisticky signifikantní asociaci mezi eGFR a věkem [$r = 0,088, R^2 = 0,008, p = 0,599$] (Graf 22 A) a mezi eGFR a BMI [$r = 0,164, R^2 = 0,027, p = 0,325$] (Graf 23 A) neprokázali. Dále jsme prokázali statisticky signifikantní asociaci mezi eGFR a počtem užívaných skupin antihypertenziv [$r = 0,369, R^2 = 0,130, p = 0,016$] pouze ve skupině s $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ (Graf 24 B). Významnou asociaci mezi eGFR a počtem užívaných skupin antihypertenziv [$r = 0,266, R^2 = 0,071, p = 0,106$] jsme ve skupině $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ neprokázali (Graf 24 A).

Graf 22 A a 22 B: Lineární regresní analýza vztahu mezi eGFR a věkem pacientů ve skupině s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ (A) a s $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ (B)



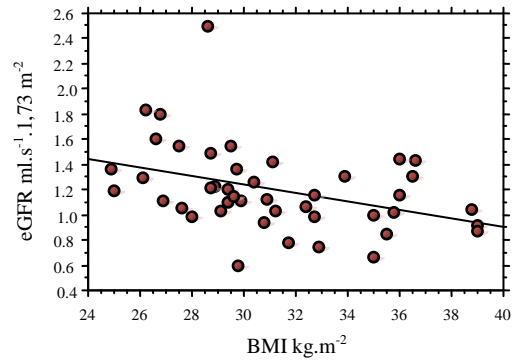
Graf 23 A a 23 B: Lineární regresní analýza vztahu mezi eGFR a BMI ve skupině s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ (A) a s $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ (B)

A. $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$



$$y = 1,727 - 0,016 \cdot x, r = 0,164, p = 0,325, N = 38$$

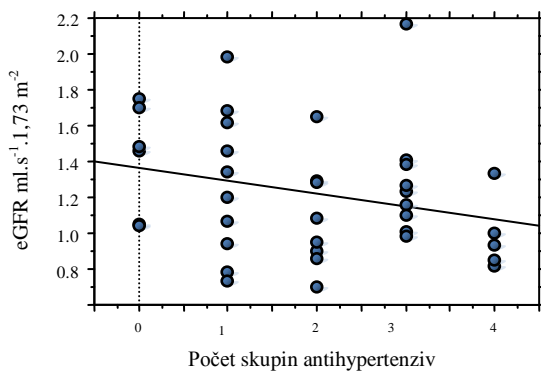
B. $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$



$$y = 2,256 - 0,034 \cdot x, r = 0,386, p = 0,010, N = 44$$

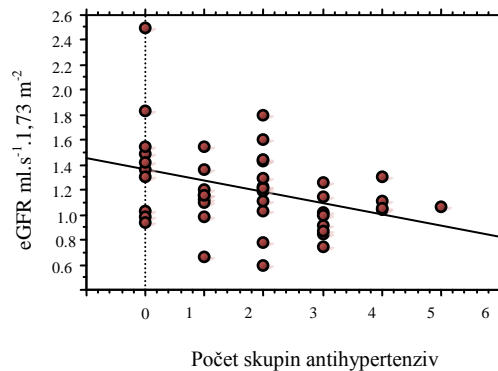
Graf 24 A a 24 B: Lineární regresní analýza vztahu mezi eGFR a počtem užívaných skupin antihypertenziv ve skupině s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ (A) a s $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ (B)

A. $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$



$$y = 1,365 - 0,072 \cdot x, r = 0,266, p = 0,106, N = 38$$

B. $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$

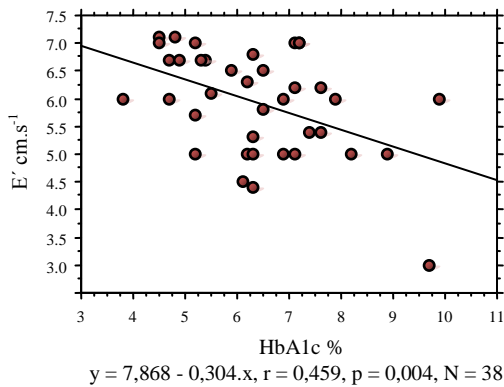


$$y = 1,359 - 0,09 \cdot x, r = 0,369, p = 0,016, N = 44$$

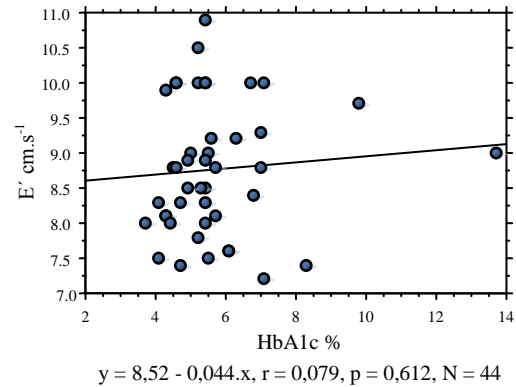
Dále jsme prokázali statisticky signifikantní asociaci mezi parametrem E' a některými ukazateli, které mají vztah k metabolické poruše, ve skupině s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$. Byly jimi HbA1c [$r = 0,459, R^2 = 0,211, p = 0,004$] (Graf 25 A), sérová koncentrace HDL cholesterolu [$r = 0,361, R^2 = 0,130, p = 0,026$] (Graf 26 A) a triacylglycerolu [$r = 0,331, R^2 = 0,109, p = 0,043$] (Graf 27 A). Statisticky signifikantní asociaci mezi E' a HbA1c [$r = 0,079, R^2 = 0,006, p = 0,612$] (Graf 25 B), E' a sérovou koncentrací HDL cholesterolu [$r = 0,118, R^2 = 0,014, p = 0,447$] (Graf 26 B), E' a sérovou koncentrací triacylglycerolu [$r = 0,131, R^2 = 0,017, p = 0,398$] (Graf 27 B) jsme ve skupině s $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ neprokázali. Mezi dalšími hodnocenými parametry a E' jsme nenašli statisticky signifikantní asociaci ani v jedné podskupině pacientů.

Graf 25 A a 25 B: Lineární regresní analýza vztahu mezi E' a HbA1c ve skupině s $E' \leq 7,1$ $\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$ (A) a s $E' > 7,1$ $\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$ (B)

A. $E' \leq 7,1$ $\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$

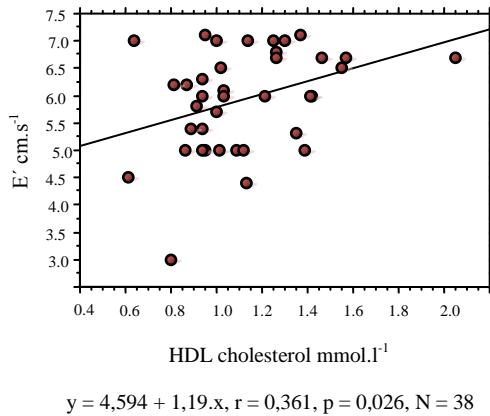


B. $E' > 7,1$ $\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$

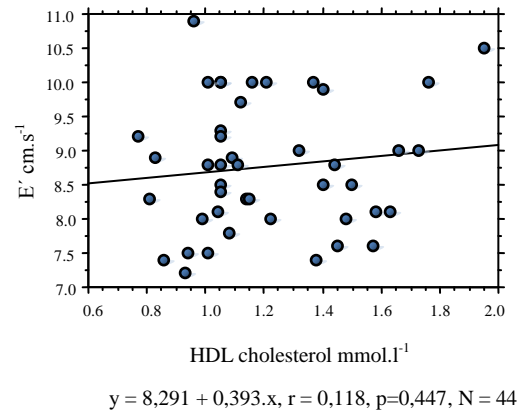


Graf 26 A a 26 B: Lineární regresní analýza vztahu mezi E' a sérovou koncentrací HDL cholesterolu ve skupině s $E' \leq 7,1$ $\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$ (A) a s $E' > 7,1$ $\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$ (B)

A. $E' \leq 7,1$ $\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$

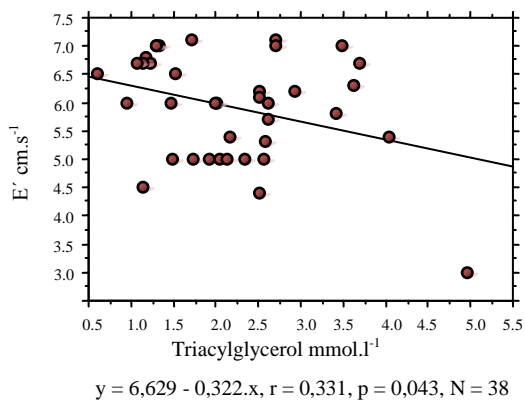


B. $E' > 7,1$ $\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$

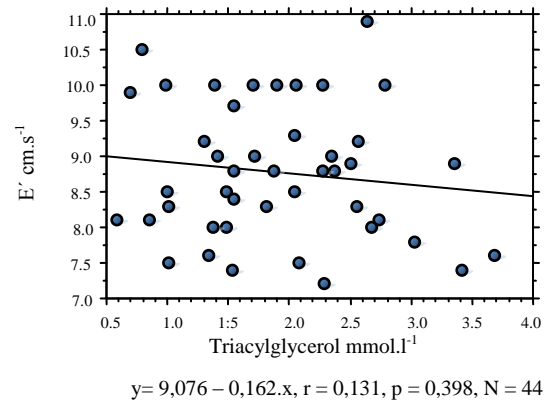


Graf 27 A a 27 B: Lineární regresní analýza vztahu mezi E' a sérovou koncentrací triacylglycerolu ve skupině s $E' \leq 7,1$ $\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$ (A) a s $E' > 7,1$ $\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$ (B) srdeční

A. $E' \leq 7,1$ $\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$



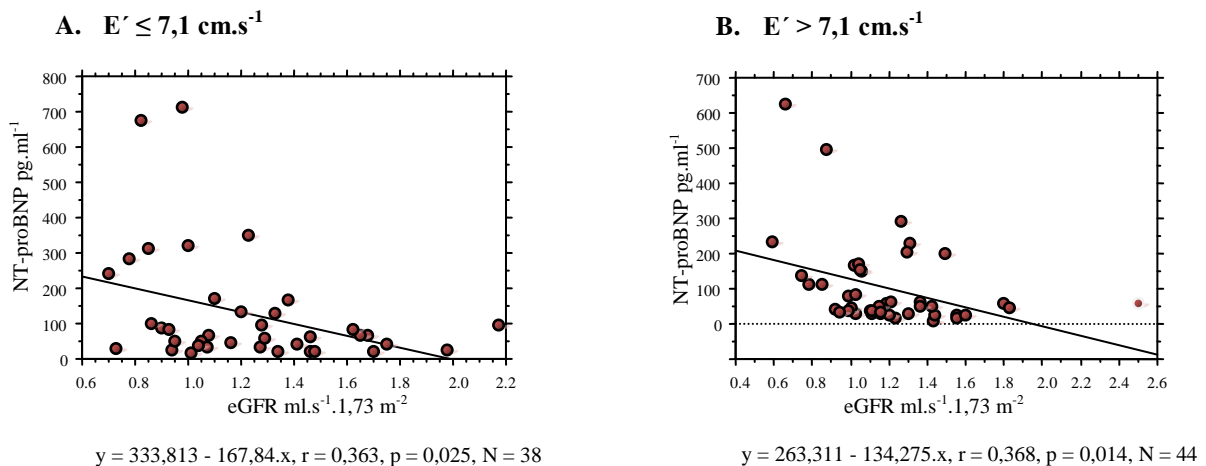
B. $E' > 7,1$ $\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$



5.9 Analýza vztahů mezi sérovou koncentrací NT-proBNP, glomerulární filtrací, echokardiografickými parametry diastolické funkce levé komory srdeční a vybranými charakteristikami pacientů v podskupinách odlišených $E' = 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$

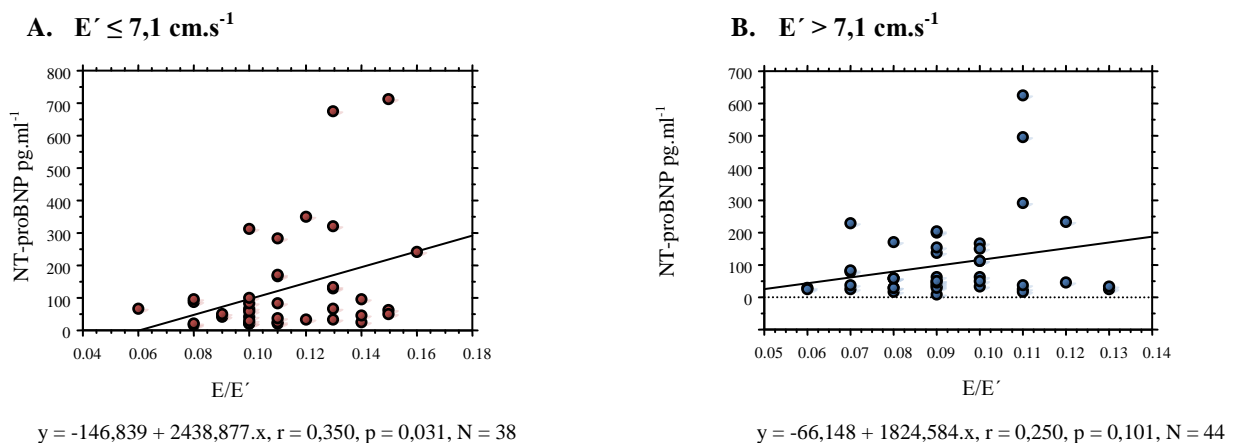
Prokázali jsme statisticky signifikantní asociaci mezi sérovou koncentrací NT-proBNP a eGFR ve skupině pacientů s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ [$r = 0,363$, $R^2 = 0,131$, $p = 0,025$] (Graf 28 A) i ve skupině s $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ [$r = 0,368$, $R^2 = 0,135$, $p = 0,014$] (Graf 28 B).

Graf 28 A a 28 B: Lineární regresní analýza vztahu mezi sérovou koncentrací NT-proBNP a eGFR ve skupině s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ (A) a s $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ (B)



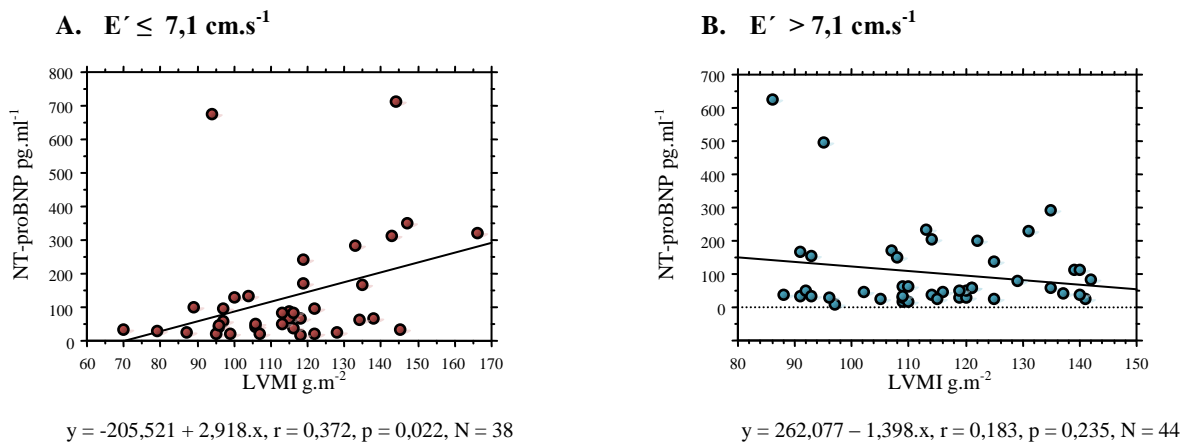
Prokázali jsme statisticky signifikantní asociaci mezi sérovou koncentrací NT-proBNP a E/E' ve skupině pacientů s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ [$r = 0,350$, $R^2 = 0,122$, $p = 0,031$] (Graf 29 A). Ve skupině s $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ jsme tuto asociaci neprokázali [$r = 0,250$, $R^2 = 0,063$, $p = 0,101$] (Graf 29 B).

Graf 29 A a 29 B: Lineární regresní analýza vztahu mezi sérovou koncentrací NT-proBNP a E/E' ve skupině s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ (A) a s $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ (B)



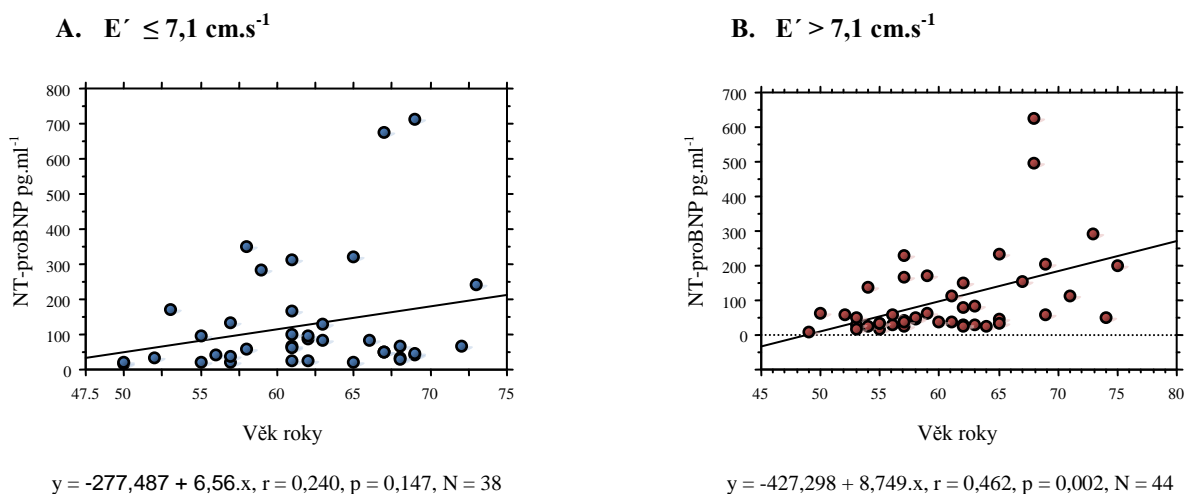
Prokázali jsme statisticky signifikantní asociaci mezi sérovou koncentrací NT-proBNP a LVMI [$r = 0,372$, $R^2 = 0,138$, $p = 0,022$] ve skupině s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ (Graf 30 A). Ve skupině s $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ jsme statisticky signifikantní asociaci mezi sérovou koncentrací NT-proBNP a LVMI [$r = 0,183$, $R^2 = 0,033$, $p = 0,235$] neprokázali (Graf 30 B).

Graf 30 A a 30 B: Lineární regresní analýza vztahu mezi sérovou koncentrací NT-proBNP a LVMI ve skupině s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ (A) a s $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ (B)

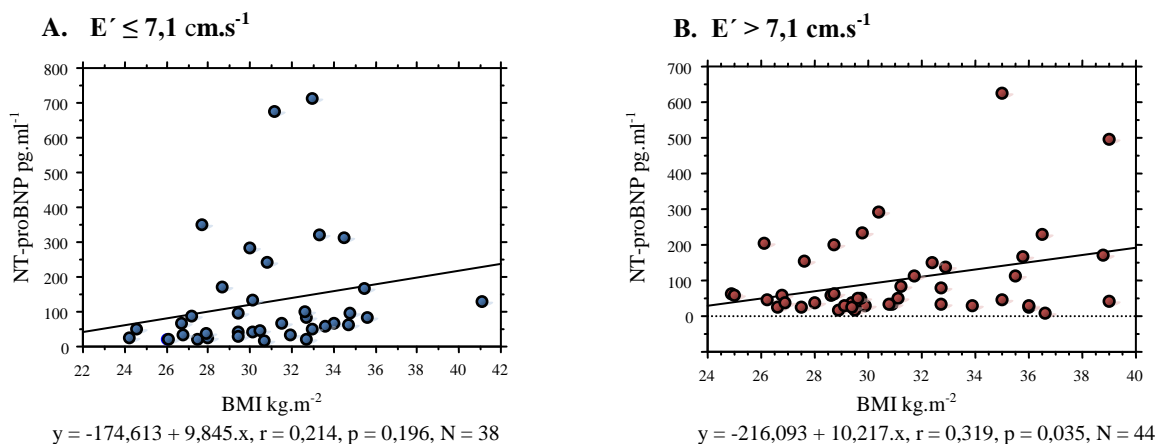


Ve skupině pacientů s $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ jsme prokázali statisticky signifikantní asociaci mezi sérovou koncentrací NT-proBNP a věkem [$r = 0,462$, $R^2 = 0,213$, $p = 0,002$] (Graf 31 B) a mezi NT-proBNP a BMI pacientů [$r = 0,319$, $R^2 = 0,102$, $p = 0,035$] (Graf 32 B). Ve skupině s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ jsme vztah mezi sérovou koncentrací NT-proBNP a věkem [$r = 0,240$, $R^2 = 0,058$, $p = 0,147$] (Graf 31 A) a dále mezi sérovou koncentrací NT-proBNP a BMI pacientů neprokázali [$r = 0,214$, $R^2 = 0,046$, $p = 0,196$] (Graf 32 A).

Graf 31 A a 31 B: Lineární regresní analýza vztahu mezi sérovou koncentrací NT-proBNP a věkem pacientů ve skupině s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ (A) a s $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ (B)



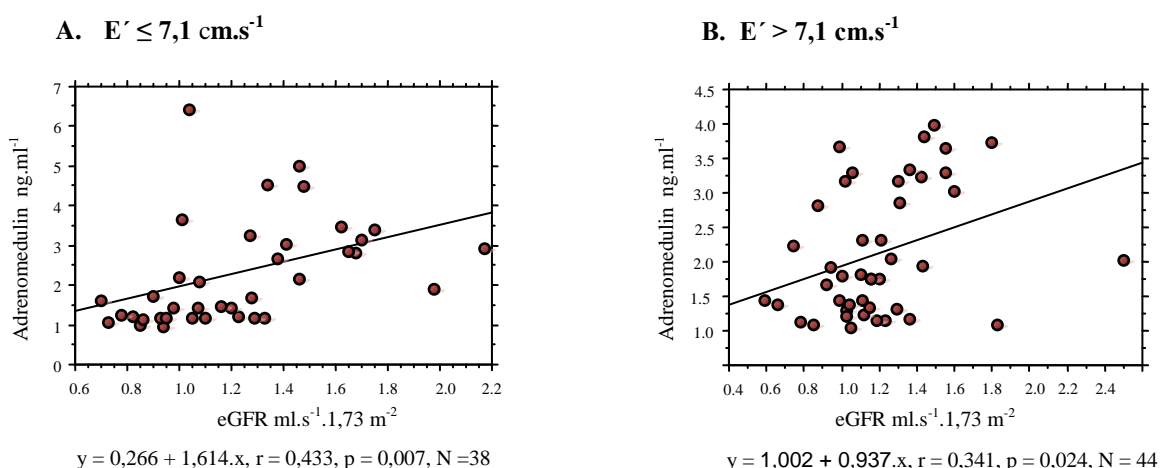
Graf 32 A a 32 B: Lineární regresní analýza vztahu mezi sérovou koncentrací NT-proBNP a BMI pacientů ve skupině s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ (A) a s $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ (B)



5.10 Analýza vztahů mezi sérovou koncentrací adrenomedulinu, glomerulární filtrací, echokardiografickými parametry diastolické funkce levé komory srdeční a vybranými charakteristikami v podskupinách odlišených $E' = 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$

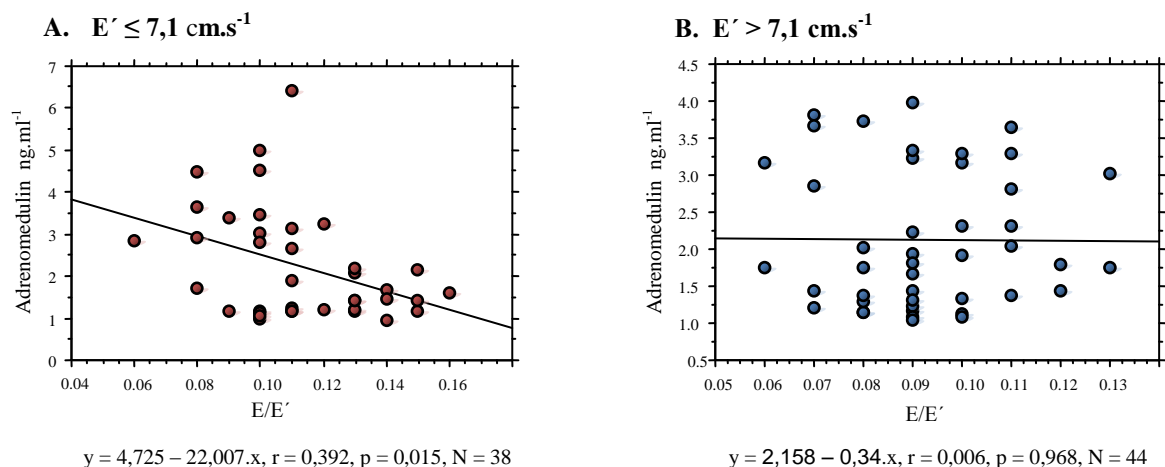
V obou podskupinách jsme prokázali signifikantní asociaci mezi sérovou koncentrací adrenomedulinu a glomerulární filtrací [$r = 0,433, R^2 = 0,187, p = 0,007$, resp. $r = 0,341, R^2 = 0,116, p = 0,024$] (Graf 33 A resp. 33 B).

Graf 33 A a 33 B: Lineární regresní analýza vztahu mezi sérovou koncentrací adrenomedulinu a eGFR ve skupině s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ (A) a s $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ (B)



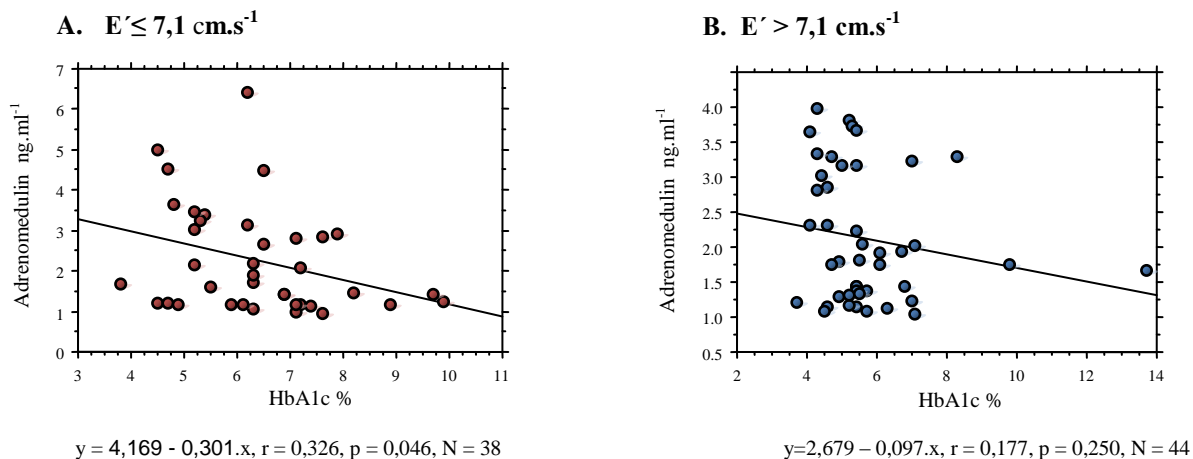
Prokázali jsme statisticky signifikantní asociaci mezi sérovou koncentrací adrenomedulinu a E/E' ve skupině s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ [$r = 0,392, R^2 = 0,154, p = 0,015$] (Graf 34 A), zatímco ve skupině pacientů s $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ jsme tuto asociaci neprokázali [$r = 0,006, R^2 = 3,1.10^{-5}, p = 0,968$] (Graf 34 B).

Graf 34 A a 34 B: Lineární regresní analýza sérové koncentrace adrenomedulinu a E/E' ve skupině s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ (A) a s $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ (B)

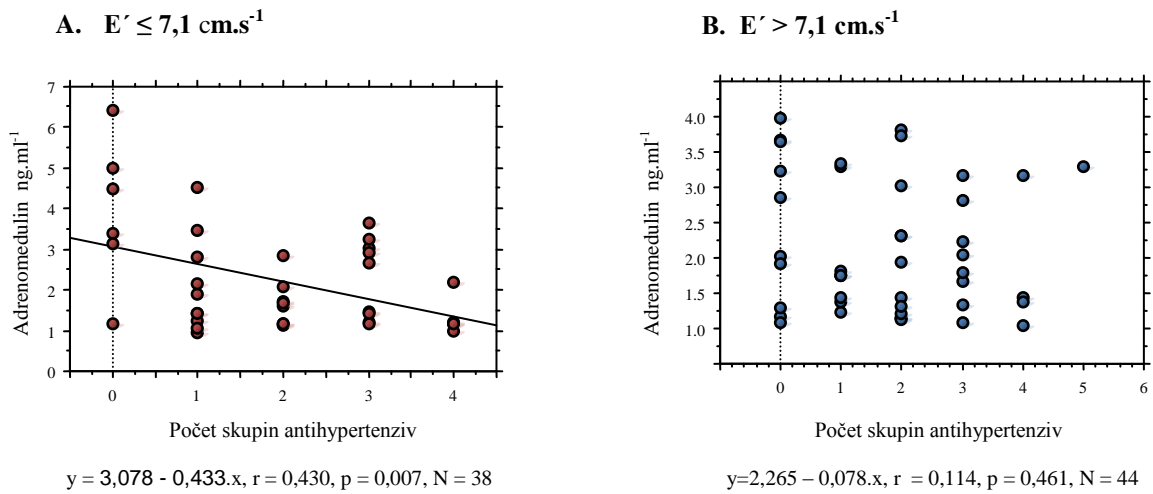


Dále jsme prokázali statisticky signifikantní asociaci mezi sérovou koncentrací adrenomedulinu a HbA1c [$r = 0,326, R^2 = 0,106, p = 0,046$] (Graf 35A), sérovou koncentrací adrenomedulinu a počtem užívaných skupin antihypertenziv [$r = 0,430, R^2 = 0,185, p = 0,007$] (Graf 36 A) a sérovou koncentrací adrenomedulinu a NT-proBNP [$r = 0,352, R^2 = 0,124, p = 0,030$] (Graf 37 A) ve skupině s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$. Ve skupině pacientů s $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ jsme asociaci mezi sérovou koncentrací adrenomedulinu a HbA1c [$r = 0,177, R^2 = 0,031, p = 0,250$] (Graf 35 B), sérovou koncentrací adrenomedulinu a počtem užívaných skupin antihypertenziv [$r = 0,114, R^2 = 0,013, p = 0,461$] (Graf 36 B) ani mezi sérovou koncentrací adrenomedulinu a sérovou koncentrací NT-proBNP [$r = 0,037, R^2 = 0,001, p = 0,813$] (Graf 37 B) neprokázali.

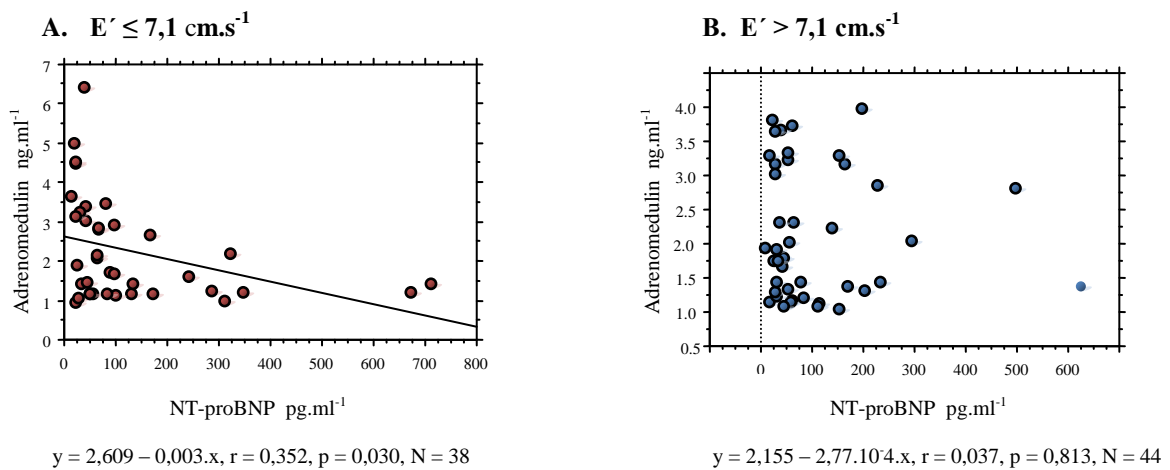
Graf 35 A a 35 B: Lineární regresní analýza vztahu mezi sérovou koncentrací adrenomedulinu a HbA1c ve skupině s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ (A) a s $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ (B)



Graf 36 A a 36 B: Lineární regresní analýza vztahu mezi sérovou koncentrací adrenomedulinu a počtem užívaných skupin antihypertenziv ve skupině s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ (A) a s $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$



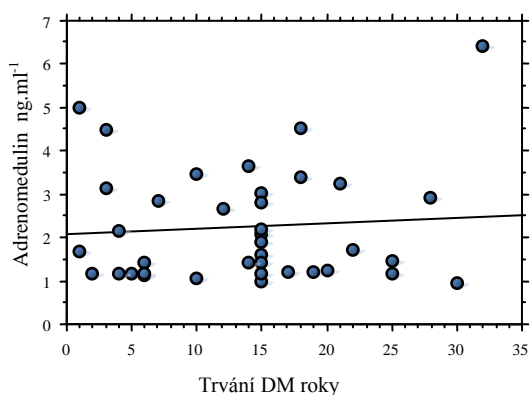
Graf 37 A a 37 B: Lineární regresní analýza vztahu mezi sérovou koncentrací adrenomedulinu a NT-proBNP ve skupině s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ (A) a s $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ (B)



Ve skupině pacientů s $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ jsme prokázali statisticky signifikantní asociaci mezi sérovou koncentrací adrenomedulinu a dobou trvání DM [$r = 0,363$, $R^2 = 0,132$, $p = 0,016$] (Graf 38 B). Ve skupině s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ jsme vztah mezi sérovou koncentrací adrenomedulinu a dobou trvání DM [$r = 0,082$, $R^2 = 0,007$, $p = 0,623$] (Graf 38 A) neprokázali.

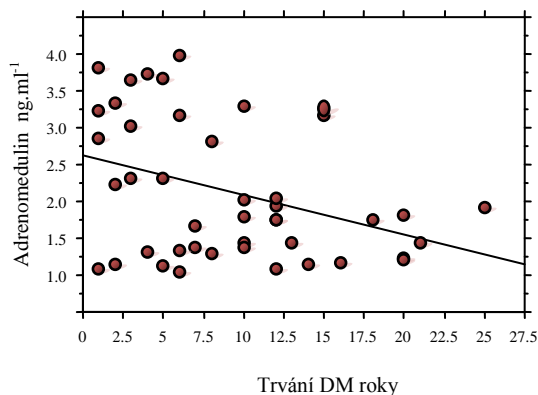
Graf 38 A a 38 B: Lineární regresní analýza vztahu mezi sérovou koncentrací adrenomedulinu a dobou trvání DM ve skupině s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ (A) a s $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ (B)

A. $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$



$$y = 2,068 + 0,013 \cdot x, r = 0,082, p = 0,623, N = 38$$

B. $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$



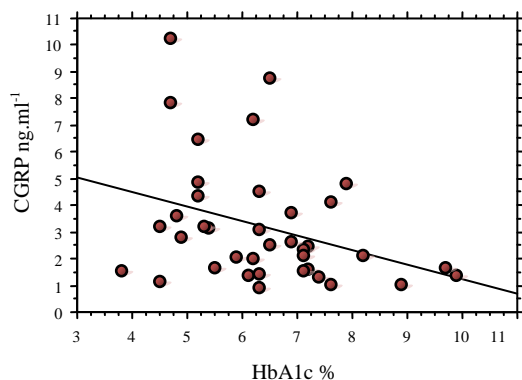
$$y = 2,618 - 0,054 \cdot x, r = 0,363, p = 0,016, N = 44$$

5.11 Analýza vztahů mezi sérovou koncentrací CGRP, glomerulární filtrací, echokardiografickými parametry diastolické funkce levé komory srdeční a vybranými charakteristikami v podskupinách odlišených $E' = 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$

Ve skupině s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ jsme prokázali statisticky signifikantní asociaci mezi sérovou koncentrací CGRP a HbA1c [$r = 0,340, R^2 = 0,115, p = 0,037$] (Graf 39 A) a mezi sérovými koncentracemi CGRP a HDL cholesterolu [$r = 0,340, R^2 = 0,122, p = 0,032$] (Graf 40 A). Ve skupině s $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ jsme asociaci mezi sérovou koncentrací CGRP a HbA1c [$r = 0,010, R^2 = 9,1 \cdot 10^{-5}, p = 0,950$] (Graf 39 B), ani mezi sérovou koncentrací CGRP a HDL cholesterolu [$r = 0,047, R^2 = 0,002, p = 0,764$] (Graf 40 B), neprokázali.

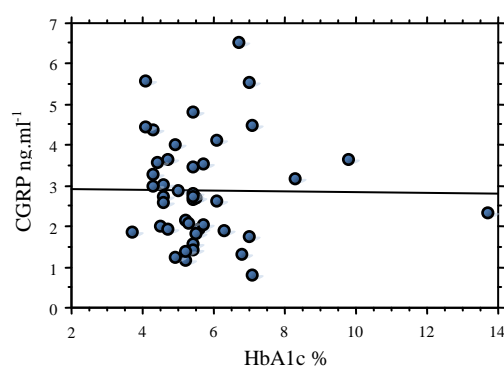
Graf 39 A a 39 B: Lineární regresní analýza vztahu mezi sérovou koncentrací CGRP a HbA1c ve skupině s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ (A) a s $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ (B)

A. $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$



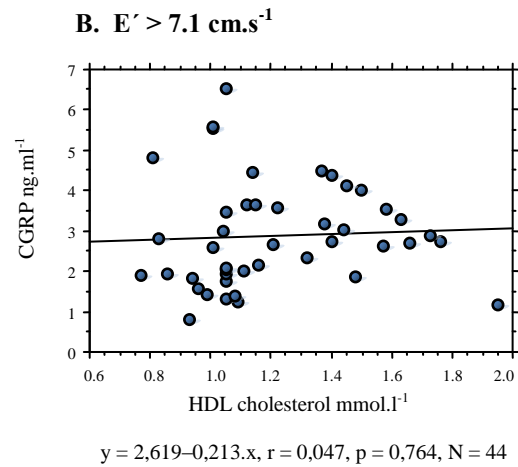
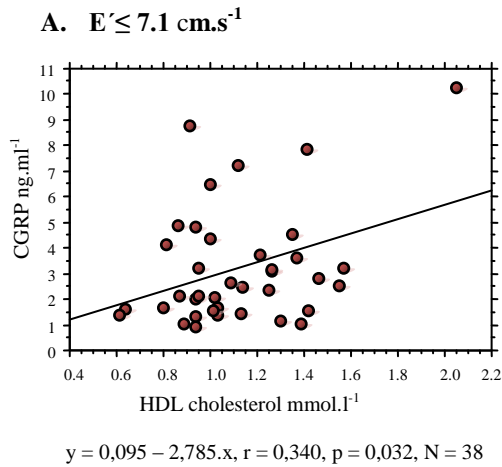
$$y = 6,69 - 0,545 \cdot x, r = 0,340, p = 0,037, N = 38$$

B. $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$



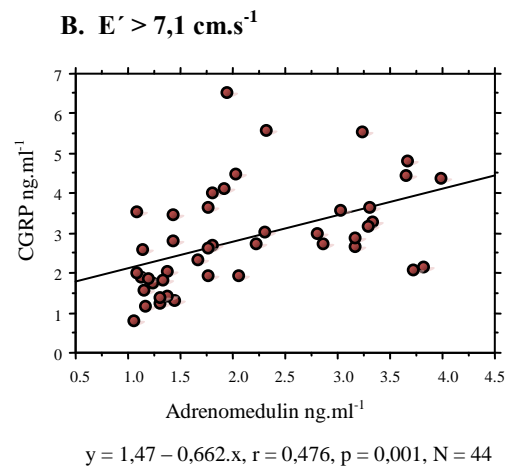
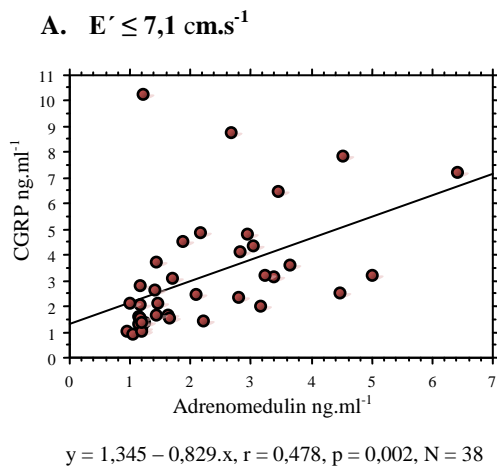
$$y = 2,92 - 0,007 \cdot x, r = 0,010, p = 0,950, N = 44$$

Graf 40 A a 40 B: Lineární regresní analýza vztahu mezi sérovou koncentrací CGRP a HDL cholesterolu ve skupině s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ (A) a s $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ (B)



Ve skupině s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ i ve skupině s $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ jsme prokázali statisticky signifikantní asociaci mezi sérovými koncentracemi CGRP a adrenomedulinu [$r = 0,478$, $R^2 = 0,228$, $p = 0,002$, resp. $r = 0,476$, $R^2 = 0,227$, $p = 0,001$] (Graf 41 A, resp. Graf 41 B).

Graf 41 A a 41 B: Lineární regresní analýza vztahu mezi sérovou koncentrací CGRP a adrenomedulinu ve skupině s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ (A) a s $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ (B)



6. DISKUZE

6.1 Zdůvodnění volby echokardiografických parametrů pro hodnocení diastolické funkce levé komory srdeční

V naší práci jsme se zaměřili na studium časného stadia kardiorenální interakce u diabetiků 2. typu. Do studie jsme zařadili pacienty, kteří měli normální nebo jen lehce sníženou glomerulární filtraci. Většina z nich (80,5%) byla léčena pro arteriální hypertenzi. Z léčených hypertoniků mělo 33% arteriální hypertenzi vyžadující léčbu 3 a více skupinami antihypertenziv, avšak v době vyšetření byli zcela kardiálně symptomatičtí a jejich arteriální hypertenze byla v době ambulantního měření krevního tlaku dobře farmakologicky korigovaná. Podle echokardiografického vyšetření nikdo z vyšetřovaných neměl známky hypertrofie levé komory srdeční. V odborné kardiologické literatuře je již delší dobu diskutována otázka existence diabetické kardiomyopatie, která se rozvíjí nezávisle na arteriální hypertenzi a souvisí výlučně s diabetickou metabolickou poruchou. Podle dosavadní literatury se rozvoj diabetické kardiomyopatie echokardiograficky projevuje známkami diastolické dysfunkce levé komory srdeční. Echokardiografických parametrů, kterými lze detekovat diastolickou dysfunkci je celá řada. V dosud publikovaných studiích o vztahu mezi diastolickou dysfunkcí a DM jsou posuzovány zejména parametry vyšetřované pomocí konvenční a pulzní dopplerovské echokardiografie, zejména hmotnost levé komory srdeční LVM, respektive její index vztažený k tělesnému povrchu LVMI, objem levé síně srdeční LAV, poměr vrcholové rychlosti plnění levé komory srdeční v časně a pozdní diastole E/A a decelerační čas DT. Recentní publikace, které se problematikou diastolické dysfunkce u pacientů s DM zabývají, jednotně vyzdvihují význam tkáňové dopplerovské echokardiografie a stanovení zejména parametru E' a E/E' pro diagnostiku poruchy relaxace myokardu a zvýšeného enddiastolického plnicího tlaku levé komory srdeční (Fang, Z. Y. et al., 2003; Nagueh, S. F. et al., 1997; Paulus, W. J. et al., 2007; Von Bibra, H. et al., 2005). Tkáňová echokardiografie je považována za citlivější metodu pro diagnostiku diastolické dysfunkce v porovnání s konvenční a pulzní dopplerovskou echokardiografií (Garcia, M. J. et al., 1998; Nagueh, S. F. et al., 1997; Palmieri, V. et al., 2005). Řada prací detekci diastolické dysfunkce pomocí pulzní dopplerovské echokardiografie nepovažuje z řady důvodů za dostatečnou a věrohodnou (Cahill, J. M. et al., 2002; Petrie, M. C. et al., 2004; Thomas, M. D. et al., 2006). Tkáňová echokardiografie je široce dostupná, dostatečně citlivá a jednotně dobře interpretovatelná metoda. Rychlost pohybu myokardu v časně diastole (E') umožňuje posoudit relaxaci levé komory srdeční. Její poměr s průtokem krve mitrální chlopní v časně

diastole (E/E') umožňuje odhadnout změny enddiastolického plnicího tlaku levé komory srdeční (Gulel, O. et al., 2008; Von Bibra, H. et al., 2005; Yu, C. M. et al., 2007). Tato neinvazivní metoda přitom významně koreluje s výsledky invazivního katetrizačního měření (Kasner, M. et al., 2007; Ommen, S. R. et al., 2000). V současné době jsou definována kritéria k diagnostice srdečního selhání s normální ejekční frakcí, také nazývaného dříve jako diastolické srdeční selhání nebo srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí (EF). K diagnostice tohoto typu srdečního selhání, vzniklého při pokročilé nebo dekompenzované diastolické dysfunkci, je třeba průkazu klinických známek srdečního selhávání a nálezů zvýšené hodnoty E/E' nad 15 pomocí tkáňové echokardiografie. V případě nejednoznačného výsledku, pokud je E/E' v rozmezí 8-15, je doporučeno doplnit pulzní dopplerovskou echokardiografií s měřením E/A a DT , případně pomocí konvenční echokardiografie změřit $LVMI$ nebo LAV . V diagnostice má dále význam stanovení N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) nebo natriuretického peptidu typu B (BNP) (Paulus, W. J. et al., 2007). V roce 2009 vydala Evropská společnost pro echokardiografii (European Association of Echocardiography – EAE) doporučení pro hodnocení diastolické funkce levé komory srdeční, které specifikuje vyšetřovací postupy pro jednotlivé užívané modalit od konvenční přes pulzní i tkáňovou dopplerovskou echokardiografii (Nagueh, S. F. et al., 2009). Pro počínající poruchu diastolické funkce, která je subklinická a není provázena specifickými příznaky, ani zásadními patologickými nálezy při běžném echokardiografickém vyšetření, jednotné doporučení pro vyšetřovací postup definováno není.

Cílem naší práce nebylo posouzení vhodnosti jednotlivých echokardiografických modalit pro diagnostiku počínající poruchy diastolické funkce u pacientů s DM, nicméně volba vhodných parametrů byla zcela zásadní pro další analýzu vztahů mezi diastolickou funkcí levé komory srdeční na straně jedné a celou řadou dalších faktorů, které mohou diastolickou funkci ovlivňovat nebo jsou diastolickou funkcí ovlivňovány na straně druhé. V rámci komplexního echokardiografického vyšetření našich pacientů jsme vyšetřili širokou škálu parametrů diastolické funkce pomocí konvenční, pulzní i tkáňové dopplerovské echokardiografie (Tabulka 2). Některé parametry jsme využili v dílčích analýzách. Pro podrobné statistické vyhodnocení vztahů vznikajících v rámci kardiorenální interakce jsme se však soustředili na parametry E' a E/E' .

6.2 Diastolická funkce levé komory srdeční ve vztahu k počínající kardiorenální interakci u pacientů s DM 2. typu a její vztah k diabetické metabolické poruše

V celém souboru pacientů byly pomocí tkáňové echokardiografie podrobně vyšetřeny parametry diastolické funkce, tedy E' jako parametr hodnotící relaxaci levé komory srdeční a E/E' jako parametr korelující s enddiastolickým plnicím tlakem levé komory srdeční. V souladu s literárními údaji jsme předpokládali, že i mezi vybranými kardiálně zcela asymptomatickými jedinci mohou mít někteří již echokardiograficky zjištělou poruchu diastolické funkce (Bell, D. S., 2003; Poirier, P. et al., 2000; Von Bibra, H. et al., 2005).

Při hodnocení vztahů mezi parametry diastolické funkce levé komory srdeční a ledvinných funkcí u nemocných s diabetes melitus 2. typu, bez přítomnosti systolické dysfunkce levé komory srdeční a s upravenými hodnotami krevního tlaku do 135/85 mmHg dle měření v ambulanci lékaře, jsme zjistili lineární negativní korelaci mezi E/E' a eGFR.

Při multivariační analýze jsme tuto korelaci potvrdili. Dle multivariační analýzy byla ale eGFR rovněž závislá na dalším parametru diastolické funkce, a to na E' , který je citlivým ukazatelem časné relaxace levé komory srdeční. Na druhé straně ale E' dle multivariační analýzy nebylo závislé na hodnotě eGFR. Pro objasnění vztahu mezi E' a eGFR jsme posoudili vzájemný vztah pomocí grafu, kde na ose x byla vynesena hodnota E' a na ose y hodnota eGFR u každého nemocného (Graf 8). Touto metodou jsme zjistili, že ve vztahu mezi E' a eGFR jsou v našem souboru dvě skupiny diabetiků 2. typu (na grafu jako cluster označený červenými body a cluster označený modrými body), u kterých je podobná hodnota eGFR, ale které se významně liší v parametru E' a dle clusterové analýzy i ve vztahu mezi E/E' a eGFR. U jedinců patřících do clusteru označeného modrými body není přítomna korelace mezi E/E' a eGFR, zatímco u těch, co patří do clusteru označených červenými body je tato korelace významná. Na podkladě clusterové analýzy a následné ROC analýzy bylo zjištěno, že hodnotu $E' = 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ lze s vysokou senzitivitou i specificitou použít pro rozdělení pacientů na dvě skupiny.

Tato analýza rozdělila náš soubor na dvě podskupiny 38 ku 44 jedincům, z nichž 38 (46,3%) mělo $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$. Hodnota E' dělicí obě podskupiny byla $7,1 \text{ cm.s}^{-1}$. V další analýze jsme proto posuzovali vztahy mezi klinickými a laboratorními parametry nejenom v celé skupině nemocných, ale zvláště u pacientů s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ (pacienti se sníženou hodnotou časné relaxace levé komory srdeční) a u pacientů s $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ (pacienti s vyšší hodnotou časné relaxace levé komory srdeční). Hodnotu $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ lze považovat za normální i vzhledem k literárním údajům (Innelli, P. et al., 2008). V naší práci nám však nejde

o zjištění normálních a patologických hodnot s jejich kritickým rozhraním, ale hledali jsme hodnotu kritického snížení rychlosti pohybu myokardu v časně diastole (E'), při které se začíná rozvíjet kardiorenální interakce).

Obě podskupiny rozdělené podle hodnoty $E' = 7,1 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$ se statisticky významně odlišovaly v echokardiografických parametrech přímo souvisejících s diastolickou dysfunkcí levé komory srdeční – E/A ($p = 0,002$), E' ($p < 0,0001$), E/E' ($p < 0,0001$), A' ($p = 0,046$), E'/A' ($p < 0,0001$), ale neodlišovaly se v hmotnosti levé komory srdeční jako hlavního ukazatele komorové hypertrofie ($p = 0,69$ pro LVM a $p = 0,97$ pro LVMI). Dále se obě podskupiny statisticky signifikantně odlišovaly v době trvání DM ($p = 0,007$) a hodnotě glykovaného hemoglobinu ($p = 0,047$). Na základě porovnání základních echokardiografických a laboratorních parametrů mezi oběma podskupinami lze soudit, že na snížení relaxace levé komory srdeční se u pacientů s DM a dobře kompenzovaným krevním tlakem může výraznou měrou podílet metabolická porucha, pro což svědčí negativní asociace E' s glykovaným hemoglobinem jako ukazatelem dlouhodobé kompenzace DM a negativní asociace E' s dobou trvání DM. Úloha hypertrofie levé komory srdeční je u těchto dobře léčených a kompenzovaných diabetiků zpochybněna tím, že hmotnost levé komory srdeční se v obou podskupinách signifikantně neliší. Při opakovaných ambulantních kontrolách krevního tlaku byli pacienti v obou podskupinách z hlediska arteriální hypertenze dobře kompenzováni (Tabulka 3).

Naše závěry se shodují s výsledky celé řady dosud publikovaných prací. Tyto studie poukazují na to, že diastolická dysfunkce se vyskytuje častěji u pacientů s DM s normálním nebo dobře kompenzovaným krevním tlakem než u normotenzních nediabetiků (Boyer, J. K. et al., 2004; Saraiva, R. M. et al., 2005; Zabalgoitia, M. et al., 2001). Diastolická dysfunkce u diabetiků souvisí spíše s metabolickou kompenzací a arteriální hypertenze respektive hypertrofie levé komory srdeční nehraje, přinejmenším v počáteční fázi jejího rozvoje, nejspíše zásadní roli (Guo, C. Y. et al., 2009; Shishehbor, M. H. et al., 2003). Na rozvoj diastolické dysfunkce levé komory srdeční má u pacientů s DM s dobře kompenzovanou arteriální hypertenzí, dle dosud publikovaných prací, vliv zejména hodnota glykovaného hemoglobinu (Diamant, M. et al., 2003; Guo, C. Y. et al., 2009; Shishehbor, M. H. et al., 2003; Vinereanu, D. et al., 2003) a doba trvání DM (From, A. M. et al., 2009; From, A. M. et al., 2010; Kim, Y. et al., 2012; Patil, V. C. et al., 2011). Dále se uplatňují parametry související s inzulínorezistencí a metabolickým syndromem, jako je dyslipidémie, obezita a další (de las Fuentes, L. et al., 2007; Di Stante, B. et al., 2005; Giorda, C. B. et al., 2011; Patil,

V. C. et al., 2011; Sanchez-Barriga, J. J. et al., 2001; Vinereanu, D. et al., 2003). Tyto závěry se týkají pacientů s DM prvního i druhého typu.

Guo a kolektiv studovali soubor 50 pacientů s DM 2. typu o průměrném věku $48,5 \pm 8,6$ let, kteří neměli žádnou kardiovaskulární komorbiditu ani arteriální hypertenzi. Tuto skupinu porovnával se zdravými kontrolami. Zjistil, že parametr diastolické funkce E' byl v souboru diabetiků statisticky signifikantně nižší ve srovnání s nediabetiky a parametr E/E' byl u pacientů s DM signifikantně oproti kontrolní skupině zvýšen. Autor na základě těchto výsledků uzavírá, že i u nehypertenzních diabetiků je oproti zdravým věkově srovnatelným kontrolám diastolická výkonnost levé komory srdeční snižena. V souboru diabetiků dále prokázal statisticky signifikantní negativní asociaci mezi glykovaným hemoglobinem a parametrem E' a pozitivní asociaci mezi glykovaným hemoglobinem a parametrem E/E' . Výsledky práce podporují koncept subklinické diabetické kardiomyopatie, která se v počáteční fázi manifestuje jako snižená diastolická výkonnost levé komory srdeční a její rozvoj je závislý na kontrole glykemie a kompenzaci DM (Guo, C. Y. et al., 2009).

Shishehbor a kolektiv prokázali u skupiny 25 diabetiků 1. typu a u skupiny 25 zdravých kontrol shodné závěry s předchozí studií. Pacienti s DM 1. typu mají i při absenci arteriální hypertenze a kardiovaskulárních komorbidit oproti zdravým kontrolám signifikantně sniženou relaxaci levé komory srdeční. Dále rovněž prokázal statisticky signifikantní negativní asociaci mezi HbA1c a E' a pozitivní asociaci mezi HbA1c a E/E' . Pacienti byli průměrného věku 46 ± 10 let, doba trvání DM byla 26 ± 10 let. Průměrná hodnota HbA1c byla $7,6 \pm 1,4\%$ podle Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), což odpovídá průměru $59,6 \text{ mmol.mol}^{-1}$ dle IFCC (Shishehbor, M. H. et al., 2003).

Vinereanu se spolupracovníky prokázali ve skupině 35 diabetiků 2. typu také pozitivní korelaci mezi hodnotou HbA1c a E/E' , a to pomocí lineární regrese i multivariantní analýzy. Vztah mezi E' a HbA1c samostatně hodnocen ve studii nebyl. Soubor tvořili pacienti o průměrném věku 57 ± 10 let, kteří neměli žádné kardiovaskulární komorbidity a byli zcela asymptomatictí (Vinereanu, D. et al., 2003). Ve své práci odkázal autor dále na studii Astorriho, který v roce 1997 porovnával skupinu 20 diabetiků léčených inzulínem, 10 diabetiků léčených PAD a 12 zdravých kontrol a prokázal častější rozvoj diastolické dysfunkce u skupiny diabetiků nezávislých na inzulínu. Autor předpokládal, že k rozvoji diastolické dysfunkce dochází velmi časně již v raném prediabetickém období a spojoval rozvoj globální diastolické dysfunkce s dobou trvání poruchy metabolismu glycidů a s HbA1c. Diastolická dysfunkce byla v této studii hodnocena pouze pomocí konvenční a pulzní dopplerovské echokardiografie. Průměrná hodnota HbA1c ve skupině diabetiků

léčených inzulinem byla $9,48 \pm 1,23$ % a $8,26 \pm 1,20$ % ve skupině léčených perorálními antidiabetiky, hodnoceno dle DCCT, což odpovídá v průměru 80 mmol.mol^{-1} respektive 67 mmol.mol^{-1} dle IFCC (Astorri, E. et al., 1997).

Autoři výše zmíněných prací shodně uzavírají, že u pacientů s DM 1. i 2. typu vede horší kontrola glykémie a kompenzace onemocnění k rozvoji diastolické dysfunkce (Astorri, E. et al., 1997; Guo, C. Y. et al., 2009; Shishehbor, M. H. et al., 2003; Vinereanu, D. et al., 2003). Porucha metabolismu glycidů vede ke zhoršení relaxace myokardu a zvýšené tuhosti srdeční stěny (Liu, J. E. et al., 2001).

Fromova skupina studovala u 486 pacientů s DM, diagnostikovaným mezi lety 1996 a 2007, vliv doby trvání onemocnění na rozvoj diastolické dysfunkce, na její závažnost a mortalitu pacientů. Ze sledování byli vyřazeni nemocní se známou chronickou kardiální insuficiencí. Průměrný věk pacientů byl 58 let. Kohorta zahrnovala 80% hypertoniků, kompenzace arteriální hypertenze není dokumentována. Dle údaje o LVMI (94 g.m^{-2}) lze soudit, že pacienti neměli významnou hypertrofii levé komory srdeční a arteriální hypertenze patrně nebyla dominantním faktorem rozvoje diastolické dysfunkce. Průměrná hodnota E/E' byla 12 ± 4 . Pomocí multivariální logistické regrese prokázal autor vliv doby trvání DM na zvyšování enddiastolického tlaku levé komory srdeční vyjádřeného parametrem E/E' . Pomocí ROC analýzy dospěl k závěru, že čtyřleté trvání DM je kritickou dobou, která je ve významné asociaci s rozvojem diastolické dysfunkce levé komory srdeční hodnocenou na podkladě vzestupu E/E' nad 15. Zároveň prokázal, že hodnota E/E' více než 15 je spojena se statisticky signifikantně vyšší všeobecnou mortalitou pacientů (From, A. M. et al., 2010). Tento závěr je ve shodě s doporučením Společnosti pro srdeční selhání a Společnosti pro echokardiografii, které pracují v rámci Evropské kardiologické společnosti, pro diagnostiku srdečního selhání s normální ejekční frakcí, kdy hodnota E/E' 15 a výše je doporučena jako hranice pro stanovení diastolické dysfunkce (Paulus, W. J. et al., 2007). Pokud hodnota E/E' překročí 15, je prokázáno invazivním katetrizačním měřením, že plnicí tlak levé komory srdeční je významně zvýšený (Ommen, S. R. et al., 2000). Parametr E/E' je významným prediktorem přežití u pacientů s akutním infarktem myokardu. Je-li E/E' nad 15, pak je nejsilnějším ukazatelem nepříznivé prognózy, který stojí nad klinickými a ostatními echokardiografickými parametry (Hillis, G. S. et al., 2004). From se specificky věnuje pouze časovému faktoru onemocnění jako ekvivalentu tíže DM, metabolická kompenzace není dokumentována.

Kim a kolektiv studovali pacienty s DM 2. typu s diagnózou stanovenou od ledna 2005 do dubna 2010. Skupina 92 pacientů byla rozdělena na dvě podskupiny s dobou trvání nemoci více nebo rovno 7 let a méně než 7 let. V souboru bylo zahrnuto 57.6% pacientů s

arteriální hypertenzí. Třicet procent pacientů rozvinulo v době sledování některou z forem ischemické choroby srdeční. Průměrný věk byl $59,4 \pm 11,1$ let, doba trvání DM $8,0 \pm 5,2$ let, E' bylo v průměru $6,47 \pm 1,95 \text{ cm.s}^{-1}$ a E/E' $10,2 \pm 3,5$. Obě skupiny rozdělené dle doby trvání DM byly srovnatelné svým BMI a výskytem arteriální hypertenze, odlišovaly se pouze věkem. Pro daný soubor bylo zjištěno, že od 1 roku trvání DM stoupá s každým dalším rokem E/E' o 0,17, E' klesá o 0,001 cm.s^{-1} a E'/A' klesá o 0,01. Doba trvání DM byla asociována i s dalšími sledovanými parametry diastolické dysfunkce - E/A a DT . Ve skupině pacientů s dobou trvání DM více nebo rovno 7 let byla statisticky signifikantně vyšší hodnota E/E' a nižší hodnota E' ve srovnání se skupinou s dobou trvání DM do 7 let (Kim, Y. et al., 2012).

De las Fuentes rozdělila se svými spolupracovníky soubor 607 pacientů na tři podskupiny podle přítomnosti kritérií metabolického syndromu. Vznikla skupina pacientů bez metabolického syndromu, skupina pacientů s pre-metabolickým syndromem (přítomnost 1-2 kritérií metabolického syndromu) a skupina s plně vyjádřeným metabolickým syndromem. Srovnáním mezi jednotlivými skupinami bylo prokázáno, že charakteristiky diastolické dysfunkce se zhoršují spolu s tíží známek metabolického syndromu. Jednotlivé charakteristiky metabolického syndromu jako je plasmatická koncentrace triacylglycerolu, výše glykemie a obvod pasu korelovaly jak s parametrem E' , tak E/A napříč skupinami (de las Fuentes, L. et al., 2007).

Patil a kolektiv se zabýval skupinou 127 pacientů s DM, kterou porovnával se skupinou 100 zdravých dobrovolníků. Průměrný věk mužů byl $51,9 \pm 9$ let a žen 49 ± 10 let ve skupině diabetiků. Doba trvání onemocnění byla 11 ± 5 let u mužů a 10 ± 4 roky u žen. Průměrná hodnota HbA1c byla $8,3 \pm 1,9\%$ respektive $8,1 \pm 1,3\%$, triglacylglycerolu $2,3 \pm 0,3 \text{ mmol/l}$ respektive $2,2 \pm 0,3 \text{ mmol/l}$, HDL cholesterolu $1,0 \pm 0,4 \text{ mmol/l}$ respektive $1,0 \pm 0,3 \text{ mmol/l}$. Průměrné BMI bylo u diabetických mužů $27,6 \pm 2,2 \text{ kg.m}^{-2}$ a diabetických žen $26 \pm 2,5 \text{ kg.m}^{-2}$. Diabetici měli jednoznačně rozvinutou diastolickou dysfunkci – hodnota E/E' byla $18,6 \pm 3,5$ u mužů a $18,3 \pm 3,2$ u žen. Autor prokázal vyšší prevalenci diastolické dysfunkce u pacientů, kteří měli HbA1c $> 7,5\%$ a také u pacientů s dobou trvání onemocnění více než 11 let. S hodnotou E/E' koreloval věk pacientů, obvod pasu a poměr pas/boky, doba trvání DM a HbA1c. Z lipidů byla prokázána statisticky signifikantní negativní korelace mezi plasmatickou koncentrací HDL cholesterolu a E/E' a pozitivní korelace mezi koncentrací triacylglycerolu a E/E' (Patil, V. C. et al., 2011).

Ve shodě s dosud publikovanými pracemi jsme prokázali vliv doby trvání DM, kompenzace onemocnění vyjádřenou hodnotou glykovaného hemoglobinu a vybraných metabolických parametrů na rozvoj diastolické dysfunkce levé komory srdeční. Dle lineární

regresní analýzy vztahu mezi relaxací levé komory srdeční a vybranými parametry v celé kohortě jsme prokázali statisticky signifikantní negativní asociaci mezi E' levé komory srdeční a dobou trvání DM ($p = 0,018$), hodnotou HbA1c ($p = 0,018$), sérovou koncentrací triacylglycerolu ($p = 0,015$) a pozitivní asociaci se sérovou koncentrací HDL cholesterolu ($p = 0,016$). E' se snižuje a tedy relaxace levé komory srdeční je zhoršená, čím déle trvá DM a čím vyšší je hodnota HbA1c a sérové koncentrace triacylglycerolu v krvi. Naopak relaxace levé komory srdeční se zlepšuje se stoupající sérovou koncentrací HDL cholesterolu. Tyto výsledky jsme potvrdili multivariační analýzou, podle které jsou nezávislými prediktory relaxace levé komory srdeční vyjádřené parametrem E' metabolické faktory HbA1c, HDL cholesterol a triacylglycerol.

Ve skupině pacientů s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ jsme také prokázali statisticky signifikantní negativní asociaci mezi E' a hodnotou HbA1c ($p = 0,004$) a sérovou koncentrací triacylglycerolu ($p = 0,043$) a statisticky signifikantní pozitivní asociaci mezi E' a sérovou koncentrací HDL cholesterolu ($p = 0,026$). Asociace mezi těmito metabolickými parametry a E' nebyla prokázána ve skupině s $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$. Pokud jsme hodnotili podskupiny našich nemocných, statisticky signifikantní asociaci mezi dobou trvání DM a E' jsme neprokázali ani v jedné z podskupin, tedy ani u pacientů s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$. Negativní asociaci mezi dobou trvání onemocnění a E' jsme prokázali jedině v celém souboru nemocných patrně proto, že v jednotlivých podskupinách nebyl dostatečně veliký počet pacientů k průkazu této asociace.

V námi sledované kohortě jsme prokázali statisticky signifikantní asociaci doby trvání DM, HbA1c a dalších parametrů pouze s E' , avšak asociaci těchto parametrů s E/E' korelujícím s enddiastolickým tlakem levé komory srdeční jsme nezjistili. Tímto výsledkem se naše práce shoduje jen s některými výše citovanými studiemi, od některých se odlišuje absencí významné asociace mezi metabolickými parametry a dobou trvání DM s E/E' .

Průměrná hodnota E/E' v našem celém sledovaném souboru je $10,2 \pm 2,2$ a v podskupině s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ je $11,3 \pm 2,3$. Hodnota tohoto parametru nedosahuje patologické hranice svědčící pro plně rozvinutou diastolickou dysfunkci levé komory srdeční.

Z celé kohorty však pouze 8 pacientů (9,8% souboru) mělo hodnoty E/E' zcela fyziologické. U ostatních se hodnoty parametru E/E' pohybovaly v rozmezí, které není signifikantně zvýšené, ale je považováno za abnormální nebo hraniční. Naproti tomu má téměř polovina pacientů v souboru (přesněji 38 pacientů, tedy 46,3% souboru) $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$. Tato hodnota odpovídá již poruše relaxace levé komory srdeční na základě údajů z literatury (Innelli, P. et al., 2008). Ze srovnání výsledků tkáňové echokardiografie obou podskupin pacientů vyplývá, že hodnoty E/E' byly v průměru srovnatelné s výše citovanými pracemi,

nicméně hodnoty E' byly u našich pacientů relativně nižší, tedy porucha relaxace levé komory srdeční byla více vyjádřená. Ze srovnávaných prací se vymyká pouze studie Patila, ve které byli zařazeni pacienti s plně vyjádřenou diastolickou dysfunkcí. Pacienti v námi studovaném souboru tedy nemají plně rozvinutou diastolickou dysfunkci, ale relaxace levé komory srdeční je již u přibližně poloviny z nich významně narušená.

Pokud porovnáme dobu trvání DM do okamžiku echokardiograficky diagnostikovatelné poruchy diastolické funkce u našich pacientů s výsledky výše uvedených studií, můžeme konstatovat, že tato doba je srovnatelná, avšak míra postižení diastolické funkce je u našich nemocných menší a vyjádřená pouze u 46,3% pacientů. To si vysvětlujeme tím, že skupina námi sledovaných pacientů měla významně lepší laboratorní známky metabolické kompenzace DM a dobře kompenzovanou arteriální hypertenzi.

Rozdíly mezi citovanými studiemi a naší prací si vysvětlujeme homogenitou našeho souboru, které jsme věnovali zvýšenou pozornost. V porovnávaných studiích měli zařazení nemocní nejen diabetickou kardiomyopatii, ale byli akceptováni i nemocní s ICHS a dekompenzovanou arteriální hypertenzí. Z těchto důvodů můžeme považovat parametr E' vyjadřující poruchu relaxace levé komory srdeční za důležitý z hlediska časné diagnostiky počínající poruchy diastolické funkce u pacientů s DM 2. typu. Toto tvrzení je ve shodě s obecně přijímaným patofyziologickým názorem na rozvoj diabetické kardiomyopatie.

Dle našich výsledků může být diabetik s uspokojivě kompenzovanou metabolickou poruchou a s dobře kompenzovanou arteriální hypertenzí po v průměru 11 letech trvání DM zcela asymptomatický, to znamená, že nemá žádné známky poruchy diastolické funkce nebo má pouze poruchu relaxace levé komory srdeční. V citovaných studiích byla symptomatická diastolická dysfunkce jistě podmíněna neúplně korigovanou metabolickou poruchou, neboť hodnoty HbA1c v citovaných souborech byly: $7,3 \pm 1,7\%$ dle (odpovídá 56 mmol.mol^{-1} dle IFCC) v Guově práci, $7,6 \pm 1,4\%$ (odpovídá $59,6 \text{ mmol.mol}^{-1}$ dle IFCC) v Shisheborově studii, $9,48 \pm 1,23\%$ u pacientů léčených inzulinem a $8,26 \pm 1,20\%$ u pacientů léčených perorálními antidiabetiky (odpovídá v průměru 80 mmol.mol^{-1} , respektive 67 mmol.mol^{-1} dle IFCC) v souboru Astorriho, $8,3 \pm 1,9\%$ u mužů respektive $8,1 \pm 1,3\%$ u žen (odpovídá 67 mmol.mol^{-1} , respektive 65 mmol.mol^{-1} dle IFCC) v Patilově kohortě. Druhým faktorem rozvoje symptomatické diastolické dysfunkce je špatně korigovaná arteriální hypertenze.

Homogenita našeho souboru zajištěná podrobným vstupním vyšetřením a vyloučením pacientů s jinými chorobami srdce, prokázanou a dobře farmakologicky korigovanou arteriální hypertenzí i dobře léčenou diabetickou poruchou nás může opravňovat k tvrzení, že prokázaná porucha relaxace levé komory srdeční (E') souvisí především s vlivem DM na

diastolickou funkci. Porucha relaxace levé komory srdeční vznikající jako první projev diastolické dysfunkce je ve shodě s dosud publikovanými pracemi, které u kardiálně asymptomatických a dobře metabolicky kompenzovaných diabetiků uvádějí shodné nálezy. Vzestup enddiastolického tlaku levé komory srdeční (E/E') představující progresi do plně vyjádřené diastolické dysfunkce je u dobře kompenzovaných diabetiků dán především dlouhou dobou onemocnění. Porucha relaxace levé komory srdeční v námi sledované kohortě byla ovlivněna zřejmě nejenom vlivem DM na diastolickou funkci myokardu. Průkaz negativní asociace mezi triacylglycerolem a E' a pozitivní asociace mezi HDL cholesterolem a E' v podskupině nemocných s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ vidíme jako důkaz pro vliv přinejmenším těchto metabolických faktorů na diastolickou funkci, což je plně ve shodě s literárními údaji. Je nutné zdůraznit, že recentní hodnoty těchto parametrů nebyly významně zvýšené a rovněž se významně nelišily mezi oběma podskupinami nemocných. Na rozdílech mezi oběma podskupinami pacientů se může podílet nejen doba trvání diabetické metabolické poruchy, ale i doba trvání přinejmenším dyslipidémie.

6.2.1 Dílčí závěr

Ve vyšetřované kohortě kardiálně asymptomatických diabetiků 2. typu jsme prokázali u 46,3% subklinickou kardiomyopatii projevující se poruchou relaxace levé komory srdeční, která je způsobena především metabolickými faktory, a to nejen diabetickou poruchou, ale také dyslipidemií.

6.3 Vztah mezi diastolickou dysfunkcí levé komory srdeční a glomerulární filtrací

Problematika kardiorenální interakce je v posledních několika letech intenzivně studována. Potřeba podrobné analýzy vztahu mezi renální a kardiální funkcí naléhavě stoupá se vzrůstajícím počtem pacientů s renálním a srdečním selháním. Pacienti s DM jsou jednou ze skupin nejvíce ohrožených rozvojem některé z forem kardiorenálního syndromu. Diabetik nad 65 let s arteriální hypertenzí a glomerulární filtrací pod $1 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$ je v extrémním riziku progresu kardiovaskulárního onemocnění a onemocnění ledvin zároveň (Levin, A., 2003). Vzhledem k vzrůstajícímu počtu pacientů s metabolickým syndromem, poruchou glukózové tolerance a DM a jejich dispozici k rozvoji diastolické dysfunkce je zejména této formě poruchy funkce levé komory srdeční věnována pozornost fyziologů i kliniků a její vztah k renální funkci je intenzivně studován. Celá řada prací je věnována vzájemnému vztahu mezi pokročilými stadii kardiálního a renálního selhání (Damman, K. et al., 2010;

Hillege, H. L. et al., 2006; London, G. M., 2003; McAlister, F. A. et al., 2012). Ve studovaných kohortách jsou zahrnuty stovky subjektů, proto jsou sledované kardiorenální vazby dobře čitelné a průkazné. Velký počet pacientů umožňuje podrobné studium jednotlivých komorbidit a dalších faktorů, které kardiorenální interakci u pokročilých forem srdeční nebo renální dysfunkce ovlivňují. Studovat velké kohorty je možné mimo jiné i proto, že pokročilé formy onemocnění jsou klinicky zjevné a diagnosticky dobře definované.

Studium vztahů mezi počínající poruchou diastolické funkce a jen málo pokročilou poruchou glomerulární filtrace má řadu omezení. Dosud publikované práce jsou limitovány zejména výběrem pacientů, kteří jsou z pohledu příčin studované renální nebo kardiální dysfunkce značně nehomogenní. Při výběru jedinců, u kterých jsou studovány vztahy mezi diastolickou funkcí levé komory srdeční a renální funkcí je kladen důraz zejména na homogenitu z kardiologického hlediska. Do studií jsou zařazováni jedinci s asymptomatickou diastolickou dysfunkcí a vyřazeni ti, kteří mají jakékoli známky srdečního selhávání, poruchu systolické funkce a jiné závažné kardiovaskulární choroby, především ischemickou chorobu srdeční, chlopenní vady a jiné.

Naproti této jednoznačné snaze o studium bezpříznakové počínající diastolické dysfunkce je patrná nejednotnost ve volbě stupně pokročilosti poruchy renální funkce. V podstatě všechny dosud publikované práce, jejichž cílem je průkaz asociace mezi incipientní poruchou diastolické funkce a glomerulární filtrací, zahrnují do studovaných kohort i pacienty s pokročilým stupněm renálního selhání, některé práce i pacienty závislé na hemodialýze. Zejména u pacientů s pokročilým stupněm ledvinové nedostatečnosti a především u dialyzovaných nemocných je porucha diastolické funkce dána celou řadou dalších příčin, u dialyzovaných je to především hemodynamické zatížení srdce v průběhu hemodialýzy a hyperhydratace vznikající v mezidialyzačním období (Breidhardt, T., McIntyre, C. W., 2011; McMahan, L. P., 2003). U jedinců s pokročilým stupněm ledvinového selhávání jsou kardiomyopatie způsobeny především poruchou fosfokalciového metabolismu vedoucího k mediokalcinóze intramuskulárních větví věnčitých tepen a kalcifikacím chlopní (London, G., 2002). Žádná z dosud publikovaných studií se nevěnuje problematice vztahu mezi diastolickou funkcí levé komory srdeční a glomerulární filtrací u pacientů, kteří jsou asymptomatictí a nemají poruchu glomerulární filtrace nebo je její stupeň jen mírný.

Miyazato a kolektiv publikovali v roce 2004 jednu z prvních komplexních studií zaměřenou specificky na diastolickou dysfunkci levé komory srdeční, její asociaci s chronickým renálním selháním u dosud nedialyzovaných pacientů a úlohu hypertrofie levé komory srdeční, arteriální hypertenze a DM. Ve studii bylo zahrnuto 67 pacientů s pokročilou

renální insuficiencí na podkladě blíže nespecifikované chronické glomerulonefritidy (33 pacientů) nebo diabetické nefropatie (34 pacientů). Průměrná hodnota sérového kreatininu byla $500 \pm 289 \mu\text{mol.l}^{-1}$, srovnatelná v obou podskupinách pacientů s etiologicky odlišnými nefropatiemi. Dále bylo zařazeno věkem a pohlavím korelujících 137 pacientů s léčenou arteriální hypertenzí bez poruchy renální funkce, kteří byli rozděleni na dvě podskupiny o 67 jedincích podle toho, zda se jednalo o diabetiky nebo pacienty bez DM. Diastolická dysfunkce byla v této práci hodnocena pouze pomocí pulzní dopplerovské echokardiografie. Porovnáním takto definovaných skupin pacientů autor prokázal, že hypertrofie levé komory srdeční, verifikovaná echokardiograficky zjištěnou zvýšenou hmotností levé komory srdeční (LVM), byla nejvíce asociována s poruchou glomerulární filtrace, ale ne s DM. Naproti tomu diastolická dysfunkce diagnostikovaná na podkladě nálezu sníženého E/A a prodloužení DT byla asociována jak s renálním selháním, tak s diagnózou DM. Vliv DM na rozvoj poruchy diastolické funkce levé komory srdeční se zároveň projevil jako signifikantně významnější. Zvýšená hmotnost levé komory srdeční i porucha její diastolické funkce se shodně vyskytovaly u skupiny s poruchou glomerulární filtrace. Diastolická dysfunkce byla více vyjádřená ve skupině pacientů s diabetickou nefropatií oproti skupině s chronickou glomerulonefritidou, ačkoliv hmotnost levé komory srdeční byla u obou podskupin shodná (Miyazato, J. et al., 2005).

Hayashi a kolektiv publikovali v roce 2006 první práci, ve které byly ke stanovení diastolické dysfunkce plně využity možnosti tkáňové dopplerovské echokardiografie u pacientů s chronickou renální insuficiencí. Pracovali se souborem 40 pacientů s renálním selháním rozdělených na dvě podskupiny podle míry poruchy glomerulární filtrace. Do studie bylo zařazeno 22 pacientů s chronickou poruchou glomerulární filtrace 1. - 3. stupně dle kalkulované clearance kreatininu (podle rovnice Cockrofta-Gaulta). Průměrná hodnota sérového kreatininu v této skupině byla $185 \pm 41 \mu\text{mol.l}^{-1}$. 18 pacientů mělo průměrnou hodnotu sérového kreatininu $427 \pm 106 \mu\text{mol.l}^{-1}$ odpovídající 4. - 5. stádiu chronické renální insuficience dle K/DOQI klasifikace. Obě skupiny zahrnovaly 94% pacientů s arteriální hypertenzí a 36% respektive 38% pacientů s DM. Ve studii byly výsledky nemocných s poruchou glomerulární filtrace porovnány s výsledky echokardiografického vyšetření 27 zdravých kontrol. Diastolická dysfunkce byla hodnocena jednak pomocí pulzní dopplerovské echokardiografie (E - rychlost průtoku mitrální chlopní v časně diastole), jednak tkáňovou echokardiografií (E' - rychlost pohybu myokardu v časně diastole). Tato studie prokázala, že pro záchyt diastolické dysfunkce u nemocných s poruchou glomerulární filtrace je tkáňová dopplerovská echokardiografie senzitivnější metodou v porovnání s konvenční pulzní

dopplerovskou echokardiografií. Pacienti s pokročilou renální insuficiencí měli signifikantně sníženou rychlost pohybu myokardu v časně diastole (E' odpovídající relaxaci levé komory srdeční) ve srovnání s kontrolami bez poruchy glomerulární filtrace. Tato porucha relaxace levé komory srdeční byla více vyjádřená oproti skupině s mírnou renální dysfunkcí. Prevalence hypertrofie levé komory srdeční byla přítom v obou podskupinách s poruchou funkce ledvin shodná. Autorka proto soudí, že se na rozvoji diastolické dysfunkce u pacientů se závažnou renální insuficiencí podílí jiné faktory než právě hypertrofie myokardu (Hayashi, S. Y. et al., 2006).

Otsuka a kolektiv studovali skupinu 202 pacientů s chronickým renálním selháním rozdělených podle tíže poruchy glomerulární filtrace a skupinu 40 kontrolních subjektů bez renální insuficience. Mezi skupinami porovnával parametry diastolické dysfunkce stanovené pomocí tkáňové echokardiografie. Ve skupině s 5. stádiem renální insuficience dle K/DOQI klasifikace ($eGFR < 0,25 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$) (K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification, 2002) bylo zařazeno 123 (60,9%) pacientů, z nichž 96 (78%) bylo léčeno dialyzační metodou. Porovnáním mezi skupinami autor zjistil, že diastolická dysfunkce vyjádřená patologickými hodnotami E' a E/E' je patrná u všech pacientů s chronickým renálním selháním včetně těch s časným stádiem onemocnění. Ekvivalent enddiastolického plnicího tlaku levé komory srdeční (E/E') stoupal společně s tíží poruchy glomerulární filtrace (Otsuka, T. et al., 2009).

Masugata se spoluautory pracoval se souborem 309 pacientů s definovanými kardiovaskulárními rizikovými faktory – hypertenzí, DM a dyslipidemií. Pacienti léčení hemodialýzou nebo pacienti s anamnézou srdečního selhání byli ze studie vyloučeni. Do studie bylo zařazeno také 37 pacientů (12%) s pokročilou renální insuficiencí (kalkulovaná $GFR < 0,5 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$). Cílem studie bylo porovnat vliv hypertrofie levé komory srdeční a případné diastolické dysfunkce na glomerulární filtraci u pacientů s kardiovaskulárními rizikovými faktory. Ve skupině bylo 67% hypertoniků a 28% pacientů s DM. Průměrná hodnota GFR hodnocená dle MDRD byla $1,2 \pm 0,5 \text{ ml}\cdot\text{s}^{-1}\cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Průměrná hodnota indexu hmotnosti levé komory srdeční (LVMI) byla $114 \pm 34 \text{ g}\cdot\text{m}^{-2}$, rychlosti pohybu myokardu v časně diastole (E') $5,6 \pm 2,0 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$ a enddiastolického plnicího tlaku levé komory srdeční (E/E') $11,3 \pm 4,6$. Tyto nálezy svědčí pro to, že nemocní zařazení do studie měli hypertrofii levé komory srdeční provázenou nejen poruchou relaxace, ale také abnormálním enddiastolickým plnicím tlakem levé komory srdeční, byť průměrné hodnoty E/E' nelze hodnotit jako jednoznačně patologické. Autor pro celý soubor prokázal statisticky významnou asociaci mezi $eGFR$ a arteriální hypertenzí, sérovou koncentrací triacylglycerolu, hypertrofií

levé komory srdeční (hodnocenou na podkladě LVMI), relaxací levé komory srdeční (E') a enddiastolickým tlakem levé komory srdeční (E/E'). LVMI byl jediným nezávislým prediktorem eGFR v rámci vícezkrokové analýzy (stepwise multiple regression analysis). Porovnáním mezi podskupinami rozdělenými dle stádia renální insuficience autor prokázal, že vztah mezi glomerulární filtrací a hypertrofií levé komory srdeční je těsnější než asociace renální dysfunkce s dysfunkcí diastolickou (Masugata, H. et al., 2010).

Naše práce se v porovnání s dosud publikovanými studii vyznačuje homogenitou kohorty, kterou tvoří výlučně pacienti s DM 2. typu. Společným jmenovatelem těchto pacientů je, že jsou dobře metabolicky kompenzovaní a buď nemají arteriální hypertenzi, nebo je dokumentována její optimální kompenzace. Pomocí tkáňové echokardiografie je v souboru jednotně stanovena a stratifikována míra závažnosti diastolické dysfunkce na podkladě parametrů E' a E/E' . V souboru je porucha glomerulární filtrace pomocí rovnice MDRD (eGFR) stanovena s průměrem pro celou kohortu na $1,2 \pm 0,3 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$ a s průměrnou hodnotou sérového kreatininu $89,5 \pm 19,2 \text{ } \mu\text{mol.l}^{-1}$ a jeho maximální hodnotou $140 \text{ } \mu\text{mol.l}^{-1}$. Pacienti zahrnutí ve studovaném souboru mají maximálně středně závažnou poruchu glomerulární filtrace, 61 (74,4 %) pacientů má $\text{eGFR} \geq 1,0 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$, 16 (19,5 %) pacientů má eGFR v rozmezí $0,75-1,0 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$, tedy stadia 3a dle K/DIGO klasifikace (Levey, A. S. et al., 2011). Pouze 5 (6,1%) pacientů má poruchu eGFR v rozmezí $0,5 - 0,75 \text{ ml.s}^{-1}.1,73 \text{ m}^{-2}$, tedy stadia 3b dle K/DIGO klasifikace (Levey, A. S. et al., 2011). Tím se naše studovaná populace významně liší od dosud publikovaných studií, protože hledá kardiorenální vztahy nejen u nemocných s absencí kardiálních příznaků, ale současně představuje nemocné bez významnější poruchy ledvinové funkce.

Naše výsledky prokazují významnou negativní asociaci mezi eGFR a E/E' u pacientů s DM 2. typu. Tuto asociaci zjištěnou při lineární regresní analýze jsme potvrdili multivariační analýzou.

Podle multivariační analýzy byly nezávislými prediktory E/E' : eGFR, léčba arteriální hypertenze a věk pacientů. Nezávislými prediktory eGFR byly: E/E' , E' , léčba arteriální hypertenze, BMI a sérová koncentrace triacylglycerolu (Tabulka 4).

Při analýze asociace mezi eGFR a diastolickou funkcí levé komory srdeční jsme zjistili rozdíl mezi výsledky lineární regrese a multivariační analýzy. Lineární regresní analýza neprokázala statisticky významnou asociaci mezi eGFR a E' , naproti tomu oba parametry E/E' i E' se ukázaly jako nezávislé prediktory eGFR při analýze multivariační. Tento rozdíl nás přivedl k dalšímu studiu vztahu mezi eGFR a E' .

Tento vztah jsme podrobili clusterové analýze, přičemž se ukázalo, že celá kohorta pacientů se dělí na dvě podskupiny, které se od sebe neliší glomerulární filtrací, ale hodnotou E' s kritickou rozlišovací hranicí $7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ (Graf 8). U obou takto definovaných podskupin jsme dále pomocí lineární regresní analýzy vysledovali, že statisticky signifikantní asociaci mezi E/E' a eGFR ($p = 0,021$) lze prokázat pouze v podskupině s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$. Hodnotu $E' = 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ proto považujeme za kritickou pro vznik kardiorenální interakce. Zároveň jsme ROC analýzou prokázali, že tato hodnota má pro dané dělení vysokou senzitivitu a specificitu.

Pouze za podmínky, že hodnota E' klesne na určitou kritickou hodnotu, dochází ke vzájemnému propojení mezi enddiastolickým plnicím tlakem a glomerulární filtrací. Se vzrůstajícím enddiastolickým plnicím tlakem levé komory srdeční klesá glomerulární filtrace pouze ve skupině pacientů s hraničním snížením relaxace levé komory srdeční ($E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$). Plnicí tlak levé komory srdeční patrně hraje ve vztahu ke glomerulární filtraci dominantní roli, protože glomerulární filtrace je dle srovnání v obou podskupinách shodná a statisticky signifikantně se mezi podskupinami liší pouze enddiastolický plnicí tlak levé komory srdeční ($p < 0,0001$).

6.3.1 Dílčí závěry

1. Snížení relaxace levé komory srdeční ($E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$) nebylo asociováno s mírnou poruchou glomerulární filtrace, ale představovalo podmínku pro asociaci mezi mírnou poruchou glomerulární filtrace a neinvazivně stanoveným parametrem enddiastolického plnicího tlaku levé komory srdeční (E/E') u pacientů s DM 2. typu, kteří byli kardiálně asymptomatictí a měli optimálně kontrolovaný krevní tlak.

2. Hodnota $E' = 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ vypočítaná na podkladě clusterové analýzy představuje kritickou hodnotu pro rozvoj kardiorenální interakce a má podle výsledků ROC analýzy pro toto rozlišení vysokou senzitivitu (97,5%) i specificitu (97,1%).

3. Naše studie se od dosud provedených odlišuje homogenitou vyšetřované kohorty, jejímž společným jmenovatelem je DM 2. typu a omezení výběru nemocných na ty s absencí kardiálních příznaků a současně s absencí nebo jen s mírnou poruchou glomerulární filtrace.

6.4 Úloha vybraných metabolických a dalších faktorů ve vztahu mezi počínající diastolickou dysfunkcí levé komory srdeční a glomerulární filtrací

V celé kohortě a ani v jedné z podskupin definovaných podle výše uvedené kritické hodnoty relaxace levé komory srdeční ($E' = 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$) jsme z vybraných metabolických

parametrů neprokázali statisticky signifikantní asociaci mezi eGFR a sérovou koncentrací triacylglycerolu, HDL cholesterolu a hodnotou glykovaného hemoglobinu. Z dalších sledovaných parametrů se v celé kohortě ukázala jako statisticky významná negativní asociace mezi eGFR a BMI ($p = 0,009$) a negativní asociace mezi eGFR a počtem užívaných skupin antihypertenziv ($p = 0,004$). Statistickou signifikanci vlivu těchto faktorů na glomerulární filtraci v celé kohortě jsme potvrdili pomocí multivariační analýzy, podle které byly nezávislými prediktory eGFR kromě E/E' a E' i léčba arteriální hypertenze, BMI a sérová koncentrace triacylglycerolu (Tabulka 4). Tyto naše nálezy jsou ve shodě se závěry jiných studií (Cohen, E. et al., 2013; de Boer, I. H. et al., 2009; Chen, S. C., Tseng, C. H., 2013; Ljubic, D., Kes, P., 2003; Toto, R. D., 2005).

Když jsme však analyzovali tyto vztahy zvlášť u podskupin definovaných parametrem $E' \leq /> 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$, zjistili jsme, že u nemocných s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ jsou tyto asociace nesignifikantní. Prokázali jsme statisticky významnou asociaci mezi glomerulární filtrací a enddiastolickým plnicím tlakem u pacientů s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$, domníváme se, že tato asociace je již projevem počínající kardioreální interakce, v jejímž rámci mohou být produkovány humorální látky, které vliv počtu užívaných skupin antihypertenzních léků i BMI na glomerulární filtraci převyšují. Mezi tyto humorální faktory řadíme zejména vasoaktivní látky zahrnuté do širší skupiny natriuretických peptidů, o jejichž úloze v kardioreální homeostáze bude diskutováno dále. Vzhledem k významnému a prokázanému vlivu těchto látek na glomerulární filtraci, natriurézu, krevní tlak a obecně kardiovaskulární systém lze dominanci jejich účinku v porovnání s BMI a počtem užívaných skupin antihypertenziv předpokládat. Námi předpokládanou dominanci vlivů vasoaktivních/natriuretických faktorů oproti jiným hemodynamickým a metabolickým činitelům nemůžeme podpořit literárními daty, protože dosud nebyly publikovány práce, které by tyto vztahy ve fázi počínající kardioreální interakce sledovaly.

Na podkladě výše dokumentovaných výsledků o vztahu mezi glomerulární filtrací, enddiastolickým plnicím tlakem levé komory srdeční a relaxací levé komory srdeční konstatujeme, že vliv vybraných metabolických faktorů na glomerulární filtraci je zprostředkovaný. Metabolické faktory se uplatňují jednoznačně při rozvoji poruchy relaxace levé komory srdeční a jejich úloha v této souvislosti je diskutována výše v kapitole 7.2. Na podkladě poruchy relaxace levé komory srdeční pak dochází ke změnám enddiastolického plnicího tlaku, humorální odpovědi a ovlivnění glomerulární filtrace. Na glomerulární filtraci přímý vliv tyto metabolické faktory nemají.

6.4.1 Dílčí závěry

1. Na základě významnosti vztahu mezi eGFR a počtem užívaných skupin antihypertenziv soudíme, že u 80,5% našich pacientů léčených pro hypertenzi se na poruše renální funkce podílela arteriální hypertenze, i když krevní tlak byl v době konání studie dobře korigován.

2. Dle výsledků naší práce se metabolické faktory, BMI a věk v kardiorenální interakci přímo neuplatňují.

6.5 Úloha NT-proBNP v kardiorenální homeostáze při počínající diastolické dysfunkci levé komory srdeční a mírné až střední poruše glomerulární filtrace

Natriuretické peptidy jsou součástí endokrinního systému srdce. Jsou to humorální působky, které jsou strukturálně podobné a podílí se zejména na kardiovaskulární a renální homeostáze. Mají i četné další endokrinní účinky a ovlivňují i nervový systém (Chen, H. H., Burnett, J. C., 2000; Stryjewski, P. J. et al., 2013). V současné době se do rodiny natriuretických peptidů řadí atriální natriuretický peptid typu A (ANP), natriuretický peptid typu B (BNP) a typu C (CNP), urodilatin a Dendroapsis natriuretický peptid (DNP) (Stryjewski, P. J. et al., 2013). Urodilatin je peptid vznikající z prekurzoru atriálního natriuretického peptidu v buňkách distálních tubulů ledvin, do širší rodiny natriuretických peptidů je řazen jen některými autory. DNP nebyl dosud jednoznačně v lidském organismu prokázán (Schweitz, H. et al., 1992; Stryjewski, P. J. et al., 2013), nicméně DNP podobnou substanci lze v lidské plazmě pomocí analytických metod prokázat (Schirger, J. A. et al., 1999). Všechny natriuretické peptidy jsou syntetizovány ve formě prohormonů, ze kterých dalším štěpením vzniká vlastní C-terminální aktivní hormon a N-terminální neaktivní peptid. Natriuretické peptidy se skládají ze 17 aminokyselin, jejich struktura je cyklická a zahrnuje dva cysteinové zbytky spojené disulfidickými můstky. Aktivita natriuretických peptidů je zprostředkována membránovými receptory spojenými s guanylátcyklázovou aktivitou (Chen, H. H., Burnett, J. C., 2000; Wei, C. M. et al., 1993). Natriuretické peptidy se podílí na udržení vodní a elektrolytové rovnováhy, ovlivňují krevní tlak díky natriuretickému účinku, ovlivňují tonus hladké svaloviny cév. Neurohumorální regulace cirkulace pomocí natriuretických peptidů je dominantně založena na jejich antagonistickém účinku vůči RAAS (Stryjewski, P. J. et al., 2013).

Městnavé srdeční selhání je provázeno vzestupem hladin ANP a BNP. Tyto peptidy jsou zvýšeně syntetizovány a uvolňovány ze srdeční svaloviny při jejím objemovém a

tlakovém přetížení (Burnett, J. C., Jr. et al., 1986; Chen, H. H., Burnett, J. C., 2000). Humorální aktivace charakterizovaná vzestupem ANP a BNP je charakteristická i pro počínající dysfunkci levé komory srdeční. BNP je uvolňován ve formě prekurzorového proteinu preproBNP, který je enzymaticky štěpen na NT-proBNP a vlastní BNP. V současnosti je řada diagnostických doporučení týkajících se srdečního selhání různého stupně a etiologie založena na stanovení BNP nebo NT-proBNP. NT-proBNP je stejně citlivým ukazatelem poruchy funkce levé komory srdeční jako vlastní BNP (McCullough, P. A., 2003; Talwar, S. et al., 2000; Troughton, R. W. et al., 2000). Validita stanovení obou peptidů pro diagnostiku poruchy srdeční funkce je přitom shodná a současná doporučení obvykle udávají referenční meze jak pro BNP, tak pro NT-proBNP (Nieminen, M. S. et al., 2005; Paulus, W. J. et al., 2007). BNP stoupá i u pacientů s izolovanou diastolickou dysfunkcí levé komory srdeční i se srdečním selháním se zachovalou ejekční frakcí a (Lubien, E. et al., 2002; Mak, G. S. et al., 2004; Paulus, W. J. et al., 2007). Řada prací potvrzuje, že stanovení NT-proBNP je dostatečně citlivé pro diagnostiku diastolické dysfunkce různého stupně. NT-proBNP koreluje s echokardiografickými parametry E' a E/E' (Ceyhan, C. et al., 2008; Dong, S. J. et al., 2006; Murakami, Y. et al., 2002). Při odhadu plnicího tlaku levé komory srdeční při normální systolické funkci je NT-proBNP jednoduše stanovitelným ukazatelem, který signifikantně koreluje s plnicím tlakem levé komory srdeční. Statisticky signifikantní pozitivní asociace mezi NT-proBNP a E/E' dokládá, že zvyšování tlaku v levé síni je provázeno zvýšením koncentrace NT-proBNP (Ceyhan, C. et al., 2008). Sérová koncentrace NT-proBNP reflektuje množství BNP, které je uvolňováno tkání levé předsíně srdeční v odpovědi na zvýšený plnicí tlak a objemové přetížení i při absenci systolické dysfunkce levé komory srdeční (Murakami, Y. et al., 2002). Řada prací pak dokládá dokonce vyšší citlivost stanovení NT-proBNP než BNP při diagnostice poruchy diastolické funkce levé komory srdeční (Ceyhan, C. et al., 2008; Furumoto, T. et al., 2006).

Řada prací dokazuje, že stanovení NT-proBNP u pacientů s DM by mělo být nedílnou součástí diagnostiky diabetické kardiomyopatie, která se ve své rané fázi manifestuje právě diskrétní poruchou diastolické funkce. Magnusson se spolupracovníky prokázali, že hladiny NT-proBNP jsou u diabetiků asociovány s asymptomatickou jak systolickou, tak diastolickou dysfunkcí levé komory srdeční po korekci na věk, pohlaví, BMI, hodnoty krevního tlaku a glomerulární filtraci pacientů (Magnusson, M. et al., 2004). Další autoři dokládají, že u pacientů s DM 2. typu se špatnou metabolickou kompenzací jsou hodnoty NT-proBNP statisticky signifikantně vyšší u pacientů s prokázanou diastolickou dysfunkcí než u pacientů

s normální funkcí levé komory srdeční (Ciftel, S. et al., 2012; Dencker, M. et al., 2010; Gormus, U. et al., 2010).

Z výše uvedených důvodů je pro klinickou praxi doporučeno vyšetření NT-proBNP, které dobře koreluje s produkcí BNP a je senzitivní pro zachycení subklinických stádií kardiální insuficience. Z těchto důvodů jsme toto vyšetření zvolili i pro naši studii.

6.5.1 NT-proBNP a diastolická dysfunkce levé komory srdeční

V našem souboru jsme prokázali statisticky signifikantní pozitivní asociaci mezi NT-proBNP a E/E' ($p = 0,004$). V podskupině pacientů s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ byla nalezena významná pozitivní asociace mezi NT-proBNP a E/E' ($p = 0,031$) a NT-pro BNP a indexem hmotnosti levé komory srdeční ($p = 0,022$). Ani jeden z těchto vztahů není prokazatelný ve skupině s $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$. Ve skupině s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ představuje NT-proBNP ukazatel funkční poruchy - stoupá zároveň se vzrůstajícím enddiastolickým tlakem hodnoceným pomocí parametru E/E' . NT-proBNP tak nejspíše odráží diskrétní strukturální poškození levé komory srdeční, což je vyjádřeno jeho asociací s narůstajícím indexem hmotnosti levé komory srdeční.

Ve skupině s $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ jsme prokázali statisticky signifikantní pozitivní asociaci mezi NT-proBNP a BMI ($p = 0,035$) a mezi NT-proBNP a věkem pacientů ($p = 0,002$). Ani jednu z těchto asociací jsme neprokázali ve skupině s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$. Předpokládáme, že v této skupině pacientů je výše NT-proBNP dominantně ovlivňována specifickou patologickou situací vznikající v levé komoře srdeční a obecné faktory jako jsou věk a BMI nemají na výši natriuretického peptidu prokazatelný vliv.

Vztah mezi NT-proBNP a BMI je studován v řadě prací. Většina autorů dokládá u pacientů negativní korelaci mezi NT-proBNP a BMI, a to zejména u pacientů s pokročilým srdečním selháním a u obézních jedinců (Edelmann, F. et al., 2013; Christensen, H. M. et al., 2013; Kistorp, C. et al., 2005). Negativní asociace mezi BMI a NT-proBNP vyvolává obavy z validity stanovení tohoto peptidu pro diagnostiku srdečního selhání u obézních pacientů (Taylor, J. A. et al., 2006). Vysvětlení pro pokles BNP respektive NT-proBNP v souvislosti se vzestupem BMI je celá řada a úzce se odvíjí od klinické charakteristiky studované kohorty. Pokles BNP nebo NT-proBNP je u obézních pacientů vysvětlován zvýšenou clearancí těchto peptidů z cirkulace, neboť receptory pro natriuretické peptidy se bohatě nacházejí na adipocytech (Sarzani, R. et al., 1996). Do souvislosti se dává i skutečnost, že u obézních jedinců je prokázána nižší produkce natriuretických peptidů kardiomyocyty (Wang, T. J. et al., 2004). U pokročilého srdečního selhání dochází k relativnímu nárůstu koncentrace natriuretických peptidů a zároveň k poklesu BMI, který je vysvětlován kardiální kachexií. Ta

je charakterizovaná ztrátou tělesné hmotnosti a neurohumorální aktivací cytokinů (Levine, B. et al., 1990; Park, S. J. et al., 2009).

V naší práci je však u podskupiny pacientů s $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ asociace mezi NT-proBNP a BMI pozitivní. Tuto statisticky signifikantní pozitivní asociaci vysvětlujeme vlivem BMI na rozvoj poruchy renální funkce a vlivem glomerulární filtrace na cirkulující hladiny NT-proBNP. V této skupině je prokázána statisticky signifikantní negativní asociace mezi BMI a eGFR. Zároveň tato skupina nemá ani minimální kardiální dysfunkci a není u ní prokazatelný ani vztah mezi E/E' a NT-proBNP. Proto je produkce NT-proBNP kardiomyocyty minimální. Se stoupajícím trendem BMI jsme v této podskupině pacientů zaznamenali klesající trend glomerulární filtrace. S klesajícím trendem glomerulární filtrace má plasmatická koncentrace NT-proBNP vzrůstající trend. Tyto vztahy se pak projeví v pozitivní asociaci BMI a NT-proBNP. Podíl vlivu BMI na nárůstu NT-proBNP je v podskupině pacientů s $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ zprostředkovaný přes glomerulární filtraci. Toto vysvětlení je ve shodě s dosud publikovanými pracemi o vlivu glomerulární filtrace na cirkulující hladiny natriuretických peptidů (Bernstein, L. H. et al., 2009; Luchner, A. et al., 2005; Tagore, R. et al., 2008), který bude dále rozebrán.

Statisticky signifikantní pozitivní asociace mezi NT-proBNP a věkem pacientů, kterou jsme prokázali také jen v podskupině s $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$, je dokumentována v řadě prací. U pacientů, kteří nemají prokazatelné kardiální postižení je vysvětlována postupnou ztrátou funkčních nefronů a poklesem glomerulární filtrace, která provází stárnutí organismu (Barnes, S. C. et al., 2004; Bernstein, L. H. et al., 2009; Costello-Boerrigter, L. C. et al., 2006).

6.5.2 NT-proBNP a glomerulární filtrace

Natriuretické peptidy svým účinkem přímo zasahují do funkce ledvin. Působí cestou receptorů přímo v glomerulu a tubulárních buňkách. Výsledkem jejich aktivace je zvýšení natriurézy a diurézy. Natriuretické peptidy i jejich běžně stanovené prekurzory a fragmenty jako je NT-proBNP jsou zároveň renální funkcí ovlivňovány. Celá řada prací prokazuje statisticky signifikantní negativní asociaci mezi BNP nebo NT-proBNP a glomerulární filtrací (Bernstein, L. H. et al., 2009; Luchner, A. et al., 2005; Tagore, R. et al., 2008). Porucha renální funkce má zásadní vliv na plasmatické koncentrace BNP a NT-proBNP (Luchner, A. et al., 2005), což prokazuje Bernstein ve své práci, ve které shledal, že renální insuficience je hlavním faktorem asociovaným se zvýšenými koncentracemi NT-proBNP nezávisle na věku a kardiovaskulárních komorbiditách (Bernstein, L. H. et al., 2009). Koncentrace NT-proBNP stoupá se snižující se glomerulární filtrací. Tento vliv poruchy renální funkce do značné míry

komplikuje využití natriuretických peptidů v diagnostice onemocnění srdce a je diskutován po celou dobu uvedení vyšetřování koncentrací těchto peptidů do klinické praxe. Velká část pacientů se srdečním selháním má navíc poruchu glomerulární filtrace jako jednu z nejčastějších extrakardiálních komorbidit (Mahon, N. G. et al., 2002; McAlister, F. A. et al., 2004). Sérové koncentrace NT-proBNP excesivně stoupají zejména při terminálním renálním selhání a jeho hladiny u pacientů s takto pokročilým onemocněním ledvin nekorelují s poruchou funkce levé komory srdeční. U hemodialyzovaných pacientů navíc v souvislosti s hemoelimační procedurou hodnoty NT-proBNP dále stoupají (Clerico, A. et al., 2001). Natriuretický peptid typu B sám o sobě je také na míře glomerulární filtrace závislý, i když u terminálního renálního selhání do jisté míry koreluje s hypertrofií levé komory srdeční narušením od NT-proBNP (Cataliotti, A. et al., 2001; Clerico, A. et al., 2001). U pacientů s mírným až středním snížením glomerulární filtrace je stupeň ovlivnění koncentrací BNP a NT-proBNP renální insuficiencí relativně konstantní (Bernstein, L. H. et al., 2009; Luchner, A. et al., 2005). Za podmínek středně pokročilé renální insuficience jsou standardně diagnostické hranice koncentrace natriuretických peptidů pro srdeční selhání zdvojnásobeny (Luchner, A. et al., 2005; McCullough, P. A. et al., 2003).

V naší studii jsme prokázali statisticky významnou negativní asociaci mezi NT-proBNP v celém souboru ($p = 0,001$), ve skupině s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ ($p = 0,025$) i ve skupině s $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ ($p = 0,014$). Trend koncentrace NT-proBNP je stoupající s klesajícím trendem glomerulární filtrace, ačkoliv je stupeň renální insuficience minimální nebo u malé části pacientů v souboru středně závažný. Tento vztah mezi NT-proBNP a glomerulární filtrací je u asymptomatických pacientů nezávislý na stupni dysfunkce levé komory srdeční, neboť jej prokazujeme i u podskupiny která nemá ani minimální kardiální postižení.

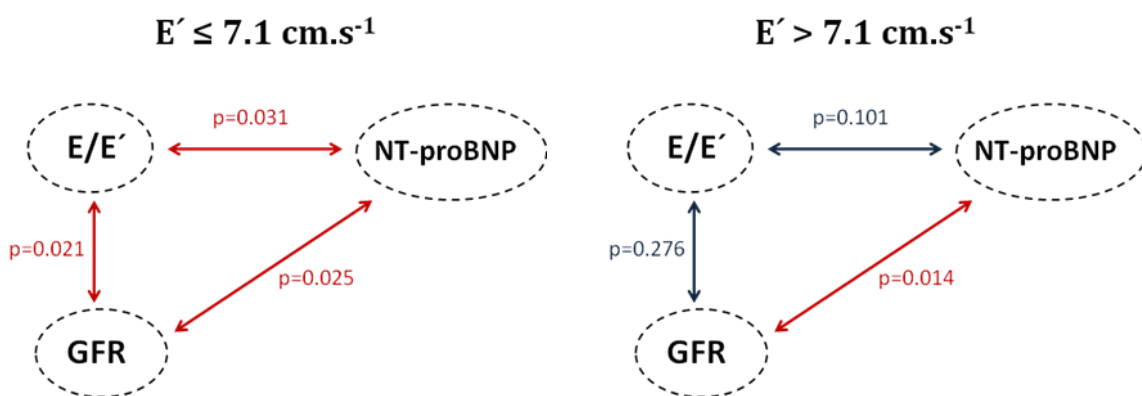
6.5.3 Vztah mezi NT-proBNP, glomerulární filtrací a parametry diastolické funkce levé komory srdeční

Pokusili jsme se analyzovat komplexně vzájemný vztah mezi diastolickou dysfunkcí, glomerulární filtrací a NT-proBNP. NT-proBNP se odštěpuje z prekurzorového peptidu BNP a jeho koncentrace v krvi koreluje s produkcí samotného aktivního BNP. BNP je jedním z humorálních působků, které svým vlivem na funkci srdce i ledvin propojují činnost těchto orgánů a uplatňují se v kardiorenální homeostáze. V celém souboru jsme prokázali statisticky významnou negativní asociaci mezi E/E' a eGFR ($p = 0,037$), pozitivní asociaci mezi NT-proBNP a E/E' ($p = 0,004$) a negativní asociaci mezi NT-proBNP a eGFR ($p = 0,001$). Pro celý soubor platí, že stoupající trend enddiastolického plnicího tlaku levé komory srdeční je

spojen s klesajícím trendem glomerulární filtrace a zároveň rostoucím trendem sérové koncentrace NT-proBNP. Položili jsme si otázku, který orgán je ten hlavní, který změny ve vzájemné interakci řídí. Kde vzniká prvotní impulz, který prostřednictvím regulačního peptidu, v tomto případě BNP, spíná kruh vzájemně balancované rovnováhy funkce obou orgánů. Směřuje interakce od srdce k ledvinám nebo naopak? Je primárním inzultem diskretní porucha diastolické funkce srdce, která negativně ovlivňuje glomerulární filtraci a porucha funkce obou orgánů se podílí na vzestupu regulačního peptidu? Nebo se nejdříve uplatňuje mírná porucha glomerulární filtrace, která při poruše relaxace levé komory srdeční přispívá ke zhoršení její celkové diastolické funkce, což vede ke zvýšené produkci natriuretických peptidů. Vztah mezi glomerulární filtrací, diastolickou funkcí levé komory srdeční a NT-proBNP jsme dále analyzovali.

Studovanou kohortu jsme rozdělili na podkladě clusterové analýzy na podskupinu s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ a $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$. V podskupině s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ jsme prokázali statisticky signifikantní negativní asociaci mezi E/E' a eGFR ($p = 0,021$), pozitivní asociaci mezi NT-proBNP a E/E' ($p = 0,031$) a negativní asociaci mezi NT-proBNP a eGFR ($p = 0,025$). V podskupině s $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ jsme neprokázali statisticky signifikantní asociaci ani mezi E/E' a eGFR, ani mezi NT-proBNP a E/E' . Statisticky signifikantní negativní asociaci jsme v této podskupině prokázali pouze mezi NT-proBNP a eGFR ($p = 0,014$).

Výsledky hodnocení vzájemných asociací mezi E/E' , NT-proBNP a eGFR lze graficky znázornit:



Červené šipky znázorňují statisticky signifikantní asociaci mezi parametry, modré šipky znázorňují nesignifikantní asociaci mezi jednotlivými parametry.

Předkládané výsledky prokazují, že pouze za podmínek kritického zhoršení relaxace levé komory srdeční dochází ke vzájemné interakci mezi funkcí levé komory srdeční a glomerulární filtrací. Na zprostředkování této interakce se dle této interpretace podílí BNP. Protože je hodnota průměrné glomerulární filtrace v obou podskupinách shodná ($p = 0,72$) a

podskupiny se liší parametry diastolické funkce levé komory srdeční E/E' ($p < 0,0001$) a E' ($p < 0,0001$), domníváme se, že vedoucím orgánem v této kardiorenální interakci je srdce. Při počínající diastolické dysfunkci, která se manifestuje kritickým zhoršením relaxace levé komory srdeční, dochází ke zvýšené produkci BNP, který ovlivňuje jak srdeční, tak renální funkci. Významný podíl hemodynamického faktoru ve smyslu patologicky zvýšeného plicního tlaku levé komory srdeční jsme mohli u našich nemocných vyloučit. Ke kardiorenální interakci zprostředkované BNP vedla dle této interpretace pouze počínající porucha diastolické funkce daná kritickým snížením relaxace levé komory srdeční. Kritické snížení relaxace levé komory srdeční považujeme za první zjevný patogenetický inzult v incipientní fázi kardiorenálního syndromu u dobře kompenzovaných asymptomatických diabetiků 2. typu. Již toto velice diskrétní a minimální funkční poškození levé komory srdeční je kompenzováno díky nově nastolené souhře mezi funkcí srdce a ledvin. Renální funkce je přitom sekundárně ovlivňována dysfunkcí levé komory srdeční, byť je kardiální poškození minimální.

Dosud byla publikována pouze jediná práce, která podobným způsobem analyzuje vztah mezi E/E' , NT-proBNP a renální funkcí. Yang a spolupracovníci analyzovali výsledky vyšetření 207 pacientů s esenciální arteriální hypertenzí, kteří byli léčeni od ledna 2009 do ledna 2011 (Ruijin Hospital Shanghai). V úvodu práce poukazují na skutečnost, že vztah mezi mírným snížením renální funkce a strukturálním či funkčním poškozením myokardu u pacientů s počínající hypertenzí nebyl dosud dostatečně studován. Svou práci zaměřili na průkaz vztahu mezi diastolickou dysfunkcí a glomerulární filtrací, do kterého zavzali i působení NT-proBNP u pacientů s esenciální arteriální hypertenzí. Soubor rozdělili na 3 podskupiny podle tíže diastolické dysfunkce. Na skupinu tvořící 23,2% celého souboru ($N = 48$) s vyloučenou diastolickou dysfunkcí levé komory srdeční ($E/E' \leq 10$); ve druhé skupině bylo zařazeno 109 pacientů (52,7% celého souboru), u kterých byla hodnota E/E' abnormální ($10 < E/E' \leq 15$); ve třetí skupině s 50 pacienty (24,2% celého souboru) byli zařazeni nemocní se zjevnou diastolickou dysfunkcí ($E/E' > 15$). U všech nemocných byla stanovena nejen kalkulovaná glomerulární filtrace podle rovnice MDRD, ale také provedeno její přesné stanovení pomocí $^{99m}\text{Tc-DTPA}$, jehož výsledky jsou srovnatelné s měřením inulinové clearance. Touto metodou měřená GFR byla nejnižší ve 3. skupině pacientů ($1,08 \pm 0,33 \text{ ml.s}^{-1}.1,73\text{m}^{-2}$). Soubor byl tvořen pacienty s arteriální hypertenzí, která byla dle 24 hodinové monitorace dobře kompenzovaná. V celém souboru bylo 42 pacientů s DM, z nichž 19 mělo DM nově diagnostikovaný. Pacienti měli maximálně středně závažnou poruchu glomerulární filtrace ($0,75 - 1,77 \text{ ml.s}^{-1}.1,73\text{m}^{-2}$) a značná část měla rozvíjející se (skupina 2) nebo plně

rozvinutou diastolickou dysfunkcí (skupina 3). Studie dokládá, že asociace mezi E/E' a GFR a mezi NT-proBNP a GFR je prokazatelná i u pacientů s mírnou až střední poruchou glomerulární filtrace. Pomocí lineární regresní analýzy prokázali, že GFR je statisticky významně asociována s dalšími parametry diastolické funkce levé komory srdeční: LVM, DT, E/A a E/E'. Při multivariační analýze GFR korelovala pouze s E/E'. Na základě těchto výsledků autoři uzavírají, že parametr E/E' je citlivý ukazatel abnormální diastolické funkce levé komory srdeční, zejména v hodnocení jejího vztahu k renální funkci. Tyto závěry se plně shodují s výsledky naší práce. Zmínění autoři rozdělili pro studium vzájemného vztahu E/E', NT-proBNP a GFR kohortu podle výše NT-proBNP na dvě podskupiny. NT-proBNP nemělo v souboru normální distribuci, proto byl k statistické analýze v celé práci použit logaritmus hodnoty NT-proBNP. Za hraniční zvolili hodnotu logaritmu NT-proBNP 1,65, která byla zároveň mediánem hodnoty logaritmu NT-proBNP v celém souboru. Výsledky analýzy asociací mezi E/E', NT-proBNP a GFR dokládají, že pacienti s diastolickou dysfunkcí měli významně nižší GFR a zároveň zvýšené koncentrace NT-proBNP. U pacientů s vyššími koncentracemi NT-proBNP byla diastolická dysfunkce asociována s poruchou glomerulární filtrace. U pacientů s nízkou koncentrací NT-proBNP nebylo možné asociaci mezi diastolickou dysfunkcí levé komory srdeční a renální funkcí prokázat (Yang, Y. et al., 2013). Tyto výsledky podporují a dále doplňují námi získané poznatky o vztahu mezi diastolickou dysfunkcí, glomerulární filtrací a úloze BNP hodnoceném pomocí stanovení NT-proBNP v této interakci.

V našem souboru dobře kompenzovaných a kardiálně asymptomatických diabetiků 2. typu jsme zjistili známky počínající interakce mezi funkcí levé komory srdeční a glomerulární filtrací pouze za podmínky kritického zhoršení relaxace levé komory srdeční, tedy při počínající diastolické dysfunkci. Zároveň bylo pouze ve skupině s významně zhoršenou relaxací levé komory srdeční možné prokázat statisticky významnou asociaci mezi NT-proBNP a E/E'. Ve skupině hypertoniků s pokročilejší diastolickou dysfunkcí, které studovala Yang, bylo možné prokázat vztah mezi narušenou diastolickou funkcí levé komory srdeční a glomerulární filtrací pouze u pacientů, kteří měli vyšší plasmatické koncentrace NT-proBNP. Yangové i naše závěry mohou svědčit pro to, že BNP je pravděpodobně jedním ze zprostředkovatelů kardiorenální interakce při diastolické dysfunkci levé komory srdeční, a to nezávisle na pokročilosti poruchy diastolické funkce. Výsledky naší i práce Yangové mohou nasvědčovat pro vedoucí úlohu srdce v iniciální fázi kardiorenální interakce. Výsledky obou studií svědčí pro zprostředkující úlohu BNP produkovaného v myokardu v tomto vztahu.

6.5.4 Dílčí závěry

1. Pouze u nemocných s kriticky zhoršenou relaxací levé komory srdeční dochází ke vzájemné interakci mezi diastolickou funkcí levé komory srdeční, glomerulární filtrací a BNP.
2. Počínající kardiorenální interakce, pro kterou svědčí naše výsledky, je zprostředkována humorálně a podílí se na ní BNP.

6.6 Úloha adrenomedulinu v kardiorenální homeostáze při počínající diastolické dysfunkci levé komory srdeční a mírné až střední poruše glomerulární filtrace

6.6.1 Adrenomedulin a jeho vliv na kardiovaskulární systém a renální funkci

V roce 1993 popsal Kitamura se svými spolupracovníky peptid, který extrahoval z feochromocytomu. Název peptidu odvodil od místa jeho prvotní extrakce – dřeně nadledvin - pojmenoval jej adrenomedulin. Doložil, že intravenózní aplikace tohoto peptidu způsobuje hypotenzi a pokles systémové vaskulární rezistence (Kitamura, K. et al., 1993). Další studie odhalily široké spektrum účinků adrenomedulinu, které se nejvíce projevují v kardiovaskulárním systému. Zároveň má adrenomedulin vliv na renální funkci.

Adrenomedulin je produkován endotelem a dále celou řadou tkání. Nejvyšší je exprese peptidu v hladkém svalstvu cév, nachází se v srdečních síních i komorách a lze jej prokázat v buňkách glomerulů i v tubulech (Cameron, V. A., Fleming, A. M., 1998; Jougasaki, M., Stevens, T. L., et al., 1997; Jougasaki, M., Wei, C. M., Aarhus, L. L., et al., 1995; Owada, A. et al., 1997). Adrenomedulin je mocným hypotenzně působícím peptidem u zvířat i lidí (Hjelmqvist, H. et al., 1997; Lainchbury, J. G. et al., 1997; Nakamura, M. et al., 1997; Parkes, D. G., May, C. N., 1997; Shirai, M. et al., 1997). Zvyšuje koronární perfuzi a brání vzniku hypertrofie levé komory srdeční (Horio, T. et al., 1999; Kureishi, Y. et al., 1995; Tsuruda, T. et al., 2005; Tsuruda, T. et al., 1998). Řada prací popisuje jeho pozitivně inotropní efekt (Ishiyama, Y. et al., 1993; Szokodi, I. et al., 1998). Na druhou stranu jiné studie poukazují na to, že adrenomedulin vede ke zvýšení syntézy oxidu dusnatého v myokardu a potencuje naopak snížení kontraktility (Ikeda, U. et al., 1996; Ikenouchi, H. et al., 1997). V celkově prospěšný vliv adrenomedulinu v souvislosti se změnami kontraktility myokardu svědčí práce Nagayi a spolupracovníků. U pacientů s dysfunkcí levé komory srdeční v důsledku prodělaného infarktu myokardu prokázali, že adrenomedulin zvyšuje kontraktilitu levé

komory srdeční a zároveň zlepšuje její relaxaci, aniž by byla zvýšená spotřeba kyslíku (Nagaya, N. et al., 2002). Adrenomedulin zároveň ovlivňuje renální funkci. Infuze adrenomedulinu zvyšuje průtok krve ledvinami a glomerulární filtraci (Hirata, Y. et al., 1995; Vari, R. C. et al., 1996), potencuje také natriurézu a diurézu (Brain, S. D., Grant, A. D., 2004; Nagaya, N. et al., 2000). Podílí se tedy i na regulaci vodní a elektrolytové rovnováhy (Samson, W. K., 1999).

Celá řada fyziologických efektů adrenomedulinu je dokumentována in vitro na tkáňových kulturách a in vivo na animálních modelech. Reálný význam působení adrenomedulinu v lidském organismu za různých klinických situací prostudován zdaleka není. Studium účinků adrenomedulinu a jeho úloha v kardiorenální souhře je v počáteční fázi. Řada prací prokázala, že u různých poruch kardiovaskulárního systému stoupají plasmatické koncentrace adrenomedulinu. Studium vybraných klinických situací dokládá, že adrenomedulin je součástí regulačního systému krevního tlaku a uvolňuje se při nutnosti kompenzace při jeho zvýšení (Hinson, J. P. et al., 2000). Opakovaně jsou dokumentovány jeho zvýšené plasmatické koncentrace u pacientů se srdečním selháváním (Jougasaki, M., Wei, C. M., McKinley, L. J., et al., 1995; Kobayashi, K. et al., 1996; Nishikimi, T. et al., 1995). Adrenomedulin je produkován in vitro kardiomyocyty při mechanickém zatížení (Tsuruda, T. et al., 2000) a je prokázáno zvýšení jeho plasmatických koncentrací u pacientů s městnavým srdečním selháním (Jougasaki, M. et al., 1996). Adrenomedulin není konvenčním hormonem. Kromě komplexního systémového účinku se předpokládá jeho parakrinní a autokrinní působení. V organismu funguje jako cirkulující působek a zároveň jako lokálně působící faktor s kardiovaskulární a renální aktivitou (Hinson, J. P. et al., 2000; Jougasaki, M. et al., 2001). Zatím není zcela zřejmé, jestli je celkové zvýšení plasmatických koncentrací adrenomedulinu důsledkem jeho uvolnění z míst lokální produkce nebo zda za určitých podmínek dochází k systémovému vzestupu jeho plasmatické koncentrace (Hinson, J. P. et al., 2000). Selektivní odběry adrenomedulinu v animálních modelech za různých kardiovaskulárně abnormálních situací neprokázaly místo signifikantní produkce adrenomedulinu (Nishikimi, T. et al., 1994). Opakovaně je také poukazováno na výraznou produkci adrenomedulinu buňkami endotelu a hladkým cévním svalstvem (Sugo, S., Minamino, N., Kangawa, K., et al., 1994; Sugo, S., Minamino, N., Shoji, H., et al., 1994). Někteří autoři diskutují možnost, že adrenomedulin je zvýšeně produkován endotelem v reakci na jeho akutní nebo chronické poškození (Kuwasako, K. et al., 1997). V současnosti se předpokládá, že plasmatické koncentrace adrenomedulinu měřené při různých patologických situacích odrážejí spíše jeho systémovou produkci s významným podílem

vaskulárního systému spíše než že by se jednalo o souhrn aktuálně zvýšené produkce jednotlivými orgány (Charles, C. J. et al., 1999). Nakonec není objasněno, zda je celkově vyšší koncentrace adrenomedulinu v patologických situacích odrazem jeho zvýšené produkce nebo jeho snížené degradace (Hinson, J. P. et al., 2000).

Podle většiny dosud publikovaných animálních i humánních studií je fyziologická úloha adrenomedulinu z hlediska kardiovaskulárního systému a funkce ledvin obecně hodnocena jako protektivní. Účinky adrenomedulinu ovlivňují pozitivně jak funkci srdce, tak ledvin a jeho úloha v kardioresnální homeostáze je velmi pravděpodobná a v současnosti široce diskutovaná. Z těchto důvodů jsme se v naší studii snažili posoudit patofyziologickou úlohu adrenomedulinu v iniciální fázi kardioresnální interakce.

V literatuře se setkáváme se dvěma okruhy prací. Prvním jsou experimentální studie na zvířecích modelech a tkáňových kulturách, které detailně popisují fyziologické a patofyziologické efekty tohoto peptidu. Druhým typem prací jsou humánní studie, které se většinou soustřeďují na stanovení sérových koncentrací za definovaných klinicko-patologických situací, přičemž posuzují zejména jeho prognostický význam pro rozvoj kardiovaskulárních onemocnění a renální insuficience. Porovnání výsledků naší studie, která je spíše zaměřena na patofyziologickou úlohu adrenomedulinu, s publikovanými daty je proto obtížnější.

6.6.2 Adrenomedulin a problematika kardioresnální interakce u experimentálních animálních modelů

Jen několik málo prací se specificky věnuje problematice adrenomedulinu a kardioresnální interakce. Všechny tyto studie prezentují zvířecí modely kardiovaskulárních či renálních onemocnění a hodnotí expresi adrenomedulinu nebo jeho receptorů při definované kardioresnální situaci, případně posuzují vliv externě podaného adrenomedulinu na experimentální modelech.

Yoshihara se spolupracovníky studovali plasmatické koncentrace adrenomedulinu a expresi jeho messengerové RNA (mRNA, svědčící pro jeho lokální tvorbu) v kůře a dřeni ledvin na modelu srdečního selhání u krys. V experimentu porovnal skupinu zvířat se srdečním selháním se skupinou zdravých kontrolních jedinců, přičemž zvýšenou expresi renální adrenomedulinové mRNA, korespondující se zvýšenou plasmatickou koncentrací adrenomedulinu, našel pouze ve skupině zvířat se srdečním selháním. Zvýšená plasmatická koncentrace adrenomedulinu korelovala se zvýšenou natriurézou. Za zvýšenou plasmatickou koncentrací adrenomedulinu u zvířat se srdečním selháním byla dle této studie zodpovědná

zvýšená tvorba adrenomedulinu v buňkách renálních tubulů a sběrných kanálků. Autor tyto výsledky interpretuje tak, že zvýšená tvorba adrenomedulinu ve dřeni ledvin je kompenzační reakcí vedoucí ke zvýšenému močovému vylučování sodíku podle aktuální potřeby za podmínek srdečního selhání (Yoshihara, F. et al., 2001).

Nishikimi se svými kolegy porovnával hladiny dvou forem adrenomedulinu v plasmě a v ledvinné tkáni krys na modelu maligní hypertenze. Adrenomedulin-m (AM-m) je vlastní aktivní formou adrenomedulinu s jedinečnou cyklickou strukturou ze šesti uhlíků a na C-terminálním konci s amidem vázaným na tyrosin. Adrenomedulin-T (AM-T) je celkový adrenomedulin, který je součtem aktivního adrenomedulinu a neaktivních prekurzorových peptidů, které mají oproti vlastnímu účinnému proteinu navíc navázán glycin. Hladiny AM-m i AM-T v plasmě i kůře ledvin byly signifikantně vyšší u zvířat s maligní hypertenzí v porovnání se zdravými jedinci. Poměr AM-m/AM-T byl u modelu maligní hypertenze signifikantně vyšší v kůře ledvin než v plasmě. Studie dokládá, že adrenomedulin lokálně tvořený v ledvinách hraje významnou úlohu u hypertenzních jedinců v animálním experimentu. Jeho úloha je zřejmě opět kompenzační pro natriuretický efekt (Nishikimi, T. et al., 2005).

Jougasaki s pracovním kolektivem studoval na psím modelu srdečního selhání plasmatické, močové a tkáňové koncentrace adrenomedulinu a jeho expresi v srdečních komorách a v kůře a dřeni ledvin. Prokázal, že plasmatické koncentrace cirkulujícího adrenomedulinu jsou zvýšené u experimentálního srdečního selhání v uvedeném modelu. Expresie a množství adrenomedulinu byly při srdečním selhání zvýšené v srdečních komorách i ledvinách. Na základě těchto výsledků se autor domníval, že zvýšená exprese adrenomedulinu v srdci i ledvinách je podmíněna faktory, které jsou asociovány se srdečním selháním. Tkáňové i cirkulující hladiny adrenomedulinu jsou zároveň ukazatelem funkčního a strukturálního poškození myokardu (Jougasaki, M., Stevens, T. L., et al., 1997).

Řada autorů popisuje na zvířecích modelech účinky intravenózně podávaného adrenomedulinu. Nishikimi sledoval vliv dlouhodobě podávaných infuzí lidského adrenomedulinu na ledviny hypertenzních krys s renální insuficiencí. Prokázal, že dlouhodobá léčba adrenomedulinem vedla k signifikantnímu zlepšení renální funkce i histologických nálezů v experimentálním animálním modelu těžké hypertenze. Výsledky jeho práce naznačují, že endogenní adrenomedulin se uplatňuje jako protektivní činitel u hypertenzní glomerulosklerózy. Jeho příznivý efekt je částečně zprostředkován inhibicí RAAS na systémové i lokální úrovni přímo v ledvinách (Mori, Y. et al., 2002; Nishikimi, T. et al., 2002).

Dobrzynski se svými kolegy prokázal, že import genu pro adrenomedulin vedl u pokusných kryš k dlouhodobému snížení krevního tlaku a zlepšení renální funkce. Po indukci genu pro adrenomedulin došlo u nemocných zvířat ke snížení stupně glomerulosklerózy, tubulárního poškození, intersticiální fibrózy a k redukci močových ztrát bílkoviny. Kromě tohoto komplexně renoprotektivního efektu prokázal i redukci hypertrofie levé komory srdeční na modelu diabetických kryš (Dobrzynski, E. et al., 2002).

Dosud publikované práce o adrenomedulinu ve většině studují vliv adrenomedulinu na funkci srdce a ledvin pouze v animálních modelech. Výsledky těchto experimentálních studií mohou svědčit pro zprostředkující úlohu adrenomedulinu v udržení kardiorenální homeostázy a jeho významnou úlohu v kompenzaci kardiální insuficience a renoprotektivní úlohu u hypertenzního poškození ledvin. Tyto experimentální práce však nebyly zaměřeny na patofyziologickou úlohu adrenomedulinu v počínajících fázích kardiorenální interakce.

6.6.3 Vztah mezi adrenomedulinem, glomerulární filtrací a parametry diastolické funkce levé komory srdeční

Jedním z cílů naší práce bylo posouzení úlohy adrenomedulinu v kardiorenální interakci u pacientů s počínající diastolickou dysfunkcí a jen mírnou poruchou glomerulární filtrace. Komplexní pohled na roli tohoto peptidu v kardiorenální interakci dosud analyzován nebyl ani v animálních, ani v humánních studiích. V literární databázi se studie zaměřují především na prognostický význam adrenomedulinu v progresi kardiovaskulárních chorob nebo renální insuficience.

Literární data k posouzení vztahu adrenomedulinu k diastolické dysfunkci jsou k dispozici v jediné studii, která však posuzuje tento vztah pouze u jedinců s již klinicky významným srdečním selháváním. Yu a kolektiv studovali skupinu 77 pacientů se symptomatickým srdečním selháním klasifikace NYHA II-IV. Prokázal, že plasmatické koncentrace adrenomedulinu jsou vyšší u pacientů jak se systolickým srdečním selháním, tak se selháním srdce s normální ejekční frakcí při porovnání s výsledky zdravých jedinců. Dále prokázal, že plasmatická koncentrace adrenomedulinu koreluje s tíží diastolické dysfunkce (hodnocené pomocí pulzní dopplerovské echokardiografie), ale není ovlivněna stupněm poruchy systolické funkce. Jak u systolického, tak u diastolického selhání srdce je hlavní determinantou pro zvýšení plasmatických koncentrací adrenomedulinu restriktivní typ plnění levé komory srdeční. Plasmatická koncentrace adrenomedulinu nebyla asociována ani se stupněm srdečního selhání ani s užíváním diuretik. Autor z těchto nálezů vyvozuje, že zvýšení plasmatických koncentrací adrenomedulinu je primárně podmíněno faktory přímo

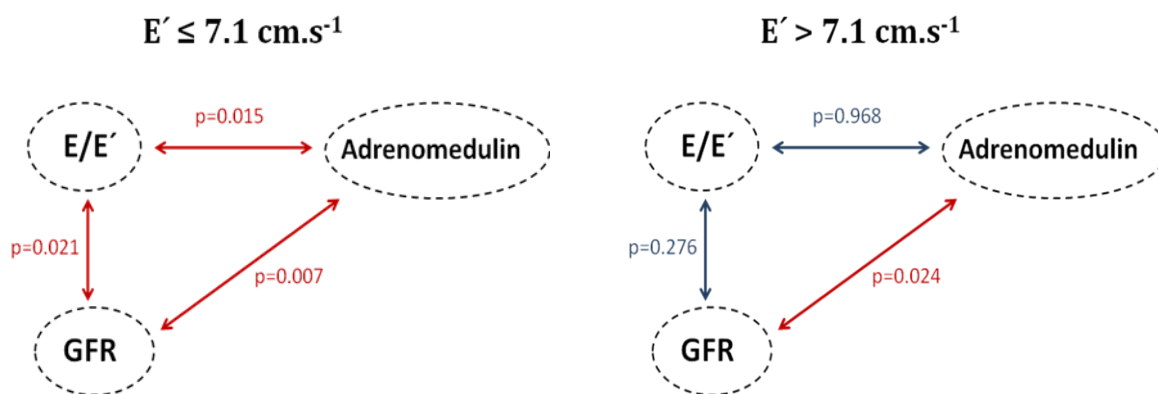
souvisejícími s rigiditou srdeční svaloviny, která je příčinou zvýšeného plnicího tlaku levé komory srdeční. Na základě těchto úvah vyvozuje, že adrenomedulin detekovaný v plasmě u nemocných s klinicky zjevnými známkami srdečního selhávání je kardiálního původu (Yu, C. M. et al., 2001). Jedná se o jedinou práci, která se zabývá vztahem mezi adrenomedulinem a diastolickou funkcí.

Porovnání výsledků výše citované studie s naší prací je obtížné. Nicméně ve shodě je nález, že sérové koncentrace adrenomedulinu souvisí s enddiastolickým plnicím tlakem levé komory srdeční a že tento vztah je podmíněn především diastolickou dysfunkcí. Podrobnější srovnání vztahů mezi adrenomedulinem a plnicím tlakem levé komory srdeční není možné, protože klinické podmínky i metodika obou studií se odlišují.

Jediná studie posuzuje současně plasmatické koncentrace proadrenomedulinu (proADM) ve vztahu ke glomerulární filtraci (Dieplinger, B. et al., 2009). I tato studie má však zcela jiné zaměření, neboť posuzuje význam stabilnější molekuly proADM jako prognostického ukazatele rizika progresu poruchy glomerulární filtrace u nediabetických pacientů. V této studii jsou plasmatické koncentrace proADM výrazně zvýšeny v závislosti na míře snížení glomerulární filtrace, avšak případný vliv srdečního selhávání a tím hemodynamického faktoru zde nebyl posouzen.

Ve shodě s dosavadními poznatky o vlivu adrenomedulinu na renální funkci v animálním experimentu jsme prokázali u našich nemocných statisticky signifikantní pozitivní asociaci mezi sérovými koncentracemi adrenomedulinu a glomerulární filtrací. Tento vztah je platný v celém souboru a zároveň v obou podskupinách nezávisle na parametru E' hodnotícím relaxaci levé komory srdeční. Naše nálezy jsou však v rozporu s výše citovanou Dieplingerovou prací, ve které byly zvýšené koncentrace adrenomedulinu spojeny se sníženou ledvinovou funkcí. Výsledky této studie, jak uvádíme výše, lze však jen obtížně s našimi nálezy validně porovnat, protože není zaměřena na patofyziologickou roli adrenomedulinu v kardiorenální interakci.

V naší studii jsme hodnotili nejen vztah mezi adrenomedulinem a diastolickou funkcí levé komory srdeční, ale tyto dva parametry jsme hodnotili současně s glomerulární filtrací. Při analýze vzájemných vztahů mezi adrenomedulinem, enddiastolickým plnicím tlakem levé komory srdeční a eGFR v obou podskupinách jsme zjistili, že všechny tři parametry mezi sebou vzájemně souvisejí pouze u pacientů s kriticky zhoršenou relaxací levé komory srdeční, jak ukazuje grafické znázornění:



Červené šipky znázorňují statisticky signifikantní asociaci mezi parametry, modré šipky znázorňují nesignifikantní asociaci mezi jednotlivými parametry.

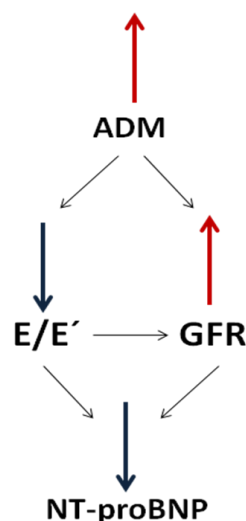
Obdobný významný trojrozměrný vztah jsme našli v případě eGFR, E/E' a NT-proBNP (viz strana 102). Tyto nálezy přispívají dle našeho soudu k hypotéze, že kardiorenální interakce, jejíž zjevná klinická manifestace je klinikům známá jako kardiorenální syndrom, vzniká již v časných fázích postižení diastolické funkce levé komory srdeční, přinejmenším u diabetiků 2. typu, a je nejspíše v této fázi zprostředkována humorálně.

Když jsme posoudili vzájemný vztah adrenomedulinu a NT-proBNP, našli jsme mezi oběma peptidy statisticky významnou negativní asociaci v celé kohortě vyšetřených pacientů. To znamená, že při stoupající sérové koncentraci adrenomedulinu klesá NT-proBNP. Narozdíl od naší práce byla v dosud publikovaných studiích nalezena statisticky pozitivní asociace mezi adrenomedulinem a natriuretickými peptidy, avšak klinické podmínky studií se od našich zcela odlišovaly. Například Yoshitomi porovnával u skupiny pacientů s akutním infarktem myokardu plasmatické koncentrace adrenomedulinu, ANP a BNP první den až třicet šest týdnů po akutní koronární příhodě. Konstatoval, že pacienti, u kterých se rozvinuly v průběhu této doby známky městnavého srdečního selhání, měli statisticky signifikantně vyšší koncentrace adrenomedulinu ve srovnání s pacienty bez symptomatického srdečního selhání. Zároveň popisuje statisticky signifikantní pozitivní asociaci mezi adrenomedulinem a BNP u studované skupiny (Yoshitomi, Y. et al., 1998). Kato prokázal statisticky signifikantní pozitivní asociaci mezi adrenomedulinem a ANP i BNP u pacientů s chronickým městnavým srdečním selháním (Kato, J. et al., 1996). Nishikimi ve skupině pacientů s chronickým srdečním selháním prokázal, že hladiny adrenomedulinu stoupají s tíží srdečního selhání klasifikovaného dle NYHA a také dokumentoval statisticky pozitivní asociaci mezi adrenomedulinem, ANP a BNP. Při této prokázané vzájemné pozitivní asociaci předpokládal, že jednotným stimulem k produkci adrenomedulinu i natriuretických peptidů je při srdečním selhání objemové přetížení komor (Nishikimi, T. et al., 1995). Lainchbury studoval skupinu 8

pacientů se systolickým srdečním selháním s $EF < 35\%$, kterým podal postupně infuzi s placebem, s adrenomedulinem, s BNP a kombinovanou infuzi adrenomedulinu s BNP. Prokázal, že podání adrenomedulinu a/nebo BNP vedlo k poklesu systémového krevního tlaku při snížených hodnotách aldosteronu, ačkoliv plasmatická reninová aktivita je zvýšená. Zároveň dokumentoval zvýšení natriurézy po podání jednoho i druhého peptidu. Kombinované podání obou působků vedlo k potenciaci všech těchto popisovaných efektů. Autor se domníval, že jeho nálezy podporují hypotézu vzájemné interakce systému natriuretických peptidů a adrenomedulinu u pacientů s pokročilým srdečním selháním. Domníval se také, že společné působení studovaných peptidů posiluje jejich pozitivní vliv na kardiovaskulární systém a bylo by možné jej terapeuticky využít (Lainchbury, J. G. et al., 1999).

Naše studie se od výše citovaných liší v tom, že posuzuje nejen vztah diastolické funkce a natriuretických peptidů a adrenomedulinu, ale do vzájemných interakcí začleňuje i renální funkci hodnocenou dle kalkulované glomerulární filtrace. Navíc se zaměřuje na patofyziologickou roli adrenomedulinu a natriuretického peptidu v iniciálních fázích kardiorenální interakce u diabetiků, kteří nemají významné funkční postižení srdce a ledvin. Tím se naše práce podstatně liší od citovaných studií.

V naší studii v podskupině se zhoršenou relaxací levé komory srdeční prokazujeme, že vzestupný trend enddiastolického plnicího tlaku levé komory srdeční je spojen s klesajícím trendem glomerulární filtrace, se stoupajícím trendem koncentrace NT-proBNP a klesajícím trendem koncentrace adrenomedulinu. Tyto nálezy mají z patofyziologického hlediska u nemocných s počínající kardiorenální interakcí možné logické vysvětlení, které graficky znázorníme takto:



Předpokládáme, že snížený normální nebo jen lehce abnormální enddiastolický plnicí tlak levé komory srdeční (E/E') je u našich pacientů udržován kompenzačně zvýšenou produkcí adrenomedulinu, která se odráží ve zvyšujícím se trendu jeho sérové koncentrace. Místo tvorby adrenomedulinu nejsme na základě našich nálezů schopni určit. Trend klesajícího enddiastolického plnicího tlaku levé komory srdeční (E/E'), který je spojen se stoupajícím trendem glomerulární filtrace (GFR) je logickým vyústěním předchozího vztahu. Navazující klesající trend sérových koncentrací NT-proBNP je podmíněn jak klesajícím trendem plnicího tlaku levé komory srdeční, tak stoupajícím trendem glomerulární filtrace. Stoupající trend sérových koncentrací adrenomedulinu je pak logicky svázán se stoupajícím trendem glomerulární filtrace (GFR).

Naše studie byla zaměřena na identifikaci kardiorenální interakce v časných stádiích kardiální a renální dysfunkce při absenci významných hemodynamických faktorů a na identifikaci možných humorálních působků, které se v iniciální fázi kardiorenální interakce mohou uplatňovat. Ve výsledku jsme přinesli důkazy, že přinejmenším u části diabetiků 2. typu, kteří jsou z hlediska klinických příznaků srdečního selhání asymptomatictí, je přítomna již echokardiograficky detekovatelná parciální porucha diastolické funkce projevující se snížením relaxace levé komory srdeční. U těchto nemocných pak lze prokázat vztah mezi enddiastolickým plnicím tlakem levé komory srdeční a glomerulární filtrací. Z toho dovozujeme, že kardiorenální interakce jsou iniciovány v časných fázích diabetické kardiomyopatie a že se na ní podílí především humorální faktory jako je BNP a adrenomedulin. Narozdíl od citovaných studií můžeme vyloučit u našich nemocných vliv hemodynamického faktoru na produkci natriuretického peptidu i adrenomedulinu. V citovaných studiích je vliv hemodynamického faktoru významný a může podmiňovat rozdílné nálezy v naší práci a v uvedených studiích.

6.6.4 Vztah mezi adrenomedulinem a ostatními laboratorními a klinickými parametry diabetické metabolické poruchy

V celém souboru jsme prokázali statisticky signifikantní negativní asociaci mezi adrenomedulinem a hodnotami glykovaného hemoglobinu ($p = 0,042$). V podskupině s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ jsme také tuto korelaci prokázali ($p = 0,046$). Statisticky signifikantní asociace nebyla nalezena v podskupině s $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$.

Řada autorů odkazuje na vztah mezi adrenomedulinem a neoptimální kompenzací DM. Lim se spolupracovníky prokázal, na základě studia skupin pacientů bez poruchy glukózové tolerance, s prediabetem a s rozvinutým DM 2. typu, že plasmatické koncentrace

adrenomedulinu vzrůstají s rostoucí tíží onemocnění (Lim, S. C. et al., 2007). Hayashi prokázal, že plasmatické koncentrace adrenomedulinu jsou zvýšené u pacientů se špatně kompenzovaným DM ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Předpokládal, že vzestup plasmatických koncentrací adrenomedulinu je podmíněn jeho produkcí endotelem v důsledku stimulace zvýšenými koncentracemi glukózy. Vliv hyperglykemie na produkci adrenomedulinu jednoznačně prokázán není. In vitro studie sice dokládají, že zvýšené koncentrace glukózy zvyšují expresi adrenomedulinu v buňkách endotelu (Hayashi, M. et al., 1999), ve studiích s pacienty asociace mezi adrenomedulinem a glykovaným hemoglobinem nebo zvýšenou glykemií prokázána nebyla (Kinoshita, H. et al., 2000; Turk, H. M. et al., 2000). Soudí se, že celá řada faktorů vede ke zvýšeným koncentracím adrenomedulinu v souvislosti s DM. Mezi nimi je vyzdvihován vliv oxidativního stresu a působení zánětlivých faktorů (Lim, S. C. et al., 2007).

Námi prokázaná negativní asociace mezi glykovaným hemoglobinem a adrenomedulinem je výjimečná. Vzhledem k tomu, že je doložena pouze v podskupině s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ a ne v podskupině s $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$, soudíme, že námi prokázaná asociace souvisí s rozvíjející se diastolickou dysfunkcí. Se stoupající hodnotou glykovaného hemoglobinu se zhoršuje relaxace levé komory srdeční. Pacienti s poruchou relaxace levé komory srdeční mají vyšší odhadované hodnoty enddiastolického tlaku levé komory srdeční. Jak je popsáno v kapitole 6.6.3, v našem souboru jsou vyšší hodnoty enddiastolického plnicího tlaku levé komory srdeční asociovány s nižšími hodnotami adrenomedulinu.

Ve vztahu k DM jsme dále prokázali, že sérové koncentrace adrenomedulinu klesají s dobou trvání onemocnění. Tato asociace platí pouze pro pacienty v podskupině s $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ ($p = 0,016$). Soudíme, že vzestup plasmatických koncentrací adrenomedulinu souvisí s chronickým poškozením endotelu a rozvojem endoteliální dysfunkce, ke které při DM dochází. Srovnání sérových koncentrací adrenomedulinu a doby trvání DM jsme v literatuře nenalezli. Ve skupině s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ se pravděpodobně uplatňují vlivy související s kardiálním poškozením více, než dlouhodobý vliv DM, proto asociace mezi délkou trvání onemocnění a koncentracemi adrenomedulinu prokazatelná není.

Dále jsme prokázali statisticky signifikantní negativní asociaci mezi sérovými koncentracemi adrenomedulinu a počtem skupin antihypertenziv užívaných pacienty v celém souboru a v podskupině s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$. Tuto asociaci bychom mohli považovat za projev suprese produkce adrenomedulinu v srdečních komorách léky, které inhibují RAAS. Tento jev byl dokumentován v literatuře (Jougasaki, M. et al., 2001).

6.6.5 Dílčí závěry

1. Pouze u nemocných s kritickým zhoršením relaxace levé komory srdeční jsme dle našich výsledků pozorovali vzájemnou interakci mezi diastolickou funkcí levé komory srdeční, glomerulární filtrací a adrenomedulinem.
2. Výsledky studie podporují hypotézu, že adrenomedulin moduluje interakci mezi srdcem a ledvinami v časných subklinických stádiích kardiorenálního syndromu u pacientů s DM 2. typu.

6.7 Úloha calcitonin gene-related peptidu v kardiorenální homeostáze při počínající diastolické dysfunkci levé komory srdeční a mírné až střední poruše glomerulární filtrace

Calcitonin gene-related peptid je protein o délce 37 aminokyselin objevený v roce 1982. Lidský CGRP byl extrahován ze tkáně štítné žlázy pacientů s medulárním karcinomem (Morris, H. R. et al., 1984). Spolu s adrenomedulinem a proteinem zvaným amylin je řazen do širší rodiny peptidů obsahujících kalcitonin. Kalcitonin snižuje aktivitu osteoklastů a inhibuje tak kostní resprpci (Inzerillo, A. M. et al., 2002). Působení CGRP na skelet není zcela známé, ale podílí se také na snížení aktivity osteoklastů (Hoff, A. O. et al., 2002). CGRP se nachází v centrálním i periferním nervovém systému a má řadu účinků na různé tkáně, významně se uplatňuje v kardiovaskulárním systému. Prostřednictvím receptoru cestou stimulace cyklické adenylátcyklázy působí vasodilatačně na tepny i žíly, nejvíce se tento efekt projevuje v mikrocirkulaci. Doposud nebyla popsána látka, která by měla významnější vasodilatační efekt v cévách mikroskopického průsvitu, než CGRP. Od jiných vasodilatačních působků jej také odlišuje zvláště dlouhá doba účinku (Brain, S. D., Grant, A. D., 2004). CGRP je neuropeptid primárně lokalizovaný v nemyelinizovaných sensorických C vláknech a myelinizovaných vláknech typu A δ , která se nacházejí v periférii blízko cév. Tato vlákna inervují cévy menšího průsvitu, kde jejich terminální zakončení dosahují do vrstvy hladkého svastva. CGRP se nachází v nervech provázejících koronární tepny i žíly a má zde dilatační a relaxační vliv na tepny (Gulbenkian, S. et al., 1993; Saetrum Opgaard, O. et al., 1995).

Řada prací na animálních modelech pracuje s tezí, že CGRP má protektivní účinek v řadě patologických stavů postihujících kardiovaskulární systém. Vasodilatační aktivita CGRP při jeho široce rozšířené distribuci v periférii jej pravděpodobně staví na první místo při ochraně proti poškození různých tkání. Má obecně protizánětlivý a imunitu stimulující efekt (Goebeler, M. et al., 1994; Wang, H. et al., 2002). CGRP se uvolňuje ze srdeční tkáně při ischemii a nízkém pH (Franco-Cereceda, A. et al., 1993), snižuje výskyt reperfučních arytmií

u pokusných krys (Zhang, J. F. et al., 1994), má protektivní úlohu v rozvoji infarktu myokardu prasat (Kallner, G., Franco-Cereceda, A., 1998). Předpokládá se, že uvolnění CGRP z nervových zakončení v koronárním řečišti zmírňuje vliv lokální ischemie na tkáň myokardu a je průkazem protektivního vlivu CGRP (Lechleitner, P. et al., 1992; Mair, J. et al., 1990). Studie naznačují, že CGRP má protektivní vliv díky dilataci koronárních arterií v místech aterosklerotického zúžení, kde oddaluje vznik ischemie u pacientů s chronickou anginou pectoris (Uren, N. G. et al., 1993). Infuze CGRP u pacientů se srdečním selháním vede ke zvýšení srdečního výdeje a snížení krevního tlaku (Gennari, C. et al., 1990; Shekhar, Y. C. et al., 1991).

Efekt CGRP na kardiovaskulární systém je do značné míry shodný s účinky adrenomedulinu, odlišnosti jsou podmíněny místem produkce obou peptidů. Studovali jsme vztah mezi CGRP a jednotlivými parametry vztahujícími se ke kardio renální interakci. Neprokázali jsme statisticky signifikantní asociaci mezi studovaným peptidem a ani jedním z echokardiografických parametrů diastolické funkce levé komory srdeční.

Statisticky signifikantní asociaci jsme prokázali mezi sérovou koncentrací CGRP a eGFR v celém souboru ($p = 0,015$), ale ani v jedné z podskupin pacientů odlišených podle $E' = 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$. Stoupající trend sérových koncentrací CGRP je provázen stoupajícím trendem glomerulární filtrace. Tento náález je ve shodě s dosud publikovanými pracemi o potenciálním vlivu CGRP na renální funkci. Je doloženo, že CGRP zvyšuje průtok krve ledvinami a glomerulární filtraci díky svému vasodilatačnímu účinku (Elhawary, A. M., Pang, C. C., 1995; Villarreal, D. et al., 1994).

V podskupině s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ jsme prokázali statisticky signifikantní negativní asociaci mezi sérovou koncentrací CGRP a glykovaným hemoglobinem ($p = 0,037$). Řada studií na zvířecích modelech prokazuje vztah mezi hyperinzulinemií, hyperglykemií a poruchou nervové vaskulární regulace při snížené denzitě nervových zakončení s obsahem CGRP (Takatori, S. et al., 2006) nebo sníženou aktivitou CGRP v důsledku adrenergní kontraregulace (Zamami, Y. et al., 2008). V našem souboru jsou u podskupiny s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$ zvyšující se hodnoty glykovaného hemoglobinu spojeny s poklesem koncentrace CGRP. Tento náález přisuzujeme poruše nervové regulace vaskulárního tonu jako důsledku rozvíjející se neuropatie. V literatuře jsou citovány práce, které prokazují snížený počet nervových vláken obsahujících CGRP při rozvinuté neuropatii na zvířecích modelech (Ejaz, A. et al., 2011). U pacientů s DM je doložena snížená exprese CGRP v souvislosti s rozvinutou autonomní neuropatií (Pittenger, G., Vinik, A., 2003). Tyto práce naše vysvětlení podporují.

Dále jsme prokázali statisticky signifikantní pozitivní asociaci mezi sérovou koncentrací CGRP a sérovými koncentracemi HDL cholesterolu v podskupině s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$. Stoupající trend CGRP může souviset se zlepšením lipidového spektra při vzestupu HDL cholesterolu a tedy celkového metabolického profilu včetně snížení inzulinorezistence nemocných. Metabolicky příznivější stav vede ke zlepšení vaskulární neuroregulace. Toto vysvětlení je pouze obecné a vychází z širšího výkladu výše citovaných studií o vlivu inzulinorezistence, hyperglykemie a kompenzace DM na neuroregulaci kardiovaskulárního systému. Pro přesnější výklad a vysvětlení není dosud v literatuře dostatek údajů.

V celém souboru i v obou podskupinách jsme prokázali statisticky signifikantní pozitivní asociaci mezi sérovými koncentracemi CGRP a adrenomedulinu ($p = 0,0009$, resp. $p = 0,002$ pro podskupinu s $E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$, resp. $p = 0,001$ pro podskupinu s $E' > 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$). Dosud publikované práce o obou peptidech neuvádějí data, která by svědčila pro vzájemnou potenciaci produkce jednoho peptidu druhým. Oba peptidy mají odlišná místa produkce – adrenomedulin je exprimován buňkami řady tkání, v podstatné míře endotelem, zatímco CGRP je výlučně nervového původu. Neprokázali jsme, že se oba peptidy podílí shodně na regulaci kardiorenální rovnováhy. Adrenomedulin se uplatňuje ve vztahu mezi enddiastolickým plnicím tlakem levé komory srdeční a glomerulární filtrací, zatímco CGRP s parametry diastolické funkce asociován není. Soudíme proto, že vzájemně silná pozitivní vazba mezi CGRP a adrenomedulinem je vyjádřením jejich synergického působení na úrovni cévního systému. Z kardiovaskulárního hlediska se oba peptidy podílejí na regulaci cévního tonu, mají vztah k renální funkci a předpokládá se jejich obecně protektivní vliv na kardiovaskulární systém (Brain, S. D., Grant, A. D., 2004). Oba peptidy působí cestou receptorů, z nichž některé jsou pro oba společné. Adrenomedulin působí cestou specifického receptoru pro adrenomedulin i cestou některých receptorů pro CGRP (Bell, D., McDermott, B. J., 1996; Elhawary, A. M., Pang, C. C., 1995; Hinson, J. P. et al., 2000). Působení CGRP je nezávislé na diastolické funkci levé komory srdeční a nepodílí se přímo na regulaci kardiorenální rovnováhy.

6.7.1 Dílčí závěr

U diabetiků 2. typu se subklinickou diabetickou kardiomyopatií jsme neprokázali významnou úlohu CGRP v kardiorenální interakci.

7. ZÁVĚR

Cílem naší práce bylo:

1. Posoudit vztah mezi diastolickou funkcí levé komory srdeční a glomerulární filtrací u optimálně metabolicky a kardiopulmonálně kompenzovaných diabetiků 2. typu.

V naší studii jsme prokázali vztah mezi enddiastolickým plnicím tlakem levé komory srdeční a glomerulární filtrací pouze za podmínky kritického zhoršení relaxace levé komory srdeční ($E' \leq 7,1 \text{ cm.s}^{-1}$). Tuto hodnotu jsme vypočítali na podkladě clusterové analýzy celého souboru a má podle výsledků ROC analýzy vysokou senzitivitu (97,5%) i specifitu (97,1%) pro průkaz kritického zhoršení relaxace levé komory srdeční jako iniciačního faktoru kardiorenální interakce.

2. Posoudit roli vybraných metabolických faktorů v rozvoji kardiorenálního vztahu u asymptomatických diabetiků 2. typu.

V naší studii jsme prokázali u 46,3% pacientů kritické zhoršení relaxace levé komory srdeční, na jehož vznik má dle našich výsledků vliv nejen metabolická diabetická porucha, doba trvání DM, ale také dyslipidemie.

3. Posoudit úlohu N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B, adrenomedulinu a calcitonin gene-related peptidu v rozvoji časných stádií kardiorenálního syndromu u pacientů s DM 2. typu

Pouze u nemocných s kritickým zhoršením relaxace levé komory srdeční dochází ke vzájemné interakci mezi diastolickou funkcí levé komory srdeční, glomerulární filtrací a NT-proBNP a adrenomedulinem. U diabetiků 2. typu s kritickým zhoršením relaxace levé komory srdeční jsme neprokázali významnou úlohu CGRP v kardiorenální interakci. Počínající kardiorenální interakce je tedy dle našich výsledků, zprostředkována humorálně a podílí se na ní BNP a adrenomedulin.

Díličí výsledky potvrzují naši hypotézu, že:

1. existuje časná kardiorenální interakce u pacientů s kriticky zhoršenou relaxací levé komory srdeční a současně s mírným poklesem glomerulární filtrace.
2. u pacientů s kriticky zhoršenou relaxací levé komory srdeční se v této iniciační kardiorenální uplatňují vybrané vasoaktivní peptidy.

Význam výsledků naší studie pro klinickou praxi

Souběh poruchy funkce srdce a ledvin a jejich progresu do závažných klinických forem kardiorenálního syndromu představuje u diabetiků 2. typu závažný klinický problém pro vysokou morbiditu, mortalitu a rezistenci na běžně užívanou farmakologickou léčbu.

Na základě výsledků naší studie chceme vyzdvihnout, že někteří i zcela asymptomaticí a optimálně metabolicky kompenzovaní nemocní mají zjištěnou počínající poruchu diastolické funkce, která je patrně iniciačním podnětem pro rozvoj kardiorenální interakce. Spojujícím článkem této časně vznikající kardiorenální interakce jsou na základě našich nálezů patrně vasoaktivní a natriuretické peptidy adrenomedulin a BNP.

Zkoumání patofyziologického rámce kardiorenální interakce v počátečních stádiích u diabetických pacientů má z našeho pohledu značný klinický význam. Na jedné straně prokazuje přínos vysoce citlivých metod sloužících k časně diagnostice metabolického poškození diastolické funkce levé komory srdeční, na straně druhé poukazuje na farmakologicky a životoprávou intervenovatelné faktory, jejichž ovlivnění může nepříznivý vývoj onemocnění životně důležitých orgánů zpomalit.

8. SEZNAM LITERATURY

- Abdillahi, M., Ananthakrishnan, R., Vedantham, S., Shang, L., Zhu, Z., Rosario, R., Zirpoli, H., Bohren, K. M. et al.: **Aldose reductase modulates cardiac glycogen synthase kinase-3 β phosphorylation during ischemia-reperfusion.** *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; **303**: H297-308
- Abe, M., Okada, K., Maruyama, T., Maruyama, N., Matsumoto, K., Soma, M.: **Relationship between erythropoietin responsiveness, insulin resistance, and malnutrition-inflammation-atherosclerosis (MIA) syndrome in hemodialysis patients with diabetes.** *The International journal of artificial organs* 2011; **34**: 16-25
- Abi Khalil, C., Roussel, R., Mohammedi, K., Danchin, N., Marre, M.: **Cause-specific mortality in diabetes: recent changes in trend mortality.** *Eur J Prev Cardiol* 2012; **19**: 374-381
- Afkhami-Ardekani, M., Modarresi, M., Amirchaghmaghi, E.: **Prevalence of microalbuminuria and its risk factors in type 2 diabetic patients.** *Indian J Nephrol* 2008; **18**: 112-117
- Alberti, K. G., Zimmet, P., Shaw, J.: **The metabolic syndrome--a new worldwide definition.** *Lancet* 2005; **366**: 1059-1062
- Alexander, C. M., Landsman, P. B., Teutsch, S. M., Haffner, S. M.: **NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older.** *Diabetes* 2003; **52**: 1210-1214
- Alla, F., Zannad, F., Filippatos, G.: **Epidemiology of acute heart failure syndromes.** *Heart Fail Rev* 2007; **12**: 91-95
- Ammann, P., Fehr, T., Minder, E. I., Gunter, C., Bertel, O.: **Elevation of troponin I in sepsis and septic shock.** *Intensive care medicine* 2001; **27**: 965-969
- Anderson, P. W., Zhang, X. Y., Tian, J., Correale, J. D., Xi, X. P., Yang, D., Graf, K., Law, R. E. et al.: **Insulin and angiotensin II are additive in stimulating TGF- β 1 and matrix mRNAs in mesangial cells.** *Kidney Int* 1996; **50**: 745-753
- Aneja, A., Tang, W. H., Bansilal, S., Garcia, M. J., Farkouh, M. E.: **Diabetic cardiomyopathy: insights into pathogenesis, diagnostic challenges, and therapeutic options.** *Am J Med* 2008; **121**: 748-757
- Angus, D. C.: **The search for effective therapy for sepsis: back to the drawing board?** *JAMA* 2011; **306**: 2614-2615
- Arlati, S., Brenna, S., Prencipe, L., Marocchi, A., Casella, G. P., Lanzani, M., Gandini, C.: **Myocardial necrosis in ICU patients with acute non-cardiac disease: a prospective study.** *Intensive care medicine* 2000; **26**: 31-37
- Astorri, E., Fiorina, P., Contini, G. A., Albertini, D., Magnati, G., Astorri, A., Lanfredini, M.: **Isolated and preclinical impairment of left ventricular filling in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetic patients.** *Clin Cardiol* 1997; **20**: 536-540
- Bagshaw, S. M., Cruz, D. N., Aspromonte, N., Daliento, L., Ronco, F., Sheinfeld, G., Anker, S. D., Anand, I. et al.: **Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference.** *Nephrol Dial Transplant* 2010; **25**: 1406-1416
- Bagshaw, S. M., George, C., Dinu, I., Bellomo, R.: **A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients.** *Nephrol Dial Transplant* 2008; **23**: 1203-1210
- Balkau, B., Charles, M. A.: **Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR).** *Diabet Med* 1999; **16**: 442-443
- Barnes, S. C., Collinson, P. O., Galasko, G., Lahiri, A., Senior, R.: **Evaluation of N-terminal pro-B type natriuretic peptide analysis on the Elecsys 1010 and 2010 analysers.** *Ann Clin Biochem* 2004; **41**: 459-463
- Barouch, L. A., Harrison, R. W., Skaf, M. W., Rosas, G. O., Cappola, T. P., Kobeissi, Z. A., Hobai, I. A., Lemmon, C. A. et al.: **Nitric oxide regulates the heart by spatial confinement of nitric oxide synthase isoforms.** *Nature* 2002; **416**: 337-339

Baumann, U., Eisenhauer, T., Hartmann, H.: **Increase of glomerular filtration rate and renal plasma flow by insulin-like growth factor-I during euglycaemic clamping in anaesthetized rats.** *Eur J Clin Invest* 1992; **22**: 204-209

Bell, D., McDermott, B. J.: **Calcitonin gene-related peptide in the cardiovascular system: characterization of receptor populations and their (patho)physiological significance.** *Pharmacol Rev* 1996; **48**: 253-288

Bell, D. S.: **Diabetic cardiomyopathy. A unique entity or a complication of coronary artery disease?** *Diabetes Care* 1995; **18**: 708-714

Bell, D. S.: **Diabetic cardiomyopathy.** *Diabetes Care* 2003; **26**: 2949-2951

Bell, D. S.: **Heart failure: the frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes.** *Diabetes Care* 2003; **26**: 2433-2441

Bella, J. N., Palmieri, V., Roman, M. J., Liu, J. E., Welty, T. K., Lee, E. T., Fabsitz, R. R., Howard, B. V. et al.: **Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study.** *Circulation* 2002; **105**: 1928-1933

Berl, T., Henrich, W.: **Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; **1**: 8-18

Bernstein, L. H., Zions, M. Y., Haq, S. A., Zarich, S., Rucinski, J., Seamonds, B., Berger, S., Lesley, D. Y. et al.: **Effect of renal function loss on NT-proBNP level variations.** *Clin Biochem* 2009; **42**: 1091-1098

Bongartz, L. G., Cramer, M. J., Doevendans, P. A., Joles, J. A., Braam, B.: **The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'.** *Eur Heart J* 2005; **26**: 11-17

Boudina, S., Abel, E. D.: **Diabetic cardiomyopathy revisited.** *Circulation* 2007; **115**: 3213-3223

Boudina, S., Abel, E. D.: **Diabetic cardiomyopathy, causes and effects.** *Rev Endocr Metab Disord* 2010; **11**: 31-39

Boyer, J. K., Thanigaraj, S., Schechtman, K. B., Perez, J. E.: **Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus.** *Am J Cardiol* 2004; **93**: 870-875

Brady, J. P., Hasbargen, J. A.: **A review of the effects of correction of acidosis on nutrition in dialysis patients.** *Seminars in dialysis* 2000; **13**: 252-255

Brain, S. D., Grant, A. D.: **Vascular actions of calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin.** *Physiol Rev* 2004; **84**: 903-934

Breidhardt, T., McIntyre, C. W.: **Dialysis-induced myocardial stunning: the other side of the cardiorenal syndrome.** *Reviews in cardiovascular medicine* 2011; **12**: 13-20

Briggs, J. P., Schnermann, J.: **The tubuloglomerular feedback mechanism: functional and biochemical aspects.** *Annu Rev Physiol* 1987; **49**: 251-273

Brownlee, M.: **Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications.** *Diabetes Care* 1992; **15**: 1835-1843

Bruno, G., Merletti, F., Biggeri, A., Bargero, G., Ferrero, S., Runzo, C., Prina Cerai, S., Pagano, G. et al.: **Metabolic syndrome as a predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study.** *Diabetes Care* 2004; **27**: 2689-2694

Burnett, J. C., Jr., Kao, P. C., Hu, D. C., Hesser, D. W., Heublein, D., Granger, J. P., Opgenorth, T. J., Reeder, G. S.: **Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human.** *Science* 1986; **231**: 1145-1147

Burns, W. C., Thomas, M. C.: **Angiotensin II and its role in tubular epithelial to mesenchymal transition associated with chronic kidney disease.** *Cells Tissues Organs* 2011; **193**: 74-84

Buse, M. G.: **Hexosamines, insulin resistance, and the complications of diabetes: current status.** *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; **290**: E1-E8

Caballero, A. E., Arora, S., Saouaf, R., Lim, S. C., Smakowski, P., Park, J. Y., King, G. L., LoGerfo, F. W. et al.: **Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes.** *Diabetes* 1999; **48**: 1856-1862

Cahill, J. M., Horan, M., Quigley, P., Maurer, B., McDonald, K.: **Doppler-echocardiographic indices of diastolic function in heart failure admissions with preserved left ventricular systolic function.** *Eur J Heart Fail* 2002; **4**: 473-478

Calvin, J. E., Klein, L. W., VandenBerg, B. J., Meyer, P., Condon, J. V., Snell, R. J., Ramirez-Morgen, L. M., Parrillo, J. E.: **Risk stratification in unstable angina. Prospective validation of the Braunwald classification.** *JAMA* 1995; **273**: 136-141

Cameron, V. A., Fleming, A. M.: **Novel sites of adrenomedullin gene expression in mouse and rat tissues.** *Endocrinology* 1998; **139**: 2253-2264

Canalejo, R., Canalejo, A., Martinez-Moreno, J. M., Rodriguez-Ortiz, M. E., Estepa, J. C., Mendoza, F. J., Munoz-Castaneda, J. R., Shalhoub, V. et al.: **FGF23 fails to inhibit uremic parathyroid glands.** *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2010; **21**: 1125-1135

Carlyle, M., Jones, O. B., Kuo, J. J., Hall, J. E.: **Chronic cardiovascular and renal actions of leptin: role of adrenergic activity.** *Hypertension* 2002; **39**: 496-501

Cataliotti, A., Malatino, L. S., Jougasaki, M., Zoccali, C., Castellino, P., Giacone, G., Bellanuova, I., Tripepi, R. et al.: **Circulating natriuretic peptide concentrations in patients with end-stage renal disease: role of brain natriuretic peptide as a biomarker for ventricular remodeling.** *Mayo Clin Proc* 2001; **76**: 1111-1119

Catena, C., Giacchetti, G., Novello, M., Colussi, G., Cavarape, A., Sechi, L. A.: **Cellular mechanisms of insulin resistance in rats with fructose-induced hypertension.** *American journal of hypertension* 2003; **16**: 973-978

Ceyhan, C., Unal, S., Yenisey, C., Tekten, T., Ceyhan, F. B.: **The role of N terminal pro-brain natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic indexes in hypertensive patients.** *Int J Cardiovasc Imaging* 2008; **24**: 253-259

Cicoira, M., Zanolla, L., Franceschini, L., Rossi, A., Golia, G., Zeni, P., Caruso, B., Zardini, P.: **Relation of aldosterone "escape" despite angiotensin-converting enzyme inhibitor administration to impaired exercise capacity in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy.** *Am J Cardiol* 2002; **89**: 403-407

Ciftel, S., Icagasioglu, S., Yildiz, G., Tekin, G., Aydin, H.: **Association of left ventricular diastolic dysfunction with elevated NT-proBNP in type 2 diabetes mellitus patients with preserved ejection fraction: the supplementary role of tissue doppler imaging parameters and NT-proBNP levels.** *Diabetes Res Clin Pract* 2012; **96**: 179-186

Clerico, A., Caprioli, R., Del Ry, S., Giannessi, D.: **Clinical relevance of cardiac natriuretic peptides measured by means of competitive and non-competitive immunoassay methods in patients with renal failure on chronic hemodialysis.** *J Endocrinol Invest* 2001; **24**: 24-30

Cohen, E., Fraser, A., Goldberg, E., Milo, G., Garty, M., Krause, I.: **Association between the body mass index and chronic kidney disease in men and women. A population-based study from Israel.** *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2013; **28 Suppl 4**: iv130-135

Converse, R. L., Jr., Jacobsen, T. N., Toto, R. D., Jost, C. M., Cosentino, F., Fouad-Tarazi, F., Victor, R. G.: **Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure.** *The New England journal of medicine* 1992; **327**: 1912-1918

Cooke, J. P.: **Asymmetrical dimethylarginine: the Uber marker?** *Circulation* 2004; **109**: 1813-1818

Cosson, S., Kevorkian, J. P.: **Left ventricular diastolic dysfunction: an early sign of diabetic cardiomyopathy?** *Diabetes Metab* 2003; **29**: 455-466

Costello-Boerrigter, L. C., Boerrigter, G., Redfield, M. M., Rodeheffer, R. J., Urban, L. H., Mahoney, D. W., Jacobsen, S. J., Heublein, D. M. et al.: **Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction.** *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 345-353

Cotter, G., Metra, M., Milo-Cotter, O., Dittrich, H. C., Gheorghiade, M.: **Fluid overload in acute heart failure--re-distribution and other mechanisms beyond fluid accumulation.** *European journal of heart failure* 2008; **10**: 165-169

Damman, K., Kalra, P. R., Hillege, H.: **Pathophysiological mechanisms contributing to renal dysfunction in chronic heart failure.** *J Ren Care* 2010; **36 Suppl 1**: 18-26

Damman, K., Navis, G., Smilde, T. D., Voors, A. A., van der Bij, W., van Veldhuisen, D. J., Hillege, H. L.: **Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction.** *Eur J Heart Fail* 2007; **9**: 872-878

Damman, K., Navis, G., Voors, A. A., Asselbergs, F. W., Smilde, T. D., Cleland, J. G., van Veldhuisen, D. J., Hillege, H. L.: **Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis.** *J Card Fail* 2007; **13**: 599-608

Danesh, J., Collins, R., Appleby, P., Peto, R.: **Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies.** *JAMA* 1998; **279**: 1477-1482

Danzig, V.: **Ischemická choroba srdeční u diabetiků.** 2006, Praha, Maxdorf, s r.o.

Daugherty, A., Dunn, J. L., Rateri, D. L., Heinecke, J. W.: **Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions.** *The Journal of clinical investigation* 1994; **94**: 437-444

de Boer, I. H., Katz, R., Fried, L. F., Ix, J. H., Luchsinger, J., Sarnak, M. J., Shlipak, M. G., Siscovick, D. S. et al.: **Obesity and change in estimated GFR among older adults.** *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2009; **54**: 1043-1051

de Boer, R. A., Voors, A. A., Muntendam, P., van Gilst, W. H., van Veldhuisen, D. J.: **Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression.** *European journal of heart failure* 2009; **11**: 811-817

de las Fuentes, L., Brown, A. L., Mathews, S. J., Waggoner, A. D., Soto, P. F., Gropler, R. J., Davila-Roman, V. G.: **Metabolic syndrome is associated with abnormal left ventricular diastolic function independent of left ventricular mass.** *Eur Heart J* 2007; **28**: 553-559

Deedwania, P. C., Fonseca, V. A.: **Diabetes, prediabetes, and cardiovascular risk: shifting the paradigm.** *Am J Med* 2005; **118**: 939-947

Dencker, M., Stagmo, M., Dorkhan, M.: **Relationship between natriuretic peptides and echocardiography parameters in patients with poorly regulated type 2 diabetes.** *Vasc Health Risk Manag* 2010; **6**: 373-382

Dhalla, N. S., Liu, X., Panagia, V., Takeda, N.: **Subcellular remodeling and heart dysfunction in chronic diabetes.** *Cardiovasc Res* 1998; **40**: 239-247

Di Stante, B., Galandauer, I., Aronow, W. S., McClung, J. A., Alas, L., Salabay, C., Belkin, R. N.: **Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in obese persons with and without diabetes mellitus.** *Am J Cardiol* 2005; **95**: 1527-1528

Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007; **30 Suppl 1**: S42-47

Diamant, M., Lamb, H. J., Groeneveld, Y., Endert, E. L., Smit, J. W., Bax, J. J., Romijn, J. A., de Roos, A. et al.: **Diastolic dysfunction is associated with altered myocardial metabolism in asymptomatic normotensive patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus.** *J Am Coll Cardiol* 2003; **42**: 328-335

Dickstein, K., Cohen-Solal, A., Filippatos, G., McMurray, J. J., Ponikowski, P., Poole-Wilson, P. A., Stromberg, A., van Veldhuisen, D. J. et al.: **ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM).** *Eur J Heart Fail* 2008; **10**: 933-989

Dieplinger, B., Mueller, T., Kollerits, B., Struck, J., Ritz, E., von Eckardstein, A., Haltmayer, M., Kronenberg, F.: **Pro-A-type natriuretic peptide and pro-adrenomedullin predict progression of chronic kidney disease: the MMKD Study.** *Kidney Int* 2009; **75**: 408-414

Dobrzynski, E., Montanari, D., Agata, J., Zhu, J., Chao, J., Chao, L.: **Adrenomedullin improves cardiac function and prevents renal damage in streptozotocin-induced diabetic rats.** *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; **283**: E1291-1298

Dong, S. J., de las Fuentes, L., Brown, A. L., Waggoner, A. D., Ewald, G. A., Davila-Roman, V. G.: **N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels: correlation with echocardiographically determined left ventricular diastolic function in an ambulatory cohort.** *J Am Soc Echocardiogr* 2006; **19**: 1017-1025

Durvasula, R. V., Petermann, A. T., Hiromura, K., Blonski, M., Pippin, J., Mundel, P., Pichler, R., Griffin, S. et al.: **Activation of a local tissue angiotensin system in podocytes by mechanical strain.** *Kidney Int* 2004; **65**: 30-39

Eckel, R. H., Alberti, K. G., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z.: **The metabolic syndrome.** *Lancet* 2010; **375**: 181-183

Edelmann, F., Gelbrich, G., Duvinage, A., Stahrenberg, R., Behrens, A., Prettin, C., Kraigher-Krainer, E., Schmidt, A. G. et al.: **Differential interaction of clinical characteristics with key functional parameters in heart failure with preserved ejection fraction - Results of the Aldo-DHF trial.** *Int J Cardiol* 2013;

Edvinsson, L.: **Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and the pathophysiology of headache: therapeutic implications.** *CNS Drugs* 2001; **15**: 745-753

Eikelboom, J. W., Lonn, E., Genest, J., Jr., Hankey, G., Yusuf, S.: **Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence.** *Ann Intern Med* 1999; **131**: 363-375

Ejaz, A., LoGerfo, F. W., Pradhan, L.: **Diabetic neuropathy and heart failure: role of neuropeptides.** *Expert Rev Mol Med* 2011; **13**: e26

Ejerblad, E., Fored, C. M., Lindblad, P., Fryzek, J., McLaughlin, J. K., Nyren, O.: **Obesity and risk for chronic renal failure.** *J Am Soc Nephrol* 2006; **17**: 1695-1702

Elhawary, A. M., Pang, C. C.: **Renal vascular and tubular actions of calcitonin gene-related peptide: effect of NG-nitro-L-arginine methyl ester.** *J Pharmacol Exp Ther* 1995; **273**: 56-63

Emdin, M., Gastaldelli, A., Muscelli, E., Macerata, A., Natali, A., Camastra, S., Ferrannini, E.: **Hyperinsulinemia and autonomic nervous system dysfunction in obesity: effects of weight loss.** *Circulation* 2001; **103**: 513-519

Fang, Z. Y., Prins, J. B., Marwick, T. H.: **Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications.** *Endocr Rev* 2004; **25**: 543-567

Fang, Z. Y., Yuda, S., Anderson, V., Short, L., Case, C., Marwick, T. H.: **Echocardiographic detection of early diabetic myocardial disease.** *J Am Coll Cardiol* 2003; **41**: 611-617

Ferrannini, E., Cushman, W. C.: **Diabetes and hypertension: the bad companions.** *Lancet* 2012; **380**: 601-610

Ferri, C., Pittoni, V., Piccoli, A., Laurenti, O., Cassone, M. R., Bellini, C., Properzi, G., Valesini, G. et al.: **Insulin stimulates endothelin-1 secretion from human endothelial cells and modulates its circulating levels in vivo.** *J Clin Endocrinol Metab* 1995; **80**: 829-835

Figueras, J., Stein, L., Diez, V., Weil, M. H., Shubin, H.: **Relationship between pulmonary hemodynamics and arterial pH and carbon dioxide tension in critically ill patients.** *Chest* 1976; **70**: 466-472

Fiordaliso, F., Li, B., Latini, R., Sonnenblick, E. H., Anversa, P., Leri, A., Kajstura, J.: **Myocyte death in streptozotocin-induced diabetes in rats in angiotensin II- dependent.** *Lab Invest* 2000; **80**: 513-527

Fischer, M., Baessler, A., Hense, H. W., Hengstenberg, C., Muscholl, M., Holmer, S., Doring, A., Broeckel, U. et al.: **Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community. Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample.** *Eur Heart J* 2003; **24**: 320-328

Foley, R. N., Parfrey, P. S., Harnett, J. D., Kent, G. M., Murray, D. C., Barre, P. E.: **The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease.** *Am J Kidney Dis* 1996; **28**: 53-61

Foley, R. N., Parfrey, P. S., Morgan, J., Barre, P. E., Campbell, P., Cartier, P., Coyle, D., Fine, A. et al.: **Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy.** *Kidney international* 2000; **58**: 1325-1335

Fonseca, V., Desouza, C., Asnani, S., Jialal, I.: **Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in diabetes.** *Endocr Rev* 2004; **25**: 153-175

Fonseca, V. A.: **Early identification and treatment of insulin resistance: impact on subsequent prediabetes and type 2 diabetes.** *Clin Cornerstone* 2007; **8 Suppl 7**: S7-18

Franco-Cereceda, A., Kallner, G., Lundberg, J. M.: **Capsazepine-sensitive release of calcitonin gene-related peptide from C-fibre afferents in the guinea-pig heart by low pH and lactic acid.** *Eur J Pharmacol* 1993; **238**: 311-316

Friedman, E. A.: **Management choices in diabetic end-stage renal disease.** *Nephrol Dial Transplant* 1995; **10 Suppl 7**: 61-69

From, A. M., Scott, C. G., Chen, H. H.: **Changes in diastolic dysfunction in diabetes mellitus over time.** *Am J Cardiol* 2009; **103**: 1463-1466

From, A. M., Scott, C. G., Chen, H. H.: **The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study.** *J Am Coll Cardiol* 2010; **55**: 300-305

Frustaci, A., Kajstura, J., Chimenti, C., Jakoniuk, I., Leri, A., Maseri, A., Nadal-Ginard, B., Anversa, P.: **Myocardial cell death in human diabetes.** *Circ Res* 2000; **87**: 1123-1132

Furumoto, T., Fujii, S., Mikami, T., Inoue, M., Nishihara, K., Kaga, S., Imagawa, S., Goto, K. et al.: **Increased plasma concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide reflect the presence of mildly reduced left ventricular diastolic function in hypertension.** *Coron Artery Dis* 2006; **17**: 45-50

Galderisi, M.: **Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects.** *Cardiovasc Ultrasound* 2005; **3**: 9

Garcia, M. J., McNamara, P. M., Gordon, T., Kannel, W. B.: **Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study.** *Diabetes* 1974; **23**: 105-111

Garcia, M. J., Thomas, J. D., Klein, A. L.: **New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function.** *J Am Coll Cardiol* 1998; **32**: 865-875

Garg, A. X., Clark, W. F., Haynes, R. B., House, A. A.: **Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: results from the NHANES I.** *Kidney Int* 2002; **61**: 1486-1494

Gavras, I., Gavras, H.: **Angiotensin II as a cardiovascular risk factor.** *J Hum Hypertens* 2002; **16 Suppl 2**: S2-6

Gennari, C., Nami, R., Agnusdei, D., Fischer, J. A.: **Improved cardiac performance with human calcitonin gene related peptide in patients with congestive heart failure.** *Cardiovasc Res* 1990; **24**: 239-241

Gesek, F. A., Schoolwerth, A. C.: **Hormone responses of proximal Na(+)-H⁺ exchanger in spontaneously hypertensive rats.** *Am J Physiol* 1991; **261**: F526-536

Giorda, C. B., Cioffi, G., de Simone, G., Di Lenarda, A., Faggiano, P., Latini, R., Lucci, D., Maggioni, A. P. et al.: **Predictors of early-stage left ventricular dysfunction in type 2 diabetes: results of DYDA study.** *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011; **18**: 415-423

The global challenge of diabetes. *Lancet* 2008; **371**: 1723

Goebeler, M., Henseleit, U., Roth, J., Sorg, C.: **Substance P and calcitonin gene-related peptide modulate leukocyte infiltration to mouse skin during allergic contact dermatitis.** *Arch Dermatol Res* 1994; **286**: 341-346

Goodman, W. G., Goldin, J., Kuizon, B. D., Yoon, C., Gales, B., Sider, D., Wang, Y., Chung, J. et al.: **Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis.** *N Engl J Med* 2000; **342**: 1478-1483

Gormus, U., Ozmen, D., Ozmen, B., Parildar, Z., Ozdogan, O., Mutaf, I., Bayindir, O.: **Serum N-terminal-pro-brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP) and homocysteine levels in type 2 diabetic patients with asymptomatic left ventricular diastolic dysfunction.** *Diabetes Res Clin Pract* 2010; **87**: 51-56

Grossman, E., Shemesh, J., Shamiss, A., Thaler, M., Carroll, J., Rosenthal, T.: **Left ventricular mass in diabetes-hypertension.** *Arch Intern Med* 1992; **152**: 1001-1004

Grundy, S. M.: **Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk.** *J Am Coll Cardiol* 2012; **59**: 635-643

Grundy, S. M., Benjamin, I. J., Burke, G. L., Chait, A., Eckel, R. H., Howard, B. V., Mitch, W., Smith, S. C., Jr. et al.: **Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association.** *Circulation* 1999; **100**: 1134-1146

Grundy, S. M., Cleeman, J. I., Daniels, S. R., Donato, K. A., Eckel, R. H., Franklin, B. A., Gordon, D. J., Krauss, R. M. et al.: **Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement.** *Curr Opin Cardiol* 2006; **21**: 1-6

Gual, P., Le Marchand-Brustel, Y., Tanti, J. F.: **Positive and negative regulation of insulin signaling through IRS-1 phosphorylation.** *Biochimie* 2005; **87**: 99-109

Gulbenkian, S., Saetrum Opgaard, O., Ekman, R., Costa Andrade, N., Wharton, J., Polak, J. M., Queiroz e Melo, J., Edvinsson, L.: **Peptidergic innervation of human epicardial coronary arteries.** *Circ Res* 1993; **73**: 579-588

Gulel, O., Soylu, K., Yuksel, S., Karaoglanoglu, M., Cengiz, K., Dilek, M., Hamiseyev, C., Kale, A. et al.: **Evidence of left ventricular systolic and diastolic dysfunction by color tissue Doppler imaging despite normal ejection fraction in patients on chronic hemodialysis program.** *Echocardiography* 2008; **25**: 569-574

Gullestad, L., Aukrust, P.: **Review of trials in chronic heart failure showing broad-spectrum anti-inflammatory approaches.** *Am J Cardiol* 2005; **95**: 17C-23C; discussion 38C-40C

Guo, C. Y., Shen, L. H., Li, H. W., Teng, Y. X., Zhao, S. M.: **Relation of Hemoglobin A1c to myocardial acoustic densitometry and left ventricular diastolic function in patients with Type 2 diabetes mellitus and without evident heart disease.** *Diabetes Res Clin Pract* 2009; **83**: 365-370

Gutierrez, O. M., Isakova, T., Andress, D. L., Levin, A., Wolf, M.: **Prevalence and severity of disordered mineral metabolism in Blacks with chronic kidney disease.** *Kidney international* 2008; **73**: 956-962

Guyton, A. C., Coleman, T. G.: **Quantitative analysis of the pathophysiology of hypertension. 1969.** *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 1999; **10**: 2248-2258

Hayashi, M., Shimosawa, T., Fujita, T.: **Hyperglycemia increases vascular adrenomedullin expression.** *Biochem Biophys Res Commun* 1999; **258**: 453-456

Hayashi, S. Y., Rohani, M., Lindholm, B., Brodin, L. A., Lind, B., Barany, P., Alvestrand, A., Seeberger, A.: **Left ventricular function in patients with chronic kidney disease evaluated by colour tissue Doppler velocity imaging.** *Nephrol Dial Transplant* 2006; **21**: 125-132

Hayat, S. A., Patel, B., Khattar, R. S., Malik, R. A.: **Diabetic cardiomyopathy: mechanisms, diagnosis and treatment.** *Clin Sci (Lond)* 2004; **107**: 539-557

Hayden, M. R., Whaley-Connell, A., Sowers, J. R.: **Renal redox stress and remodeling in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and diabetic nephropathy: paying homage to the podocyte.** *Am J Nephrol* 2005; **25**: 553-569

Herzog, C. A.: **Dismal long-term survival of dialysis patients after acute myocardial infarction: can we alter the outcome?** *Nephrol Dial Transplant* 2002; **17**: 7-10

Heywood, J. T.: **The cardiorenal syndrome: lessons from the ADHERE database and treatment options.** *Heart failure reviews* 2004; **9**: 195-201

Hillege, H. L., Fidler, V., Diercks, G. F., van Gilst, W. H., de Zeeuw, D., van Veldhuisen, D. J., Gans, R. O., Janssen, W. M. et al.: **Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population.** *Circulation* 2002; **106**: 1777-1782

Hillege, H. L., Nitsch, D., Pfeffer, M. A., Swedberg, K., McMurray, J. J., Yusuf, S., Granger, C. B., Michelson, E. L. et al.: **Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure.** *Circulation* 2006; **113**: 671-678

Hillis, G. S., Moller, J. E., Pellikka, P. A., Gersh, B. J., Wright, R. S., Ommen, S. R., Reeder, G. S., Oh, J. K.: **Noninvasive estimation of left ventricular filling pressure by E/e' is a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction.** *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**: 360-367

Hinson, J. P., Kapas, S., Smith, D. M.: **Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide.** *Endocr Rev* 2000; **21**: 138-167

Hirata, Y., Hayakawa, H., Suzuki, Y., Suzuki, E., Ikenouchi, H., Kohmoto, O., Kimura, K., Kitamura, K. et al.: **Mechanisms of adrenomedullin-induced vasodilation in the rat kidney.** *Hypertension* 1995; **25**: 790-795

Hirsch, A. T., Folsom, A. R.: **The continuum of risk: vascular pathophysiology, function, and structure.** *Circulation* 2004; **110**: 2774-2777

Hjelmqvist, H., Keil, R., Mathai, M., Hubschle, T., Gerstberger, R.: **Vasodilation and glomerular binding of adrenomedullin in rabbit kidney are not CGRP receptor mediated.** *Am J Physiol* 1997; **273**: R716-724

Hoff, A. O., Catala-Lehnen, P., Thomas, P. M., Priemel, M., Rueger, J. M., Nasonkin, I., Bradley, A., Hughes, M. R. et al.: **Increased bone mass is an unexpected phenotype associated with deletion of the calcitonin gene.** *J Clin Invest* 2002; **110**: 1849-1857

Horio, T., Nishikimi, T., Yoshihara, F., Matsuo, H., Takishita, S., Kangawa, K.: **Effects of adrenomedullin on cultured rat cardiac myocytes and fibroblasts.** *Eur J Pharmacol* 1999; **382**: 1-9

House, A. A., Anand, I., Bellomo, R., Cruz, D., Bobek, I., Anker, S. D., Aspromonte, N., Bagshaw, S. et al.: **Definition and classification of Cardio-Renal Syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference.** *Nephrol Dial Transplant* 2010; **25**: 1416-1420

Hsu, C. Y., McCulloch, C. E., Iribarren, C., Darbinian, J., Go, A. S.: **Body mass index and risk for end-stage renal disease.** *Ann Intern Med* 2006; **144**: 21-28

Hsu, C. H.: **Different impacts of metabolic syndrome components on insulin resistance in type 2 diabetes.** *Int J Endocrinol* 2013; **2013**: 740419

Chalmers, L., Kaskel, F. J., Bamgbola, O.: **The role of obesity and its bioclinical correlates in the progression of chronic kidney disease.** *Adv Chronic Kidney Dis* 2006; **13**: 352-364

Charles, C. J., Lainchbury, J. G., Lewis, L. K., Rademaker, M. T., Richards, A. M., Yandle, T. G., Nicholls, M. G.: **The role of adrenomedullin.** *Am J Hypertens* 1999; **12**: 166-173

Charles, C. J., Rademaker, M. T., Nicholls, M. G., Richards, A. M.: **Adrenomedullin in heart failure: potential therapeutic implications.** *Future Cardiol* 2005; **1**: 235-243

Chen, H. H., Burnett, J. C.: **Natriuretic peptides in the pathophysiology of congestive heart failure.** *Curr Cardiol Rep* 2000; **2**: 198-205

Chen, J., Gu, D., Chen, C. S., Wu, X., Hamm, L. L., Muntner, P., Batuman, V., Lee, C. H. et al.: **Association between the metabolic syndrome and chronic kidney disease in Chinese adults.** *Nephrol Dial Transplant* 2007; **22**: 1100-1106

Chen, S. C., Tseng, C. H.: **Dyslipidemia, kidney disease, and cardiovascular disease in diabetic patients.** *Rev Diabet Stud* 2013; **10**: 88-100

Christensen, H. M., Schou, M., Goetze, J. P., Faber, J., Frystyk, J., Flyvbjerg, A., Kistorp, C.: **Body mass index in chronic heart failure: association with biomarkers of neurohormonal activation, inflammation and endothelial dysfunction.** *BMC Cardiovasc Disord* 2013; **13**: 80

Chung, S. S., Ho, E. C., Lam, K. S., Chung, S. K.: **Contribution of polyol pathway to diabetes-induced oxidative stress.** *J Am Soc Nephrol* 2003; **14**: S233-236

Ibrahim, H. A., Vora, J. P.: **Diabetic nephropathy.** *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 1999; **13**: 239-264

Ikeda, U., Kanbe, T., Kawahara, Y., Yokoyama, M., Shimada, K.: **Adrenomedullin augments inducible nitric oxide synthase expression in cytokine-stimulated cardiac myocytes.** *Circulation* 1996; **94**: 2560-2565

Ikenouchi, H., Kangawa, K., Matsuo, H., Hirata, Y.: **Negative inotropic effect of adrenomedullin in isolated adult rabbit cardiac ventricular myocytes.** *Circulation* 1997; **95**: 2318-2324

Ilanne-Parikka, P., Eriksson, J. G., Lindstrom, J., Hamalainen, H., Keinanen-Kiukaanniemi, S., Laakso, M., Louheranta, A., Mannelin, M. et al.: **Prevalence of the metabolic syndrome and its components: findings from a Finnish general population sample and the Diabetes Prevention Study cohort.** *Diabetes Care* 2004; **27**: 2135-2140

Innelli, P., Sanchez, R., Marra, F., Esposito, R., Galderisi, M.: **The impact of aging on left ventricular longitudinal function in healthy subjects: a pulsed tissue Doppler study.** *Eur J Echocardiogr* 2008; **9**: 241-249

Inoguchi, T., Xia, P., Kunisaki, M., Higashi, S., Feener, E. P., King, G. L.: **Insulin's effect on protein kinase C and diacylglycerol induced by diabetes and glucose in vascular tissues.** *Am J Physiol* 1994; **267**: E369-379

Inzerillo, A. M., Zaidi, M., Huang, C. L.: **Calcitonin: the other thyroid hormone.** *Thyroid* 2002; **12**: 791-798

Ishiyama, Y., Kitamura, K., Ichiki, Y., Nakamura, S., Kida, O., Kangawa, K., Eto, T.: **Hemodynamic effects of a novel hypotensive peptide, human adrenomedullin, in rats.** *Eur J Pharmacol* 1993; **241**: 271-273

Ismail, A. A., Gill, G. V.: **The epidemiology of Type 2 diabetes and its current measurement.** *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 1999; **13**: 197-220

Jacoby, R. M., Nesto, R. W.: **Acute myocardial infarction in the diabetic patient: pathophysiology, clinical course and prognosis.** *J Am Coll Cardiol* 1992; **20**: 736-744

Jofre, R., Rodriguez-Benitez, P., Lopez-Gomez, J. M., Perez-Garcia, R.: **Inflammatory syndrome in patients on hemodialysis.** *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2006; **17**: S274-280

Johnson, D. W., Craven, A. M., Isbel, N. M.: **Modification of cardiovascular risk in hemodialysis patients: an evidence-based review.** *Hemodial Int* 2007; **11**: 1-14

Jougasaki, M., Aarhus, L. L., Heublein, D. M., Sandberg, S. M., Burnett, J. C., Jr.: **Role of prostaglandins and renal nerves in the renal actions of adrenomedullin.** *Am J Physiol* 1997; **272**: F260-266

Jougasaki, M., Burnett, J. C., Jr.: **Adrenomedullin as a renal regulator peptide.** *Nephrol Dial Transplant* 2000; **15**: 293-295

Jougasaki, M., Burnett, J. C., Jr.: **Adrenomedullin: potential in physiology and pathophysiology.** *Life Sci* 2000; **66**: 855-872

Jougasaki, M., Grantham, J. A., Redfield, M. M., Burnett, J. C., Jr.: **Regulation of cardiac adrenomedullin in heart failure.** *Peptides* 2001; **22**: 1841-1850

Jougasaki, M., Rodeheffer, R. J., Redfield, M. M., Yamamoto, K., Wei, C. M., McKinley, L. J., Burnett, J. C., Jr.: **Cardiac secretion of adrenomedullin in human heart failure.** *J Clin Invest* 1996; **97**: 2370-2376

Jougasaki, M., Stevens, T. L., Borgeson, D. D., Luchner, A., Redfield, M. M., Burnett, J. C., Jr.: **Adrenomedullin in experimental congestive heart failure: cardiorenal activation.** *Am J Physiol* 1997; **273**: R1392-1399

Jougasaki, M., Wei, C. M., Aarhus, L. L., Heublein, D. M., Sandberg, S. M., Burnett, J. C., Jr.: **Renal localization and actions of adrenomedullin: a natriuretic peptide.** *Am J Physiol* 1995; **268**: F657-663

Jougasaki, M., Wei, C. M., McKinley, L. J., Burnett, J. C., Jr.: **Elevation of circulating and ventricular adrenomedullin in human congestive heart failure.** *Circulation* 1995; **92**: 286-289

K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2005; **45**: S1-153

K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; **39**: S1-266

Kabakov, E., Norymberg, C., Osher, E., Koffler, M., Tordjman, K., Greenman, Y., Stern, N.: **Prevalence of hypertension in type 2 diabetes mellitus: impact of the tightening definition of high blood pressure and association with confounding risk factors.** *J Cardiometab Syndr* 2006; **1**: 95-101

Kahn, B. B., Flier, J. S.: **Obesity and insulin resistance.** *J Clin Invest* 2000; **106**: 473-481

Kahn, S. E.: **The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes.** *Diabetologia* 2003; **46**: 3-19

Kallner, G., Franco-Cereceda, A.: **Aggravation of myocardial infarction in the porcine heart by capsaicin-induced depletion of calcitonin gene-related peptide (CGRP).** *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; **32**: 500-504

Kambham, N., Markowitz, G. S., Valeri, A. M., Lin, J., D'Agati, V. D.: **Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic.** *Kidney Int* 2001; **59**: 1498-1509

Kasner, M., Westermann, D., Steendijk, P., Gaub, R., Wilkenshoff, U., Weitmann, K., Hoffmann, W., Poller, W. et al.: **Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study.** *Circulation* 2007; **116**: 637-647

Kato, A.: **Increased hepcidin-25 and erythropoietin responsiveness in patients with cardio-renal anemia syndrome.** *Future cardiology* 2010; **6**: 769-771

Kato, J., Kobayashi, K., Etoh, T., Tanaka, M., Kitamura, K., Imamura, T., Koiwaya, Y., Kangawa, K. et al.: **Plasma adrenomedullin concentration in patients with heart failure.** *J Clin Endocrinol Metab* 1996; **81**: 180-183

Kato, J., Tsuruda, T., Kitamura, K., Eto, T.: **Adrenomedullin: a possible autocrine or paracrine hormone in the cardiac ventricles.** *Hypertens Res* 2003; **26 Suppl**: S113-119

Kawano, H., Motoyama, T., Hirashima, O., Hirai, N., Miyao, Y., Sakamoto, T., Kugiyama, K., Ogawa, H. et al.: **Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery.** *J Am Coll Cardiol* 1999; **34**: 146-154

Kell, D. B.: **Iron behaving badly: inappropriate iron chelation as a major contributor to the aetiology of vascular and other progressive inflammatory and degenerative diseases.** *BMC Med Genomics* 2009; **2**: 2

Kelly, K. J.: **Acute renal failure: much more than a kidney disease.** *Semin Nephrol* 2006; **26**: 105-113

Ketteler, M., Schlieper, G., Floege, J.: **Calcification and cardiovascular health: new insights into an old phenomenon.** *Hypertension* 2006; **47**: 1027-1034

Kielstein, J. T., Frolich, J. C., Haller, H., Fliser, D.: **ADMA (asymmetric dimethylarginine): an atherosclerotic disease mediating agent in patients with renal disease?** *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2001; **16**: 1742-1745

Kim, Y., Shin, M. S., Kim, Y. S., Kang, W. C., Kim, B. R., Moon, J., Chung, W. J., Ahn, T. H. et al.: **The impact of diabetes duration on left ventricular diastolic function and cardiovascular disease.** *Postgrad Med J* 2012; **88**: 189-193

King, H., Aubert, R. E., Herman, W. H.: **Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections.** *Diabetes Care* 1998; **21**: 1414-1431

Kinoshita, H., Kato, K., Kuroki, M., Nakamura, S., Kitamura, K., Hisanaga, S., Fujimoto, S., Eto, T.: **Plasma adrenomedullin levels in patients with diabetes.** *Diabetes Care* 2000; **23**: 253-254

Kistorp, C., Faber, J., Galatius, S., Gustafsson, F., Frystyk, J., Flyvbjerg, A., Hildebrandt, P.: **Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure.** *Circulation* 2005; **112**: 1756-1762

Kitamura, K., Kangawa, K., Kawamoto, M., Ichiki, Y., Nakamura, S., Matsuo, H., Eto, T.: **Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma.** *Biochem Biophys Res Commun* 1993; **192**: 553-560

Kitzman, D. W., Gardin, J. M., Gottdiener, J. S., Arnold, A., Boineau, R., Aurigemma, G., Marino, E. K., Lyles, M. et al.: **Importance of heart failure with preserved systolic function in patients > or = 65 years of age. CHS Research Group. Cardiovascular Health Study.** *Am J Cardiol* 2001; **87**: 413-419

Knowler, W. C., Barrett-Connor, E., Fowler, S. E., Hamman, R. F., Lachin, J. M., Walker, E. A., Nathan, D. M.: **Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin.** *N Engl J Med* 2002; **346**: 393-403

Kobayashi, K., Kitamura, K., Etoh, T., Nagatomo, Y., Takenaga, M., Ishikawa, T., Imamura, T., Koiwaya, Y. et al.: **Increased plasma adrenomedullin levels in chronic congestive heart failure.** *Am Heart J* 1996; **131**: 994-998

Komaba, H., Fukagawa, M.: **FGF23-parathyroid interaction: implications in chronic kidney disease.** *Kidney international* 2010; **77**: 292-298

Kopp, U. C., DiBona, G. F.: **Neural regulation of renin secretion.** *Semin Nephrol* 1993; **13**: 543-551

Kronenberg, F., Kuen, E., Ritz, E., Junker, R., Konig, P., Kraatz, G., Lhotta, K., Mann, J. F. et al.: **Lipoprotein(a) serum concentrations and apolipoprotein(a) phenotypes in mild and moderate renal failure.** *J Am Soc Nephrol* 2000; **11**: 105-115

Kureishi, Y., Kobayashi, S., Nishimura, J., Nakano, T., Kanaide, H.: **Adrenomedullin decreases both cytosolic Ca²⁺ concentration and Ca(2+)-sensitivity in pig coronary arterial smooth muscle.** *Biochem Biophys Res Commun* 1995; **212**: 572-579

Kuwasako, K., Kida, O., Kitamura, K., Kato, J., Eto, T.: **Plasma adrenomedullin in cerebrovascular disease: a possible indicator of endothelial injury.** *Int Angiol* 1997; **16**: 272-279

Lainchbury, J. G., Cooper, G. J., Coy, D. H., Jiang, N. Y., Lewis, L. K., Yandle, T. G., Richards, A. M., Nicholls, M. G.: **Adrenomedullin: a hypotensive hormone in man.** *Clin Sci (Lond)* 1997; **92**: 467-472

Lainchbury, J. G., Nicholls, M. G., Espiner, E. A., Yandle, T. G., Lewis, L. K., Richards, A. M.: **Bioactivity and interactions of adrenomedullin and brain natriuretic peptide in patients with heart failure.** *Hypertension* 1999; **34**: 70-75

Lechleitner, P., Genser, N., Mair, J., Dienstl, A., Haring, C., Wiedermann, C. J., Puschendorf, B., Saria, A. et al.: **Calcitonin gene-related peptide in patients with and without early reperfusion after acute myocardial infarction.** *Am Heart J* 1992; **124**: 1433-1439

Lele, S., Shah, S., McCullough, P. A., Rajapurkar, M.: **Serum catalytic iron as a novel biomarker of vascular injury in acute coronary syndromes.** *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2009; **5**: 336-342

Levey, A. S., de Jong, P. E., Coresh, J., El Nahas, M., Astor, B. C., Matsushita, K., Gansevoort, R. T., Kasiske, B. L. et al.: **The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report.** *Kidney international* 2011; **80**: 17-28

Levey, A. S., Stevens, L. A., Schmid, C. H., Zhang, Y. L., Castro, A. F., 3rd, Feldman, H. I., Kusek, J. W., Eggers, P. et al.: **A new equation to estimate glomerular filtration rate.** *Ann Intern Med* 2009; **150**: 604-612

Levin, A.: **Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis.** *Semin Dial* 2003; **16**: 101-105

Levin, A., Djurdjev, O., Barrett, B., Burgess, E., Carlisle, E., Ethier, J., Jindal, K., Mendelssohn, D. et al.: **Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: getting to the heart of the matter.** *Am J Kidney Dis* 2001; **38**: 1398-1407

Levin, A., Thompson, C. R., Ethier, J., Carlisle, E. J., Tobe, S., Mendelssohn, D., Burgess, E., Jindal, K. et al.: **Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin.** *Am J Kidney Dis* 1999; **34**: 125-134

Levine, B., Kalman, J., Mayer, L., Fillit, H. M., Packer, M.: **Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure.** *N Engl J Med* 1990; **323**: 236-241

Levinger, I., Goodman, C., Hare, D. L., Jerums, G., Selig, S.: **The effect of resistance training on functional capacity and quality of life in individuals with high and low numbers of metabolic risk factors.** *Diabetes Care* 2007; **30**: 2205-2210

Lim, S. C., Morgenthaler, N. G., Subramaniam, T., Wu, Y. S., Goh, S. K., Sum, C. F.: **The relationship between adrenomedullin, metabolic factors, and vascular function in individuals with type 2 diabetes.** *Diabetes Care* 2007; **30**: 1513-1519

Liu, J. E., Palmieri, V., Roman, M. J., Bella, J. N., Fabsitz, R., Howard, B. V., Welty, T. K., Lee, E. T. et al.: **The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study.** *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 1943-1949

Liu, S., Gupta, A., Quarles, L. D.: **Emerging role of fibroblast growth factor 23 in a bone-kidney axis regulating systemic phosphate homeostasis and extracellular matrix mineralization.** *Current opinion in nephrology and hypertension* 2007; **16**: 329-335

Ljubic, D., Kes, P.: **The role of arterial hypertension in the progression of non-diabetic glomerular diseases.** *Nephrol Dial Transplant* 2003; **18 Suppl 5**: v28-30

Logar, C. M., Herzog, C. A., Beddhu, S.: **Diagnosis and therapy of coronary artery disease in renal failure, end-stage renal disease, and renal transplant populations.** *Am J Med Sci* 2003; **325**: 214-227

London, G.: **Cardiovascular disease in end-stage renal failure: role of calcium-phosphate disturbances and hyperparathyroidism.** *J Nephrol* 2002; **15**: 209-210

London, G. M.: **Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects.** *Semin Dial* 2003; **16**: 85-94

London, G. M., Guerin, A. P., Marchais, S. J., Metivier, F., Pannier, B., Adda, H.: **Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality.** *Nephrol Dial Transplant* 2003; **18**: 1731-1740

Lorenzo, C., Serrano-Rios, M., Martinez-Larrad, M. T., Gonzalez-Villalpando, C., Gonzalez-Sanchez, J. L., Martinez-Calatrava, M. J., Gabriel, R., Haffner, S. M.: **Is waist circumference an essential component of the metabolic syndrome?** *Diabetes Care* 2007; **30**: 2141-2142

Lubien, E., DeMaria, A., Krishnaswamy, P., Clopton, P., Koon, J., Kazanegra, R., Gardetto, N., Wanner, E. et al.: **Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings.** *Circulation* 2002; **105**: 595-601

Luchner, A., Hengstenberg, C., Lowel, H., Riegger, G. A., Schunkert, H., Holmer, S.: **Effect of compensated renal dysfunction on approved heart failure markers: direct comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP.** *Hypertension* 2005; **46**: 118-123

Lupia, E., Elliot, S. J., Lenz, O., Zheng, F., Hattori, M., Striker, G. E., Striker, L. J.: **IGF-1 decreases collagen degradation in diabetic NOD mesangial cells: implications for diabetic nephropathy.** *Diabetes* 1999; **48**: 1638-1644

Maclsaac, R. J., Jerums, G., Cooper, M. E.: **New insights into the significance of microalbuminuria.** *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; **13**: 83-91

Magnusson, M., Melander, O., Israelsson, B., Grubb, A., Groop, L., Jovinge, S.: **Elevated plasma levels of Nt-proBNP in patients with type 2 diabetes without overt cardiovascular disease.** *Diabetes Care* 2004; **27**: 1929-1935

Mahon, N. G., Blackstone, E. H., Francis, G. S., Starling, R. C., 3rd, Young, J. B., Lauer, M. S.: **The prognostic value of estimated creatinine clearance alongside functional capacity in ambulatory patients with chronic congestive heart failure.** *J Am Coll Cardiol* 2002; **40**: 1106-1113

Mair, J., Lechleitner, P., Langle, T., Wiedermann, C., Dienstl, F., Saria, A.: **Plasma CGRP in acute myocardial infarction.** *Lancet* 1990; **335**: 168

Maisel, A. S., Mueller, C., Fitzgerald, R., Brikhan, R., Hiestand, B. C., Iqbal, N., Clopton, P., van Veldhuisen, D. J.: **Prognostic utility of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with acute heart failure: the NGAL Evaluation Along with B-type Natriuretic Peptide in acutely decompensated heart failure (GALLANT) trial.** *European journal of heart failure* 2011; **13**: 846-851

Mak, G. S., DeMaria, A., Clopton, P., Maisel, A. S.: **Utility of B-natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic function: comparison with tissue Doppler imaging recordings.** *Am Heart J* 2004; **148**: 895-902

Malluche, H. H., Mawad, H., Monier-Faugere, M. C.: **The importance of bone health in end-stage renal disease: out of the frying pan, into the fire?** *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2004; **19 Suppl 1**: i9-13

Manhiani, M. M., Duggan, A. D., Wilson, H., Brands, M. W.: **Chronic intrarenal insulin replacement reverses diabetes mellitus-induced natriuresis and diuresis.** *Hypertension* 2012; **59**: 421-430

Mann, D. L., McMurray, J. J., Packer, M., Swedberg, K., Borer, J. S., Colucci, W. S., Djian, J., Drexler, H. et al.: **Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL).** *Circulation* 2004; **109**: 1594-1602

Mann, J., Hilgers, K. F., Veelken, R., Lenhardt, C., Schiffrin, E. L.: **[Chronic kidney disease and the cardiovascular system].** *Internist (Berl)* 2008; **49**: 413-414, 416-418, 420-411

Mann, J. F., Yi, Q. L., Gerstein, H. C.: **Albuminuria as a predictor of cardiovascular and renal outcomes in people with known atherosclerotic cardiovascular disease.** *Kidney international. Supplement* 2004; S59-62

Mannucci, E., Monami, M., Bardini, G., Ognibene, A., Rotella, C. M.: **National Cholesterol Educational Program and International Diabetes Federation diagnostic criteria for metabolic syndrome in an Italian cohort: results from the FIBAR Study.** *J Endocrinol Invest* 2007; **30**: 925-930

Marsen, T. A., Schramek, H., Dunn, M. J.: **Renal actions of endothelin: linking cellular signaling pathways to kidney disease.** *Kidney Int* 1994; **45**: 336-344

Masugata, H., Senda, S., Goda, F., Yamagami, A., Okuyama, H., Kohno, T., Hosomi, N., Yukiiri, K. et al.: **Echocardiographic assessment of the cardio-renal connection: is left ventricular hypertrophy or diastolic function more closely correlated with estimated glomerular filtration rate in patients with cardiovascular risk factors?** *Clin Exp Hypertens* 2010; **32**: 113-120

Matthews, D. R., Matthews, P. C.: **Banting Memorial Lecture: reply from Matthews and Matthews. Type2 diabetes as an 'infectious'disease: is this the Black Death of the 21st century?** *Diabet Med* 2011; **28**: 880

Mazzucco, G., Bertani, T., Fortunato, M., Bernardi, M., Leutner, M., Boldorini, R., Monga, G.: **Different patterns of renal damage in type 2 diabetes mellitus: a multicentric study on 393 biopsies.** *Am J Kidney Dis* 2002; **39**: 713-720

McAlister, F. A., Ezekowitz, J., Tarantini, L., Squire, I., Komajda, M., Bayes-Genis, A., Gotsman, I., Whalley, G. et al.: **Renal dysfunction in patients with heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: impact of the new Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration Group formula.** *Circ Heart Fail* 2012; **5**: 309-314

McAlister, F. A., Ezekowitz, J., Tonelli, M., Armstrong, P. W.: **Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study.** *Circulation* 2004; **109**: 1004-1009

McCullough, P. A.: **B-type natriuretic peptides. A diagnostic breakthrough in heart failure.** *Minerva Cardioangiol* 2003; **51**: 121-129

McCullough, P. A.: **Commentary: contrast-induced nephropathy and long-term adverse events: cause and effect?** *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2009; **24**: 3578-3579

McCullough, P. A., Duc, P., Omland, T., McCord, J., Nowak, R. M., Hollander, J. E., Herrmann, H. C., Steg, P. G. et al.: **B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study.** *Am J Kidney Dis* 2003; **41**: 571-579

McGavock, J. M., Lingvay, I., Zib, I., Tillery, T., Salas, N., Unger, R., Levine, B. D., Raskin, P. et al.: **Cardiac steatosis in diabetes mellitus: a 1H-magnetic resonance spectroscopy study.** *Circulation* 2007; **116**: 1170-1175

McLarty, J. L., Marsh, S. A., Chatham, J. C.: **Post-translational protein modification by O-linked N-acetyl-glucosamine: Its role in mediating the adverse effects of diabetes on the heart.** *Life Sci* 2012;

McMahon, L. P.: **Hemodynamic cardiovascular risk factors in chronic kidney disease: what are the effects of intervention?** *Semin Dial* 2003; **16**: 128-139

Mehta, R. L., Pascual, M. T., Soroko, S., Savage, B. R., Himmelfarb, J., Ikizler, T. A., Paganini, E. P., Chertow, G. M.: **Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience.** *Kidney international* 2004; **66**: 1613-1621

Metzler, B., Schocke, M. F., Steinboeck, P., Wolf, C., Judmaier, W., Lechleitner, M., Lukas, P., Pachinger, O.: **Decreased high-energy phosphate ratios in the myocardium of men with diabetes mellitus type I.** *J Cardiovasc Magn Reson* 2002; **4**: 493-502

Meyer, T. W., Hostetter, T. H.: **Uremia.** *The New England journal of medicine* 2007; **357**: 1316-1325

Milo, O., Cotter, G., Kaluski, E., Brill, A., Blatt, A., Krakover, R., Vered, Z., Hershkoviz, R.: **Comparison of inflammatory and neurohormonal activation in cardiogenic pulmonary edema secondary to ischemic versus nonischemic causes.** *The American journal of cardiology* 2003; **92**: 222-226

Min, T. Z., Stephens, M. W., Kumar, P., Chudleigh, R. A.: **Renal complications of diabetes.** *Br Med Bull* 2012; **104**: 113-127

Miyazato, J., Horio, T., Takiuchi, S., Kamide, K., Sasaki, O., Nakamura, S., Nakahama, H., Inenaga, T. et al.: **Left ventricular diastolic dysfunction in patients with chronic renal failure: impact of diabetes mellitus.** *Diabet Med* 2005; **22**: 730-736

Mogensen, C. E., Christensen, C. K., Vittinghus, E.: **The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy.** *Diabetes* 1983; **32 Suppl 2**: 64-78

Moreno-Manzano, V., Ishikawa, Y., Lucio-Cazana, J., Kitamura, M.: **Selective involvement of superoxide anion, but not downstream compounds hydrogen peroxide and peroxynitrite, in tumor necrosis factor-alpha-induced apoptosis of rat mesangial cells.** *J Biol Chem* 2000; **275**: 12684-12691

Mori, K., Lee, H. T., Rapoport, D., Drexler, I. R., Foster, K., Yang, J., Schmidt-Ott, K. M., Chen, X. et al.: **Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury.** *The Journal of clinical investigation* 2005; **115**: 610-621

Mori, Y., Nishikimi, T., Kobayashi, N., Ono, H., Kangawa, K., Matsuoka, H.: **Long-term adrenomedullin infusion improves survival in malignant hypertensive rats.** *Hypertension* 2002; **40**: 107-113

Morris, H. R., Panico, M., Etienne, T., Tippins, J., Girgis, S. I., MacIntyre, I.: **Isolation and characterization of human calcitonin gene-related peptide.** *Nature* 1984; **308**: 746-748

Mosterd, A., Hoes, A. W.: **Clinical epidemiology of heart failure.** *Heart* 2007; **93**: 1137-1146

Murakami, Y., Shimada, T., Inoue, S., Shimizu, H., Ohta, Y., Katoh, H., Nakamura, K., Ishibashi, Y.: **New insights into the mechanism of the elevation of plasma brain natriuretic polypeptide levels in patients with left ventricular hypertrophy.** *Can J Cardiol* 2002; **18**: 1294-1300

Mustonen, J. N., Uusitupa, M. I., Laakso, M., Vanninen, E., Lansimies, E., Kuikka, J. T., Pyorala, K.: **Left ventricular systolic function in middle-aged patients with diabetes mellitus.** *Am J Cardiol* 1994; **73**: 1202-1208

Mutlu, G. M., Sznajder, J. I.: **Mechanisms of pulmonary edema clearance.** *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology* 2005; **289**: L685-695

Nagaya, N., Goto, Y., Satoh, T., Sumida, H., Kojima, S., Miyatake, K., Kangawa, K.: **Intravenous adrenomedullin in myocardial function and energy metabolism in patients after myocardial infarction.** *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; **39**: 754-760

Nagaya, N., Satoh, T., Nishikimi, T., Uematsu, M., Furuichi, S., Sakamaki, F., Oya, H., Kyotani, S. et al.: **Hemodynamic, renal, and hormonal effects of adrenomedullin infusion in patients with congestive heart failure.** *Circulation* 2000; **101**: 498-503

Nagueh, S. F., Appleton, C. P., Gillebert, T. C., Marino, P. N., Oh, J. K., Smiseth, O. A., Waggoner, A. D., Flachskampf, F. A. et al.: **Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography.** *Eur J Echocardiogr* 2009; **10**: 165-193

Nagueh, S. F., Middleton, K. J., Kopelen, H. A., Zoghbi, W. A., Quinones, M. A.: **Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures.** *J Am Coll Cardiol* 1997; **30**: 1527-1533

Nakamura, M., Yoshida, H., Makita, S., Arakawa, N., Niinuma, H., Hiramori, K.: **Potent and long-lasting vasodilatory effects of adrenomedullin in humans. Comparisons between normal subjects and patients with chronic heart failure.** *Circulation* 1997; **95**: 1214-1221

Nakanishi, S., Kazama, J. J., Nii-Kono, T., Omori, K., Yamashita, T., Fukumoto, S., Gejyo, F., Shigematsu, T. et al.: **Serum fibroblast growth factor-23 levels predict the future refractory hyperparathyroidism in dialysis patients.** *Kidney international* 2005; **67**: 1171-1178

Nathan, D. M., Davidson, M. B., DeFronzo, R. A., Heine, R. J., Henry, R. R., Pratley, R., Zinman, B.: **Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care.** *Diabetes Care* 2007; **30**: 753-759

Nathan, D. M., Meigs, J., Singer, D. E.: **The epidemiology of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: how sweet it is ... or is it?** *Lancet* 1997; **350** Suppl 1: S14-9

Neumann, J., Ligtenberg, G., Klein, I., Koomans, H. A., Blankestijn, P. J.: **Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: pathogenesis, clinical relevance, and treatment.** *Kidney international* 2004; **65**: 1568-1576

NHLBI: **NHLBI Working Group Cardio-Renal Connections in Heart Failure and Cardiovascular Disease: Executive Summary.** National Heart, Lung and Blood Institute, 2004, <http://www.nhlbi.nih.gov/meetings/workshops/cardiorenal-hf-hd.htm>

Nieminen, M. S., Bohm, M., Cowie, M. R., Drexler, H., Filippatos, G. S., Jondeau, G., Hasin, Y., Lopez-Sendon, J. et al.: **Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology.** *Eur Heart J* 2005; **26**: 384-416

Nicholas, S. B.: **Advances in pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy.** *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2003; **49**: 1319-1325

Nicholson, G., Hall, G. M.: **Diabetes mellitus: new drugs for a new epidemic.** *Br J Anaesth* 2011; **107**: 65-73

Nishikawa, T., Araki, E.: **Impact of mitochondrial ROS production in the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications.** *Antioxid Redox Signal* 2007; **9**: 343-353

Nishikawa, T., Edelstein, D., Du, X. L., Yamagishi, S., Matsumura, T., Kaneda, Y., Yorek, M. A., Beebe, D. et al.: **Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage.** *Nature* 2000; **404**: 787-790

Nishikimi, T., Kitamura, K., Saito, Y., Shimada, K., Ishimitsu, T., Takamiya, M., Kangawa, K., Matsuo, H. et al.: **Clinical studies on the sites of production and clearance of circulating adrenomedullin in human subjects.** *Hypertension* 1994; **24**: 600-604

Nishikimi, T., Mori, Y., Kobayashi, N., Tadokoro, K., Wang, X., Akimoto, K., Yoshihara, F., Kangawa, K. et al.: **Renoprotective effect of chronic adrenomedullin infusion in Dahl salt-sensitive rats.** *Hypertension* 2002; **39**: 1077-1082

Nishikimi, T., Saito, Y., Kitamura, K., Ishimitsu, T., Eto, T., Kangawa, K., Matsuo, H., Omae, T. et al.: **Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with heart failure.** *J Am Coll Cardiol* 1995; **26**: 1424-1431

Nishikimi, T., Wang, X., Akimoto, K., Tadokoro, K., Mori, Y., Ishikawa, Y., Ishimura, K., Yoshihara, F. et al.: **Alteration of renal adrenomedullin and its receptor system in the severely hypertensive rat: effect of diuretic.** *Regul Pept* 2005; **124**: 89-98

Nistala, R., Whaley-Connell, A.: **Resistance to insulin and kidney disease in the cardiorenal metabolic syndrome; role for angiotensin II.** *Mol Cell Endocrinol* 2013;

Nohria, A., Hasselblad, V., Stebbins, A., Pauly, D. F., Fonarow, G. C., Shah, M., Yancy, C. W., Califf, R. M. et al.: **Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial.** *J Am Coll Cardiol* 2008; **51**: 1268-1274

O'Rourke, M. F.: **Diastolic heart failure, diastolic left ventricular dysfunction and exercise intolerance.** *J Am Coll Cardiol* 2001; **38**: 803-805

Oberg, B. P., McMenamin, E., Lucas, F. L., McMonagle, E., Morrow, J., Ikizler, T. A., Himmelfarb, J.: **Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease.** *Kidney Int* 2004; **65**: 1009-1016

Okruhlicova, L., Tribulova, N., Weismann, P., Sotnikova, R.: **Ultrastructure and histochemistry of rat myocardial capillary endothelial cells in response to diabetes and hypertension.** *Cell Res* 2005; **15**: 532-538

Ommen, S. R., Nishimura, R. A., Appleton, C. P., Miller, F. A., Oh, J. K., Redfield, M. M., Tajik, A. J.: **Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study.** *Circulation* 2000; **102**: 1788-1794

Otsuka, T., Suzuki, M., Yoshikawa, H., Sugi, K.: **Left ventricular diastolic dysfunction in the early stage of chronic kidney disease.** *J Cardiol* 2009; **54**: 199-204

Owada, A., Nonoguchi, H., Terada, Y., Marumo, F., Tomita, K.: **Microlocalization and effects of adrenomedullin in nephron segments and in mesangial cells of the rat.** *Am J Physiol* 1997; **272**: F691-697

Palazzuoli, A., Antonelli, G., Nuti, R.: **Anemia in Cardio-Renal Syndrome: clinical impact and pathophysiologic mechanisms.** *Heart failure reviews* 2011; **16**: 603-607

Paleček, T., Linhart A.: **Echokardiografické hodnocení diastolické funkce levé komory: co dokážeme v roce 2009.** *Cor Vasa* 2009; **51**: 789-804

Palmer, B. F.: **Pathogenesis of ascites and renal salt retention in cirrhosis.** *J Investig Med* 1999; **47**: 183-202

Palmieri, V., Innocenti, F., Pini, R., Celentano, A.: **Reproducibility of Doppler echocardiographic assessment of left ventricular diastolic function in multicenter setting.** *J Am Soc Echocardiogr* 2005; **18**: 99-106

Park, S. J., Cho, K. I., Jung, S. J., Choi, S. W., Choi, J. W., Lee, D. W., Lee, H. G., Kim, T. I.: **N-terminal pro-B-type natriuretic Peptide in overweight and obese patients with and without diabetes: an analysis based on body mass index and left ventricular geometry.** *Korean Circ J* 2009; **39**: 538-544

Parkes, D. G., May, C. N.: **Direct cardiac and vascular actions of adrenomedullin in conscious sheep.** *Br J Pharmacol* 1997; **120**: 1179-1185

Patil, V. C., Patil, H. V., Shah, K. B., Vasani, J. D., Shetty, P.: **Diastolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetes mellitus with normal systolic function.** *J Cardiovasc Dis Res* 2011; **2**: 213-222

Paulus, W. J., Tschope, C., Sanderson, J. E., Rusconi, C., Flachskampf, F. A., Rademakers, F. E., Marino, P., Smiseth, O. A. et al.: **How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology.** *Eur Heart J* 2007; **28**: 2539-2550

Pelikánová, T., Bartoš, V. et al.: **Praktická diabetologie.** 2011, 5. vydání, Praha, Maxdorf, s r.o.

Perlstein, T. S., Gerhard-Herman, M., Hollenberg, N. K., Williams, G. H., Thomas, A.: **Insulin induces renal vasodilation, increases plasma renin activity, and sensitizes the renal vasculature to angiotensin receptor blockade in healthy subjects.** *J Am Soc Nephrol* 2007; **18**: 944-951

Petrie, M. C., Hogg, K., Caruana, L., McMurray, J. J.: **Poor concordance of commonly used echocardiographic measures of left ventricular diastolic function in patients with suspected heart failure but preserved systolic function: is there a reliable echocardiographic measure of diastolic dysfunction?** *Heart* 2004; **90**: 511-517

Pittenger, G., Vinik, A.: **Nerve growth factor and diabetic neuropathy.** *Exp Diabetes Res* 2003; **4**: 271-285

Poirier, P., Bogaty, P., Garneau, C., Marois, L., Dumesnil, J. G.: **Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy.** *Diabetes Care* 2001; **24**: 5-10

Poirier, P., Garneau, C., Bogaty, P., Nadeau, A., Marois, L., Brochu, C., Gingras, C., Fortin, C. et al.: **Impact of left ventricular diastolic dysfunction on maximal treadmill performance in normotensive subjects with well-controlled type 2 diabetes mellitus.** *Am J Cardiol* 2000; **85**: 473-477

Prabhakar, S. S.: **Role of nitric oxide in diabetic nephropathy.** *Semin Nephrol* 2004; **24**: 333-344

Preibisz, J. J.: **Calcitonin gene-related peptide and regulation of human cardiovascular homeostasis.** *Am J Hypertens* 1993; **6**: 434-450

Prie, D., Urena Torres, P., Friedlander, G.: **Latest findings in phosphate homeostasis.** *Kidney international* 2009; **75**: 882-889

Pulakat, L., DeMarco, V. G., Ardhanari, S., Chockalingam, A., Gul, R., Whaley-Connell, A., Sowers, J. R.: **Adaptive mechanisms to compensate for overnutrition-induced cardiovascular abnormalities.** *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011; **301**: R885-895

Pulakat, L., Demarco, V. G., Whaley-Connell, A., Sowers, J. R.: **The Impact of Overnutrition on Insulin Metabolic Signaling in the Heart and the Kidney.** *Cardiorenal Med* 2011; **1**: 102-112

Qunibi, W. Y.: **Reducing the burden of cardiovascular calcification in patients with chronic kidney disease.** *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2005; **16 Suppl 2**: S95-102

Reaven, G. M.: **Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition.** *Annu Rev Med* 1993; **44**: 121-131

Redfield, M. M., Jacobsen, S. J., Burnett, J. C., Jr., Mahoney, D. W., Bailey, K. R., Rodeheffer, R. J.: **Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic.** *JAMA* 2003; **289**: 194-202

Rijzewijk, L. J., van der Meer, R. W., Smit, J. W., Diamant, M., Bax, J. J., Hammer, S., Romijn, J. A., de Roos, A. et al.: **Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus.** *J Am Coll Cardiol* 2008; **52**: 1793-1799

Rodriguez, M., Felsenfeld, A. J.: **PTH, FGF-23 and early CKD.** *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2008; **23**: 3391-3393

Roger, V. L., Weston, S. A., Redfield, M. M., Hellermann-Homan, J. P., Killian, J., Yawn, B. P., Jacobsen, S. J.: **Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population.** *JAMA* 2004; **292**: 344-350

Ronco, C., Cicoira, M., McCullough, P. A.: **Cardiorenal syndrome type 1: pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure.** *J Am Coll Cardiol* 2012; **60**: 1031-1042

Ronco, C., Haapio, M., House, A. A., Anavekar, N., Bellomo, R.: **Cardiorenal syndrome.** *J Am Coll Cardiol* 2008; **52**: 1527-1539

Ronco, C., House, A. A., Haapio, M.: **Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong.** *Intensive Care Med* 2008; **34**: 957-962

Ronco, C., McCullough, P., Anker, S. D., Anand, I., Aspromonte, N., Bagshaw, S. M., Bellomo, R., Berl, T. et al.: **Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative.** *Eur Heart J* 2010; **31**: 703-711

Rosenthal, J.: **Vascular renin and regulation of blood pressure.** *Clin Physiol Biochem* 1992; **9**: III-IV

Roudenok, V., Gutjar, L., Antipova, V., Rogov, Y.: **Expression of vasoactive intestinal polypeptide and calcitonin gene-related peptide in human stellate ganglia after acute myocardial infarction.** *Ann Anat* 2001; **183**: 341-344

Ruan, X., Guan, Y.: **Metabolic syndrome and chronic kidney disease.** *J Diabetes* 2009; **1**: 236-245

Ruan, X. Z., Varghese, Z., Moorhead, J. F.: **Inflammation modifies lipid-mediated renal injury.** *Nephrol Dial Transplant* 2003; **18**: 27-32

Rubler, S., Dlugash, J., Yuceoglu, Y. Z., Kumral, T., Branwood, A. W., Grishman, A.: **New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis.** *Am J Cardiol* 1972; **30**: 595-602

Rychlík, I., Lopot, F.: **Statistická ročenka dialyzační léčby v České republice v roce 2006.** 2007, Prague, http://www.nefrol.cz/resources/upload/data/83_rocenka_2006.pdf

Rychlík, I., Lopot, F.: **Statistická ročenka dialyzační léčby v České republice v roce 2012.** 2013, Prague, http://www.nefrol.cz/resources/upload/data/379_Rocenka2012.pdf

Rychlík, I., Lopot, F.: **Statistická ročenka dialyzační léčby v České republice v roce 2012 - Přehled základních údajů.** 2013, Praha, http://www.nefrol.cz/resources/upload/data/368_Prehled_zakl_udaju2012.pdf

Saetrum Opgaard, O., Gulbenkian, S., Bergdahl, A., Barroso, C. P., Andrade, N. C., Polak, J. M., Queiroz e Melo, J. Q., Edvinsson, L.: **Innervation of human epicardial coronary veins: immunohistochemistry and vasomotility.** *Cardiovasc Res* 1995; **29**: 463-468

Saltiel, A. R.: **Series introduction: the molecular and physiological basis of insulin resistance: emerging implications for metabolic and cardiovascular diseases.** *J Clin Invest* 2000; **106**: 163-164

Samson, W. K.: **Adrenomedullin and the control of fluid and electrolyte homeostasis.** *Annu Rev Physiol* 1999; **61**: 363-389

Sanchez-Barriga, J. J., Rangel, A., Castaneda, R., Flores, D., Frati, A. C., Ramos, M. A., Amato, D.: **Left ventricular diastolic dysfunction secondary to hyperglycemia in patients with type II diabetes.** *Arch Med Res* 2001; **32**: 44-47

Sarafidis, P. A., Whaley-Connell, A., Sowers, J. R., Bakris, G. L.: **Cardiometabolic syndrome and chronic kidney disease: what is the link?** *J Cardiometab Syndr* 2006; **1**: 58-65

Saraiva, R. M., Duarte, D. M., Duarte, M. P., Martins, A. F., Poltronieri, A. V., Ferreira, M. E., Silva, M. C., Hohleuwerger, R. et al.: **Tissue Doppler imaging identifies asymptomatic normotensive diabetics with diastolic dysfunction and reduced exercise tolerance.** *Echocardiography* 2005; **22**: 561-570

Sarzani, R., Dessi-Fulgheri, P., Paci, V. M., Espinosa, E., Rappelli, A.: **Expression of natriuretic peptide receptors in human adipose and other tissues.** *J Endocrinol Invest* 1996; **19**: 581-585

Scuteri, A., Najjar, S. S., Muller, D. C., Andres, R., Hougaku, H., Metter, E. J., Lakatta, E. G.: **Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness.** *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**: 1388-1395

Shekhar, Y. C., Anand, I. S., Sarma, R., Ferrari, R., Wahi, P. L., Poole-Wilson, P. A.: **Effects of prolonged infusion of human alpha calcitonin gene-related peptide on hemodynamics, renal blood flow and hormone levels in congestive heart failure.** *Am J Cardiol* 1991; **67**: 732-736

Shepherd, P. R., Kahn, B. B.: **Glucose transporters and insulin action--implications for insulin resistance and diabetes mellitus.** *N Engl J Med* 1999; **341**: 248-257

Sherajee, S. J., Fujita, Y., Rafiq, K., Nakano, D., Mori, H., Masaki, T., Hara, T., Kohno, M. et al.: **Aldosterone induces vascular insulin resistance by increasing insulin-like growth factor-1 receptor and hybrid receptor.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; **32**: 257-263

Shirai, M., Shimouchi, A., Ikeda, S., Ninomiya, I., Sunagawa, K., Kangawa, K., Matsuo, H.: **Vasodilator effects of adrenomedullin on small pulmonary arteries and veins in anaesthetized cats.** *Br J Pharmacol* 1997; **121**: 679-686

Shishebor, M. H., Hoogwerf, B. J., Schoenhagen, P., Marso, S. P., Sun, J. P., Li, J., Klein, A. L., Thomas, J. D. et al.: **Relation of hemoglobin A1c to left ventricular relaxation in patients with type 1 diabetes mellitus and without overt heart disease.** *Am J Cardiol* 2003; **91**: 1514-1517, A1519

Schiavi, S. C., Kumar, R.: **The phosphatonin pathway: new insights in phosphate homeostasis.** *Kidney international* 2004; **65**: 1-14

Schiffrin, E. L., Lipman, M. L., Mann, J. F.: **Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system.** *Circulation* 2007; **116**: 85-97

Schiffrin, E. L., Touyz, R. M.: **From bedside to bench to bedside: role of renin-angiotensin-aldosterone system in remodeling of resistance arteries in hypertension.** *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 2004; **287**: H435-446

Schirger, J. A., Heublein, D. M., Chen, H. H., Lisy, O., Jougasaki, M., Wennberg, P. W., Burnett, J. C., Jr.: **Presence of Dendroaspis natriuretic peptide-like immunoreactivity in human plasma and its increase during human heart failure.** *Mayo Clin Proc* 1999; **74**: 126-130

Schmidt, A. M., Hori, O., Chen, J. X., Li, J. F., Crandall, J., Zhang, J., Cao, R., Yan, S. D. et al.: **Advanced glycation endproducts interacting with their endothelial receptor induce expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in cultured human endothelial cells and in mice. A potential mechanism for the accelerated vasculopathy of diabetes.** *J Clin Invest* 1995; **96**: 1395-1403

Schmidt, A. M., Yan, S. D., Wautier, J. L., Stern, D.: **Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis.** *Circ Res* 1999; **84**: 489-497

Schweitz, H., Vigne, P., Moinier, D., Frelin, C., Lazdunski, M.: **A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the green mamba (Dendroaspis angusticeps).** *J Biol Chem* 1992; **267**: 13928-13932

Sica, D., Oren, R. M., Gottwald, M. D., Mills, R. M.: **Natriuretic and neurohormonal responses to nesiritide, furosemide, and combined nesiritide and furosemide in patients with stable systolic dysfunction.** *Clin Cardiol* 2010; **33**: 330-336

Sobrevia, L., Nadal, A., Yudilevich, D. L., Mann, G. E.: **Activation of L-arginine transport (system y+) and nitric oxide synthase by elevated glucose and insulin in human endothelial cells.** *J Physiol* 1996; **490 (Pt 3)**: 775-781

Sotorník, I., Kutílek, Š et al.: **Kostní minerály a skelet při chronickém onemocnění ledvin.** 2011, 1.vydání, Praha, Galén

Sowers, J. R.: **Insulin resistance and hypertension.** *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; **286**: H1597-1602

Stam, F., van Guldener, C., Becker, A., Dekker, J. M., Heine, R. J., Bouter, L. M., Stehouwer, C. D.: **Endothelial dysfunction contributes to renal function-associated cardiovascular mortality in a population with mild renal insufficiency: the Hoorn study.** *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2006; **17**: 537-545

Stehouwer, C. D., Henry, R. M., Dekker, J. M., Nijpels, G., Heine, R. J., Bouter, L. M.: **Microalbuminuria is associated with impaired brachial artery, flow-mediated vasodilation in elderly individuals without and with diabetes: further evidence for a link between microalbuminuria and endothelial dysfunction--the Hoorn Study.** *Kidney international. Supplement* 2004; **S42-44**

Steinberg, H. O., Paradisi, G., Hook, G., Crowder, K., Cronin, J., Baron, A. D.: **Free fatty acid elevation impairs insulin-mediated vasodilation and nitric oxide production.** *Diabetes* 2000; **49**: 1231-1238

Stenvinkel, P., Heimburger, O., Lindholm, B., Kaysen, G. A., Bergstrom, J.: **Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome).** *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2000; **15**: 953-960

Stryjewski, P. J., Nessler, B., Cubera, K., Nessler, J.: **[Natriuretic peptides. History of discovery, chemical structure, mechanism of action and the removal routes. Basis of diagnostic and therapeutic use].** *Przegl Lek* 2013; **70**: 463-467

Suanarunsawat, T., Klongpanichapak, S., Chaiyabutr, N.: **Role of nitric oxide in renal function in rats with short and prolonged periods of streptozotocin-induced diabetes.** *Diabetes Obes Metab* 1999; **1**: 339-346

Sugo, S., Minamino, N., Kangawa, K., Miyamoto, K., Kitamura, K., Sakata, J., Eto, T., Matsuo, H.: **Endothelial cells actively synthesize and secrete adrenomedullin.** *Biochem Biophys Res Commun* 1994; **201**: 1160-1166

Sugo, S., Minamino, N., Shoji, H., Kangawa, K., Kitamura, K., Eto, T., Matsuo, H.: **Production and secretion of adrenomedullin from vascular smooth muscle cells: augmented production by tumor necrosis factor-alpha.** *Biochem Biophys Res Commun* 1994; **203**: 719-726

Szokodi, I., Kinnunen, P., Tavi, P., Weckstrom, M., Toth, M., Ruskoaho, H.: **Evidence for cAMP-independent mechanisms mediating the effects of adrenomedullin, a new inotropic peptide.** *Circulation* 1998; **97**: 1062-1070

Tagore, R., Ling, L. H., Yang, H., Daw, H. Y., Chan, Y. H., Sethi, S. K.: **Natriuretic peptides in chronic kidney disease.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; **3**: 1644-1651

Takatori, S., Zamami, Y., Mio, M., Kurosaki, Y., Kawasaki, H.: **Chronic hyperinsulinemia enhances adrenergic vasoconstriction and decreases calcitonin gene-related peptide-containing nerve-mediated vasodilation in pithed rats.** *Hypertens Res* 2006; **29**: 361-368

Talwar, S., Siebenhofer, A., Williams, B., Ng, L.: **Influence of hypertension, left ventricular hypertrophy, and left ventricular systolic dysfunction on plasma N terminal proBNP.** *Heart* 2000; **83**: 278-282

Tamagaki, K., Yuan, Q., Ohkawa, H., Imazeki, I., Moriguchi, Y., Imai, N., Sasaki, S., Takeda, K. et al.: **Severe hyperparathyroidism with bone abnormalities and metastatic calcification in rats with adenine-induced uraemia.** *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2006; **21**: 651-659

Taylor, J. A., Christenson, R. H., Rao, K., Jorge, M., Gottlieb, S. S.: **B-type natriuretic peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide are depressed in obesity despite higher left ventricular end diastolic pressures.** *Am Heart J* 2006; **152**: 1071-1076

Teichholz, L. E., Kreulen, T., Herman, M. V., Gorlin, R.: **Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy.** *Am J Cardiol* 1976; **37**: 7-11

Tesař, V., Schuck, O. et al.: **Klinická nefrologie.** 2006, 1.vydání, Praha, Grada Publishing, a.s.

Thomas, M. D., Fox, K. F., Wood, D. A., Gibbs, J. S., Coats, A. J., Henein, M. Y., Poole-Wilson, P. A., Sutton, G. C.: **Echocardiographic features and brain natriuretic peptides in patients presenting with heart failure and preserved systolic function.** *Heart* 2006; **92**: 603-608

Tilg, H., Moschen, A. R.: **Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity.** *Nat Rev Immunol* 2006; **6**: 772-783

Tiwari, S., Riaz, S., Ecelbarger, C. A.: **Insulin's impact on renal sodium transport and blood pressure in health, obesity, and diabetes.** *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; **293**: F974-984

Tomaszewski, M., Charchar, F. J., Maric, C., McClure, J., Crawford, L., Grzeszczak, W., Sattar, N., Zukowska-Szczechowska, E. et al.: **Glomerular hyperfiltration: a new marker of metabolic risk.** *Kidney Int* 2007; **71**: 816-821

Toto, R. D.: **Treatment of hypertension in chronic kidney disease.** *Seminars in nephrology* 2005; **25**: 435-439

Touyz, R. M., Schiffrin, E. L.: **Reactive oxygen species in vascular biology: implications in hypertension.** *Histochemistry and cell biology* 2004; **122**: 339-352

Triposkiadis, F., Karayannis, G., Giamouzis, G., Skoularigis, J., Louridas, G., Butler, J.: **The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications.** *J Am Coll Cardiol* 2009; **54**: 1747-1762

Troughton, R. W., Frampton, C. M., Yandle, T. G., Espiner, E. A., Nicholls, M. G., Richards, A. M.: **Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations.** *Lancet* 2000; **355**: 1126-1130

Trygg, J., Holmes, E., Lundstedt, T.: **Chemometrics in metabonomics.** *J Proteome Res* 2007; **6**: 469-479

- Tsuruda, T., Kato, J., Hatakeyama, K., Masuyama, H., Cao, Y. N., Imamura, T., Kitamura, K., Asada, Y. et al.: **Antifibrotic effect of adrenomedullin on coronary adventitia in angiotensin II-induced hypertensive rats.** *Cardiovasc Res* 2005; **65**: 921-929
- Tsuruda, T., Kato, J., Kitamura, K., Imamura, T., Koiwaya, Y., Kangawa, K., Komuro, I., Yazaki, Y. et al.: **Enhanced adrenomedullin production by mechanical stretching in cultured rat cardiomyocytes.** *Hypertension* 2000; **35**: 1210-1214
- Tsuruda, T., Kato, J., Kitamura, K., Kuwasako, K., Imamura, T., Koiwaya, Y., Tsuji, T., Kangawa, K. et al.: **Adrenomedullin: a possible autocrine or paracrine inhibitor of hypertrophy of cardiomyocytes.** *Hypertension* 1998; **31**: 505-510
- Tunstall-Pedoe, H., Kuulasmaa, K., Mahonen, M., Tolonen, H., Ruokokoski, E., Amouyel, P.: **Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease.** *Lancet* 1999; **353**: 1547-1557
- Turk, H. M., Buyukberber, S., Sevinc, A., Ak, G., Ates, M., Sari, R., Savli, H., Cigli, A.: **Relationship between plasma adrenomedullin levels and metabolic control, risk factors, and diabetic microangiopathy in patients with type 2 diabetes.** *Diabetes Care* 2000; **23**: 864-867
- Uchino, S., Bellomo, R., Goldsmith, D., Bates, S., Ronco, C.: **An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients.** *Crit Care Med* 2006; **34**: 1913-1917
- Uren, N. G., Seydoux, C., Davies, G. J.: **Effect of intravenous calcitonin gene related peptide on ischaemia threshold and coronary stenosis severity in humans.** *Cardiovasc Res* 1993; **27**: 1477-1481
- ÚZIS: **Zdravotnická ročenka České republiky 2011.** Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 2011, Praha, <http://www.uzis.cz/katalog/rocenky/zdravotnicka-rocenka-ceske-republiky>
- ÚZIS: **Zdravotnická ročenka České republiky 2012.** Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky 2012, 2012, Praha, <http://www.uzis.cz/katalog/rocenky/zdravotnicka-rocenka-ceske-republiky>
- Vallance, P., Leiper, J.: **Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine:dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway.** *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2004; **24**: 1023-1030
- Vallance, P., Leone, A., Calver, A., Collier, J., Moncada, S.: **Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure.** *Lancet* 1992; **339**: 572-575
- Vari, R. C., Adkins, S. D., Samson, W. K.: **Renal effects of adrenomedullin in the rat.** *Proc Soc Exp Biol Med* 1996; **211**: 178-183
- Vaziri, N. D., Oveisi, F., Ding, Y.: **Role of increased oxygen free radical activity in the pathogenesis of uremic hypertension.** *Kidney international* 1998; **53**: 1748-1754
- Villarreal, D., Reams, G., Freeman, R.: **Calcitonin gene-related peptide and the kidney.** *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994; **3**: 453-458
- Vinereanu, D., Nicolaidis, E., Tweddel, A. C., Madler, C. F., Holst, B., Boden, L. E., Cinteza, M., Rees, A. E. et al.: **Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with Type II diabetes mellitus, related to serum lipids and glycated haemoglobin.** *Clin Sci (Lond)* 2003; **105**: 591-599
- von Bibra, H., St John Sutton, M.: **Diastolic dysfunction in diabetes and the metabolic syndrome: promising potential for diagnosis and prognosis.** *Diabetologia* 2010; **53**: 1033-1045
- Von Bibra, H., Thrainsdottir, I. S., Hansen, A., Dounis, V., Malmberg, K., Ryden, L.: **Tissue Doppler imaging for the detection and quantitation of myocardial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus.** *Diab Vasc Dis Res* 2005; **2**: 24-30
- Wang, H., Xing, L., Li, W., Hou, L., Guo, J., Wang, X.: **Production and secretion of calcitonin gene-related peptide from human lymphocytes.** *J Neuroimmunol* 2002; **130**: 155-162

Wang, M., Yip, G. W., Wang, A. Y., Zhang, Y., Ho, P. Y., Tse, M. K., Lam, P. K., Sanderson, J. E.: **Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value.** *J Am Coll Cardiol* 2003; **41**: 820-826

Wang, S., Denichilo, M., Brubaker, C., Hirschberg, R.: **Connective tissue growth factor in tubulointerstitial injury of diabetic nephropathy.** *Kidney Int* 2001; **60**: 96-105

Wang, T. J., Larson, M. G., Levy, D., Benjamin, E. J., Leip, E. P., Wilson, P. W., Vasan, R. S.: **Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels.** *Circulation* 2004; **109**: 594-600

Ward, J. H.: **Hierarchical Grouping to Optimize an Objective Function.** *Journal of the American Statistical Association* 1963; **58**: 236-244

Wardle, E. N.: **How does hyperglycaemia predispose to diabetic nephropathy?** *QJM* 1996; **89**: 943-951

Wautier, J. L., Guillausseau, P. J.: **Advanced glycation end products, their receptors and diabetic angiopathy.** *Diabetes Metab* 2001; **27**: 535-542

Wei, C. M., Heublein, D. M., Perrella, M. A., Lerman, A., Rodeheffer, R. J., McGregor, C. G., Edwards, W. D., Schaff, H. V. et al.: **Natriuretic peptide system in human heart failure.** *Circulation* 1993; **88**: 1004-1009

Wellen, K. E., Hotamisligil, G. S.: **Inflammation, stress, and diabetes.** *J Clin Invest* 2005; **115**: 1111-1119

Welsh, G. I., Hale, L. J., Eremina, V., Jeansson, M., Maezawa, Y., Lennon, R., Pons, D. A., Owen, R. J. et al.: **Insulin signaling to the glomerular podocyte is critical for normal kidney function.** *Cell Metab* 2010; **12**: 329-340

Wever, R., Boer, P., Hijmering, M., Stroes, E., Verhaar, M., Kastelein, J., Versluis, K., Lagerwerf, F. et al.: **Nitric oxide production is reduced in patients with chronic renal failure.** *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 1999; **19**: 1168-1172

Weyer, C., Bogardus, C., Pratley, R. E.: **Metabolic characteristics of individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance.** *Diabetes* 1999; **48**: 2197-2203

Weyer, C., Tataranni, P. A., Bogardus, C., Pratley, R. E.: **Insulin resistance and insulin secretory dysfunction are independent predictors of worsening of glucose tolerance during each stage of type 2 diabetes development.** *Diabetes Care* 2001; **24**: 89-94

Whaley-Connell, A. T., Chowdhury, N. A., Hayden, M. R., Stump, C. S., Habibi, J., Wiedmeyer, C. E., Gallagher, P. E., Tallant, E. A. et al.: **Oxidative stress and glomerular filtration barrier injury: role of the renin-angiotensin system in the Ren2 transgenic rat.** *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; **291**: F1308-1314

Widlansky, M. E., Gokce, N., Keaney, J. F., Jr., Vita, J. A.: **The clinical implications of endothelial dysfunction.** *J Am Coll Cardiol* 2003; **42**: 1149-1160

Wu, Y., Liu, Z., Xiang, Z., Zeng, C., Chen, Z., Ma, X., Li, L.: **Obesity-related glomerulopathy: insights from gene expression profiles of the glomeruli derived from renal biopsy samples.** *Endocrinology* 2006; **147**: 44-50

Xu, J., Li, G., Wang, P., Velazquez, H., Yao, X., Li, Y., Wu, Y., Peixoto, A. et al.: **Renalase is a novel, soluble monoamine oxidase that regulates cardiac function and blood pressure.** *The Journal of clinical investigation* 2005; **115**: 1275-1280

Yamagata, K., Ishida, K., Sairenchi, T., Takahashi, H., Ohba, S., Shiigai, T., Narita, M., Koyama, A.: **Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study.** *Kidney Int* 2007; **71**: 159-166

Yamagishi, S., Imaizumi, T.: **Diabetic vascular complications: pathophysiology, biochemical basis and potential therapeutic strategy.** *Curr Pharm Des* 2005; **11**: 2279-2299

Yang, Y., Wang, Y., Shi, Z. W., Zhu, D. L., Gao, P. J.: **Association of E/E' and NT-proBNP with renal function in patients with essential hypertension.** *PLoS One* 2013; **8**: e54513

Yarom, R., Zirkin, H., Stammer, G., Rose, A. G.: **Human coronary microvessels in diabetes and ischaemia. Morphometric study of autopsy material.** *J Pathol* 1992; **166**: 265-270

- Yilmaz, M. I., Sonmez, A., Saglam, M., Yaman, H., Kilic, S., Demirkaya, E., Eyileten, T., Caglar, K. et al.: **FGF-23 and vascular dysfunction in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease.** *Kidney international* 2010; **78**: 679-685
- Yoshihara, F., Nishikimi, T., Okano, I., Horio, T., Yutani, C., Matsuo, H., Takishita, S., Ohe, T. et al.: **Alterations of intrarenal adrenomedullin and its receptor system in heart failure rats.** *Hypertension* 2001; **37**: 216-222
- Yoshimoto, R., Mitsui-Saito, M., Ozaki, H., Karaki, H.: **Effects of adrenomedullin and calcitonin gene-related peptide on contractions of the rat aorta and porcine coronary artery.** *Br J Pharmacol* 1998; **123**: 1645-1654
- Yoshitomi, Y., Nishikimi, T., Kojima, S., Kuramochi, M., Takishita, S., Matsuoka, H., Miyata, A., Matsuo, H. et al.: **Plasma levels of adrenomedullin in patients with acute myocardial infarction.** *Clin Sci (Lond)* 1998; **94**: 135-139
- Yu, C. M., Cheung, B. M., Leung, R., Wang, Q., Lai, W. H., Lau, C. P.: **Increase in plasma adrenomedullin in patients with heart failure characterised by diastolic dysfunction.** *Heart* 2001; **86**: 155-160
- Yu, C. M., Sanderson, J. E., Marwick, T. H., Oh, J. K.: **Tissue Doppler imaging a new prognosticator for cardiovascular diseases.** *J Am Coll Cardiol* 2007; **49**: 1903-1914
- Zabalgaitia, M., Ismaeil, M. F., Anderson, L., Maklady, F. A.: **Prevalence of diastolic dysfunction in normotensive, asymptomatic patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus.** *Am J Cardiol* 2001; **87**: 320-323
- Zamami, Y., Takatori, S., Yamawaki, K., Miyashita, S., Mio, M., Kitamura, Y., Kawasaki, H.: **Acute hyperglycemia and hyperinsulinemia enhance adrenergic vasoconstriction and decrease calcitonin gene-related peptide-containing nerve-mediated vasodilation in pithed rats.** *Hypertens Res* 2008; **31**: 1033-1044
- Zannad, F., Adamopoulos, C., Mebazaa, A., Gheorghide, M.: **The challenge of acute decompensated heart failure.** *Heart Fail Rev* 2006; **11**: 135-139
- Zeng, G., Quon, M. J.: **Insulin-stimulated production of nitric oxide is inhibited by wortmannin. Direct measurement in vascular endothelial cells.** *J Clin Invest* 1996; **98**: 894-898
- Zhang, J. F., Liu, J., Liu, X. Z., Li, M. Y., Sheng, S. L., Zhang, W. J.: **The effect of calcitonin gene-related peptide on ischemic reperfusion-induced arrhythmias in rats.** *Int J Cardiol* 1994; **46**: 33-36
- Zimmet, P., Magliano, D., Matsuzawa, Y., Alberti, G., Shaw, J.: **The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition.** *J Atheroscler Thromb* 2005; **12**: 295-300
- Zimmet, P. Z., Alberti, K. G., Shaw, J. E.: **Mainstreaming the metabolic syndrome: a definitive definition.** *Med J Aust* 2005; **183**: 175-176

9. DODATEK DISERTAČNÍ PRÁCE – SEZNAM PUBLIKACÍ AUTORA PRÁCE

9.1 Publikace, které jsou podkladem disertační práce

9.1.1 S IF

Peckova, M, Charvat, J., Schuck, O., Hill, M., Svab, P., Horackova, M.: The association between left ventricular diastolic function and a mild-to-moderate decrease in glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res.* 2011, 39 (6): 2178-2186.

Peckova, M., Charvat, J., Schuck, O., Zamrazil, V., Bilek, R., Hill, M., Svab, P., Horackova, M.: Plasma adrenomedullin and subclinical cardiorenal syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res.* 2012, 40 (4):1552-1559.

Peckova, M., Havlin, J., Charvat, J., Horackova, M., Schuck, O.: Effects of high-tone external muscle stimulation on renal function in healthy volunteers. *Clin Nephrol*, 2013, 79 (13), Supplementum 1: 34-36

9.1.2 Bez IF

Charvat, J., Chlumsky, J., Svab, P., Peckova, M.: The relation of flow-mediated vasodilatation and diastolic function in uncomplicated Type 2 diabetic patients. *Journal of Diabetes Mellitus* 2013, 3:39-44

9.1.3 Posterová sdělení

Pecková, M., Charvát, J., Schück, O., Zamrazil, V., Bílek, R., Hill, M., Šváb, P., Horáčková, M.: Vztah mezi diastolickou funkcí levé komory srdeční, NT-proBNP a glomerulární filtrací u asymptomatických diabetiků 2. typu. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa*, 2010, 13, Supplementum 1: 58-59

Pecková, M., Charvát, J., Schück, O., Zamrazil, V., Bílek, R., Hill, M., Šváb, P., Horáčková, M.: Vztahy mezi diabetickou metabolickou poruchou, diastolickou funkcí levé komory srdeční a glomerulární filtrací u asymptomatických diabetiků 2. typu. *Aktuality v nefrologii*, 2010, 16, Supplementum 1: 27

9.1.4 Přednášková sdělení

Pecková, M., Horáčková, M., Schück, O., Zamrazil, V., Charvát, J.: Vztahy mezi diabetickou metabolickou poruchou, diastolickou funkcí levé komory srdeční a glomerulární filtrací u asymptomatických diabetiků 2. typu. *Vnitřní lékařství* 2010; 56 (5): 469-470

Pecková, M., Charvát, J., Schück, O., Zamrazil, V., Bílek, R., Hill, M., Šváb, P., Horáčková, M.: Adrenomedulin ve vztahu mezi diastolickou funkcí levé komory srdeční a glomerulární filtrací u asymptomatických diabetiků 2. typu. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa*, 2011, 14, Supplementum 1: 28-29

Pecková, M., Charvát, J., Schück, O., Hill, M., Šváb, P., Horáčková, M.: Adrenomedulin ve vztahu mezi diastolickou funkcí levé komory srdeční a glomerulární filtrací u asymptomatických pacientů s diabetes mellitus 2. typu. *Aktuality v nefrologii*, 2012 (18), Supplementum 1: 24

9.2 Publikace bez vztahu k tématu disertační práce

9.2.1 Bez IF

Horáčková, M., Pecková, M.: Vaskulární nefropatie u pacientů s diabetes mellitus. *Postgraduální medicína*, 2009, 11 (4): 438-441

9.2.2 Posterová sdělení

Pecková, M., Vondrák, K., Nyč, O., Horáčková, M.: Netuberkulózní mykobakteriová peritonitida asociovaná s APD. *Aktuality v nefrologii*, 2012, 18, Supplementum 1: 43

9.2.3 Přednášková sdělení

Pecková, M., Forejt, J., Horáčková, M.: Urgentní hemodialýza na lůžku Interní kliniky. *Vnitřní lékařství* 2007; 53 (5): 610