

**Univerzita Karlova**

**2. lékařská fakulta**

Doktorský studijní program: Preventivní medicína



**MUDr. Michaela Čepelová**

**Incidence hyperlipoproteinémie a aterosklerotických změn u dlouhodobě přeživších osob s Hodgkinovým lymfomem**

Incidence of hyperlipoproteinemia and atherosclerotic changes in long-term survivors of Hodgkin lymphoma

Dizertační práce

Školitel: prof. MUDr. Kraml Pavel, Ph.D.

Praha, 2022

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem disertační 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, 12.1.2022

Michaela Čepelová

.....

## **Poděkování**

Chtěla bych poděkovat svému školiteli prof. Pavlu Kramlovi za vedení v průběhu postgraduálního studia a prof. Janu Starému za kvalitní pracovní zázemí na Klinice dětské hematologie a onkologie. Poděkování si zaslouží rovněž Dirk Hasenclever za cenné rady, kolegyně Jarmila Kruseová za hodnotnou spolupráci a rovněž Václav Čapek za statistickou analýzu všech získaných výsledků. Za velkou podporu děkuji rovněž své rodině.

Michaela Čepelová

.....

## Seznam zkratek

ABCA1/ABCG1	adenosine triphosphate binding cassette A1/G1
ACC/AHA	American College of Cardiology/American Heart Association
AMH	anti-Müllerian hormon
AOPP	produkty pokročilé oxidace proteinů
Apo	apolipoprotein
ATP III	Adult Treatment Panel III
BMI	body mass index
CAC	carotid artery compliance
cHL	klasická forma Hodgkinova lymfomu
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
ESC	European Society of Cardiology
FSH	folikulo-stimulační hormon
HDL	lipoprotein s vysokou hustotou
HL	Hodgkinův lymfom
HOMA-IR	homeostasis model assessment insulin resistance
hs-CRP	high-sensitivity C-reaktivní protein
ICAM-1	intercellular adhesion molecule-1
IDL	lipoproteiny o intermediární hustotě
IL	interleukin
IFN $\gamma$	interferon $\gamma$
LDL	lipoprotein s nízkou hustotou
Lp (a)	lipoprotein (a)
Lp-PLA2	lipoproteinová fosfolipáza A2
MCP-1	monocytární chemotaktický protein-1
mi-RNA	mikroRNA
MMP	matrix metaloproteinázy
NF $\kappa$ B	nukleární factor kappa B
NLPHL	nodulární lymfocytárně predominantní Hodgkinův lymfom
NPC1L1	Nieman-Pick C1-like 1 protein
ox-LDL	oxidované lipoproteiny s nízkou hustotou
PAI-1	inhibitor aktivátoru plazminogenu-1
PCSK9	proprotein convertase subtilisin/kexin type 9
RDW	distribuční šíře erytrocytů
SCORE	Systematic Coronary Risk Estimation
sdLDL	small and dense LDL
SI	stiffness index $\beta$
TAG	triacylglyceroly
TGF- $\beta$	transforming growth factor $\beta$
Th lymfocyt	T- lymfocyt helper
Th reg	T-lymfocyt regulační
TIMP-1	tissue inhibitors of metalloproteinase-1
TLR2	toll-receptor 2
TNF	tumor necrosis factor
TRL	lipoproteiny bohaté na triacylglyceroly
TSH	tyreotropní hormon
VCAM-1	vascular cell adhesion molecule-1
VEGF	vaskulární endoteliální růstový faktor
VLDL	lipoprotein o velmi nízké hustotě
YEM	Youngův elastický modul

## Abstrakt

Léčebné výsledky u dětí a dospívajících s Hodgkinovým lymfomem jsou velmi dobré, ale již v mladém dospělém věku se u těchto osob vyskytují četné kardiovaskulární pozdní následky předchozí protinádorové léčby. Cílem naší práce bylo zhodnotit výskyt tradičních kardiovaskulárních rizikových faktorů (hypertenze, hypercholesterolémie, obezita, diabetes mellitus) u mladých dospělých více než 10 let po ukončené léčbě HL a u zdravých dobrovolníků odpovídajících věkem a pohlavím. Předpokládali jsme častější výskyt rizikových faktorů u této specifické populace spolu s časnějším rozvojem aterosklerotických změn. Všichni účastníci se podrobili fyzikálnímu vyšetření, ultrazvukovému vyšetření karotických tepen, vyplnili dotazník ohledně svého stravování a pohybových aktivit. Laboratorní analýzy zahrnovaly lipidové parametry, hladinu glykémie a inzulínu, parametry endoteliálního poškození, zánětu a oxidativního stresu. Dlouhodobě přeživší po léčbě HL měli ve srovnání s kontrolní skupinou významně nepříznivější parametry lipidového profilu, jakož i markerů oxidativního stresu, endoteliálního poškození a zánětu, častěji jsme u nich prokázali inzulínovou rezistenci, metabolický syndrom i vyšší ukazatele pokročilosti aterosklerózy karotických tepen. V rámci pravidelné dispenzární péče je nezbytné odhalit mezi dlouhodobě přeživšími po léčbě HL osoby, u kterých lze prostřednictvím časné intervence zabránit vzniku nebo dalšímu rozvoji závažných kardiovaskulárních onemocnění.

**Klíčová slova:** Hodgkinův lymfom, dlouhodobě přeživší, ateroskleróza, inzulínová rezistence, metabolický syndrom

## Abstract

The survival of children and adolescents with Hodgkin lymphoma has improved dramatically over the last decades, but even young adult long-term survivors are at increased risk of developing multiple cardiovascular late sequelae of previous treatment. We evaluated the presence of modifiable cardiovascular risk factors (hypertension, hyperlipoproteinemia, hyperinsulinemia, obesity) in young adult Hodgkin lymphoma survivors, who were disease-free for a minimum of 10 years after the end of their treatment, and in age- and gender-matched healthy volunteers. We assumed higher prevalence of modifiable cardiovascular risk factors together with earlier development of atherosclerotic changes in this specific population. All survivors and volunteers underwent physical examination, duplex ultrasonography of both common carotid arteries, all participants completed questionnaire on their eating habits and physical activities. We performed biochemical analyses, including lipid profile, fasting glucose and insulin levels, markers of inflammation, endothelial dysfunction and oxidative stress. The HL survivors showed unfavorable lipid profiles, markers of oxidative stress, endothelial dysfunction and inflammation compared to those of healthy controls. We found a higher prevalence of insulin resistance, metabolic syndrome and atherosclerotic changes in HL survivors. In the future, we should perform early identification of individuals most likely to benefit from intervention strategies in regular follow-up with the goal to slow down progression of atherosclerotic changes and decrease the incidence of cardiovascular events.

**Keywords:** Hodgkin lymphoma, long-term survivors, atherosclerosis, insulin resistance, metabolic syndrome

## Obsah

1. ÚVOD .....	8
1.1 Hodgkinův lymfom.....	8
1.1.1 Etiopatogeneze a klinická manifestace Hodgkinova lymfomu .....	8
1.1.2 Diagnostika a léčba Hodgkinova lymfomu .....	9
1.2 Ateroskleróza .....	13
1.2.1 Etiopatogeneze aterosklerózy .....	13
1.2.2 Patofyziologické změny při ateroskleróze.....	15
1.2.3 Rizikové faktory aterosklerózy.....	19
1.2.3.1 Změny lipidového spektra.....	20
1.2.3.2 Hypertenze .....	23
1.2.3.3 Diabetes mellitus.....	24
1.2.3.4 Obezita a nízká fyzická aktivita.....	24
1.2.3.5 Faktory životního stylu .....	25
1.2.3.6 Rodinná anamnéza .....	26
1.2.3.7 Věk a pohlaví .....	26
1.2.3.8 Netradiční rizikové faktory .....	26
1.2.4 Serologické markery aterosklerózy .....	26
1.2.5 Hodnocení aterosklerotických změn pomocí zobrazovacích metod .....	29
1.3 Vztah nádorových a kardiovaskulárních onemocnění .....	29
1.3.1 Incidence a patofyziologické nálezy.....	29
1.3.2 Kardiovaskulární onemocnění po léčbě nádorového onemocnění .....	31
1.3.3 Kardiovaskulární onemocnění po léčbě pro Hodgkinův lymfom .....	35
2. CÍLE.....	38
3. METODY.....	40
3.1 Klinické vyšetření a dotazník .....	40
3.2 Ultrazvukové vyšetření .....	42
3.3 Laboratorní vyšetření .....	42
3.4 Statistická analýza.....	43
4. VÝSLEDKY .....	44
5. DISKUZE.....	55
6. ZÁVĚRY.....	61
7. SOUHRN .....	62
8. LITERATURA.....	64

# 1. ÚVOD

Pokrok v léčbě nádorových onemocnění u dětí a dospívajících vedl ke zlepšení prognózy nemocných, u řady z nich je nyní léčba podávána s kurativním cílem. Zlepšení celkového přežití vede k tomu, že se nemocní dožívají manifestace pozdních nežádoucích účinků protinádorové léčby, které jsou pak jejich hlavním zdravotním problémem a významně ovlivňují kvalitu jejich života. V současné době se stává stále důležitější nalezení rovnováhy mezi efektivitou protinádorové léčby a jejími riziky. Kardiovaskulární pozdní následky patří k velmi častým a závažným následkům předchozí protinádorové léčby.

## 1.1 Hodgkinův lymfom

### 1.1.1 Etiopatogeneze a klinická manifestace Hodgkinova lymfomu

Hodgkinův lymfom (HL) je systémové lymfoproliferativní onemocnění vycházející z B-lymfocytů germinálních center (Kuppers R., Hansmann ML., 2003), které představuje zhruba 10% všech lymfomů a 0,6% všech maligních nádorových onemocnění ve vyspělých zemích (Siegel R. et al, 2013). Hodgkinův lymfom se dělí na dvě samostatné jednotky – klasickou formu Hodgkinova lymfomu (cHL) a nodulární lymfocytárně predominantní Hodgkinův lymfom (NLPHL). U klasické formy Hodgkinova lymfomu rozlišujeme z histologického hlediska 4 podtypy: nodulární skleróza, smíšená buněčnost, podtyp bohatý na lymfocyty a s deplecí lymfocytů (Swerdlow SH. et al., 2008). Tyto podtypy cHL se vyznačují určitými specifickými klinickými rysy (obvyklejší místa postižení, frekvence EBV positivity, výskyt B příznaků), mají však stejný imunofenotyp nádorových buněk a neliší se u nich ani terapeutické postupy. V histologickém obraze je klasická forma Hodgkinova lymfomu charakterizována nízkým počtem velkých vícejaderných maligních buněk Reed-Sternbergové a jejich mononukleárních variant – Hodgkinových buněk, v převládajícím reaktivním infiltrátu složeném z nenádorových zralých lymfocytů, histiocytů, eozinofilů a plazmatických buněk (Re D. et al., 2005, Schmitz KH. et al., 2009). Toto mikroprostředí udržované sekrecí řady cytokinů a chemokinů je zcela unikátní a nezbytné pro růst a přežití nádorových buněk. Hodgkinovy a Reed-Sternbergové buňky ztratily z velké části svůj B-buněčný fenotyp a vyznačují se neobvyklou, ale charakteristickou expresí řady znaků jiných hematopoetických řad, což usnadňuje diferenciální diagnostiku mezi cHL a NLPHL a rovněž od ostatních



hematopoetických malignit. Dvou a vícejaderné Reed-Stenbergové buňky vznikají z mononukleárních Hodgkinových buněk procesem nekompletní cytokineze. U části případů cHL se v patogenezi uplatňuje virus Epstein-Barrové.

Devadesát procent dětí a dospívajících s HL má tzv. klasickou formu nemoci. U této formy je u dětí a dospívajících v rozvinutých zemích nejčastějším histologickým podtypem nodulární skleróza. U 10% dětí a dospívajících je diagnostikován nodulární lymfocytárně predominantní Hodgkinův lymfom, který má odlišnou biologii od klasické formy HL. U NLPHL se většinou jedná o onemocnění lokalizované s postižením jedné skupiny uzlin, je však charakterizované pozdními relapsy nezřídka mnoho let po iniciální diagnóze. Klasická forma Hodgkinova lymfomu má bimodální výskyt s maximem v adolescenci a časně dospělosti (ve věku 15 až 34 let) a ve věku nad 55 let s mírnou převahou výskytu u mužů (King RL. et al., 2014). Incidence Hodgkinova lymfomu je 2–3 případy na 100 000 obyvatel za rok. U příbuzných nemocných s HL v 1. linii existuje přibližně 3krát vyšší riziko výskytu této nemoci, než je riziko populační.

U většiny nemocných se Hodgkinův lymfom manifestuje nebolestivou lymfadenopatií v oblasti krku nebo nadklíčků (60-80%), méně často v oblasti třísel (5-15%), která nereaguje (nebo jen nevýrazně) na antibiotickou léčbu. Při postižení mediastinálních uzlin bývá prvním projevem kašel, námahová dušnost, méně často syndrom horní duté žíly. Postižení mediastinálních uzlin bývá přítomno u zhruba dvou třetin nemocných s HL. U pokročilého onemocnění může být postižen kterýkoli orgán (játra, plíce, kosti, kostní dřeň). Takzvané celkové „B“ příznaky, mezi které patří jinak nevysvětlitelné horečky přes 38°C, profúzní noční pocení a váhový úbytek přesahující 10% tělesné hmotnosti za 6 měsíců, bývají projevem pokročilejšího onemocnění. Vzácně jsou při onemocnění HL popisovány paraneoplastické neurologické syndromy či reaktivní změny na kůži (urtika, ichtyóza, erytema nodosum), časté je svědění kůže.

### **1.1.2 Diagnostika a léčba Hodgkinova lymfomu**

Ke stanovení diagnózy je nezbytné histologické vyšetření exstirpované uzliny, pouhá jehlová biopsie obvykle neumožňuje přesné stanovení histologické diagnózy. Nejsou-li dostupné zvětšené uzliny na povrchu těla, je nutné provést exstirpaci uzlin z mezihrudí či jiného postiženého místa nebo se provádí histologické vyšetření materiálu odebraného z postižených parenchymových orgánů (např. plic).

K určení rozsahu postižení uzlin a orgánů se v současné době využívá především pozitronová emisní tomografie s využitím radioizotopu [<sup>18</sup>F]-fluorodeoxyglukózy v

kombinaci s počítačovou tomografií nebo magnetickou rezonancí. Tato vyšetření slouží rovněž ke zhodnocení odpovědi na léčbu v jejím průběhu. Při hodnocení postižení sleziny zůstává hlavní diagnostickou metodou ultrasonografické vyšetření. Klasifikace onemocnění do 4 klinických stadií (Ann Arbor klasifikace – tabulka 1) je stejná pro děti, dospívající i pro dospělé. U dětí a dospívajících se hodnotí rovněž přítomnost rizikových faktorů - sedimentace erytrocytů nad 30 mm/hod, přítomnost „bulky disease“ odpovídající více než 200 ml nádoru a přítomnost E-lézi (extranodální postižení - např. postižení plic, perikardu a pleury přímým šířením, nikoli charakteru metastatických ložisek).

Tab. 1 Ann Arbor klasifikace z roku 1971

Klinické stádium	Rozsah postižení
I	postižení jedné oblasti uzlin nebo lokalizované postižení jednoho extralymfatického orgánu (I <sub>E</sub> )
II	postižení dvou či více skupin uzlin na téže straně bránice nebo lokalizované postižení jednoho extralymfatického orgánu se současným postižením jedné nebo více skupin uzlin na téže straně bránice (II <sub>E</sub> )
III	postižení několika skupin uzlin na obou stranách bránice, které může být provázeno postižením sleziny (III <sub>S</sub> ) nebo lokalizovaným postižením jednoho extralymfatického orgánu (III <sub>E</sub> ) event. kombinací obojího (III <sub>SE</sub> )
IV	difúzní nebo diseminované postižení jednoho nebo více extralymfatických orgánů s nebo bez současného postižení uzlin

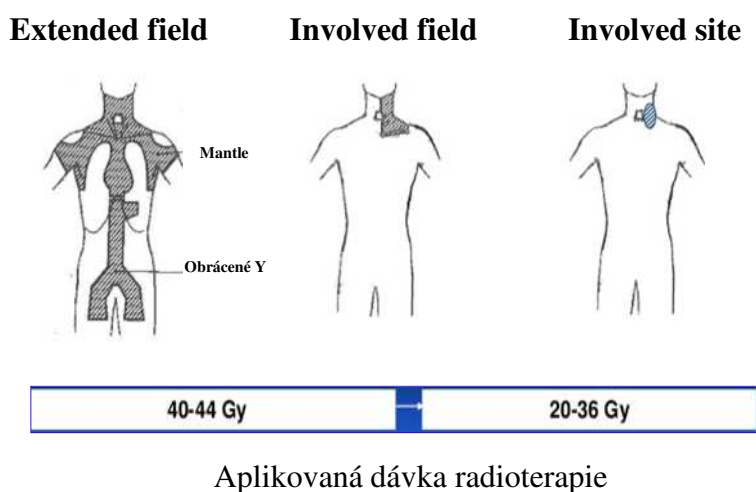
Prognóza nemoci závisí na rozsahu nemoci (lokalizovaná stadia mají lepší prognózu než diseminovaná nemoc III. a IV. stadia), velikosti nádorových infiltrátů (bulky onemocnění s objemem postižených uzlin jedné oblasti nad 200 ml je považováno za rizikový faktor onemocnění), postižení extralymfatických orgánů, přítomnosti B příznaků a rovněž na léčebné odpovědi.

Léčebný efekt radioterapie u HL je znám od počátku dvacátého století, ale dosažené léčebné odpovědi byly často pouze částečné a krátce trvající (Pusey WA., 1902). K zásadní změně v prognóze pacientů s HL došlo až v 60. letech 20. století v důsledku zařazení chemoterapie. První kombinovanou chemoterapií u nemocných s Hodgkinovým

lymfomem byl v roce 1964 režim MOPP (mustargen, vinkristin, prednison a prokarbazin), který se stal na mnoho let standardním léčebným postupem s dobrými léčebnými výsledky i u nemocných s pokročilým onemocněním. Po podání 6 až 8 cyklů chemoterapie MOPP bylo dosaženo kompletní remise onemocnění u 60 až 80% nemocných a 10letého celkového přežití dosáhlo více než 50% nemocných (Devita Jr. et al., 1970). Na počátku 70. let 20. století se jako další režim začala používat kombinace ABVD (adriamycin, bleomycin, vinkristin a dakarbazin), která svými léčebnými výsledky překonala režim MOPP a je i v současné době standardním režimen první linie léčby u časných stádií cHL dospělých pacientů (Bonadonna et al., 1989). V počátcích léčby Hodgkinova lymfomu radioterapií byla standardem extended field radioterapie, kdy byla ozářena nejen postižená oblast, ale i ostatní lymfatické oblasti stejné části těla a dávky záření se pohybovaly kolem 40 Gy. V případě nadbráničního lymfatického systému (mantle field) se jednalo o krční, mediastinální a axilární uzliny, u podbráničního lymfatického systému (pole obráceného Y) se jednalo o paraaortální, ilické, tříselné a horní stehenní uzliny. Teprve koncem 20. století došlo vzhledem k závažným časným i pozdním nežádoucím účinkům radioterapie ke zmenšení velikosti ozařovacích polí – involved field radioterapie, a redukci dávky na 15-20 Gy bez negativního ovlivnění dosahovaných léčebných výsledků (Engert P. et al., 2003).

V současné době je standardní léčbou HL u dětí a dospívajících kombinovaná chemoterapie, která obsahuje nejčastěji alkylační cytostatika (cyklofosfamid, dakarbazin), vinca alkaloidy (vinkristin), antracyklinová antibiotika (doxorubicin) a kortikoidy. Při pokročilém onemocnění je nezbytná delší a intenzivnější léčba než u lokalizovaných stádií charakterizovaných postižením jedné nebo dvou skupin lymfatických uzlin, zpravidla šest cyklů chemoterapie oproti třem cyklům. Zatímco v minulosti byla standardní léčbou chemoterapie s radioterapií u všech nemocných s HL, v současné době je radioterapie indikována pouze v případě nedostatečné časně léčebné odpovědi po dvou iniciálních cyklech chemoterapie tj. při nedosažení parciální remise onemocnění (zmenšení postižených uzlin o méně než 50%) a při přetrvávání významně zvýšené akumulace radiofarmaka v iniciálně postižených uzlinách. U většiny nemocných s dobrou citlivostí HL na podávanou chemoterapii je možné se obejít bez ozáření původně postižených uzlin při zachování velmi dobrých léčebných výsledků a zároveň významném snížení rizika pozdních následků. V současnosti je rovněž redukována velikost ozařovaného pole při involved site radioterapii (obrázek 1).

## Rozsah ozařovaného pole



Obr. 1 Srovnání velikosti ozařovacích polí a aplikovaných dávek u extended field, involved field a involved site radioterapie.

U nemocných s relabujícím nebo refrakterním onemocněním cHL je podávána chemoterapie 2. volby, kdy se používají režimy založené na podávání cisplatinu nebo gemcitabinu, často s následnou konsolidací vysokodávkovanou chemoterapií s podporou autologních krevetvorných buněk (ASCT). U opakovaně relabujícího onemocnění po autologní transplantaci krevetvorných buněk se v případě chemosenzitivního onemocnění vzácně indikuje i alogenní transplantace krevetvorných buněk. V současné době jsou k dispozici další léčebné možnosti využívající monoklonálních protilátek s navázaným cytostatikem (brentuximab vedotin – anti CD 30 s navázaným monomethylauristatinem) nebo imunoterapie za použití tzv. checkpoint inhibitorů namířených proti povrchovému PD-1 receptoru na HRS buňkách či jeho ligandu PD-L1, které blokují mechanismy bránící aktivaci T lymfocytů.

NLPHL byl v minulosti léčen stejnými postupy jako cHL. V současnosti je u dětí a dospívajících s NLPHL při lokalizovaném postižení s možností operačního odstranění postižených uzlin bez rizika poškození okolních tkání dostatečným léčebným postupem tento operační výkon a pacienti jsou dále jen sledováni bez nutnosti jiné léčby. Není-li operační odstranění možné, jsou pacienti léčeni třemi cykly nízké intenzivní chemoterapie v kombinaci Cyklofosamid, Vinkristin, Prednison po dobu 9 týdnů. Při výjimečně se

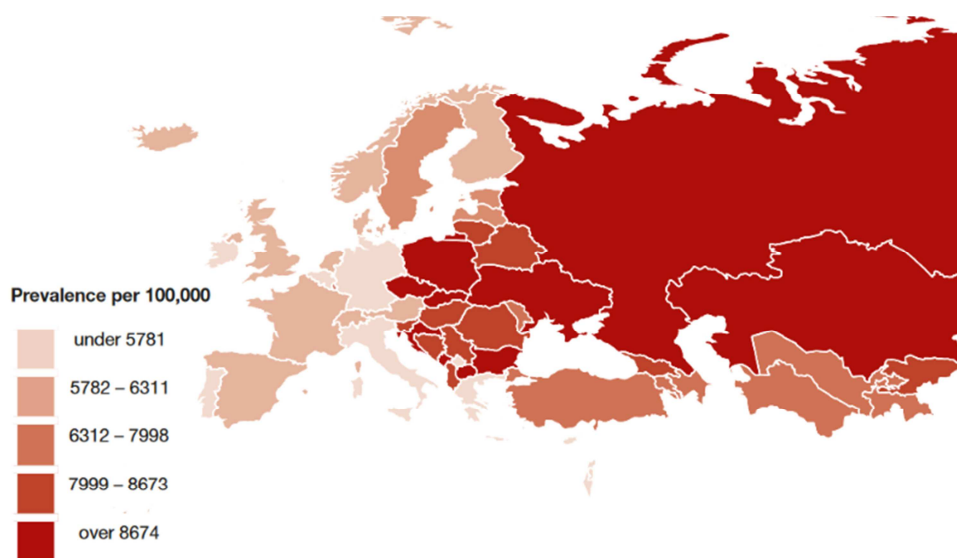
vykytujícím pokročilém NLPHL je indikována léčba jako u pokročilého stadia klasické formy Hodgkinova lymfomu.

## 1.2 Ateroskleróza

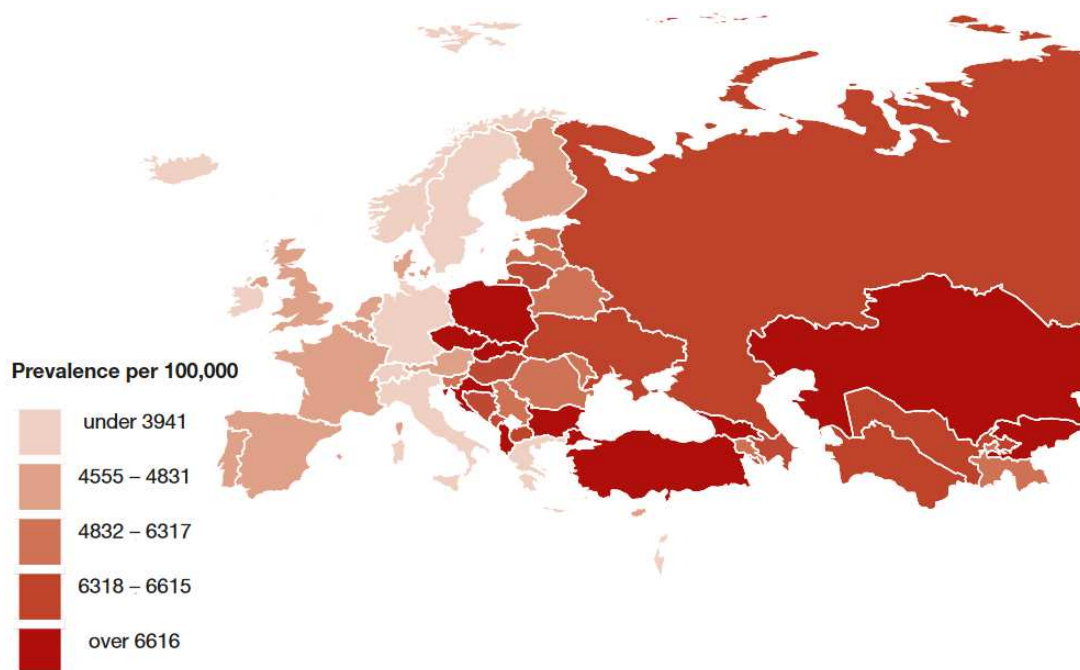
### 1.2.1 Etiopatogeneze aterosklerózy

Ateroskleróza je hlavní příčinou kardiovaskulárních onemocnění (KVO) v celosvětovém měřítku. Klinické projevy zahrnují ischemickou chorobu srdeční, ischemické cévní mozkové příhody a onemocnění periferních arterií (ischemickou chorobu dolních končetin, postižení mesenterické arterie, renálních arterií a oblasti abdominální aorty). Aterosklerotické změny cévní stěny mohou vést ke stenóze artérií se snížením průtoku krve postiženou oblastí, ale k závažné až život ohrožující manifestaci dochází zpravidla při trombóze nasedající na poškozený aterosklerotický plát. Ateroskleróza může být rovněž příčinou vzniku aneurysmatu, a to nejčastěji v oblasti abdominální aorty.

Celosvětová prevalence aterosklerózy je velmi vysoká. Aterosklerózou podmíněná kardiovaskulární onemocnění jsou hlavní příčinou úmrtí ve vyspělých zemích, ale rovněž příčinou významné morbidity. Česká republika patří k zemím s vysokou prevalencí i mortalitou kardiovaskulárních onemocnění (obrázek 2 a 3). Nejedná se ale výhradně o onemocnění moderní doby, neboť pokročilé aterosklerotické změny s depozity lipidů a kalcifikacemi byly prokázány již u egyptských mumií (Sandison AT., 1962).



Obr. 2a Věkově standardizovaná prevalence kardiovaskulárních onemocnění u mužů v rámci Evropy (převzato z European cardiovascular disease statistics 2017)



Obr. 2b Věkově standardizovaná prevalence kardiovaskulárních onemocnění u žen v rámci Evropy (převzato z European cardiovascular disease statistics 2017)



Obr. 3a Věkově standardizovaná četnost úmrtí na ischemickou chorobu srdeční u mužů v rámci Evropy (převzato z European cardiovascular disease statistics 2017)



Obr. 3b Věkově standardizovaná četnost úmrtí na ischemickou chorobu srdeční u žen v rámci Evropy (převzato z European cardiovascular disease statistics 2017)

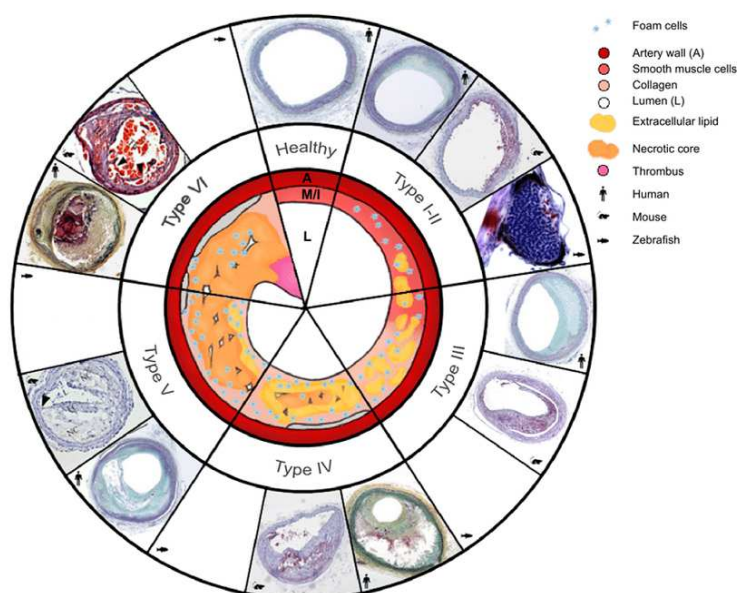
Ateroskleróza je v současnosti považována za multifokální, chronické zánětlivé onemocnění arteriální stěny s autoimunitní komponentou. Postihuje typicky střední a velké artérie, zejména v místě větvení. Jedná se o komplexní aktivní proces, nikoli pasivní hromadění cholesterolu v cévní stěně, na kterém se podílí endoteliální dysfunkce, zánětlivé změny cévní stěny a protrombotický stav. Vrozené i získané imunitně zánětlivé mechanismy charakterizované produkcí prozánětlivých cytokinů a akumulaci velkého množství imunokompetentních buněk v aterosklerotických lézích se podílejí na jejím rozvoji (Frostedgård J. et al., 1999, Wolf D., Ley K., 2019). Podle některých autorů má ateroskleróza charakter autoimunitního zánětu, který je dokládán přítomností protilátek proti LDL a dalším antigenům detekovaným jak u nemocných, tak i v experimentech na zvířatech (Kobiyama K., Ley K., 2018). Přirozené protilátky proti oxidačním epitopům LDL vykazují negativní korelaci s aterosklerózou, zatímco IgG protilátky s vysokou afinitou produkované plazmatickými buňkami vykazují pozitivní korelaci s aterosklerotickými změnami (Tsiantoulas D. et al., 2014).

### 1.2.2 Patofyziologické změny při ateroskleróze

Hlavní roli v rozvoji aterosklerotických změn hrají endotelové buňky, monocyty/makrofágy a buňky hladké svaloviny medie, v menší míře také T a B lymfocyty, neutrofilové buňky a dendritické buňky. Histopatologické nálezy aterosklerotických změn popsal již



Virchow (Virchow K., 1856). První projevy aterosklerózy je možné pozorovat už u kojenců, poté během dětství dochází k jejich vymizení s opětovným rozvojem v pubertě a progresí během dalšího života (Tibaut M. et al., 2017) Aterosklerotické léze jsou klasifikovány dle American Heart Association (AHA) do šesti typů dle histologické nálezu (Stary HC. et al., 1995). Nejčasnější morfologickou změnou typu 1 je adaptivní ztlustění intimy. Typ 2 jsou lipidní proužky, které jsou charakterizovány nahromaděnými lymfocyty, buňkami hladké svaloviny a makrofágy obsahujícími vezikuly lipidů (pěnové buňky) v rozšířené intimě. Typ 3 jsou intermediární léze s drobnými ložisky extracelulárně uložených depozit lipidů. Typ 4 jsou ateromy, typ 5 fibroateromy nebo ateromy se silnou fibrózní čepičkou, typ 6 je komplikovaný plát s porušeným povrchem, krvácením nebo nasedající trombózou (obrázek 4).



Obr. 4 Vývoj aterosklerotických lézí (převzato z Vedder V.L. Dare to Compare Development of Atherosclerotic Lesions in Human, Mouse, and Zebrafish, 2020).

Na podkladě experimentů na zvířatech a pozorování u lidí je v současné době považována za prvotní změnu v rozvoji aterosklerózy dysfunkce endotelu. Cévní endotel je dynamicky proměnlivým prostředím na rozhraní krevního proudu a cévní stěny, u kterého se může vlivem místních i systémových faktorů rozvinout dysfunkční stav. Tento stav je charakterizován poruchou metabolismu oxidu dusnatého, poruchou permeability, zvýšenou expresí adhezních molekul a porušenou hemostaticko–trombotickou rovnováhou. Mezi



patofyziologické faktory vedoucí k endoteliální dysfunkci jsou řazeny prozánětlivé cytokiny, produkty bakterií, viry, zvýšená hladina cholesterolu, glykovaných produktů, ale rovněž biomechanické působení proudu krve. Lokální hemodynamické podmínky související s větvením artérií, turbulentním a zpětným prouděním krve jsou jednou z příčin častějšího postižení koronárních a karotických artérií ve srovnání s jinými artériemi středního typu (Cunningham KS., Gotlieb AI. et al., 2005, Topper JN., Gimbrone Jr MA., 1999). Dysfunkce endotelu vede v důsledku změn transkripce řady genů ke zvýšené expresi adhezních molekul - především vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), ale rovněž E-selektinu a P-selektinu s následnou akumulací monocytů a T-lymfocytů v aterosklerotických lézích (Libby P., 2012, Libby P., 2002, Hansson GK., 2005). Jejich transendoteliální migrace je stimulována chemokiny, přičemž nejdůležitějšími chemotaktickými cytokiny v aterosklerotických lézích je monocytární chemotaktický protein-1 (MCP-1), na jehož zvýšené expresi v aterosklerotických lézích se podílejí jak endoteliální buňky, tak i buňky hladké svaloviny a makrofágy. Funkční a strukturální změny endotelu umožňují průnik a akumulaci LDL částic v cévní stěně (Tabas I. et al., 2007). Lipoproteiny o nízké hustotě pronikající v časných stádiích aterosklerózy do intimy se prostřednictvím apolipoproteinu B váží na proteoglykany matrix, čímž je umožněna jejich enzymatická modifikace a oxidace vlivem reaktivních kyslíkových radikálů do podoby oxidovaných lipoproteinů o nízké hustotě (ox-LDL). Ox-LDL jsou imunogenní a přispívají k aktivaci endotelu, monocytů/makrofágů a T lymfocytů (Frosteberg J. et al., 1992, Frosteberg J. et al., 1991). Vedlejšími produkty oxidace LDL částic jsou četné prozánětlivě působící varianty jejich lipidových a proteinových komponent – např. oxidované fosfolipidy a malondialdehyd, které jsou spolu s ox-LDL ukazateli zánětlivých změn v aterosklerotických plátech (Senders et al., 2018). Na oxidaci LDL se může podílet myeloperoxidáza, 15-lipoxygenáza a syntáza oxidu dusnatého (Glass CK., Witztum JL., 2001). Zatímco produkce oxidu dusnatého (NO) endoteliálními buňkami vede k vazodilataci a má pravděpodobně ochranný vliv na rozvoj aterosklerotických změn, produkce oxidu dusnatého v makrofázích má spíše proaterogenní efekt. Vyšší koncentrace ox-LDL je toxická a může vést k buněčné smrti.

Zvýšená exprese adhezních molekul vede k průniku monocytů a T lymfocytů do intimy, v menší míře zde dochází rovněž k akumulaci dendritických buněk, neutrofilů a B lymfocytů. V intímě probíhá diferenciací monocytů v makrofágy, které prostřednictvím scavengerových receptorů internalizují nahromaděné lipoproteiny. Makrofágy obsahující

velká množství esterů cholesterolu (pěnové buňky) jsou charakteristickým rysem časných i pozdních stadií aterosklerotických lézí. Vzhledem k tomu, že scavengerové receptory nejsou down-regulovány intracelulární akumulací cholesterolu, dochází následně k zániku makrofágů s tvorbou měkkého, na lipidy bohatého jádra plátu. Při poklesu plazmatických hladin LDL cholesterolu a vysoké hladině HDL cholesterolu mohou makrofágy zpětně uvolnit intracelulárně nahromaděný cholesterol prostřednictvím membránových transportérů ABCA1 a ABCG1 (Lewis GF., Rader DJ., 2005). Makrofágy rovněž produkují reaktivní kyslíkové radikály, tkáňový faktor s prokoagulačním účinkem a proteolytické enzymy degradující matrix (matrix-metaloproteinázy) s následným ztenčením vazivového krytu plátu (fibrózní čepičky), (Libby P., 2002). Aterosklerotické léze obsahují četné T-lymfocyty, přičemž Th1 lymfocyty se prostřednictvím produkce IFN $\gamma$  podílejí na progresi aterosklerotických změn, zatímco Th2 lymfocyty produkují protizánětlivé cytokiny (např. IL-10). Regulační T-reg lymfocyty sekrecí TGF- $\beta$  omezují zánětlivé změny a proliferaci buněk hladké svaloviny se zvýšením syntézy intersticiálního kolagenu (Libby P. et al., 2013).

V počátečních stádiích vzniku aterosklerotických změn – lipidních proužcích – se uplatňují zejména endotelie, makrofágy a ojedinělé T-lymfocyty, teprve později dochází k fibroproliferativním změnám, za něž jsou zodpovědné intimální buňky hladké svaloviny. Tyto buňky migrují z média do intimy, kde proliferují a mění svůj fenotyp na syntetický, čímž zajišťují produkci extracelulární matrix. Část buněk hladké svaloviny však podléhá metaplázií za vzniku pěnitých buněk připomínajících pěníte buňky z makrofágů (Bennett MR. et al., 2016). Tvorba matrix bohaté na vlákna kolagenu dává vznik fibrózní čepičce na povrchu plátu. Její relativní tloušťka vůči lipidovému jádru pak rozhoduje o tom, zda je plát stabilní a pevný či nestabilní a náchylný k ruptuře a nástěnné trombóze. Na formaci nestabilního plátu s relativně objemným lipidovým jádrem se dále podílí apoptóza či nekróza makrofágů, což je spojeno nejen s rizikem ruptury, ale i ke zvýšené aktivitě tkáňového faktoru a trombogenicitě tohoto plátu (Tedgui A., Mallat Z., 2001). Roli v rozvoji aterosklerotických změn má nejspíše i adventicie, kde se objevují lymfocytární infiltráty s převahou B-lymfocytů a plazmatických buněk (Campbell KA. et al., 2012). Fokální kalcifikace aterosklerotických plátů jsou velmi časté a jejich výskyt stoupá s věkem. Nejedná se o pasivní degenerativní proces, ale spíše o poruchu regulace ukládání vápníku s jeho porušeným odstraňováním (Ruiz JL. et al., 2015). Mikroskopické a ložiskové kalcifikace jsou spojené s mechanickou nestabilitou aterosklerotického plátu s tendencí k ruptuře. Při progresi aterosklerotických změn může docházet k remodelaci

arteriální stěny v souvislosti s produkcí proteináz buňkami hladké svaloviny, především matrix metaloproteinázy 3, která vede k nárůstu zevního průměru cévy bez zúžení lumina (Glagov S. et al., 1987). U pokročilých aterosklerotických změn je rovněž patrná angiogeneze vycházející z vasa vasorum adventicie cév přes medii až do oblasti baze plátu. Novotvořené cévy jsou křehké, mají zvýšenou permeabilitu a expresi adhezních molekul (VCAM-1, ICAM-1), což vede k lokální extravazaci plazmatických proteinů, zánětlivých buněk a erytrocytů (drobná krvácení) s následnou progresí plátu.

Ruptura plátu nastává typicky u aterosklerotických plátů s rozsáhlým lipidovým jádrem a tenkou fibrózní čepičkou. Aktivované zánětlivé buňky přítomné v plátu produkují kolagenázy a rovněž inhibují syntézu kolagenu v buňkách hladké svaloviny, čímž se podílejí na destabilizaci plátu. (Galis Z. et al., 1994). Při ruptuře plátu dochází ke kontaktu protrombotického obsahu jádra plátu, zejména tkáňového faktoru produkovaného makrofágy a buňkami hladké svaloviny, s plazmatickými koagulačními faktory a rozvíjí se červený trombus nasedající na plát se všemi důsledky pro průtok krve danou oblastí. Z patofyziologického hlediska je nezbytné od ruptury plátu odlišovat tzv. erozi, kdy v důsledku např. turbulentního proudění či inflamatorních signálních kaskád spuštěných přes TLR2 (toll-like receptor 2) dochází deskvamaci endotelií a vzniku bílého, destičkového trombu s podobnými hemodynamickými důsledky. Přitom fibrózní čepička nebývá u těchto plátů ztenčená. (Quillard T. et al., 2017).

### **1.2.3 Rizikové faktory aterosklerózy**

Řada ovlivnitelných rizikových faktorů aterosklerózy byla již identifikována a jejich kauzální vztah potvrzen v rozsáhlých prospektivních observačních studiích (kouření, obezita, arteriální hypertenze, hyperlipoproteinémie a diabetes mellitus). Změny v životním stylu a léčba těchto rizikových faktorů jsou zodpovědné za významný pokles mortality kardiovaskulárních onemocnění v posledních desetiletích. Významnější poklesem mortality ischemické choroby srdeční a cévních mozkových příhod v letech 1990 až 2010 je patrný zejména v rozvinutých zemích ve srovnání s rozvíjejícími se zeměmi (Dégano IR. et al., 2015, GBD study 2013).

K odhadu 10letého kardiovaskulárního rizika se používají různé skórovací systémy – Framingham risk score (FRS) (Wilson PW. et al., 1998), American College of Cardiology/American Heart Association 13 (ACC/AHA 13) skóre, Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) model a Ryenolds Risk Score. Tradiční rizikové faktory - věk, mužské pohlaví, hypercholesterolémie, hypertenze, kouření cigaret - představují základ při

hodnocení rizika kardiovaskulárních onemocnění již mnoho let. Na podkladě přítomnosti těchto rizikových faktorů je stanoveno individuální 10-ti leté riziko úmrtí na kardiovaskulární příhodu v procentech. Je-li stanovená hodnota SCORE pod 1% je daná osoba zařazena do kategorie nízkého rizika, při hodnotě SCORE  $\geq 1\%$  a zároveň nižší než 5% je osoba zařazena do středního rizika. U osob zařazených do vysokého rizika je 10-ti leté riziko úmrtí na kardiovaskulární příhodu  $\geq 5\%$  a  $< 10\%$ . U velmi vysokého rizika je 10-ti leté riziko úmrtí na kardiovaskulární příhodu  $\geq 10\%$  (Piepoli MF. et al., 2016). U osob s velmi vysokým a vysokým rizikem je indikována léčba, u osob ve středním riziku je nezbytná konzultace s návrhem změn životního stylu, v některých případech spolu s farmakologickou léčbou. U osob s nízkým rizikem jsou vhodná doporučení k zachování tohoto nízkého rizika. Změny v rámci této aktualizace reflektují mimojiné i skutečnost, že až 50% osob s koronární příhodou bylo dle kritérií předchozího skórovacího systému zařazeno do nízkého (10-ti leté riziko úmrtí na kardiovaskulární příhodu  $< 10\%$ ) nebo středního rizika (10-20%) (Hoefler IE. et al., 2015, Greenland P. et al., 2003, Khot UN., 2003). K rozvoji koronárních příhod dochází rovněž u osob na léčbě statiny, a proto je věnována pozornost hledání nových rizikových faktorů jako jsou například sérové a genetické biomarkery k lepší cílené identifikaci osob, které budou mít prospěch z primární prevence.

Epidemiologické a patofyziologické studie potvrdily rozvoj aterosklerózy již u dětí a dospívajících při časném výskytu tradičních rizikových faktorů jako jsou dyslipidémie, hypertenze, obezita, inzulínová rezistence a kouření (Berenson GS. et al., 1998, Newman WP. 3rd et al., 1986).

Protektivní faktory v rozvoji aterosklerotických změn představuje fyzická aktivita a mediteránní dieta s vysokým obsahem omega-3 mastných kyselin (ryby).

### **1.2.3.1 Změny lipidového spektra**

Z rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění představuje zvýšená plazmatická hladina cholesterolu nejvýznamnější rizikový faktor dostačující k rozvoji aterosklerotických změn i v nepřítomnosti jakýchkoli dalších rizikových faktorů. Plazmatická hladina cholesterolu je ovlivněna především příjmem nasycených a trans-mastných kyselin ve stravě. Uplatňují se však významně i genetické vlivy. Z hypercholesterolémii sebou nejvyšší kardiovaskulární riziko nese familiární hypercholesterolémie, což je autosomálně dominantně dědičné onemocnění s frekvencí heterozygotů v naší populaci 1/250 a s koncentracemi LDL-chol bez léčby nad 7,0 mmol/l.

U většiny osob v současnosti plazmatická hladina cholesterolu významně převyšuje biologické potřeby (LDL cholesterol pod 0,8 mmol/l) a umožňuje vznik a rozvoj aterosklerózy. (Goldstein JL., Brown MS., 2015, Giugliano RP. et al., 2017). Prospektivní observační studie prokázaly kontinuální pozitivní log-lineární asociaci mezi plazmatickou hladinou celkového nebo non-HDL cholesterolu a rizikem ischemické choroby srdeční. Pozitivní asociace celkového a non-HDL cholesterolu s mortalitou na ischemickou chorobu srdeční se liší dle věku – ve věku 50-59 let vede pokles celkového cholesterolu o každý 1 mmol/l ke 42% snížení rizika ischemické choroby srdeční (HR 0,58, 95% CI 0,56-0,61) ve srovnání s 28% u osob ve věku 60-69 let (HR 0,72, 95% CI 0,69-0,74) a s 18% ve věku 70-79 let (HR 0,82, 95% CI 0,80-0,85). Asociace hladiny celkového cholesterolu s mortalitou ischemické cévní mozkové příhody je významně nižší než v případě ischemické choroby srdeční. (Lewington S. et al. 2007, Singh GM. et al., 2013, Di Angelantonio E. et al., 2009). I když největší aterogenní potenciál mají lipoproteiny o nízké hustotě – LDL obsahující téměř výhradně cholesterol, mohou se na aterosklerotickém procesu podílet i lipoproteiny o velmi nízké hustotě – VLDL a jejich zbytky (VLDL-remnants) a lipoproteiny o intermediární hustotě – IDL, které obsahují zejména triacylglyceroly. Z mendeliánských randomizačních studií vyplývá, že i hypertriacylglycerolémie má kausální vztah k ateroskleróze (Sarwar N et al., 2010). Nezávislým lipidovým rizikovým faktorem je pak lipoprotein Lp(a). Všechny jmenované aterogenní lipoproteiny obsahují apoprotein B 100, a proto lze na lipidové riziko komplexně nahlížet stanovením nonHDL-cholesterolu nebo apoB.

Prokázána byla rovněž negativní asociace mezi hladinou HDL cholesterolu a tímto rizikem (Gordon T. et al., 1977). Tento závěr vyplývá z řady observačních epidemiologických studií (Ference BA. et al., 2018), avšak výsledky randomizovaných studií doposud neprokázaly, že by terapeutické zvýšení HDL cholesterolu v plazmě mělo za následek pokles kardiovaskulárních příhod (Lincoff AM. et al., 2017).

Medikamentózní snížení plazmatických hladin LDL cholesterolu je základem pro snížení kardiovaskulárního rizika. Inhibitory hydroxy-methyl-glutaryl CoA reductázy neboli statiny snižují významně hladinu LDL cholesterolu (o 17-55%), mírně hladiny triacylglycerolů u osob s normální hladinou triacylglycerolů (do 20%), významněji u osob s hypertriglycerolémií, a rovněž mírně zvyšují hladinu HDL cholesterolu (o 3-9%). Léčba statiny snižuje významně riziko kardiovaskulárních příhod, každé snížení LDL cholesterolu o 1 mmol/l snižuje riziko závažných koronárních příhod o čtvrtinu (RR 0,76, 95% CI 0,73-0,79) a ischemické cévní mozkové příhody o pětinu (RR 0,80, 95% CI 0,74-

0,86). (Baigent C. et al., 2010). Snížení kardiovaskulárního rizika je patrné i u osob s nízkými hladinami LDL cholesterolu před léčbou (Downs JR. et al., 1998). Při nedostatečném účinku maximální dávky statinu přidáváme do kombinace ezetimib, který blokuje v tenkém střevě transportní kanál pro cholesterol NPC1L1 (Nieman-Pick C1-like 1 protein). Převratnou změnou v léčbě hypercholesterolémii se stala v posledních letech biologická léčba inhibitory PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9), kdy u pacientů léčených statiny v rámci sekundární prevence došlo k dalšímu snížení LDL-cholesterolu téměř o 60 % (Giugliano RP. et al., 2017, Schwartz GG. et al., 2021). Pryskyřice (cholestyramin, colestipol, colesevelam) již při léčbě hypercholesterolémie ustoupily do pozadí pro časté neždoucí účinky na gastrointestinální trakt.

Primárním cílem v léčbě dyslipidemií je dle doporučení ESC/EAS z roku 2019 snížení plazmatické hladiny LDL-cholesterolu (Mach F. et al., 2020) (tabulka 2).

Tab. 2 Doporučení ESC/EAS 2019 pro léčbu dyslipidemií

Riziková skupina	Cílová hodnota LDL-cholesterolu (mmol/l)
Sekundární prevence (vzácně primární prevence) osob ve velmi vysokém riziku	< 1,4
Primární prevence osob ve velmi vysokém riziku	< 1,4
Osoby s aterosklerózou podmíněným kardiovaskulárním onemocněním a druhou událostí během 2 let při maximální léčbě statiny	< 1,0
Osoby ve vysokém riziku	< 1,8
Osoby ve středním riziku	< 2,6
Osoby v nízkém riziku	< 3,0

Pacienti s metabolickým syndromem a diabetes mellitus mají tzv. diabetickou dyslipidémii charakterizovanou vyššími TAG, nižším HDL-cholesterolem a tvorbou malých-denzních LDL-částic, přičemž LDL-cholesterol může být zvýšen jen mírně. U těchto pacientů je terapeutickým cílem ovlivnění hladiny nonHDL-cholesterolu nebo koncentrace apo B, které odrážejí koncentraci všech aterogenních lipoproteinů (LDL, VLDL, IDL, Lp(a)). Doporučuje se dosažení následujících hladin nonHDL-cholesterolu: u

osob velmi vysokého rizika  $<2,2$  mmol/l, u vysokého rizika  $<2,6$  mmol/l a u středního rizika  $<3,4$  mmol/l. HDL-cholesterol ani TAG již nejsou terapeutickým cílem, i když se jako horní hranice normy stále udává 1,7 mmol/l (Mach F. et al., 2020).

U osob se zvýšenou hladinou triacylglycerolů (familiární triacylglycerolémie, familiární kombinovaná hyperlipidémie a aterogenní dyslipidémie u metabolického syndromu/diabetes mellitus) jsou rovněž popisovány časnější projevy aterosklerózy. (Gaddi A. et al., 2007, Garg A., Simha V., 2007, Brunzell, JD., 2007). Při zvýšené hladině triacylglycerolů dochází k remodelaci LDL a HDL částic, které se stávají menšími a hustějšími (Ginsberg HN., 2002, Sarwar N., Sattar N., 2009). LDL částice se tímto způsobem stávají více proaterogenní, u HDL částic dochází k negativnímu ovlivnění jejich funkce, dochází rovněž ke zvýšení hladiny proaterogenních VLDL částic a zbytkových lipoproteinů s významným zvýšením rizika kardiovaskulárních příhod (Packard CJ., 2003, Ansell BJ. et al., 2007, Nordestgaard BG., 2007). Léčebným opatřením je podávání derivátů kyseliny fibrové (zejména fenofibrát) V léčbě hypertriacylglycerolémií se zkoušejí omega-3 mastné kyseliny (Giugliano RP. et al., 2017).

### **1.2.3.2 Hypertenze**

První údaje o zvýšeném riziku úmrtí především na kardiovaskulární onemocnění při vysokém krevním tlaku pocházejí z druhé poloviny 20. století. (Rutan GH. et al., 1988) Výše krevního tlaku je ovlivňována věkem (systolický krevní tlak narůstá o přibližně 7 mmHg každou dekádu dospělého života), BMI (systolický krevní tlak se zvyšuje o přibližně 8 mm Hg na každých 5 kg/m<sup>2</sup>) a příjmem soli ve stravě (systolický krevní tlak stoupá o 1,7 mm Hg na gram soli přijaté ve stravě za den). Metaanalýza klinických studií uvádí kontinuální log-lineární asociaci mezi systolickým a diastolickým krevním tlakem a výskytem ischemické choroby srdeční a cévních mozkových příhod. Každé zvýšení systolického krevního tlaku o 20 mm Hg a diastolického krevního tlaku o 10 mm Hg je spojeno přibližně se zdvojnásobením cévního rizika při dolním limitu krevního tlaku 115/75mm Hg (Lewington S. et al., 2002). Antihypertenzní léčba vede ke snížení tohoto rizika – pokles o každých 5 mm Hg systolického krevního tlaku je spojen se 17% snížením kardiovaskulárního rizika bez ohledu na typ podávaného přípravku (Ninomiya T. et al., 2013).

### 1.2.3.3 Diabetes mellitus

Kardiovaskulární komplikace diabetes mellitus jsou makrovaskulární (odpovídající aterosklerotickým změnám) a mikrovaskulární s postižením drobných cév oka a ledvin. Dlouhodobá hyperglykémie je rovněž příčinou dyslipidémie, hypertenze, zánětlivých změn cév a sklonu k trombózám, které se mohou podílet na rozvoji aterosklerózy (Beckman JA. et al., 2002). Hyperglykémie má prostřednictvím glykosylace strukturálních proteinů přímý toxický účinek na cévní stěnu, zvyšuje také tvorbu volných radikálů s oxidativním poškozením cévní stěny. Diabetes mellitus zvyšuje na dvojnásobek riziko úmrtí na ischemickou chorobu srdeční, ischemickou cévní mozkovou příhodu a onemocnění periferních cév (HR 2,4, 95% CI 2,2-2,6) (Seshasai SR et al., 2011). Ve Framinghamské studii byla kardiovaskulární mortalita dokonce třikrát vyšší u osob s diabetes mellitus. (Garcia MJ. et al., 1974). U žen ve věku 50-69 let s diabetes mellitus, které jsou nekuřačky, nemají nadváhu a pravidelně cvičí, je riziko ischemické choroby srdeční a ischemické cévní mozkové příhody třikrát vyšší ve srovnání se ženami stejného věku bez diabetes mellitus. (Spencer EA. et al., 2008) Již mírně zvýšená glykémie s hodnotami mezi 6.1 - 7 mmol/l zvyšuje riziko ischemické choroby srdeční o 17% (HR 1,17, 95%CI 1,08-1,22) (Sarwar N. et al., 2010). Snížení glykovaného hemoglobinu HbA1c o 0,9% vede ke snížení rizika ischemické choroby srdeční o 15% (RR 0,85, 95% CI 0,77-0,93) (Ray KK. et al., 2009).

Nemocní s diabetes mellitus 1. a 2. typu s již přítomnými komplikacemi patří dle 2016 ESC/EAS guidelines do skupiny s velmi vysokým rizikem úmrtí na kardiovaskulární onemocnění.

### 1.2.3.4 Obezita a nízká fyzická aktivita

Epidemiologické studie potvrzují narůstající celosvětovou prevalenci obezity v posledních desetiletích. Průměrná hodnota BMI se celosvětově zvyšuje o 0,5 kg/m<sup>2</sup> každou dekádu, významněji u žen (Finucane MM. et al., 2011). Je odhadováno, že 11% dospělých mužů a 15% dospělých žen trpí obezitou s BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>. (World Health Organization, 2014). Obezita je významným rizikovým faktorem předčasného výskytu kardiovaskulárních onemocnění a úmrtí u mužů i žen (Hubert HB. et al., 1983, Lee IM. et al., 1993). Zvýšení BMI o každý 1 kg/m<sup>2</sup> nad hodnotu BMI 25 kg/m<sup>2</sup> je spojeno s 8% zvýšením mortality na ischemickou chorobu srdeční a ischemickou cévní mozkovou příhodu (HR 1,08, 95% 1,06-1,09 resp. HR 1,08, 95% CI 1,06-1,10) (Whitlock G. et al., 2009). Obezita, a to již v dětském věku, bývá spojena s vyšším výskytem dalších



rizikových faktorů jako jsou hypertenze, zvýšená hladina triacylglycerolů, nízká hladina HDL cholesterolu, porucha glukózového metabolismu, inzulinová rezistence, zánětlivé změny a funkční poruchy cév (Sorof JM. et al., 2004, Sinha R. et al., 2002, Sinaiko AR. et al., 2001, Visser M. et al., 2001, Cook DG. et al., 2000, Tounian P. et al., 2001) Obezita v dětském věku je významnou predispozicí pro obezitu, inzulinovou rezistenci a poruchu lipidového spektra v dospělosti (Steinberger J. et al., 2001, Srinivasan SR. et al., 1996). U obézních osob se zmnožením viscerálního tuku je zvýšena plazmatická hladina volných mastných kyselin, které jsou zodpovědné za rozvoj inzulinové rezistence, oxidativního stresu, zánětu a poruchu cévní reaktivity (Tripathy D. et al., 2003).

Pravidelná pohybová aktivita snižuje riziko kardiovaskulární mortality o 20-30% u zdravých osob i u osob s kardiovaskulárními rizikovými faktory (Sattelmair J. et al., 2011, Moore SC. et al., 2012, Talbot LA. et al., 2007). Pravidelná fyzická aktivita má příznivý vliv na řadu rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění včetně hypertenze, hladiny LDL cholesterolu a diabetes mellitus 2. typu. Sedavý způsob života je jedním z hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění (Lee IM. et al., 2012)

#### **1.2.3.5 Faktory životního stylu**

Kouření je významným rizikovým faktorem nejen kardiovaskulárních, ale rovněž nádorových onemocnění a zároveň nejvýznamnější preventabilní příčina úmrtnosti. Kouření je příčinou přibližně 10% všech kardiovaskulárních onemocnění (WHO, 2009). Prospektivní observační studie u britských lékařů prokázala, že důležitým faktorem ovlivňujícím riziko úmrtí u bývalých kuřáků je věk ukončení kouření. U osob, které přestaly kouřit ve věku 35 až 44 let, není zvýšeno riziko úmrtí v porovnání s celoživotními nekuřáky a u osob, které přestaly kouřit ve věku 50 let, je riziko poloviční oproti kuřákům. Riziko úmrtí na ischemickou chorobu srdeční je u současných kuřáků ve srovnání s celoživotními nekuřáky 1,6krát vyšší a totéž platí pro cévní mozkové příhody. Průměrně umírají kuřáci o 10 let dříve než nekuřáci. (Doll R. et al., 2004). V souvislosti s nárůstem kouření u žen bylo prokázáno, že současné kuřačky mají ve srovnání s nekuřačkami 4x vyšší riziko úmrtí na ischemickou chorobu srdeční (RR 4,5, 95% CI 4,2-4,8) a 3x vyšší riziko úmrtí na cévní mozkovou příhodu (RR 3,1, 95% CI 2,8-3,3). Kouření rovněž významně zvyšuje relativní riziko onemocnění periferních arterií, kdy mají současné kuřačky oproti nekuřačkám 6x vyšší riziko úmrtí na aneurysma aorty (RR 6,3, 95% CI 5,2-7,7) a na ischemii střev (RR 5,6, 95% CI 4,3-7,3). Stejně jako u mužů je možné významné snížení těchto rizik při ukončení kouření ve věku 40 let a dříve. (Pirie K. et al., 2013)

### **1.2.3.6 Rodinná anamnéza**

Rodinná anamnéza časného výskytu kardiovaskulárních onemocnění je rovněž významným rizikovým faktorem. Relativní riziko ischemické choroby srdeční je 2,8 při výskytu ischemické choroby srdeční u jednoho příbuzného v 1. linii před dovršením věku 60 let, ale 5,9 při výskytu ischemické choroby srdeční u jednoho příbuzného v 1. linii před dovršením věku 45 let. Při výskytu ischemické choroby srdeční u dvou či více příbuzných v 1. linii je relativní riziko 5,4 a 6,1. (Myers RH. et al., 1990, Eaton CB. et al., 1996, Li R. et al., 2000, Friedlandr Y. et al., 2001) Je rovněž diskutováno, že pozitivní rodinná anamnéza kardiovaskulárních onemocnění ze strany matky může mít větší prediktivní hodnotu vzhledem k potenciálnímu vlivu intrauterinního prostředí na rozvoj ischemické choroby srdeční v pozdějším věku (Kinra S. et al., 2003). Rodinná anamnéza předčasného rozvoje kardiovaskulárních onemocnění (u mužů před 55. rokem věku, u žen před 60. rokem věku) u příbuzných v první linii je jedním z hlavních rizikových faktorů dle ESC/EAS guidelines z roku 2016, avšak není zahrnuta do hodnocení 10letého rizika kardiovaskulárních onemocnění, které je využíváno k volbě léčebných postupů.

### **1.2.3.7 Věk a pohlaví**

Věk a pohlaví patří mezi nemodifikovatelné rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění. Výskyt kardiovaskulárních onemocnění stoupá s věkem, za rizikový věk je považováno  $\geq 45$  let u mužů a  $\geq 55$  let u žen. Premenopauzální ženy mají ve srovnání se stejně starými muži nižší riziko rozvoje kardiovaskulárních onemocnění, po menopauze se ale tento rozdíl stírá a kardiovaskulární riziko u žen narůstá v důsledku poklesu hladiny estrogenů.

### **1.2.3.8 Netradiční rizikové faktory**

Tyto faktory byly identifikovány v posledních 20 letech. Jsou to zejména chronická renální insuficience, autoimunitní onemocnění a chronický zánět, v neposlední řadě i předchozí onkologická léčba.

## **1.2.4 Serologické markery aterosklerózy**

Klasifikace serologických markerů (Martinez E, et al., 2019) je uvedena v tabulce 3.

Tab. 3 Klasifikace serologických markerů

Klasifikace	Biomarkery
Zánětlivé	hs-CRP, pentraxin-3, serum amyloid-A protein, IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , MCP-1, suPAR
Endoteliální a adhezní	VCAM-1, ICAM-1, L-selektin, E-selektin, endoteliální mikročástice
Degradující matrix, proteolytické	MMP-1, MMP-2, MMP-7, MMP-9, TIMP-1
Lipidové	LDL, sdLDL, ox-LDL, HDL, TRL, Lp-PLA2, Lp(a), ApoA-1, ApoB, ApoE
Metabolické	Adipokiny (resistin, adiponektin, FABP4), homocystein, osteoprotegerin
Hematologické	RDW, počet leukocytů, počet neutrofilů, T-lymfocyty, monocyty
Angiogenní	VEGF
Spojené s trombózou	PAI-1
Ostatní	miRNA

C-reaktivní protein je reaktant akutní fáze zánětu syntetizovaný v hepatocytech. Jedním z cytokinů stimulujících jeho produkci je interleukin 6, který je uvolňovaný z aktivovaných leukocytů při infekci či poranění, nebo z buněk hladké svaloviny cévní stěny při ateroskleróze. Při ateroskleróze je CRP produkován pod vlivem interleukinu 6 i pěnivými buňkami v aterosklerotických plátech, ale ve významně nižším množství, a proto se ke kvantifikaci jeho množství využívají vysokosenzitivní analytické postupy. V cévní stěně hsCRP navozuje protrombotický stav místní aktivací a poškozením endotelií, stimuluje adhezi monocytů a jejich migraci do cévní stěny, stimuluje polarizaci makrofágů ve prospěch M1 fenotypu (Rudolf J., Lewandrowski KB., 2014, Libby P. et al., 2008). CRP se váže na cholesterol oxidovaných lipoproteinů nízké hustoty a je prokazatelný v lipidních prouzcích (Libby P., 2002). CRP měřený vysoce senzitivní metodou – hsCRP představuje v současnosti slibný biomarker preklinické aterosklerózy. Hladina hsCRP není ovlivněna konvenčními rizikovými faktory a vysoká hladina (vyšší než 2–3 mg/ml) je nezávislým ukazatelem vyššího rizika kardiovaskulární morbidity a mortality (Ledue TB., Rifai N., 2003, Tuomisto K. et al., 2006, Cook DG. et al., 2000). Byl prokázán vztah mezi hladinou hsCRP a zánětlivým procesem cévní stěny vyvolaným akutním nebo chronickým kouřením

(Kianoush S. et al., 2017). Studie JUPITER potvrdila, že stanovení hsCRP může pomoci při identifikaci vysoce rizikových jedinců s jednoznačným benefitem z podávání statinů (Mora S., Ridker PM., 2006). Kombinace hladiny hsCRP s Framingham risk score zlepšuje predikci rizika kardiovaskulárního onemocnění (Möhlenkamp SI. et al., 2011). V případě akutního zánětu, infekce nebo poškození tkání však není možné hladinu hsCRP k hodnocení rizika kardiovaskulárních onemocnění využít.

TNF $\alpha$  (kachexin) je hlavní prozánětlivý cytokin, který bývá pozitivně asociován s velikostí aterosklerotických plátů a jejich nestabilitou (Andersson J. et al., 2009). IL-1 $\beta$  se rovněž uplatňuje v rámci zánětlivé odpovědi, při buněčné proliferaci, diferenciaci a apoptóze. Monoklonální protilátka proti IL-1 $\beta$  (canakinumab) signifikantně snižuje systémovou zánětlivou odpověď bez ovlivnění hladin LDL nebo HDL (Ridker PM. et al., 2018).

Zánětlivý proces cévní stěny je spojen se zvýšenou syntézou a expresí cytoadhezivních molekul na povrchu endotelií - vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), E-selektinu a P-selektinu. V menším množství jsou tyto molekuly přítomny rovněž v krevní plazmě. Vyšší hladiny ICAM-1 a E-selektinu jsou přítomny u osob s aterosklerotickými změnami v oblasti karotických tepen a jsou spojeny s vyšší incidencí ischemické choroby srdeční (Hwang SJ. et al., 1997) a kardiovaskulární mortalitou (Hoke M. et al., 2015).

Adiponektin ovlivněním schopnosti HDL částic přijímat cholesterol od makrofágů se významně uplatňuje v patogenezi systémového zánětu i metabolických změn. Hladina cirkulujícího adiponektinu koreluje s rizikem ischemické cévní mozkové příhody (Gorgui J. et al., 2017).

Homocystein je prokázaným biomarkerem kardiovaskulárních onemocnění, jehož hladiny jsou pozitivně asociovány s rozsahem aterosklerotických plátů (Alsulaimani S. et al., 2013). Kauzalita tohoto vztahu však byla zpochybněna, jelikož snižování plazmatických koncentrací homocysteinu suplementací vitaminů B6 a B12 nemělo za následek pokles kardiovaskulární morbidity a mortality.

Inhibitor aktivátoru plasminogenu 1 (PAI-1) je hlavním inhibitorem tkáňového aktivátoru plasminogenu a v souvislosti s tím fibrinolýzy. PAI-1 patří mezi reaktanty akutní fáze a jeho produkce je stimulována zánětlivými cytokiny jako jsou interleukin-1 a tumor necrosis factor  $\alpha$ , zdrojem PAI-1 jsou endotelie, tuková a jaterní tkáň. Vysoká hladina PAI-1 představuje zvýšené riziko trombózy a ischemických kardiovaskulárních příhod. (Vaughan DE., 2005). Vysoká hladina PAI-1 byla přítomna nejen osob

s ischemickou chorobou srdeční, ale i u jejich příbuzných v 1. linii (Mills JD. et al., 2002). Zvýšená plazmatická hladina PAI-1 je přítomna u osob po infarktu myokardu, u kterých dochází k rekurentnímu výskytu infarktu myokardu (Hamsten A. et al., 1987). Vysoká koncentrace PAI-1 byla prokázána rovněž v aterosklerotických plátech (Lupu F. et al., 1993). V důsledku toho je snížena tvorba plazminu v cévní stěně, který je nezbytný pro aktivaci matrix metaloproteináz, s následným snížením remodelační kapacity, zvýšenou proliferací buněk hladké svaloviny a snížením uvolňováním agregátů cholesterolu, což vede k progresi aterosklerotických změn.

### **1.2.5 Hodnocení aterosklerotických změn pomocí zobrazovacích metod**

Tloušťka intima-medie (IMT) je měřena neinvazivně pomocí ultrazvuku jako vzdálenost mezi rozhraním intimy a lumina cévy a hranicí medie s adventicií (Ibrahimi P. et al., 2013). IMT karotické tepny je časným ukazatelem aterosklerózy a významným prediktorem kardiovaskulárních příhod u běžné populace (Lorenz MW. et al., 2007). Zvýšení střední hodnoty IMT karotické tepny o 0,19 mm bylo v ARIC studii spojeno se zvýšením rizika infarktu myokardu nebo náhlého úmrtí o 38% u žen a o 17% u mužů (Chambless LE. et al., 1997). Evropské guidelines 2012 doporučují měření IMT v oblasti karotické tepny u osob s intermediárním rizikem kardiovaskulárních onemocnění tj. s rizikem 1-5% fatálního kardiovaskulárního onemocnění v následujících 10 letech a u osob s arteriální hypertenzí. Při léčbě statiny dochází k poklesu cIMT (Ibrahimi P. et al., 2013). Dle doporučení 2016 ESC/EAS guidelines již není měření IMT v běžné praxi doporučováno a v predikci kardiovaskulárního rizika je kladen důraz na přítomnost plátu. Měření IMT zkušeným sonografistou (nejlépe 1 vyšetřující) se však s výhodou používá v klinických studiích zaměřených na stanovení pokročilosti či regrese aterosklerotických změn v dané artérii.

Přítomnost aterosklerotických plátů je lepším prediktorem kardiovaskulárních příhod než IMT v oblasti karotické tepny (Nambi V. et al., 2010, Inaba Y. et al., 2012).

## **1.3 Vztah nádorových a kardiovaskulárních onemocnění**

### **1.3.1 Incidence a patofyziologické nálezy**

Kardiovaskulární a nádorová onemocnění představují celosvětově nejčastější příčiny úmrtí. Dle údajů Světové zdravotnické organizace jsou kardiovaskulární onemocnění

celosvětově příčinou úmrtí 17,3 miliónů osob za rok a nádorová onemocnění zhruba 7,6 miliónů úmrtí ročně (Thomas H. et al., 2018, Lozano R. et al., 2012, Jemal A., Bray F., 2011). Zatímco u kardiovaskulárních onemocnění dochází v posledních letech k pozvolnému snižování incidence i mortality, u nádorových onemocnění tomu tak není, především v souvislosti se stárnutím populace. Až 30% úmrtí u nemocných s nádorovým onemocněním může být v důsledku kardiovaskulárních onemocnění (Henson KE. et al., 2016). Rizikové faktory nádorových a kardiovaskulárních onemocnění jsou identické – věk, kouření, obezita, sedavý způsob života, strava bohatá na sacharidy a tuky, zejména nasycené. Riziko současného výskytu kardiovaskulárního a nádorového onemocnění u stejné osoby není zanedbatelné, 4-10% nemocných s ischemickou chorobou srdeční má v anamnéze nádorové onemocnění (Raposeiras RS, Cordero A, 2019). Nemocní s nádorovým onemocněním, kteří mají dle AHA/ACC skóre 10leté riziko závažného kardiovaskulárního onemocnění  $\geq 7,5\%$ , mají zároveň vyšší riziko nádorové mortality (Pursnani A. et al., 2017). Vyšší mortalitu v důsledku kardiovaskulárních onemocnění, ale rovněž v důsledku nádorových onemocnění, mají ve srovnání s běžnou populací rovněž nemocní s diabetes mellitus 2. typu (Tancredi M. et al., 2015). Diabetes mellitus 2. typu je asociován především se zvýšeným rizikem kolorektálního karcinomu, karcinomu prsu a endometria, hepatocelulárního karcinomu, karcinomu pankreatu a močového měchýře, naopak riziko karcinomu prostaty je sníženo. Není zcela jasné, zda je asociace diabetu s nádorovým onemocněním přímá (vliv hyperglykémie), zda je diabetes markerem biologických změn, které vedou ke zvýšenému riziku vzniku nádorového onemocnění (inulínová rezistence, hyperinzulinémie) nebo je asociace nepřímá související se společnými rizikovými faktory např. obezitou (Giovannucci E. et al., 2010).

Patofyziologické mechanismy uplatňující se při vzniku nádorových a kardiovaskulárních onemocnění jsou zčásti totožné. Jedná se především o nekontrolovanou buněčnou proliferaci, často na podkladě oxidačního stresu, která vede ke vzniku nádorového onemocnění a rovněž rozvoji a destabilizaci aterosklerotického plátu (Tapia-Vieyra JV, Delgado-Coello B, Mas-Oliva J, 2017). S ohledem na monoklonální původ buněk hladké svaloviny v aterosklerotických plátech bývají implantovány koronární stenty uvolňující látky inhibující proliferaci (sirolimus, paclitaxel, atd.) s cílem snížit riziko lokální restenózy (Stefanini GG., Holmes DR. jr., 2013). Dalšími patofyziologickými mechanismy jsou změněná exprese adhezivních molekul a proteáz, neovaskularizace, které u nádorových onemocnění umožňují lokální progresi i vzdálenou generalizaci, u kardiovaskulárních onemocnění způsobují destabilizaci aterosklerotického plátu následkem

zvýšeného průniku lipoproteinů a krevních elementů do arteriální stěny (Narula J. et al., 2013).

Základním patofyziologickým procesem uplatňujícím se v procesu vzniku nádorového a kardiovaskulárního onemocnění je chronický zánětlivý proces s přetrvávající prozánětlivou stimulací prostřednictvím cytokinů a reaktivních kyslíkových radikálů. Výskyt kardiovaskulárních rizikových faktorů bývá spojen se zvýšenou hladinou sérových markerů zánětu, např. CRP, který je nezávislým ukazatelem výskytu ischemické choroby srdeční a kardiovaskulární mortality (Ridker PM. et al., 2003). Incidence závažných kardiovaskulárních komplikací a nádorových onemocnění u osob po prodělaném infarktu myokardu se zvýšením hladiny CRP je snížena při podávání monoklonální protilátky proti IL-1 $\beta$  (Ridker PM. et al., 2017). Vzhledem k tomu, že canakinumab neovlivňuje plazmatickou hladinu glukózy ani lipidů a nemá přímý antikancerogenní účinek, lze usuzovat na významnou roli zánětu v rozvoji aterosklerózy a nádorových onemocnění.

### **1.3.2 Kardiovaskulární onemocnění po léčbě nádorového onemocnění**

U dospělých osob pět a více let po léčbě nádorového onemocnění je 1,3 až 3,6 krát zvýšené riziko kardiovaskulární mortality a 1,7 až 18,5 krát zvýšené riziko rozvoje tradičních kardiovaskulárních rizikových faktorů (hypertenze, diabetes mellitus a dyslipidémie) de novo oproti věkově odpovídající populaci bez onkologické léčby. (Hooning MJ. et al., 2007, Chow EJ. et al., 2011, Leach CR. et al., 2015). Dlouhodobě přeživší osoby po léčbě nádorového onemocnění v dospělosti mají v případě přítomnosti nejméně dvou rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění vyšší riziko kardiovaskulárního onemocnění ve srovnání s odpovídajícími kontrolními osobami bez nádorového onemocnění. Dlouhodobě přeživší osoby s kardiovaskulárním onemocněním mají 3,78 krát (95% CI 3,55-4,0, p=0,01) vyšší riziko mortality z jakékoli příčiny ve srovnání s dlouhodobě přeživšími bez kardiovaskulárního onemocnění. (Armenian SH. et al., 2016). Na zvýšení rizika kardiovaskulárního onemocnění u osob po léčbě nádorového onemocnění se podílí nejen přímý účinek podávané léčby (radioterapie, chemoterapie, cílená léčba), ale i její nepřímý účinek (váhový přírůstek, snížení fyzické aktivity) a rovněž rozvoj tradičních rizikových faktorů souvisejících se stárnutím, dědičnou predispozicí nebo s nezdravým životním stylem.

Pokračující vývoj v léčbě nádorových onemocnění nejen u dospělých, ale i u dětí vedl ke zlepšení prognózy nemocných se širokým spektrem malignit, ke zlepšení 5letého přežití a v souvislosti s tím k nárůstu populace dlouhodobě přeživších osob. (Philips SM. et

al.,2015, Trama A. et al., 2016). U mnoha dlouhodobě přeživších osob po léčbě nádorových onemocnění v dětství je významně zvýšeno riziko pozdní morbidity a mortality jako důsledek expozice léčebným modalitám vedoucím k vyléčení nádorového onemocnění (Fidler MM. et al., 2016, Hudson MM. et al., 2013). S léčbou související pozdní komplikace mohou postihovat řadu orgánových systémů a mnoho těchto následků je potenciálně život ohrožujících nebo život omezujících (Robinson LL., Hudson MM., 2014). Až u 44% mladých dospělých osob léčených pro nádorové onemocnění v dětském věku jsou přítomny středně významné nebo významné změny alespoň v jedné charakteristice jejich zdravotního stavu - celkové zdraví, mentální zdraví, funkční stav, omezení činností, bolest nebo úzkost spojená s nádorovým onemocněním (Hudson MM. et al., 2003). Celková kumulativní prevalence chronických zdravotních problémů 35 let od diagnózy nádorového onemocnění v dětském věku dosahuje 93,5% (resp. 95,5% 45 let od diagnózy), přičemž kumulativní prevalence stupně 3 až 4 těchto chronických zdravotních problémů dosahuje 35 let od diagnózy 75,1% (resp. 80,5% 45 let od diagnózy). Těžké, invalidizující nebo život ohrožující zdravotní problémy se vyskytují u 67,6% dlouhodobě přeživších osob (Hudson MM. et al., 2013). Mortalita z jiných příčin (tj. sekundární malignity, kardiovaskulární a plicní onemocnění) převyšuje po 30 letech od diagnózy nádorového onemocnění mortalitu v důsledku relapsu tohoto onemocnění a v průběhu času dále stoupá (Mertens AC. et al., 2008, Armstrong GT. et al., 2009, Geenen MM. et al., 2007, Möller TR. et al., 2001, Reulen RC. et al., 2010, Yeh JM. et al., 2010).

U dlouhodobě přeživších osob po protinádorové léčbě v dětském věku jsou kardiovaskulární onemocnění související s předchozí léčbou hlavní příčinou nenádorové morbidity a časně mortality s pětinasobným zvýšením rizika úmrtí v porovnání s věkově odpovídajícími jedinci běžné populace (kumulativní kardiovaskulární mortalita 35 let po diagnóze nádorového onemocnění v dětském věku 1,7% (95% CI, 1,2% - 2,8%) v porovnání s 0,3% u běžné populace (Tukenova M. et al., 2010). Většina těchto úmrtí je v souvislosti s aterosklerózou podmíněnými kardiovaskulárními onemocněními – cévní mozkové příhody, infarkty myokardu a další cévní onemocnění (Lipshultz SE. et al., 2013). Vyrvíjející se dětský kardiovaskulární systém je k účinkům protinádorové léčby velmi citlivý (Hale ER. et al., 2005). U jedné z osmi dlouhodobě přeživších osob po léčbě antracykliny a radioterapii na oblast hrudníku pro nádorové onemocnění v dětském věku se vyskytne život ohrožující kardiovaskulární příhoda během 30 let po léčbě tohoto nádorového onemocnění. (van der Pal HJ. et al., 2012). Symptomatická ischemická choroba srdeční se vyskytuje až u 10% dlouhodobě přeživších po radioterapii na oblast



mediastina v rámci léčby nádorového onemocnění v dětství či dospívání. Řada nemocných s rozsáhlým postižením koronárních artérií ale může být zcela asymptomatických (Hull MC. et al., 2003). Relativní riziko ischemické cévní mozkové příhody je u dlouhodobě přeživších po léčbě nádorového onemocnění v dětství nebo dospívání 10x vyšší než u sourozenců (Oeffinger KC. et al., 2006).

Nežádoucí kardiovaskulární účinky podávané léčby mohou být nejen akutní, ale mnohdy řadu let latentní s pozdní manifestací. Může se jednat o přechodné funkční poruchy nebo trvalé poškození srdce a cév, včetně předčasného rozvoje aterosklerózy. (Zamorano JL. et al., 2016, Herrmann J. et al., 2016). Při rozvoji těchto nežádoucích účinků se uplatňuje přímé toxické působení (antracykliny navozená apoptóza myocytů), i působení nepřímé - dysfunkce endotelu s poruchou vazodilatace a potlačením protizánětlivých a reparativních mechanismů, kdy se tyto změny mohou podílet na rozvoji hypertenze, trombózy a aterosklerózy (Moslehi JJ., 2016). Rovněž samotné nádorové buňky produkují prozánětlivé cytokiny a chemokiny, jejichž prostřednictvím je navozena dysfunkce endotelu, zvýšená permeabilita cév, uvolnění prokoagulačních faktorů (např. tkáňového faktoru) s rozvojem proaterogenního stavu (Koene RJ. et al., 2016, Masoudkibir F. et al., 2017).

Podkladem pro cévní komplikace chemoterapie je překrývání se signalizačních drah zajišťujících normální funkci cév a drah umožňujících růst nádorů. Bleomycin navozuje apoptózu endoteliálních buněk a omezuje jejich růst s rizikem ischemie až infarktu myokardu, trombózy a tromboembolie. Vinka alkaloidy (vinkristin, vinblastin) způsobují vasospasmy s rizikem ischemie a infarktu myokardu. (Cameron AC. et al., 2016). Podávání cisplatiny může být spojeno s akutními kardiovaskulárními komplikacemi charakteru vasospasmu, zvýšené agregability trombocytů, ale vzhledem k prokázané přítomnosti cisplatiny v plazmě a orgánech i 10 a více let po ukončení léčby může docházet k dlouhodobému poškození endotelu se zvýšením rizika předčasné aterosklerózy (Gietema JA. et al., 2000, Chovanec M. et al., 2017). Rovněž nové cílené léčebné postupy s sebou nesou nezanedbatelné riziko indukované kardiovaskulární toxicity související s tím, že specifické cílové struktury nádorových buněk velmi často plní fyziologické funkce i v jiných tkáních. U inhibitorů angiogeneze je popisována nejen vysoká incidence hypertenze, ale rovněž výskyt tromboembolických příhod, srdečního selhání a ischemické choroby srdeční v souvislosti s endoteliální dysfunkcí, která iniciuje rozvoj aterosklerotických změn (Chen HX., Cleck JN., 2009, Kappers MH. et al., 2009). Tyrosin-kinázové inhibitory způsobují mitochondriální dysfunkci vedoucí ke snížení

hladiny vápníku a oxidu dusného. Zvyšují rovněž produkci reaktivních kyslíkových radikálů, které společně s indukovanou hypertenzí, dysfunkcí endotelu a hladké svaloviny cévní stěny významně zvyšují riziko aterosklerózy (Brown SA. et al., 2017). Při podávání checkpoint inhibitorů jsou popisovány především imunitně podmíněné kardiovaskulární nežádoucí účinky charakteru myokarditidy, vaskulitidy a žilní trombózy (Varricchi G. et al., 2017).

Radioterapie může vést k předčasnému rozvoji aterosklerotických změn v jakékoli ozařované oblasti. Ionizační záření způsobuje zvýšenou produkci reaktivních kyslíkových radikálů, jako jsou superoxidový anion, hydrogen peroxid, hydroxylové radikály. Oxidační stres má za následek poškození endotelií s charakteristickými změnami zahrnujícími zvýšenou permeabilitu, sníženou produkci oxidu dusného, zvýšenou expresi některých interleukinů (např. IL-6 a IL-8), adhezních molekul (ICAM-1) a růstového faktoru pro fibroblasty, a to již při dávce  $\geq 2$  Gy. (Little MP. et al., 2008, Khaled S. et al., 2012). Radioterapie způsobuje rovněž stimulaci monocytů, lymfocytů a makrofágů s další produkcí cytokinů, vede také k poruše fibrinolýzy s následnou tvorbou fibrinových deposit. V experimentech na zvířatech s hypercholesterolémií vyvolávají dávky 2-8 Gy zvýšenou tvorbu především nestabilních aterosklerotických plátů bohatých na makrofágy oproti stabilním plátům bohatým na kolagen (Gabriels K. et al., 2012, Stewart FA. et al., 2006).

Tradiční rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění – obezita, hypertenze a diabetes mellitus - se u dětí a dospívajících po léčbě nádorového onemocnění rozvíjejí v časnějším věku než u běžné populace (Garmey EG. et al., 2008, Meacham LR. et al., 2009, Meacham LR. et al., 2010, Nuver J. et al., 2002, Oeffinger KC. et al., 2009). Prevalence těchto rizikových faktorů navíc u dlouhodobě přeživších po onkologické léčbě stoupá od dětství přes dospívání až do dospělosti (van Waas M. et al., 2010). V souvislosti s prokázanou přítomností tradičních rizikových faktorů aterosklerózy a systémového zánětu (Lipshultz SE. et al., 2012) stoupá riziko kardiovaskulárních abnormalit v pozdějším věku i u dětí a dospívajících, kteří nebyli v rámci protinádorové léčby léčeni kardiotoxickými léky.

Některé léčebné postupy se mohou podílet na rozvoji abnormálního lipidového profilu u dlouhodobě přeživších po léčbě nádorového onemocnění v dětství, nejčastěji se jedná o radioterapii, léčbu kortikosteroidy. Z chemoterapeutik je tento efekt popisován u cyklofosfamidu (zvýšení hladiny triglyceridů a snížení aktivity cévní lipoproteinové lipázy v modelech u zvířat) a asparaginázy (akutní toxicita vedoucí ke zvýšení triglyceridů a riziku akutní pankreatitidy) (Parsons SK. et al., 1997).

Zvýšené triacylglyceroly a snížený HDL cholesterol v rámci metabolického syndromu se u dospělých osob po léčbě nádorového onemocnění v dětství nebo dospívání vyskytují nejen u osob s nadváhou nebo obezitou, ale rovněž u osob s normální hmotností. V těchto případech bývá zpravidla zvýšeno množství viscerálního tuku a nižší podíl svalové hmoty (Steinberger J. et al., 2012). Charakteristické změny lipidového spektra v rámci metabolického syndromu mohou být přítomny po předchozí onkologické léčbě již v dětském věku (Oeffinger KC. et al., 2001, Trimis G. et al., 2007, Oudin C. et al., 2011).

Hypertenze s nutností medikamentózní léčby se vyskytuje u 8,8% dlouhodobě přeživších osob po léčbě nádorového onemocnění v dětském věku a její výskyt je dvakrát vyšší než u sourozenců (Meacham LR. et al., 2010). Před stanovením diagnózy nádorového onemocnění se vyskytuje hypertenze u dětí vzácně. V průběhu léčby leukémií kortikosteroidy vyžaduje antihypertenzní medikaci až 16% nemocných (Esbenshade AJ. et al., 2011), krátce po ukončení této léčby je ale antihypertenzní medikace nutná pouze u 1% nemocných.

U dlouhodobě přeživších osob po onkologické léčbě v dětství je v porovnání se sourozenci dvakrát vyšší výskyt diabetes mellitus, zejména po celotělovém ozáření a po radioterapii na oblast dutiny břišní a na oblast hlavy (Meacham LR. et al., 2009).

Riziko obezity u nemocných s nádorovým onemocněním může souviset s iniciální malnutricí při nechutenství a kachektizací v rámci celkových příznaků onemocnění a u leukémií a lymfomů rovněž s následnou léčbou vysokými dávkami kortikosteroidů se vzestupem chuti k jídlu provázeným váhovým přírůstkem a poklesem lean body mass (Reilly JJ. et al., 2001).

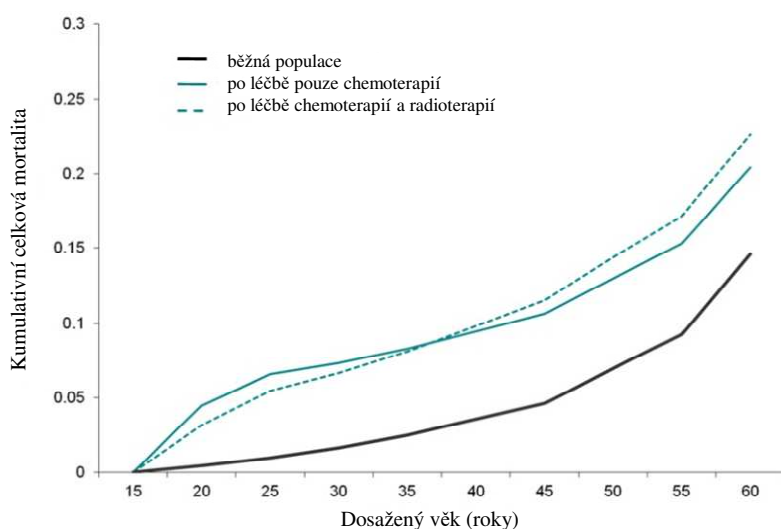
Prevalence kouření a excesivního abusu alkoholu u mladých dospělých po léčbě nádorového onemocnění v dětství nebo dospívání je nižší než u běžné populace, zastoupení současných kuřáků se pohybuje mezi 17-20% (Frobisher C. et al., 2008, Emmons K. et al., 2002, Lown EA. et al., 2008, Bauld C. et al., 2005).

Úroveň pravidelné fyzické aktivity je u dlouhodobě přeživších osob po léčbě nádorového onemocnění v dětství nebo dospívání zpravidla nižší než u běžné populace, sedavý způsob života je častější ve srovnání se sourozenci (Ness KK. et al., 2009, Nathan PC. et al., 2009).

### **1.3.3 Kardiovaskulární onemocnění po léčbě pro Hodgkinův lymfom**

Osoby po léčbě Hodgkinova lymfomu jsou rovněž ve zvýšeném riziku úmrtí v důsledku kardiovaskulárních onemocnění ve srovnání s běžnou populací - obrázek 5 (Aleman BM.

et al., 2003, Swerdlow SH. et al., 2007, Castellino SM. et al., 2011, Yeh et al., 2012). Odhadované relativní riziko (RR) je v rozmezí 2,2 až 12,7 a absolutní zvýšení rizika (AER) se pohybuje v rozmezí 9,3 až 28/10000 osoboroků sledování. (Hancock SL. et al., 1993, Hoppe RT., 1997, Glanzmann C. et al., 1998, Eriksson F. et al., 2000, Aleman BM. et al., 2003, Myrehaug S. et al., 2008, Castellino SM. et al., 2011, Galper SL. et al., 2011). Zvýšené riziko navíc přetrvává 20-30 let po iniciální léčbě. Relativní riziko úmrtí je vyšší u žen po léčbě Hodgkinova lymfomu a u osob léčených v mladším věku (Hancock SL. et al., 1993, Swerdlow SH. et al., 2007).



Převzato od Yeh JM, Diller L. Pediatric Hodgkin lymphoma: trade-offs between short- and long-term mortality risks. *Blood*. 2012 Sep 13;120(11):2195-202.

Obr. 5 Kumulativní celková mortalita u dlouhodobě přeživších po léčbě Hodgkinova lymfomu v dětském věku

Studie u dlouhodobě přeživších po léčbě Hodgkinova lymfomu s mediánem věku v době diagnózy 25 let (rozmezí 4-75 let), kteří byli léčeni chemoterapií a radioterapií na oblast srdce, karotických nebo podklíčkových arterií, prokázala incidenci ischemické choroby srdeční u 3% v 5ti letech od ukončení léčby, u 6% v 10 letech a u 10% ve 20 letech. Riziko rozvoje ischemické choroby srdeční bylo spojeno s přítomností tradičních kardiovaskulárních rizikových faktorů – hypertenze, hypercholesterolemie, mužské pohlaví a věk (Hull MC. et al., 2003). Klinická manifestace kardiovaskulárních onemocnění po protinádorové léčbě je časnější než u osob bez onkologické léčby v osobní anamnéze (Jones LW. et al., 2012).

U osob po léčbě Hodgkinova lymfomu radioterapií se objevují v odstupu 5-10 let aterosklerotické změny postihující především levou přední větev a pravou koronární artérii, tyto změny jsou přítomny i u žen, u kterých nejsou přítomny žádné další kardiovaskulární rizikové faktory (Girinsky T. et al., 2014).

Dospělé osoby po léčbě Hodgkinova lymfomu v dětství nebo dospívání, které byly léčeny radioterapií na oblast mediastina a krku mají 5,6x vyšší riziko ischemické cévní mozkové příhody v porovnání se sourozenci. (Bowers DC. et al., 2005) Kumulativní incidence ischemické cévní mozkové příhody nebo transitorní ischemické ataky 30 let po léčbě Hodgkinova lymfomu je 7%. Většina ischemických cévních mozkových příhod je v souvislosti s aterosklerotickými změnami velkých artérií (36%) nebo důsledkem embolie (24%). Radioterapie na oblasti krku a mediastina je nezávislým rizikovým faktorem těchto příhod (HR 2,5, CI 1,1-5,6), ke kterému se přidružují tradiční faktory, jako jsou hypertenze, diabetes mellitus či hypercholesterolemie (De Bruin ML. et al., 2009).

## 2. CÍLE

V uplynulých padesáti letech došlo k významnému zlepšení prognózy dětí a dospívajících s Hodgkinovým lymfomem (HL), kdy v současné době dosahuje 5-leté celkové přežití více než 90%. Řada publikovaných studií u dospělých osob s Hodgkinovým lymfomem dokládá, že jsou tyto osoby ohroženy pozdními následky léčby s vyšší pravděpodobností předčasného úmrtí v důsledku kardiovaskulárních onemocnění ve srovnání s běžnou populací. Riziko rozvoje kardiovaskulárních onemocnění v běžné populaci bývá spojeno s přítomností tradičních rizikových faktorů – hypertenze, hypercholesterolemie, obezita, diabetes mellitus, uplatňují se významně i faktory životního stylu. Některé publikace dokládají, že i při rozvoji pozdních kardiovaskulárních nežádoucích účinků protinádorové léčby mohou hrát tradiční rizikové faktory významnou roli (Hull MC. et al., 2003). Dosud publikované údaje o prevalenci inzulinové rezistence a metabolického syndromu u osob po léčbě malignit v dětském věku se týkají především dlouhodobě přeživších osob po léčbě leukémií (Oeffinger KC. et al., 2009, Saultier P. et al., 2016), pouze do několika studií byly v omezené míře zařazeny rovněž osoby po léčbě lymfomů a solidních nádorů (Steinberger J. et al., 2012, Neville KA. et al., 2006, Talvensaari KK. et al., 1996).

Cílem naší studie bylo zhodnocení přítomnosti modifikovatelných kardiovaskulárních rizikových faktorů (hypertenze, hyperlipoproteinémie, hyperinzulinémie, obezita) a aterosklerotických změn ve společných karotických tepnách u mladých dospělých léčených pro Hodgkinův lymfom v dětství nebo dospívání a jejich porovnání se zdravými dobrovolníky odpovídajícího věku a pohlaví.

Cíle naší práce byly následující:

- analýza hladin markerů oxidativního stresu: oxLDL, AOPP u dlouhodobě přeživších po léčbě Hodgkinova lymfomu v dětství a dospívání a u zdravých dobrovolníků.
- analýza hladin lipidů v séru (celkový cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triacylglyceroly) u obou kohort
- analýza hladin markerů endoteliální dysfunkce (PAI-1, VCAM-1) a zánětu, parametrů arteriální tuhosti a šíře intima/media v oblasti karotické tepny u obou kohort.

Při přítomnosti tradičních kardiovaskulárních rizikových faktorů u asymptomatických dlouhodobě přeživších osob po léčbě HL v dětství nebo dospívání by bylo možné

prostřednictvím včasné režimové a medikamentózní intervence omezit četnost a závažnost kardiovaskulárních příhod u těchto osob.

### 3. METODY

Studie byla schválena etickou komisí Fakultní nemocnice v Motole a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady. Všechny osoby po léčbě Hodgkinova lymfomu a dobrovolníci podepsali informovaný souhlas s účastí ve studii.

V období od února 1977 do prosince 2017 bylo ve Fakultní nemocnici v Motole léčeno 630 dětí a dospívajících s Hodgkinovým lymfomem, z toho přibližně 350 osob dochází na pravidelné dispenzární kontroly. Všichni dlouhodobě přeživší po léčbě Hodgkinova lymfomu, kteří se dostavili k pravidelné dispenzární kontrole na ambulanci pozdních následků v období od května 2015 do prosince 2017 byli zařazeni do studie, pokud splnili vstupní kritéria: věk 24 až 40 let, minimálně 10 let po léčbě Hodgkinova lymfomu, kompletní remise základního onemocnění, bez příznaků kardiovaskulárního onemocnění. Zdraví dobrovolníci byli získáni prostřednictvím inzerátu v novinách

Do naší prospektivní observační studie bylo od května 2015 do května 2018 zařazeno 80 dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu v dětství a dospívání a 83 dobrovolníků odpovídajících věkem a pohlavím.

#### 2.1 Klinické vyšetření a dotazník

Při klinickém vyšetření byly shromážděny údaje o rodinné a osobní anamnéze, bylo provedeno fyzikální vyšetření s hodnocením antropometrických parametrů - výška, váha, obvod pasu. Body mass index (BMI) byl spočítán dle vzorce: váha v kilogramech/výška v metrech na druhou. Nadváha byla definována jako  $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$  a obezita  $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ . Jako ukazatel abdominální obezity byl měřen absolutní obvod pasu. U systolického/diastolického tlaku byl hodnocen průměr dvou měření klidového systolického/diastolického krevního tlaku. Hypertenze byla definována jako systolický tlak  $\geq 140 \text{ mm Hg}$  a/nebo diastolický tlak  $\geq 90 \text{ mm Hg}$  nebo léčba antihypertenzivy v době klinického vyšetření. Kouření, abusus alkoholu nebo drog byly hodnoceny na podkladě údajů uvedených respondenty do dotazníku o frekvenci kouření, obvyklém množství požitých alkoholických nápojů za týden a zkušenostech s užíváním drog. Nekuřáci byli definováni jako osoby, které nikdy nekouřily. Skupina kuřáků zahrnovala skupinu bývalých i současných kuřáků. Další kardiovaskulární rizikové faktory (rodinná anamnéza časných manifestací kardiovaskulárních onemocnění, výskyt diabetu a obezity v rodině, osobní stravovací návyky) byly zaznamenávány prostřednictvím dotazníku. Pozitivní rodinná anamnéza byla definována přítomností ischemické choroby srdeční, cévní



mozkové příhody nebo náhlého úmrtí kardiálního původu u rodiče nebo sourozence před dosažením věku 55 let u mužů a 65 let u žen. Fyzická aktivita byla hodnocena pomocí Baeckeho dotazníku fyzické aktivity (obrázek 6).

Informace o léčbě dlouhodobě přeživších osob s Hodgkinovým lymfomem byly získány retrospektivní analýzou zdravotnické dokumentace – byly vyhledány informace o podávaných chemoterapeutických režimech včetně kumulativních dávek cytostatik, o dávce a rozsahu ozařovacího pole při radioterapii.

Obr. 6 Baeckeho dotazník fyzické aktivity

### FYZICKÁ AKTIVITA (Baecke score)

#### FA: ZAMĚSTNÁNÍ

- FA1. Jaké je Vaše zaměstnání (vypište): .....
- FA2. V práci sedíte: <sup>1</sup>  nikdy <sup>2</sup>  zřídka <sup>3</sup>  někdy <sup>4</sup>  často <sup>5</sup>  vždy
- FA3. V práci stojíte: <sup>1</sup>  nikdy <sup>2</sup>  zřídka <sup>3</sup>  někdy <sup>4</sup>  často <sup>5</sup>  vždy
- FA4. V práci chodíte: <sup>1</sup>  nikdy <sup>2</sup>  zřídka <sup>3</sup>  někdy <sup>4</sup>  často <sup>5</sup>  vždy
- FA5. V práci zvedáte těžká břemena: <sup>1</sup>  nikdy <sup>2</sup>  zřídka <sup>3</sup>  někdy <sup>4</sup>  často <sup>5</sup>  vždy
- FA6. Po práci jste unaven/a: <sup>1</sup>  nikdy <sup>2</sup>  zřídka <sup>3</sup>  někdy <sup>4</sup>  často <sup>5</sup>  vždy
- FA7. V práci se potíte: <sup>1</sup>  nikdy <sup>2</sup>  zřídka <sup>3</sup>  někdy <sup>4</sup>  často <sup>5</sup>  vždy
- FA8. V porovnání s jinými lidmi stejného věku je vaše práce fyzicky:
- <sup>1</sup>  mnohem lehčí
- <sup>2</sup>  lehčí
- <sup>3</sup>  stejně náročná
- <sup>4</sup>  těžší
- <sup>5</sup>  mnohem těžší

#### FA: Sportovní aktivity

- FA9. Sportujete? <sup>1</sup>  NE <sup>2</sup>  ANO
- a. pokud ano, kterému sportu se věnujete nejvíce: .....
- b. kolik hodin týdně: <sup>1</sup>  < 1 <sup>2</sup>  1–2 <sup>3</sup>  2–3 <sup>4</sup>  3–4 <sup>5</sup>  > 4
- c. kolik měsíců v roce: <sup>1</sup>  < 1 <sup>2</sup>  1–3 <sup>3</sup>  4–6 <sup>4</sup>  7–9 <sup>5</sup>  > 9
- d. jestliže se věnujete ještě jinému sportu, o jaký sport se jedná: .....
- f. kolik hodin týdně: <sup>1</sup>  < 1 <sup>2</sup>  1–2 <sup>3</sup>  2–3 <sup>4</sup>  3–4 <sup>5</sup>  > 4
- f. kolik měsíců v roce: <sup>1</sup>  < 1 <sup>2</sup>  1–3 <sup>3</sup>  4–6 <sup>4</sup>  7–9 <sup>5</sup>  > 9
- FA10. V porovnání s jinými lidmi stejného věku je Vaše fyzická aktivita ve volném čase:
- <sup>1</sup>  mnohem menší
- <sup>2</sup>  menší
- <sup>3</sup>  stejná
- <sup>4</sup>  větší
- <sup>5</sup>  mnohem větší
- FA11. Potíte se i v klidu? <sup>1</sup>  nikdy <sup>2</sup>  zřídka <sup>3</sup>  někdy <sup>4</sup>  často <sup>5</sup>  velmi často
- FA12. Ve volném čase sportujete? <sup>1</sup>  nikdy <sup>2</sup>  zřídka <sup>3</sup>  někdy <sup>4</sup>  často <sup>5</sup>  velmi často

#### FA: VOLNÝ ČAS

- FA13. Ve volném sledujete TV? <sup>1</sup>  nikdy <sup>2</sup>  zřídka <sup>3</sup>  někdy <sup>4</sup>  často <sup>5</sup>  velmi často
- FA14. Ve volném čase chodíte? <sup>1</sup>  nikdy <sup>2</sup>  zřídka <sup>3</sup>  někdy <sup>4</sup>  často <sup>5</sup>  velmi často
- FA15. Ve vol. čase jezdíte na kole? <sup>1</sup>  nikdy <sup>2</sup>  zřídka <sup>3</sup>  někdy <sup>4</sup>  často <sup>5</sup>  velmi často
- FA16. Kolik minut denně Vám zabere cesta pěšky/na kole, do/z práce, školy a na/z nákupu?
- <sup>1</sup>  < 5
- <sup>2</sup>  5–15
- <sup>3</sup>  15–30
- <sup>4</sup>  30–45
- <sup>5</sup>  > 45

## 2.2 Ultrazvukové vyšetření

Duplexní ultrazvukové vyšetření obou společných karotických tepen bylo provedeno vleže na zádech po 10 minutovém odpočinku. Všechna měření byla provedena stejným kvalifikovaným specialistou, abychom zabránili interindividuální variabilitě měření. Specialista provádějící ultrazvukové vyšetření nebyl seznámen s osobní anamnézou vyšetřovaného. Extrakraniální průběh obou karotických tepen byl vyšetřen s použitím Philips iU22 ultrazvukového přístroje vybaveného 7,5 MHz lineární sondou a analyzován QLAB Quantification softwarem (Philips). Obě společné karotické tepny byly vyšetřeny v celém viditelném průběhu na přítomnost aterosklerotických plátů. IMT index byl měřen v diastole na vzdálenější stěně obou společných karotických tepen ve vzdálenosti 10 mm od karotického bulbu (Stein JH, et al., 2008), pulzatilní index a index rezistence byly změřeny při Dopplerovském vyšetření. Z těchto naměřených hodnot jsme následně vypočítali parametry arteriální elasticity (kompliance – CAC, index tuhosti  $\beta$  - SI, a Youngův elastický modulus YEM) (Cavallini MC. et al., 1996, Mitsumura H. et al., 2014).

S použitím 3,5 MHz abdominální ultrazvukové sondy byla změřena maximální tloušťka viscerální tukové vrstvy a podkožní tukové vrstvy. Měření bylo prováděno ve vzdálenosti 1 cm nad pupkem. Tloušťka viscerální tukové vrstvy byla definována jako vzdálenost mezi přední stěnou aorty a vnitřním povrchem m. rectus abdominis kolmo k aortě. Tloušťka podkožní tukové vrstvy byla měřena ve stejné oblasti a byla definována jako vzdálenost mezi povrchem kůže a linea alba. Měření bylo prováděno bezprostředně po klidném, maximálním výdechu s cílem omezit vliv respiračního cyklu a napětí břišní stěny na výsledky měření (De Lucia Rolfe et al., 2010).

Všechna ultrazvuková vyšetření byla provedena třikrát a výsledek byl zprůměrován.

## 2.3 Laboratorní vyšetření

U každého dobrovolníka a osoby po léčbě Hodgkinova lymfomu byly po celonočním lačnění odebrány vzorky krve k biochemickému vyšetření s cílem stanovit hladinu celkového cholesterolu, hladinu lipoproteinu s nízkou hustotou (LDL), lipoproteinu s vysokou hustotou (HDL) a triacylglycerolů (TAG). Hladina LDL byla vypočtena pomocí Friedewaldovy rovnice, ostatní parametry byly měřeny standardními laboratorními diagnostickými postupy. Dyslipidémie byla definována přítomností alespoň jednoho ze tří následujících parametrů: vysoký LDL ( $>3.0$  mmol/l), vysoké TAG ( $>1.7$  mmol/l), a nízký HDL ( $<1.0$  mol/l).

Stanovené hladiny glykémie a inzulínu nalačno byly použity k výpočtu indexu HOMA-IR (homeostasis model assessment insulin resistance) s použitím rovnice  $HOMA-IR = [hladina\ inzulínu\ nalačno\ (\mu U/ml) * hladina\ glykémie\ nalačno\ (mmol/l)] / 22.5$ . Hyperinzulinémie byla definována hladinou inzulínu nalačno  $\geq 20\ \mu U/ml$ .

Ukazatelé endoteliální dysfunkce – E-selectin a inhibitor aktivátoru plasminogenu-1 (PAI-1) – byly měřeny metodou ELISA s použitím R&D Systems ELISA kitu (BioTechne brand, Minneapolis, Minnesota, USA). Produkty pokročilé oxidace proteinů byly měřeny s použitím Cloud-Clone Corp. ELISA kitu (Katy, Texas, USA), oxidované lipoproteiny nízké hustoty (oxLDL) byly měřeny pomocí Mercodia ELISA kitu (Uppsala, Sweden). Všechna tato měření byla prováděna na 2. Interní klinice Fakultní nemocnice Královské Vinohrady.

Metabolický syndrom byl definován dle kritérií Modified Adult Treatment Panel III (ATP III) přítomností tří nebo více následujících parametrů: 1. obvod pasu  $\geq 90\ cm$  u mužů nebo  $\geq 85\ cm$  u žen; 2. hladina triacylglycerolů  $\geq 1,7\ mmol/l$ ; 3. hladina HDL-cholesterolu  $\leq 1,0\ mmol/l$  u mužů nebo  $\leq 1,3\ mmol/l$  u žen; 4. krevní tlak  $\geq 130/85\ mmHg$ ; 5. hladina glykémie  $\geq 5,6\ mmol/l$ .

## 2.4 Statistická analýza

Rozdíly ve spojitých sledovaných veličinách mezi zkoumanými skupinami byly testovány pomocí dvouvýběrových testů: t-testu v případě veličin, u kterých bylo možné předpokládat jejich normální rozdělení, a Wilcoxonova testu v případě opačném. Rozdíly v kategoriálních veličinách mezi zkoumanými skupinami byly testovány pomocí  $\chi^2$  testu v kontingenční tabulce, případně pomocí Fisherova přesného testu, pokud předpoklady  $\chi^2$  testu nebyly splněny. Dosažené hladiny testů byly upraveny na mnohonásobná porovnání pomocí Holmovy metody. Za statisticky významné byly považovány dosažené hladiny testů menší než 5%. Analýzy byly provedeny ve statistickém balíku R verze 3.4.4 (R Core Team, 2018).

## 4. VÝSLEDKY

Klinické charakteristiky dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu a zdravých dobrovolníků jsou shrnuty v tabulce 4.

Tab. 4 Klinické charakteristiky dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu a zdravých dobrovolníků

	Dlouhodobě přeživší po léčbě HL n=80	Zdraví dobrovolníci n=83	P-hodnota
Věk, roky, průměr (SD)	33,87 ± 4,13	33,22 ± 4,34	0,3278
Věk, roky, medián (rozmezí)	34,7 (24,1-40,9)	33,33 (24 -40,3)	
Pohlaví, mužské, n (%)	45 (57,2)	50 (60,2)	0,72
BMI, průměr (SD)	25,20 ± 5,43	24,60 ± 4,20	0,4355
Nadváha, n (%)	23 (28,8)	23 (27,7)	
Obezita, n (%)	8 (10)	9 (10,8)	
Obvod pasu, ženy, cm, průměr (SD)	79,9±11,6	74,9±10,8	0,124
Obvod pasu, muži, cm, průměr (SD)	91,9±14,7	90,0±10,2	0,516
Tloušťka viscerální tukové vrstvy, cm, průměr (SD)	4,09±1,99	3,76 ±1,47	0,2357
Tloušťka podkožní tukové vrstvy, cm, průměr (SD)	2,01±1,11	1,88±1,02	0,4489
Systolický krevní tlak, mm Hg, průměr (SD)	123,5±12,8	120,8±12,5	0,2441
Diastolický krevní tlak, mm Hg, průměr (SD)	77,2±10,7	76,2±8,8	0,5296
Tepová frekvence, za minutu, průměr (SD)	76,1±8,48	70,0±7,9	<0,0001

Medián věku v době diagnózy Hodgkinova lymfomu byl 14,9 let (rozmezí 4,5 - 19,3 let), medián doby sledování byl 19,2 let (rozmezí 10 - 34,6 let). Podávané chemoterapeutické režimy se lišily v souvislosti s časovým obdobím léčby (přehled režimů viz tabulka 5), u 12,5% nemocných byl podáván více než jeden režim léčby v souvislosti s refrakterním charakterem onemocnění nebo při relapsu onemocnění.

Tab. 5 Chemoterapeutické režimy

Chemoterapeutický režim	Dávka cytostatika na cyklus v mg/m <sup>2</sup> , dny aplikace
CVPP	Cyklofosfamid 500 mg/m <sup>2</sup> D1,7, Vinkristin 1,4mg/m <sup>2</sup> D1,7, Prokarbazin 100 mg/m <sup>2</sup> D1-15, Prednison 40 mg/m <sup>2</sup> D1-15
ABVD	Vinblastin 6 mg/m <sup>2</sup> D1,15, Doxorubicin 25mg/m <sup>2</sup> D1,15, Bleomycin 10 mg/m <sup>2</sup> D1,15, Dakarbazin 375 mg/m <sup>2</sup> D1,15
CVPP/ABVD	Střídání cyklů CVPP a ABVD viz výše
VEPA	Vinblastin 6 mg/m <sup>2</sup> D1,15, Etoposid 200 mg/m <sup>2</sup> D 1,15; Prednison 40 mg/m <sup>2</sup> D1-14, Doxorubicin 25 mg/m <sup>2</sup> D 1,15
VAMP	Vinblastin 6 mg/m <sup>2</sup> D1,15, Doxorubicin 25 mg/m <sup>2</sup> D1,15, Methotrexat 20 mg/m <sup>2</sup> D1,15, Prednison 40 mg/m <sup>2</sup> D1-14
DBVE	Doxorubicin 25mg/m <sup>2</sup> D1,15, Bleomycin 10 mg/m <sup>2</sup> D1,15, Vinkristin 1,5 mg/m <sup>2</sup> D1,15, Etoposid 100 mg/m <sup>2</sup> i.v. nebo 150 mg/m <sup>2</sup> p.o. D1-5
DBVE-PC	Doxorubicin 30mg/m <sup>2</sup> D1,2, Bleomycin 10 mg/m <sup>2</sup> D1,8, Vinkristin 1,4 mg/m <sup>2</sup> D1,8, Etoposid 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. nebo 110 mg/m <sup>2</sup> p.o. D1-5, Prednison 40 mg/m <sup>2</sup> D1-10, Cyklofosfamid 800 mg/m <sup>2</sup> D1
DHAP	Dexamethason 40 mg D1–3, Cisplatina 100 mg/m <sup>2</sup> D1, Cytosinarabinosid 2 × 2 g/m <sup>2</sup> D2
miniBEAM	Lomustin 60 mg/m <sup>2</sup> D1, Etoposid 75 mg/m <sup>2</sup> D2-5, Cytosinarabinosid 100mg/m <sup>2</sup> D2-5, Melfalan 30mg/m <sup>2</sup> D6

U všech nemocných byla součástí léčby fotonová radioterapie, přičemž se lišil rozsah ozařovaného pole od mantle field po involved field radioterapii v pozdějších letech. Celková aplikovaná dávka záření se rovněž lišila v různých obdobích léčby, v rámci iniciální léčby se pohybovala mezi 15- 40 Gy, u refrakterního nebo relabujícího onemocnění byla indikována reiradiace v celkové dávce 55-70 Gy v oblasti postižené u refrakterního/relabujícího onemocnění. U všech nemocných s Hodgkinovým lymfomem s výjimkou jediného byla provedena radioterapie na oblast krku, u 51 nemocných byla

provedena radioterapie na oblast mediastina a u 29 radioterapie na oblast retroperitoneálních uzlin.

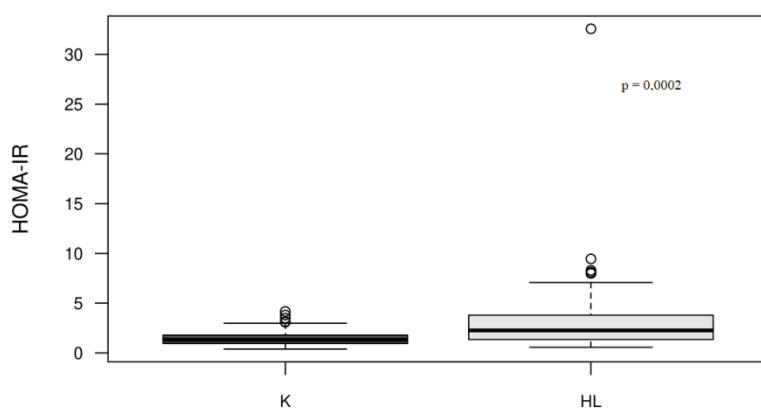
Vzhledem k tomu, že na pravidelné dispenzární kontroly dochází pouze část osob, které byly léčeny pro Hodgkinův lymfom v dětství nebo dospívání, provedli jsme srovnání základních charakteristik našeho souboru dlouhodobě přeživších po léčbě Hodgkinova lymfomu zařazených do studie a ostatních nemocných léčených ve stejném období na Klinice dětské hematologie a onkologie Fakultní nemocnice v Motole pro Hodgkinův lymfom. Porovnáním jsme nezjistili žádné významné rozdíly v iniciálním rozsahu onemocnění, ani v podané léčbě (tabulka 6). Na základě toho lze považovat skupinu probandů zařazených do naší studie za dostatečně reprezentativní.

Tab. 6 Základní charakteristiky studijní kohorty dlouhodobě přeživších osob po léčbě HL a do studie nezařazených osob po léčbě Hodgkinova lymfomu v dětství nebo dospívání

	Studijní kohorta dlouhodobě přeživších osob po léčbě HL n = 80	Do studie nezařazené osoby po léčbě Hodgkinova lymfomu n = 183
Věk v době diagnózy, roky, medián (rozmezí)	14,9 (4,5-19,3)	14,1 (2,2-19,3)
Věk, roky, medián (rozmezí)	34,7 (24,1-40,9)	33,0 (25,0 – 40,9)
Pohlaví, muži, n (%)	45 (57,2)	106 (57,9)
Histologický podtyp onemocnění		
NLPHL, n (%)	7 (8,8)	16 (8,7)
Nodulární skleróza, n (%)	45 (56,2)	101 (55,2)
Smíšená buněčnost, n (%)	20 (25)	49 (26,8)
Bohatý na lymfocyty, n (%)	2 (2,5)	3 (1,6)
Blíže neurčeno, n (%)	6 (7,5)	14 (7,7)
Stádium onemocnění dle Ann Arbor klasifikace		
Klinické stádium I, n (%)	17 (21,3)	41 (22,4)
Klinické stádium II, n (%)	31 (38,7)	74 (40,4)
Klinické stádium III, n (%)	22 (27,5)	45 (24,6)
Klinické stádium IV, n (%)	10 (12,5)	23 (12,6)
Chemoterapeutický režim		
CVPP, n (%)	10 (12,5)	17 (9,3)
ABVD, n (%)	10 (12,5)	24 (13,1)
CVPP/ABVD, n (%)	15 (18,8)	24 (13,1)
VEPA, n (%)	5 (6,3)	6 (3,3)
VAMP, n (%)	7 (8,8)	20 (10,9)
DBVE, n (%)	11 (13,8)	21 (11,5)
DBVE-PC, n (%)	12 (15)	65 (35,5)
Více podaných režimů, n (%)	10 (12,5)	15 (8,2)

Hypertenze byla přítomna u 13 dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu (16,25%); přičemž pět z nich bylo již léčeno antihypertenzivy, ale s nedostatečným efektem. Navíc sedm dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu mělo vyhovující antihypertenzní medikaci s normálními hodnotami systolického a diastolického tlaku při vyšetření v rámci studie. Hypertenze byla nově diagnostikována u sedmi (8,4%) zdravých dobrovolníků a žádný dobrovolník nebyl dříve léčen pro hypertenzi. U dlouhodobě přeživších osob po léčbě HL jsme zjistili vyšší tepovou frekvenci ve srovnání se zdravými dobrovolníky ( $76,1 \pm 8,48/\text{min}$  vs.  $70,0 \pm 7,9/\text{min}$ ,  $p < 0,0001$ ).

Střední hladiny inzulínu nalačno byly u dlouhodobě přeživších osob po léčbě HL dvojnásobné ve srovnání se zdravými dobrovolníky ( $12,56 \pm 9,32 \mu\text{U/ml}$  vs.  $6,86 \pm 3,27 \mu\text{U/ml}$ ,  $p < 0,0001$ ). U sedmi dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu byla prokázána hyperinzulinémie s hladinou inzulínu nad  $20 \mu\text{U/ml}$ , zatímco u žádného ze zdravých dobrovolníků jsme hyperinzulinémii neprokázali ( $p = 0,0059$ ). Hyperglykémii jsme prokázali u dvaceti dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu a pouze u dvou zdravých dobrovolníků ( $5,38 \pm 1,04 \text{ mmol/l}$  vs.  $4,9 \pm 0,35 \text{ mmol/l}$ ,  $p < 0,0001$ ). HOMA-IR byl rovněž signifikantně vyšší u dlouhodobě přeživších osob po léčbě HL ( $3,24 \pm 3,87$  vs.  $1,51 \pm 0,79$ ,  $p = 0,0002$ ) – obrázek 7.



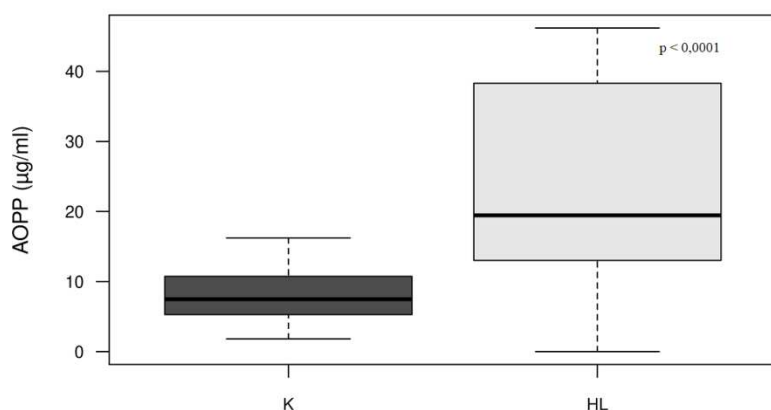
Obr. 7 HOMA-IR u dlouhodobě přeživších po léčbě HL (HL) a u zdravých dobrovolníků (K)

Lipidový profil dlouhodobě přeživších osob po léčbě HL vykazoval nepříznivější parametry oproti zdravým dobrovolníkům (triacylglyceroly  $1,48 \pm 1,19 \text{ mmol/l}$  vs.  $1,09 \pm$

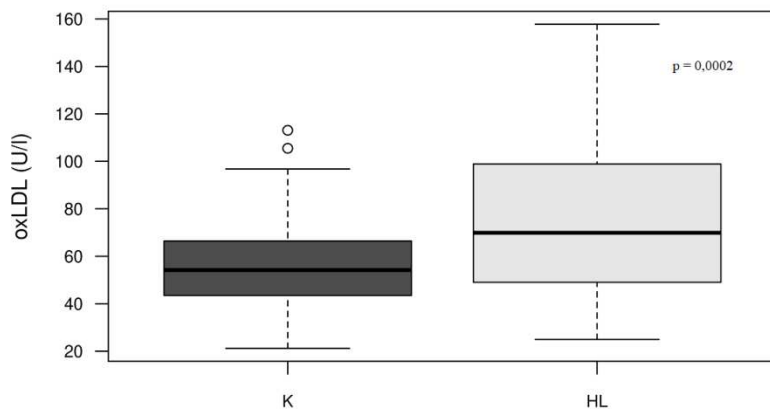


0,58 mmol/l,  $p=0,01$ ; celkový cholesterol  $5,20 \pm 1,08$  mmol/l vs.  $4,67 \pm 0,74$  mmol/l,  $p=0,0004$ ; LDL  $3,03 \pm 0,92$  mmol/l vs.  $2,57 \pm 0,67$  mmol/l,  $p=0,005$ ). Hladiny HDL-cholesterolu se u zdravých dobrovolníků a dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu nelišily ( $1,54 \pm 0,52$  mmol/l vs.  $1,60 \pm 0,42$  mmol/l,  $p=0,3429$ ). Výskyt izolované hypertriacylglycerolémie ( $p=0,943$ ) a izolované hypercholesterolémie ( $p=0,399$ ) byl podobný v obou kohortách, ale kombinovaná hyperlipoproteinémie byla zjištěna u 16,25% dlouhodobě přeživších osob po léčbě HL a pouze u 4,8% zdravých dobrovolníků ( $p=0,017$ ).

Hladiny produktů pokročilé oxidace proteinů (AOPP) byly u dlouhodobě přeživších osob po léčbě HL trojnásobné ve srovnání s hladinami u zdravých dobrovolníků ( $23,71 \pm 13,78$   $\mu\text{g/ml}$  vs.  $8,00 \pm 3,46$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $p<0,0001$ ). Oxidované LDL byly rovněž vyšší u dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu ( $71,93 \pm 29,50$  U/l vs.  $56,88 \pm 19,41$  U/l,  $p=0,0002$ ) – obrázek 8 a 9.



Obr. 8 Hladina AOPP u dlouhodobě přeživších po Hodgkinově lymfomu (HL) a u zdravých dobrovolníků (K).



Obr. 9 Hladina ox-LDL u dlouhodobě přeživších po Hodgkinově lymfomu (HL) a u zdravých dobrovolníků (K).

V naší studii byla prevalence metabolického syndromu dle kritérií ATP III třikrát vyšší u dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu (21,3% vs. 7,2% u zdravých dobrovolníků,  $p=0,01$ ). U dlouhodobě přeživších osob po léčbě HL i u zdravých dobrovolníků s metabolickým syndromem jsme prokázali vyšší hladiny produktů pokročilé oxidace proteinů ( $19,98 \pm 13,98 \mu\text{g/ml}$  vs.  $15,04 \pm 12,38 \mu\text{g/ml}$ ,  $p=0,051$ ) a PAI-1 ( $7,56 \pm 5,05 \text{ ng/ml}$  vs.  $4,20 \pm 3,29 \text{ ng/ml}$ ,  $p=0,0007$ ) ve srovnání s osobami z obou kohort bez metabolického syndromu (tabulka 7).

Tab. 7 Prevalence kardiovaskulárních rizikových faktorů u dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu a zdravých dobrovolníků

	Dlouhodobě přeživší po léčbě HL n (%)	Zdraví dobrovolníci n (%)	Hodnota p
Hypertenze	20 (25)	7 (8,4)	0,004
Hypertriacylglycerolémie	20 (25)	11 (13,3)	0,056
Snížení HDL-cholesterolu	14 (17,5)	11 (13,3)	0,452
Hyperglykémie	20 (25)	2 (2,4)	<0,0001
Zvýšený obvod pasu	33 (41,3)	31 (37,3)	0,610
Přítomnost tří a více složek metabolického syndromu	17 (21,3)	6 (7,2)	0,01
Kouření, aktuální kuřáci, n (%)	12 (15,0)	17 (20,5)	0,0846
Kouření, dřívější kuřáci, n (%)	9 (11,3)	18 (21,7)	
Abusus alkoholu, abstinenti, n (%)	56 (70)	62 (74,7)	0,782
Fyzická aktivita (Baecke), průměr (SD)	7,97 ± 1,24	8,34 ± 1,35	0,069
Rodinná anamnéza časného KVO, n (%)	17 (21,3)	18 (21,7)	0,937
Rodinná anamnéza diabetu, n (%)	15 (18,8)	11 (13,3)	0,4772
Rodinná anamnéza hypertenze, n (%)	43 (53,8)	37 (44,6)	0,3467
Rodinná anamnéza obezity, n (%)	31 (38,8)	24 (28,9)	0,2678

Prokázali jsme rovněž signifikantní rozdíl v mediánu hladin vysoce senzitivního C-reaktivního proteinu (hs-CRP), který byl u dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu 1 308 (interkvartilové rozmezí 740,7 – 3 016,7) µg/ml ve srovnání s 746,7 (336,4 – 1 589,7) µg/ml (p = 0,0031) u zdravých dobrovolníků.

Souhrn hlavních laboratorních nálezů u dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu a zdravých dobrovolníků je uveden v tabulce 8.

Tab. 8 Souhrn laboratorních nálezů

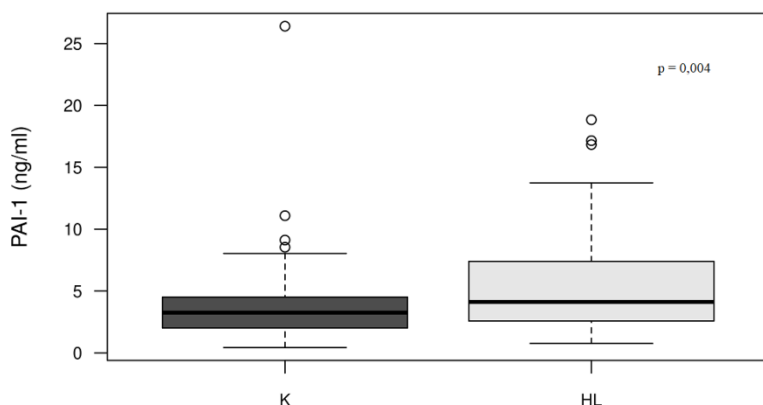
	Dlouhodobě přeživší po léčbě HL n = 80	Zdraví dobrovolníci n = 83	Hodnota p
Glykémie, mmol/l (SD)	5,38±1,04	4,9±0,35	<0,0001
Inzulinémie, µU/l (SD)	12,56±9,32	6,86±3,27	<0,0001
HOMA-IR (SD)	3,24±3,87	1,51±0,79	<0,0001
Celkový cholesterol, mmol/l (SD)	5,2±1,07	4,67±0,7	0,0026
LDL-cholesterol, mmol/l (SD)	3,03±0,92	2,57±0,67	0,0029
HDL-cholesterol, mmol/l (SD)	1,53±0,51	1,60±0,42	0,1227
Triacylglyceroly, mmol/l (SD)	1,48±1,19	1,09±0,58	0,0477
AOPP, µg/ml (SD)	23,71±13,78	8,00±3,46	<0,0001
oxLDL, U/l (SD)	71,93±29,50	56,88±19,41	0,0015
PAI-1, ng/ml (SD)	5,52±3,99	3,83±3,30	0,0025
E-selektin, ng/ml (SD)	36,19±16,95	30,12±11,24	0,0303
hs-CRP, ug/ml (mezikvartilové rozmezí)	1 308 (740,7– 3 016,7)	746,7 (336,4 – 1 589,7)	0,0002

V naší studii jsme potvrdili vysokou prevalenci subklinické poruchy funkce štítné žlázy u dlouhodobě přeživších osob po léčbě HL, kdy 82,5% těchto osob bylo dlouhodobě léčeno podáváním hormonů štítné žlázy. U nikoho z této kohorty jsme neprokázali hladinu TSH vyšší než 10 mIU/l. Neprokázali jsme rovněž žádnou signifikantní korelaci hladin TSH nebo volného T4 s celkovým cholesterolem, hladinou LDL a triacylglycerolů nebo HOMA-IR.

Zvýšené hladiny folikulostimulačního hormonu (FSH) nad 18,1 IU/l byly prokázány u 14 mužů po léčbě Hodgkinova lymfomu (31,1% mužů po léčbě HL). U tří žen po léčbě HL byl přítomen nepravidelný menstruační cyklus, přičemž dvě z nich z tohoto důvodu dostávaly systémovou hormonální substituční léčbu. Snížené hladiny anti-Müllerian hormonu (AMH) pod třetím percentilem byly zjištěny u 9 žen po léčbě Hodgkinova lymfomu (25,7%).

U dlouhodobě přeživších osob po léčbě HL byla ve srovnání se zdravými dobrovolníky vyšší střední hladina PAI-1 (5,52 ± 3,99 ng/ml vs. 3,83 ± 3,30 ng/ml, p=0,004 - obrázek

10). Rovněž hladiny E-selektinu byly vyšší u dlouhodobě přeživších osob po léčbě HL ( $36,19 \pm 16,95$  ng/ml vs.  $30,12 \pm 11,24$  ng/ml,  $p=0,0087$ ). Zvýšené hladiny PAI-1 a E-selektinu jsou známkou endotelové dysfunkce.



Obr. 10 Hladina PAI-1 u dlouhodobě přeživších po Hodgkinově lymfomu (HL) a u zdravých dobrovolníků (K).

Při ultrasonografickém vyšetření společných karotických tepen jsme zjistili u dlouhodobě přeživších osob po léčbě HL vyšší IMT ( $5,44 \pm 0,89$  vs.  $4,74 \pm 0,66$ ,  $p < 0,01$ ) a rovněž zvýšenou tuhost artérií – vyšší YEM ( $1,044,27 \pm 612,67$  vs.  $779,00 \pm 297,36$ ,  $p = 0,0007$ ), vyšší SI ( $5,57 \pm 2,68$  vs.  $3,76 \pm 1,48$ ,  $p < 0,0001$ ) a nižší CAC ( $0,0022 \pm 0,0009$  vs.  $0,003 \pm 0,0012$ ,  $p < 0,0001$ ). V naší studii mělo 12,5 % dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu při ultrazvukovém vyšetření prokázané aterosklerotické pláty ve společných karotických tepnách, zatímco u zdravých dobrovolníků jsme žádné pláty neprokázali ( $p = 0,0009$ ) (tabulka 9). Neprokázali jsme vztah mezi dávkou radioterapie aplikovanou na oblast krku a YEM ( $p = 0,0778$ ), ale zjistili jsme korelaci YEM se systolickým krevním tlakem ( $p = 0,0021$ ) a hladinami lipidů – celkovým cholesterolem, triacylglyceroly a LDL ( $p = 0,0012$ ,  $p = 0,0062$  a  $p = 0,0088$  resp.). V naší studii IMT signifikantně korelovalo s viscerální obezitou (obvod pasu,  $p = 0,0002$ , tloušťka viscerální tukové vrstvy,  $p = 0,003$ ) a inzulínovou rezistencí (HOMA-IR,  $p < 0,0001$ , glykémie  $p < 0,0001$ ).

Tab. 9 Ultrazvukové nálezy v oblasti společné karotické tepny

	Dlouhodobě přeživší po léčbě HL n = 80	Zdraví dobrovolníci n = 83	Hodnota p
Tloušťka intima-medie, mm, průměr, (SD)	5,44±0,89	4,74±0,66	<0,0001
Youngův elastický modulus, průměr, (SD)	1 044,27±612,67	779,00±297,36	0,0025
CAC, mean (SD)	0,0022±0,0009	0.003±0.0012	<0,0001
SI, mean (SD)	5,57± 2,68	3.76±1.48	<0,0001
Aterosklerotické pláty, n (%)	10 (12,5)	0 (0)	0,0009

## 5. DISKUZE

V naší studii jsme potvrdili vyšší prevalenci modifikovatelných kardiovaskulárních rizikových faktorů, zejména hyperlipoproteinémie a metabolického syndromu, jakož i aterosklerotických změn v karotických tepnách u mladých dospělých po léčbě Hodgkinova lymfomu během dětství nebo dospívání.

Vliv modifikovatelných rizikových faktorů na rozvoj kardiovaskulárních onemocnění je u běžné populace velmi dobře znám (Berry JD. et al., 2012). U dlouhodobě přeživších osob po léčbě nádorových onemocnění v dětském věku může být prevalence některých kardiovaskulárních rizikových faktorů ovlivněna dalšími okolnostmi souvisejícími s jejich předchozí onkologickou léčbou. Nádorová onemocnění pravděpodobně vyvolávají změny v inzulínové senzitivitě, v metabolismu lipidů a v produkci inflamatorních faktorů (Saini A. et al., 2006). Protrahovaný katabolismus a malnutrice při nádorovém onemocnění mohou vést ke změnám v tělesném složení s abnormální distribucí tukové tkáně a snížením svalové hmoty. Onkologická léčba může tyto změny potencovat, a to různými mechanismy: poškozením endokrinních orgánů s jejich následnou hypofunkcí, poškozením endoteliálních buněk, narušením funkce tukové tkáně (Kavey RE. et al., 2006). Radioterapie prostřednictvím vzniku volných kyslíkových radikálů způsobuje změny ve funkci mitochondrií (Kawamura S. et al., 2005). Následné změny ve svalové, jaterní a pankreatické tkáni mohou hrát roli při rozvoji inzulínové rezistence, která je považována za ústřední patofyziologický mechanismus metabolického syndromu (Sarti C., Gallagher J., 2006). Inzulínová rezistence prostřednictvím dyslipidémie, hypertenze a prozánětlivého stavu vede spolu s lokálními faktory ve stěně artérií k rozvoji aterogeneze, a to od časných stádií lipidních proužků až po progresi aterosklerotických plátů (Bornfeldt KE., Tabas I., 2011). V naší studii jsme prokázali u čtyř ze sedmnácti dlouhodobě přeživších s metabolickým syndromem přítomnost aterosklerotických plátů při ultrazvukovém vyšetření karotických tepen. Aterosklerotické pláty jsme ale rovněž prokázali u dalších šesti dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu, kteří nesplňovali kritéria metabolického syndromu. U žádného z dobrovolníků s metabolickým syndromem jsme při ultrazvukovém vyšetření přítomnost aterosklerotických plátů v oblasti karotid neprokázali. Rozvoj inzulínové rezistence bývá spíše asociován s abdominální obezitou než se zvýšeným BMI (Wajchenberg BL., 2000, Vega GL. et al., 2006). V naší studii jsme neprokázali žádné rozdíly v BMI, množství viscerálního tuku či obvodu pasu mezi

zdravými dobrovolníky a dlouhodobě přeživšími osobami po léčbě Hodgkinova lymfomu, rovněž prevalence obezity a nadváhy byly stejné v obou kohortách.

Manifestní hypothyreóza negativně ovlivňuje sérovou hladinu lipidů, může se podílet na snížení bazálního metabolismu s indukci váhového přírůstku. Tyto změny mohou vést až k rozvoji metabolického syndromu (Biondi B., Klein I., 2004). Rovněž těžká subklinická hypothyreóza s hladinami TSH nad 10 mIU/l, avšak s ještě normálními hladinami volných thyreoideálních hormonů, bývá spojena se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních onemocnění a s rozvojem aterosklerotických změn v oblasti karotických tepen (Rodondi N. et al., 2010, Sun J. et al, 2017, Floriani C. et al. , 2018). V našem souboru i přes vysokou incidenci hypothyreózy neměla žádná osoba takto vysokou hladinu TSH. Vliv subklinické hypothyreózy na rozvoj atherosklerózy přitom zůstává nejasný (Delitala AP. et al., 2015, Kim H. et al., 2017, Roos A. et al., 2007).

Hypogonadismus, který je důsledkem poškození pohlavních žláz alkylačními cytostatiky, prokarbazinem nebo platinovými deriváty, bývá spojen s viscerální obezitou, inzulinovou rezistencí, dyslipidemií a změnami cévního tonu a krevního tlaku (Rutter MM. et al., 2007). V naší studii jsme neprokázali vztah mezi hladinou FSH, AMH a hladinami lipidů, ale u mužů po léčbě HL, kteří měli hladiny testosteronu pod 10 nmol/l byl HOMA-IR signifikantně vyšší ve srovnání s muži po léčbě HL, kteří mají normální hladiny testosteronu.

U dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu jsme prokázali vyšší výskyt aterosklerotických plátů v karotických tepnách spolu s vyšším IMT a ukazateli tuhosti arterií. Údaje o vyšší IMT v karotických tepnách spolu s vyššími hladinami PAI-1 byly již dříve publikovány u dlouhodobě přeživších osob po léčbě nádorového onemocnění v dětství, které byly léčeny radioterapií (Brouwer CA. et al., 2013).

Hypertenze bývá přítomna u 13%–19% dospělých osob po léčbě nádorových onemocnění v dětském věku (Neville KA. et al., 2006). V naší studii jsme hypertenzi zjistili u 25% dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu. Spektrum faktorů podílejících se na rozvoji hypertenze může být poměrně široké. Radioterapie na oblast krku a mediastina může způsobit změny krevního tlaku nebo cévního tonu ovlivněním baroreceptorů v glomus caroticum nebo v oblasti oblouku aorty. Radioterapie na oblast dutiny břišní může být rovněž spojena s rizikem hypertenze v důsledku rozvoje stenózy renální artérie nebo poradiační nefropatie (Jones et al., 2008). Léčba některými cytostatiky (ifosfamid, cisplatina podávané nejčastěji při léčbě relapsů Hodgkinova



lymfomu) může mít přímý nefrotoxický efekt s následnou nefrogenní hypertenzí (Meacham LR. et al., 2010).

Hyperinzulinémie může svým vlivem na antioxidační enzymy a produkci volných kyslíkových radikálů potencovat oxidační stres a prostřednictvím zvýšené dostupnosti IGF1 (insulin-like growth factor-1) se podílet na rozvoji karcinogeneze (Facchini FS. et al., 2000). Prokázali jsem významně zvýšené hladiny produktů pokročilé oxidace proteinů a oxidovaných LDL u dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu. Signifikantně zvýšené hladiny AOPP se vyskytují u metabolického syndromu (Roberts CK., Sindhu KK., 2009, Hopps E. et al., 2010). V naší studii měli nejen dlouhodobě přeživší osoby po léčbě Hodgkinova lymfomu, ale i zdraví dobrovolníci s metabolickým syndromem vyšší hladiny AOPP a oxLDL v porovnání s osobami bez metabolického syndromu v obou kohortách. K etiologii zvýšených hladin AOPP a oxLDL u dlouhodobě přeživších osob po léčbě HL se nelze vyjádřit, neboť nejsou k dispozici žádné předchozí údaje o hladinách inzulínu, AOPP nebo oxidovaných LDL před zařazením do studie. Na zvýšeném oxidačním stresu se může přímo či nepřímo podílet i radioterapie. Z tohoto důvodu by byly velmi vhodné prospektivní studie, které by pomohly zodpovědět otázku, zda je zvýšený oxidační stres predispozicí metabolického syndromu u této specifické populace nebo jedním z mnoha projevů metabolického syndromu.

V naší studii jsme u dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu prokázali signifikantně vyšší hs-CRP než u zdravých dobrovolníků. Hyperlipoproteinémie a inzulínová rezistence u nich může být důsledkem chronického zánětlivého procesu, jak již bylo popsáno u dospělých osob po léčbě jiných hematologických malignit (Sulicka J. et al., 2013, Ariffin H. et al., 2017). Zánět a oxidační stres jsou navzájem úzce propojeny. Reaktivní kyslíkové radikály mohou prostřednictvím aktivace NFκB stimulovat expresi genů účastnících se zánětu (Sies H. et al., 2017); a naopak reaktivní kyslíkové a dusíkové radikály jsou produkovány zánětlivými buňkami (Anderson MT. et al., 1994, Khovidhunkit W. et al., 2004).

Ve srovnání se zdravými dobrovolníky jsme zjistili u dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu častěji známky endoteliálního poškození v podobě vyšších hladin PAI-1 a E-selektinu. PAI-1 se uplatňuje rovněž při kontrole inzulínové signalizace v adipocytech, při angiogenezi a taktéž aterogenezi (Schafer K. et al., 2003). V naší studii jsme potvrdili korelaci mezi PAI-1 a množstvím viscerálního tuku ( $p < 0.0001$ ) (Mertens I., Van Gaal LF., 2002) a také korelaci s tloušťkou intimy a medie karotických tepen

( $p=0,012$  (Adly AAM. et al. 2014). V rámci naší práce se nejsme schopni vyjádřit k tomu, zda je inzulínová rezistence příčinou nebo důsledkem endoteliální dysfunkce.

Neprokázali jsme vztah mezi specifickým chemoterapeutickým režimem a cévním poškozením ani mezi parametry lipidového profilu nebo inzulínové rezistence a typem chemoterapeutické léčby.

U dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu se stejně jako u běžné populace významně uplatňují modifikovatelné rizikové faktory spojené se stárnutím, dědičnou dispozicí a nezdravým životním stylem. V naší studii jsme nezjistili žádné rozdíly v rodinné anamnéze časného výskytu kardiovaskulárních onemocnění, hypertenze, diabetu nebo obezity mezi zdravými dobrolníky a dlouhodobě přeživšími osobami po léčbě Hodgkinova lymfomu. Při hodnocení životního stylu jsme nezjistili významné rozdíly v zastoupení kuřáků, ve stravovacích zvyklostech nebo fyzické aktivitě mezi oběma kohortami.

Při hodnocení výsledků naší studie je nutno počítat s určitými omezeními. Kouření, úroveň fyzické aktivity, stravovací zvyklosti a rodinnou anamnézu jsme hodnotili na podkladě údajů uváděných respondenty obou kohort v dotazníku. Naše výsledky jsou odrazem léčby dětí a dospívajících s Hodgkinovým lymfomem v 70., 80. a 90 letech 20. století, nikoli v současnosti. Stejně tak i většina publikací o riziku kardiovaskulárních onemocnění vychází z údajů u nemocných léčených před mnoha lety a tyto údaje nelze aplikovat na současné pacienty léčené odlišnými postupy, jsou však nenahraditelné pro stanovení postupu sledování u skupiny dlouhodobě přeživších nemocných. Další omezení vyplývá z nízkého počtu dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu zařazených do studie, ale pouze v rámci multicentrické mezinárodní studie by bylo možno zařadit větší počet těchto osob. Rovněž nelze vyloučit selekční bias, na které se mohla podílet skutečnost, že osoby zařazené do studie se o svůj zdravotní stav zajímaly a lze u nich předpokládat zdravější životní styl. Silnou stránkou studie je dlouhé období sledování osob po léčbě Hodgkinova lymfomu a hodnocení modifikovatelných rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění společně s hodnocením nálezů v oblasti karotických tepen, ukazatelů oxidačního stresu, endoteliální dysfunkce a zánětu.

Vzhledem k excelentním léčebným výsledkům u Hodgkinova lymfomu v dětství nebo dospívání musí být vyšší riziko kardiovaskulární morbidity a mortality předmětem zvýšené pozornosti. Vstupní zhodnocení preexistujícího kardiovaskulárního onemocnění před zahájením protinádorové léčby je zcela nezbytné pro volbu optimální léčebné strategie. U nemocných s vysokým rizikem rozvoje kardiovaskulárních komplikací by neměly být

některé léky do léčby zařazovány, vždy však po pečlivém individuálním posouzení s přihlédnutím k předpokládanému přínosu příslušné léčby. Pravidelné průběžné hodnocení během protinádorové léčby umožňuje včasné odhalení kardiovaskulárních nežádoucích účinků a zahájení sekundárních preventivních opatření k minimalizaci rizik.

Pravidelné sledování dlouhodobě přeživších osob zaměřené na pozdní následky podávané léčby poskytuje možnost včasného záchytu těchto komplikací s možností včasné intervence, zároveň však může pravidelné sledování znamenat pro tyto osoby zvýšenou psychickou zátěž a riziko nadměrného vyšetřování, zanedbatelné nejsou ani zvýšené finanční náklady. Doporučení pravidelného sledování má tedy své opodstatnění pouze v případě, že riziko rozvoje příslušné komplikace převyšuje riziko u běžné populace, a včasná detekce dané komplikace je v důsledku možné následné intervence spojena se snížením morbidit a zlepšením kvality života. Při relativně malé populaci dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu v dětství nebo dospívání s velmi heterogenní expozicí různým léčebným postupům a při dlouhé latenci rozvoje pozdních následků je velmi obtížné stanovit optimální skrínigové postupy diagnostiky, sledování a léčby těchto komplikací. Vzhledem k omezené proveditelnosti klinických studií (nezbytný velký počet osob ve studii, délka trvání studie a s tím spojené finanční náklady a etické otázky) se při tvorbě doporučení využívají publikované údaje a multidisciplinární konsensus specialistů jak při definování vysoce rizikových skupin, tak i metod sledování. Významným omezením současných doporučení je chybění informací o přínosu léčby pozdních následků u dlouhodobě přeživších osob po léčbě nádorového onemocnění v dětském věku a rovněž obtížná aplikace skupinových doporučení na příslušného jednotlivce, u kterého se mohou podílet na rozvoji dané komplikace další faktory kromě předchozí léčby, např. genetická predispozice.

K odhadu 10letého kardiovaskulárního rizika a upřesnění terapeutických intervencí nezbytných ke snížení pravděpodobnosti závažných kardiovaskulárních příhod se u běžné populace používá řada skórovacích systémů – Framingham risk score, ACC/AHA 13 skóre, SCORE, atd. V rámci těchto skórovacích systémů jsou však zohledněny pouze klasické kardiovaskulární rizikové faktory (věk, pohlaví, hladina cholesterolu, systolický krevní tlak, diabetes mellitus, kouření), nikoli důležité rizikové faktory u osob po léčbě nádorových onemocnění jako jsou podávání antracyklinů a radioterapie na oblast hrudníku (Chow EJ. et al., 2015). Až dle ESC guidelines 2016 jsou nemocní po léčbě nádorového onemocnění řazeni mezi osoby se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních onemocnění, přičemž výskyt tradičních rizikových faktorů toto riziko dále zvyšuje.

Při pravidelných dispenzárních kontrolách je nutné provádět hodnocení váhy, výšky, BMI, obvodu pasu, krevního tlaku, glykémie nalačno, lipidového profilu, ale rovněž životního stylu (fyzická aktivita, stravovací návyky, alkohol a kouření). Dlouhodobě přeživší osoby po léčbě Hodgkinova lymfomu, u kterých jsou již přítomny kardiovaskulární rizikové faktory nebo nepříznivé faktory životního stylu, jsou vhodnými kandidáty pro časnou intervenci spolu s adekvátní hormonální substitucí v případě hypofunkce štítné žlázy nebo hypogonadismu. Pravidelná pohybová aktivita je efektivní strategií pro zvýšení rezervní kapacity kardiovaskulárního systému spolu s příznivým ovlivněním kardiovaskulárních rizikových faktorů v primární a sekundární prevenci kardiovaskulárních příhod a mortality (Sesso HD. et al., 2000, Manson JE. et al., 1999). U dospělých osob po léčbě HL v dětství bylo prokázáno významné snížení rizika závažných kardiovaskulárních příhod při dynamickém cvičení i po korekci na rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění, expozice léčebným postupům a po korekci na další chronické onemocnění (Jones LW. et al., 2014). Pravidelná pohybová aktivita aerobního charakteru potlačuje systémovou zánětlivou odpověď organismu společně s poklesem produkce reaktivních kyslíkových radikálů prostřednictvím zvýšené exprese endogenních antioxidačních mechanismů (Di Francescomarino S. et al., 2009, Kojda G., Hambrecht R., 2005). Aerobní pohybové aktivity rovněž příznivě ovlivňují tradiční kardiovaskulární rizikové faktory jako jsou hypertenze a hypercholesterolemie, zlepšují inzulínovou senzitivitu (Joyner MJ., Green DJ., 2009, Duncan GE. et al., 200). U osob se sedavým způsobem života je doporučováno alespoň dvacetiminutové cvičení střední intenzity minimálně tři dny v týdnu (Schmitz R. et al., 2010). Z hlediska dietního je nutné u jedinců s nadváhou a obezitou potřeba optimalizovat energetickou bilanci se zvýšením energetického výdeje a snížením energetického příjmu. Obecné dietní zásady zdravé výživy dále zahrnují omezení konzumace monosacharidů a oligosacharidů ve slazených nápojích a sladkých výrobcích. Za účelem snížení celkového a LDL-cholesterolu je třeba eliminovat příjem trans-mastných kyselin, snížit podíl nasycených mastných kyselin na 7% celkového energetického příjmu a nahradit je nenasycenými tuky a zvýšit konzumaci vlákniny. Snížení triacylglycerolů lze docílit redukcí nadměrné hmotnosti, konzumace alkoholu a zvýšení příjmu omega-3 mastných kyselin (v rybách nebo v dietním doplňku). Denní příjem soli je zapotřebí snížit pod 5 g. Při nedostatečném efektu režimových opatření (optimalizace energetické bilance se zvýšením fyzické aktivity a snížením příjmu kalorií) je nezbytná medikamentózní intervence. Primárním cílem hypolipidemické léčby je snížení LDL-cholesterolu, proto by měly být statiny vždy lékem první volby.

## 6. ZÁVĚRY

Většina dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu v dětství nebo dospívání je v péči praktických lékařů pro dospělé a pouze někteří docházejí na pravidelné kontroly do ambulancí pozdních následků v rámci onkologických center. Z tohoto důvodu je nezbytné zvýšit všeobecné povědomí o možných pozdních kardiovaskulární komplikacích onkologické léčby, o doporučených postupech sledování nemocných po protinádorové léčbě a nezbytnosti vhodných intervenčních postupů. U rizikových nemocných je nutná úzká spolupráce s internisty, kardiology, diabetology a endokrinology, případně dalšími odborníky podle potřeby.

Jsou zapotřebí další prospektivní výzkumné projekty, které by zhodnotily vliv přijatých režimových nebo medikamentózních opatření na progresi aterosklerotických změn a manifestaci kardiovaskulárních onemocnění, a které by pomohly identifikovat jedince s největším předpokládaným benefitem těchto opatření.

Tato studie byla podpořena grantem NV15-30494A Ministerstva zdravotnictví České republiky.

## 7. SOUHRN

Dlouhodobě přeživší osoby po léčbě Hodgkinova lymfomu (HL) v dětství a období dospívání jsou ohroženy rozvojem pozdních kardiovaskulárních následků předchozí léčby. V naší studii jsme hodnotili přítomnost modifikovatelných rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění (hypertenze, hyperlipoproteinémie, hyperinzulinémie, obezita), ukazatelů zánětu a endoteliálního poškození (hs-CRP, E-selectin, PAI-1) a rovněž aterosklerotické změny ve společných karotických tepnách. Hodnotili jsme tyto nálezy u 80 mladých dospělých, kteří byli minimálně 10 let po ukončení protinádorové léčby Hodgkinova lymfomu (medián věku v době hodnocení 34,7 let; rozmezí 24,1- 40,9 let). Těchto 80 dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu bylo porovnáváno s 83 zdravými dobrovolníky odpovídajícího věku a pohlaví.

U dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu jsme prokázali méně příznivé parametry lipidového profilu v porovnání se zdravými dobrovolníky: vyšší triacylglyceroly ( $p=0,01$ ); vyšší celkový cholesterol ( $p=0,0004$ ), vyšší hladiny lipoproteinu o nízké hustotě ( $p=0,005$ ). U dlouhodobě přeživších osob po léčbě HL jsme prokázali vyšší prevalence hypertenze ( $p=0,004$ ) a inzulinové rezistence – HOMA-IR ( $p=0,0002$ ). Při ultrasonografickém vyšetření obou společných karotických tepen jsme prokázali vyšší prevalence aterosklerotických plátů ( $p=0,0009$ ) a vyšší šíři intimy a medie karotických tepen ( $p<0,0001$ ) u dlouhodobě přeživších osob po léčbě Hodgkinova lymfomu. Ukazatelé oxidativního stresu (produkty pokročilé oxidace proteinů, oxidované lipoproteiny nízké hustoty), zánětu (hs-CRP) a endoteliální dysfunkce (E-selectin, PAI-1) byly rovněž vyšší u dlouhodobě přeživších osob po léčbě HL ( $p<0,0001$ ,  $p=0,0002$ ,  $p=0,0031$ ,  $p=0,0087$ ,  $p=0,004$ , resp.).

Mladí dospělí po léčbě Hodgkinova lymfomu v dětství nebo dospívání vyžadují intenzivní dispenzární péči se sledováním výskytu metabolického syndromu a nepříznivých faktorů životního stylu s nezbytnou časnou intervencí.

## SUMMARY

Long-term survivors of Hodgkin lymphoma during childhood or adolescence (HL survivors) are at high risk of developing treatment-related late cardiovascular sequelae. In our study we evaluated the presence of modifiable cardiovascular risk factors (hypertension, hyperlipoproteinemia, hyperinsulinemia, obesity), endothelial and inflammatory markers (E-selectin, PAI-1, hs-CRP) and atherosclerotic changes in the common carotid arteries. Assessment was performed in 80 young adult Hodgkin lymphoma long-term survivors at more than 10 years after the potentially cardiovascular toxic anticancer treatment and in 83 age- and gender-matched healthy volunteers.

The HL survivors showed unfavorable lipid profiles compared to those of healthy controls: elevated triglycerides ( $p=0.01$ ); total cholesterol ( $p=0.0004$ ) and LDL cholesterol ( $p=0.005$ ). In HL survivors, we found a higher prevalence of hypertension ( $p=0.004$ ) and insulin resistance – HOMA-IR ( $p=0.0002$ ), a higher prevalence of atherosclerotic plaques ( $p=0.0009$ ) and higher carotid intima-media thickness ( $p<0.0001$ ). Markers of oxidative stress (advanced oxidation protein products, oxidized low-density lipoprotein), inflammation (hs-CRP) and endothelial dysfunction (E-selectin, PAI-1) were also higher in HL survivors ( $p<0.0001$ ,  $p=0.0002$ ,  $p=0.0031$ ,  $p=0.0087$ ,  $p=0.004$ , respectively).

Adult survivors of Hodgkin lymphoma during childhood and adolescence need closer follow-up with screening of metabolic syndrome components and unfavorable lifestyle factors and early management of these risk factors.

## 8. LITERATURA

1. Adly AAM, Elbarbary NS, Ismail EAR, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: relation to diabetic microvascular complications and carotid intima-media thickness. *J Diabetes Complic.* 2014;28:340–347. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.01.011.
2. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ, et al. Long term cause specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *Journal of Clinical Oncology.* 2003;21,3431–3439. doi: 10.1200/JCO.2003.07.131.
3. Alsulaimani S, Gardener H, Elkind MS, et al. Elevated homocysteine and carotid plaque area and densitometry in the northern Manhattan study. *Stroke.* 2013;44:457-61. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.676155.
4. Anderson MT, Staal FJT, Gitler C, et al. Separation of oxidant-initiated and redox-regulated steps in the NF- $\kappa$ B signal transduction pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1994;91:11527–11531. doi: 10.1073/pnas.91.24.11527.
5. Andersson J, Sundström J, Gustavsson T, et al. Echogenicity of the carotid intima-media complex is related to cardiovascular risk factors, dyslipidemia, oxidative stress and inflammation: the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. *Atherosclerosis* 2009;204:612-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.10.038.
6. Andersson J, Sundström J, Kurland L, et al. The carotid artery plaque size and echogenicity are related to different cardiovascular risk factors in the elderly: the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. *Lipids.* 2009;44:397-403. doi: 10.1007/s11745-009-3281-y.
7. Ansell BJ, Fonarow GC, Fogelman AM. The paradox of dysfunctional high-density lipoprotein. *Curr Opin Lipidol.* 2007;18:427–434. doi: 10.1097/MOL.0b013e3282364a17.
8. Ariffin H, Azanan MS, Abd Ghafar SS, et al. Young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia show evidence of chronic inflammation and cellular aging. *Cancer.* 2017;123:4207-4214. doi: 10.1002/cncr.30857.
9. Armenian SH, Xu L, Ky B, et al. Cardiovascular disease among survivors of adult-onset cancer: a community-based retrospective cohort study. *J Clin Oncol.* 2016;34:1122-1130. doi: 10.1200/JCO.2015.64.0409.
10. Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, et al. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2009; 27:2328–2338. doi: 10.1200/JCO.2008.21.1425.
11. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376:1670–1681. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.



12. Bauld C, Toumbourou JW, Anderson V, et al. Health-risk behaviours among adolescent survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45:706–715. doi: 10.1002/pbc.20421.
13. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*. 2002;287:2570–2581. doi: 10.1001/jama.287.19.2570.
14. Bennett MR, Sinha S, Owens GK. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Circ.Res*. 2016;118:692-702. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306361.
15. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: the Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1998;338:1650–1656. doi: 10.1056/NEJM199806043382302.
16. Berry JD, Dyer A, Cai X, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2012;366:321–329. doi: 10.1056/NEJMoa1012848.
17. Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine*. 2004;24:1-13. doi: 10.1385/ENDO:24:1:001.
18. Bonadonna G, Valagussa P, Santoro A, Viviani S, Bonfante V and Banfi A, Hodgkin's disease: the Milan Cancer Institute experience with MOPP and ABVD. *Recent Results in Cancer Research*. 1989;117:169–74. doi: 10.1007/978-3-642-83781-4\_17.
19. Bornfeldt KE, Tabas I. Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis. *Cell Metab*. 2011;14:575-585. doi: 10.1016/j.cmet.2011.07.015.
20. Bowers DC, McNeil DE, Liu Y, et al. Stroke as a late treatment effect of Hodgkin's disease: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2005;23:6508–6515. doi: 10.1200/JCO.2005.15.107.
21. Brouwer CA, Postma A, Hooimeijer HLH, et al. Endothelial damage in long-term survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:3906-3913. doi: 10.1200/JCO.2012.46.6086.
22. Brown SA, Nhola L, Herrmann J. Cardiovascular Toxicities of Small Molecule Tyrosine Kinase Inhibitors: An Opportunity for Systems-based Approaches. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101:65–80. doi: 10.1002/cpt.552.
23. Brunzell JD. Clinical practice. Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2007;357:1009–1017. doi: 10.1056/NEJMcp070061.
24. Cameron AC, Touyz RM, Lang NN. Vascular Complications of Cancer Chemotherapy. *Can J Cardiol*. 2016;32:852-862. doi: 10.1016/j.cjca.2015.12.023.
25. Campbell KA, Lipinski MJ, Doran AC, et al. Lymphocytes and the adventitial immune response in atherosclerosis. *Circ Res*. 2012;110:889-900. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.263186.

26. Castellino SM, Geiger AM, Mertens AC, et al. Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood*. 2011;117:1806–1816. doi: 10.1182/blood-2010-04-278796.
27. Cavallini MC, Roman MJ, Blank SG, et al. Association of the auscultatory gap with vascular disease in hypertensive patients. *Ann Intern Med*. 1996;124:877-883. doi: 10.7326/0003-4819-124-10-199605150-00003.
28. Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, et al. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*. 2000;149:139–150. doi: 10.1016/s0021-9150(99)00312-3.
29. Cunningham KS, Gotlieb AI. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis. *Lab Invest*. 2005;85(1):9-23. doi: 10.1038/labinvest.3700215.
30. De Bruin ML, Dorresteijn LD, van't Veer MB, et al. Increased risk of stroke and transient ischemic attack in 5-year survivors of Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:928–937. doi: 10.1093/jnci/djp147.
31. De Lucia Rolfe E, Sleight A, Finucane FM, et al. Ultrasound measurements of visceral and subcutaneous abdominal thickness to predict abdominal adiposity among older men and women. *Obesity*. 2010;18:625–631. doi: 10.1038/oby.2009.309.
32. Dégano IR, Salomaa V, Veronesi G, et al., Acute myocardial infarction trends in Europe /AMITIE/ study investigators. Twenty-five year trends in myocardial infarction attack and mortality rate, and case-fatality, in six European populations. *Heart*. 2015;101:1413-1421. doi:10.1136/heartjnl-2014-307310.
33. Delitala AP, Filigheddu F, Orru M, et al. No evidence of association between subclinical thyroid disorders and common carotid intima medial thickness or atherosclerotic plaque. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25:1104-1110. doi: 10.1016/j.numecd.2015.09.001.
34. Devita Jr VT, Serpick AA, and Carbone PP, Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Annals of Internal Medicine*. 1970;73:881-895. doi: 10.7326/0003-4819-73-6-881.
35. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009;302:1993–2000. doi: 10.1001/jama.2009.1619.
36. Di Francescomarino S, Sciartilli A, Di Valerio V, et al: The effect of physical exercise on endothelial function. *Sports Med*. 2009;39:797-812. doi: 10.2165/11317750-000000000-00000.
37. Doll R, Peto R, Boreham J et al. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *British Medical Journal*. 2004;328:1519. doi: 10.1136/bmj.38142.554479.AE.

38. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*. 1998;279:1615-1622. doi: 10.1001/jama.279.20.1615.
39. Eaton CB, Bostom AG, Yanek L et al. Family history and premature coronary heart disease. *J Am Board Fam Pract*. 1996;9:312-8.
40. Emmons K, Li FP, Whitton J, et al. Predictors of smoking initiation and cessation among childhood cancer survivors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2002;20:1608–1616. doi: 10.1200/JCO.2002.20.6.1608.
41. Engert, P. Schiller, A. Josting et al., Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's lymphoma study group. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21:3601–3608. doi: 10.1200/JCO.2003.03.023.
42. Eriksson F, Gagliardi G, Liedber A, et al. Long-term cardiac mortality following radiation therapy for Hodgkin's disease: analysis with the relative seriality model. *Radiotherapy and Oncology*. 2000;55:153–62. doi: 10.1016/s0167-8140(00)00166-3.
43. Esbenshade AJ, Simmons JH, Koyama T, et al. Body mass index and blood pressure changes over the course of treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *PediatrBlood Cancer*. 2011;56:372–378. doi: 10.1002/pbc.22782.
44. Facchini FS, Hua NW, Reaven GM, et al. Hyperinsulinemia: the missing link among oxidative stress and age-related diseases? *Free Radic Biol Med*. 2000;29:1302-1306. doi: 10.1016/s0891-5849(00)00438-x.
45. Ference BA, Graham I, Tokgozoglu L, et al. Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1141-1156. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.046.
46. Fidler MM, Reulen RC, Winter DL, et al.: Long term cause specific mortality among 34 489 five year survivors of childhood cancer in Great Britain: Population based cohort study. *BMJ*. 2016;1:354:i4351. doi: 10.1136/bmj.i4351.
47. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, et al. Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*. 2011;377:557–567. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62037-5.
48. Floriani C, Gencer B, Collet TH, et al. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: 2016 update. *Eur Heart J*. 2018;39:503–507. doi: 10.1093/eurheartj/ehx050.
49. Friedlander Y, Arbogast P, Schwartz SM et al. Family history as a risk factor for early onset myocardial infarction in young women. *Atherosclerosis*. 2001;156:201-207. doi: 10.1016/s0021-9150(00)00635-3.

50. Frobisher C, Winter DL, Lancashire ER, et al. British Childhood Cancer Survivor Study. Extent of smoking and age at initiation of smoking among adult survivors of childhood cancer in Britain. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:1068–1081. doi: 10.1093/jnci/djn210.
51. Frostegård J, Haegerstrand A, Gidlund M et al. Biologically modified LDL increases the adhesive properties of endothelial cells. *Atherosclerosis.* 1991;90:119-126. doi: 10.1016/0021-9150(91)90106-d.
52. Frostegård J, Ulfgren AK, Nyberg P, et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis.* 1999;145:33-43. doi: 10.1016/s0021-9150(99)00011-8.
53. Frostegård J, Wu R, Giscombe R, et al. Induction of T-cell activation by oxidized low density lipoprotein. *Arterioscler Thromb.* 1992;12:461-467. doi: 10.1161/01.atv.12.4.461.
54. Gabriels K, Hoving S, Seemann I, et al. Local heart irradiation of ApoE(–/–) mice induces microvascular and endocardial damage and accelerates coronary atherosclerosis. *Radiother Oncol.* 2012;105:358-364. doi: 10.1016/j.radonc.2012.08.002.
55. Gaddi A, Cicero AF, Odofo FO. Practical guidelines for familial combined hyperlipidemia diagnosis: an up-date. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3:877–886.
56. Galis Z, Sukhova G, Lark M, et al. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable lesions of human atherosclerotic plaques. *J. Clin. Invest.* 1994;94:2493-2503. doi: 10.1172/JCI117619.
57. Galper SL, Yu JB, Mauch PM, et al. Clinically significant cardiac disease in patients with Hodgkin lymphoma treated with mediastinal irradiation. *Blood.* 2011;117:412–418. doi: 10.1182/blood-2010-06-291328.
58. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, et al. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population: sixteen year follow-up study. *Diabetes.* 1974;23:105-111. doi: 10.2337/diab.23.2.105.
59. Garg A, Simha V. Update on dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1581–1589. doi: 10.1210/jc.2007-0275.
60. Garmey EG, Liu Q, Sklar CA, et al. Longitudinal changes in obesity and body mass index among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology.* 2008;26:4639–4645. doi: 10.1200/JCO.2008.16.3527.
61. Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LC, et al. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA.* 2007;297:2705-2715. doi: 10.1001/jama.297.24.2705.

62. Gietema JA, Meinardi MT, Messerschmidt J et al. Circulating plasma platinum more than 10 years after cisplatin treatment for testicular cancer. *Lancet*. 2000;355: 1075–1076. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02044-4.
63. Ginsberg HN. New perspectives on atherogenesis: role of abnormal triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Circulation*. 2002;106:2137–2142. doi: 10.1161/01.cir.0000035280.64322.31.
64. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1674-85. doi: 10.2337/dc10-0666.
65. Girinsky T, M'Kacher R, Lessard N et al. Prospective coronary heart disease screening in asymptomatic Hodgkin lymphoma patients using coronary computed tomography angiography: results and risk factor analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89:59–66. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.01.021.
66. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*. 2017;390(10106):1962-1971. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32290-0.
67. Giugliano RP, Wiviott SD, Blazing MA, et al. Long-term safety and efficacy of achieving very low levels of low-density lipoprotein cholesterol: a prespecified analysis of the IMPROVE-IT trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2547-2555. doi: 10.1001/jamacardio.2017.0083.
68. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987;316:1371–1375. doi: 10.1056/NEJM198705283162204.
69. Glanzmann C, Kaufmann P, Jenni R, et al. Cardiac risk after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Radiother Oncol*. 1998;46:51-62. doi: 10.1016/s0167-8140(97)00125-4.
70. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. The road ahead. *Cell*. 2001;104:503-516, doi: 10.1016/s0092-8674(01)00238-0.
71. Goldstein JL, Brown MS, A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell*. 2015;161,161-175. doi: 10.1016/j.cell.2015.01.036.
72. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: The Framingham study. *The American Journal of Medicine*. 1977;62:707-714. doi: 10.1016/0002-9343(77)90874-9.
73. Gorgui J, Gasbarrino K, Georgakis MK, et al. Circulating adiponectin levels in relation to carotid atherosclerotic plaque presence, ischemic stroke risk, and mortality: a systematic review and meta-analyses. *Metabolism*. 2017;69:51-66. doi:0.1016/j.metabol.2017.01.002.
74. Greenland P, Knoll M.D, Stamler J, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA*. 2003;290,891-897. doi: 10.1001/jama.290.7.891.

75. Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LC, et al. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA*. 2007;297:2705–2715. doi: 10.1001/jama.297.24.2705.
76. Hale ER, Lipshultz SE, Constine LS. Latent cardiac injury following the double-edged sword of chemotherapy and radiation. In: , Perry MC, ed. *American Society of Clinical Oncology 2005 Educational Book*. Alexandria, VA: American Society of Clinical Oncology. 2005;739–46.
77. Hamsten A, de Faire U, Walldius G, et al. Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet*. 1987;2:3–9. doi: 10.1016/s0140-6736(87)93050-9.
78. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA*. 1993;270:1949–1955.
79. Hancock SL, Donaldson SS, Hoppe RT. Cardiac disease following treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents. *Journal of Clinical Oncology*. 1993;11,1208–1215. doi: 10.1200/JCO.1993.11.7.1208.
80. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1685-1695. doi: 10.1056/NEJMra043430.
81. Henson KE, Reulen RC, Winter DL, et al. Cardiac mortality among 200 000 five-year survivors of cancer diagnosed at 15 to 39 years of age: The Teenage and Young Adult Cancer Survivor Study. *Circulation*. 2016;134:1519-1531. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022514.
82. Herrmann J, Yang EH, Iliescu CA et al. Vascular Toxicities of Cancer Therapies: The Old and the New-An Evolving Avenue. *Circulation*. 2016;133:1272–1289. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018347.
83. Hofer IE, Steffens S, Ala-Korpela M, et al. ESC working group atherosclerosis and vascular biology. Novel methodologies for biomarker discovery in atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2015;36:2635-2642. doi: 10.1093/eurheartj/ehv236.
84. Hoke M, Winter M-P, Wagner O, et al. The impact of selectins on mortality in stable carotid atherosclerosis. *Thromb Haemost*. 2015;114:632-8. doi: 10.1160/TH14-12-1014.
85. Hooning MJ, Botma A, Aleman BM, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:365–375. doi: 10.1093/jnci/djk064.
86. Hoppe RT. Hodgkin's disease: complications of therapy and excess mortality. *Ann Oncol*. 1997;8 Suppl 1:115-118.
87. Hopps E, Noto D, Caimi G, et al. A novel component of the metabolic syndrome: The oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010;20:72–77. doi: 10.1016/j.numecd.2009.06.002.

88. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67:968–977. doi: 10.1161/01.cir.67.5.968.
89. Hudson MM, Mertens AC, Yasui Y, et al. Childhood Cancer Survivor Study Investigators. Health status of adult long-term survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *JAMA*. 2003;290:1583–1592. doi: 10.1001/jama.290.12.1583.
90. Hudson MM, Ness KK, Guerney JG et al: Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *JAMA*. 2013;309:2371-2381. doi: 10.1001/jama.2013.6296.
91. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, et al. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA*. 2003;290:2831–2837. doi: 10.1001/jama.290.21.2831.
92. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation*. 1997;96:4219-4225. doi: 10.1161/01.cir.96.12.4219.
93. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol*. 1997;146(6):483-494. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009302.
94. Chen HX, Cleck JN. Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009; 6(8):465-477. doi: 10.1038/nrclinonc.2009.94.
95. Chovanec M, Abu Zaid M, Hanna N et al. Long-term toxicity of cisplatin in germ-cell tumor survivors. *Ann Oncol*. 2017; 28: 2670–2679. doi: 10.1093/annonc/mdx360.
96. Chow EJ, Chen Y, Kremer LC, et al: Individual prediction of heart failure among childhood cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2015;33(5):394-402. doi: 10.1200/JCO.2014.56.1373.
97. Chow EJ, Mueller BA, Baker KS, et al. Cardiovascular hospitalizations and mortality among recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Intern Med*. 2011;155:21–32. doi: 10.7326/0003-4819-155-1-201107050-00004.
98. Ibrahimi P, Jashari F, Nicoll R, et al. Coronary and carotid atherosclerosis: how useful is the imaging? *Atherosclerosis*. 2013;231:323-33. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.035.
99. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2012;220:128-133. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.044.
100. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61:69-90. doi: 10.3322/caac.20107.

101. Jones DP, Spunt SL, Green D, et al. Renal late effects in patients treated for cancer in childhood: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51:724–731. doi: 10.1002/pbc.21695.
102. Jones LW, Haykowsky MJ, Swartz JJ, et al: Running on empty: Cardiovascular reserve capacity and late effects on therapy in cancer survivorship. *J Clin Oncol*. 2012;30:4458-4456. doi: 10.1200/JCO.2012.44.0891.
103. Jones LW, Liu Q, Armstrong G.T, et al. Exercise and risk of major cardiovascular events in adult survivors of childhood Hodgkin lymphoma: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*. 2014;32:3643-3650. doi: 10.1200/JCO.2014.56.7511.
104. Joyner MJ, Green DJ. Exercise protects the cardiovascular system: effects beyond traditional risk factors. *J Physiol*. 2009;587:5551-5558. doi: 10.1113/jphysiol.2009.179432.
105. Kappers MH, van Esch JH, Sleijfer S, et al. Cardiovascular and renal toxicity during angiogenesis inhibition: clinical and mechanistic aspects. *J Hypertens*. 2009;27: 2297-2309. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283309b59.
106. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2006; 114:2710–2738. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.179568.
107. Kawamura S, Takai D, Watanabe K, et al. Role of mitochondrial DNA in cells exposed to irradiation: Generation of reactive oxygen species (ROS) is required for G2 checkpoint upon irradiation. *J Health Sci*. 2005;51:385–393.
108. Khaled S, Gupta KB, Kucik DF. Ionizing radiation increases adhesiveness of human aortic endothelial cells via a chemokine-dependent mechanism. *Radiat Res*. 2012;177:594-601. doi: 10.1667/rr2557.1.
109. Kianoush S, Bittencourt M, Lotufo P, et al. Association between smoking and serum glyca and high-sensitivity c-reactive protein levels: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) and Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006545. doi: 10.1161/JAHA.117.006545.
110. Kim H, Kim TH, Kim HI, et al. Subclinical thyroid dysfunction and risk of carotid atherosclerosis. *PLoS One*. 2017;12:e0182090. doi: 10.1371/journal.pone.0182090.
111. King RL, Howard MT, and Bagg A, Hodgkin's lymphoma: pathology, pathogenesis, and a plethora of potential prognostic predictors. *Advances in Anatomic Pathology*. 2014;21:12–25. doi: 10.1097/PAP.0000000000000002.



112. Kinra S, Smith GD, Okasha M et al. Is maternal transmission of coronary heart disease risk stronger than paternal transmission? *Heart*. 2003;89:834-838. doi: 10.1136/heart.89.8.834.
113. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease, *JAMA*. 2003;290:898-904. doi: 10.1001/jama.290.7.898.
114. Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA, et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res*. 2004;45:1169-1196. doi: 10.1194/jlr.R300019-JLR200.
115. Koene RJ, Prizment AF, Blaes A, et al. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer. *Circulation*. 2016;133:1104–1114. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406.
116. Kojda G, Hambrecht R. Molecular mechanisms of vascular adaptation to exercise: Physical activity as an effective antioxidant therapy? *Cardiovasc Res*. 2005;67:187-197. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.04.032.
117. Kobiyama K, Ley K. Atherosclerosis *Circ Res*. 2018;123:1118-11120. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313816.
118. Kuppers R, Hansmann ML. The Hodgkin and Reed/Sternberg cell (Cells in focus). *Int J Biochem Cell Biol*. 2003;37:511-517. doi: 10.1016/j.biocel.2003.10.025.
119. Leach CR, Weaver KE, Aziz NM, et al. The complex health profile of long-term survivors: prevalence and predictors of comorbid conditions. *J Cancer Surviv*. 2015;9:239-251. doi: 10.1007/s11764-014-0403-1.
120. Ledue TB, Rifai N. Preanalytic and analytic sources of variations in C- reactive protein measurement: Implications for cardiovascular disease risk assessment. *Clin Chem*. 2003;49:1258–1271. doi: 10.1373/49.8.1258.
121. Lee IM, Manson JE, Hennekens CH, et al. Body weight and mortality: a 27-year follow-up of middle-aged men. *JAMA*. 1993;270:2823–2828. doi: 10.1001/jama.270.23.2823.
122. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*. 2012;380:219—229. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61031-9.
123. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al.. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: A meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007;370:1829–1839. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61778-4.

124. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-1913. doi: 10.1016/s0140-6736(02)11911-8.
125. Lewis GF, Rader DJ. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res*. 2005;96:1221-1232. doi: 10.1161/01.RES.0000170946.56981.5c.
126. Li R, Bensen JT, Hutchinson RG et al. Family risk score of coronary heart disease (CHD) as a predictor of CHD: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study and the NHLBI family heart study. *Genet Epidemiol*. 2000;18:236-250. doi: 10.1002/(SICI)1098-2272(200003)18:3<236::AID-GEPI4>3.0.CO;2-0.
127. Libby P. History of discovery: inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2012;32:2045-2051. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.179705.
128. Libby P, Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868-874. doi: 10.1038/nature01323.
129. Libby P, Hansson GK, Lichtman AH. Immune effector mechanisms implicated in atherosclerosis: from mice to humans. *Immunity*. 2013;38:1092-1104. doi: 10.1016/j.immuni.2013.06.009.
130. Libby P, Nahrendorf M, Pittet MJ, et al. Diversity of denizens of the atherosclerotic plaque: not all monocytes are created equal. *Circulation*. 2008;117:3168-3170. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.783068.
131. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, et al. Evacetrapib and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Vascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1933-1942. doi: 10.1056/NEJMoa1609581.
132. Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, et al. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128:1927-1995. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182a88099.
133. Lipshultz SE, Landy DC, Lopez-Mitnik G, et al. Cardiovascular status of childhood cancer survivors exposed and unexposed to cardiotoxic therapy. *J Clin Oncol*. 2012;30:1050-1067. doi: 10.1200/JCO.2010.33.7907.
134. Little MP, Tawn EJ, Tzoulaki I, et al. A systematic review of epidemiological associations between low and moderate doses of ionizing radiation and late cardiovascular effects, and their possible mechanisms. *Radiat Res*. 2008;169: 99-109. doi: 10.1667/RR1070.1.
135. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115:459-467. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875.

136. Lown EA, Goldsby R, Mertens AC, et al. Alcohol consumption patterns and risk factors among childhood cancer survivors compared to siblings and general population peers. *Addiction*. 2008;103:1139–1148. doi: 10.1111/j.1360-0443.2008.02242.x.
137. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010; a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012;380:2095-2128. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
138. Lupu F, Bergonzelli GE, Heim DA, et al. Localization and production of plasminogen activator inhibitor-1 in human healthy and atherosclerotic arteries. *Arteriosclerosis and Thrombosis*. 1993;13:1090-1100. doi: 10.1161/01.atv.13.7.1090.
139. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
140. Manson JE, Hu FB, Rich-Edwards JW, et al. A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 1999;341:650-658. doi: 10.1056/NEJM199908263410904.
141. Martinez E, Martorell J, Rimbau V. Review of serum biomarkers in carotid atherosclerosis. *J Vasc Surg*. 2020;71(1):329-341. doi: 10.1016/j.jvs.2019.04.488.
142. Masoudkabar F, Sarrafzadegan N, Gotay C et al. Cardiovascular disease and cancer: Evidence for shared disease pathways and pharmacologic prevention. *Atherosclerosis*. 2017; 263: 343–51. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.001.
143. Meacham LR, Chow EJ, Ness KK, et al. Cardiovascular risk factors in adult survivors of pediatric cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(1):170–81. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0555.
144. Meacham LR, Sklar CA, Li S, et al. Diabetes mellitus in long-term survivors of childhood cancer. Increased risk associated with radiation therapy: a report for the childhood cancer survivor study. *Arch Intern Med*. 2009;169(15):1381-8. doi: 10.1001/archinternmed.2009.209.
145. Mertens AC, Liu Q, Neglia JP, et al. Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*. 2008; 100(19):1368–1379. doi: 10.1093/jnci/djn310.
146. Mertens I, Van Gaal LF. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. *Obes Rev*. 2002;3(2):85–101. doi: 10.1046/j.1467-789x.2002.00056.x.
147. Mills JD, Mansfield MW, Grant PJ. Tissue plasminogen activator, fibrin D-dimer, and insulin resistance in the relatives of patients with premature coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002; 22(4):704-9. doi: 10.1161/hq0402.105902.
148. Mitsumura H, Sakuta K, Bono K, et al. Stiffness Parameter  $\beta$  of cardioembolism measured by carotid ultrasound was lower than other stroke subtypes. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(6):1391-5. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.11.015.

149. Möhlenkamp SI, Lehmann N, Moebus S, et al. Heinz Nixdorf recall study investigators. Quantification of coronary atherosclerosis and inflammation to predict coronary events and all- cause mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1455-64. doi: 10.1016/j.jacc.2010.10.043.
150. Möller TR, Garwicz S, Barlow L, et al. Association of the Nordic Cancer Registries; Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology. Decreasing late mortality among five-year survivors of cancer in childhood and adolescence: a population-based study in the Nordic countries. *J Clin Oncol*. 2001;19(13):3173–81. doi: 10.1200/JCO.2001.19.13.3173.
151. Mora S, Ridker PM. Justification for the use of statins in primary prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin (JUPITER)—can C-reactive protein be used to target statin therapy in primary prevention? *Am J Cardiol*. 2006;97(2):33–41. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.11.014.
152. Moore SC, Patel AV, Matthews CE, Berrington de Gonzalez A, Park Y, Katki HA, Linet MS, Weiderpass E, Visvanathan K, Helzlsouer KJ, Thun M, Gapstur SM, Hartge P, Lee IM. Leisure time physical activity of moderate to vigorous intensity and mortality: a large pooled cohort analysis. *PLoS Med*. 2012;9:e1001335.
153. Moslehi JJ. Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies. *N Eng J Med*. 2016;375(15):1457-67. doi: 10.1056/NEJMra1100265.
154. Myers RH, Kiely DK, Cupples LA, et al. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: The Framingham Study, *Am Heart J*. 1990;120(4):963-9. doi: 10.1016/0002-8703(90)90216-k.
155. Myrehaug S, Pintilie M, Tsang R, et al. Cardiac morbidity following modern treatment for Hodgkin lymphoma: supra-additive cardiotoxicity of doxorubicin and radiation therapy. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(8):1486–93. doi: 10.1080/10428190802140873.
156. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1600-7. doi: 10.1016/j.jacc.2009.11.075.
157. Narula J, Nakano M, Virmani R, et al. Histopatologic characteristics of atherosclerotic coronary disease and implications of the findings for the invasive and noninvasive detection of vulnerable plaques. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1041-5. doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.054.
158. Nathan PC, Ford JS, Henderson TO, et al. Health behaviors, medical care, and interventions to promote healthy living in the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J Clin Oncol*. 2009;27(14):2363–73. doi: 10.1200/JCO.2008.21.1441.
159. Ness KK, Leisenring WM, Huang S, et al. Predictors of inactive lifestyle among adult survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 2009;115(9):1984–94. doi: 10.1002/cncr.24209.

160. Neville KA, Cohn RJ, Steinbeck KS, et al. Hyperinsulinemia, impaired glucose tolerance, and diabetes mellitus in survivors of childhood cancer: prevalence and risk factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(11):4401–4407. doi: 10.1210/jc.2006-0128.
161. Newman WP 3rd, Freedman DS, Voors AW, et al. Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis: the Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med.* 1986;314:138–144. doi: 10.1056/NEJM198601163140302.
162. Ninomiya T, Perkovic V, Turnbull F, et al. Blood pressure lowering and major cardiovascular events in people with and without chronic kidney disease: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2013;347:f5680. doi:10.1136/bmj.f5680.
163. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA.* 2007 Jul 18;298(3):299-308. doi: 10.1001/jama.298.3.299.
164. Nuver J, Smit AJ, Postma A, et al. The metabolic syndrome in long-term cancer survivors, an important target for secondary preventive measures. *Cancer Treat Rev.* 2002;28:195–214. doi: 10.1016/s0305-7372(02)00038-5.
165. Oeffinger KC, Adams-Huet B, Victor RG, et al. Insulin resistance and risk factors for cardiovascular disease in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2009;27:3698–704. doi: 10.1200/JCO.2008.19.7251.
166. Oeffinger KC, Buchanan GR, Eshelman DA, et al. Cardiovascular risk factors in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2001;23(7):424–30. doi: 10.1097/00043426-200110000-00007.
167. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Childhood Cancer Survivor Study. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(15):1572–82. doi: 10.1056/NEJMsa060185.
168. Oudin C, Simeoni MC, Sirvent N, et al. Prevalence and risk factors of the metabolic syndrome in adult survivors of childhood leukemia. *Blood.* 2011; 117(17):4442–8. doi: 10.1182/blood-2010-09-304899.
169. Packard CJ. Triacylglycerol-rich lipoproteins and the generation of small, dense low-density lipoprotein. *Biochem Soc Trans.* 2003;31:1066–1069. doi: 10.1042/bst0311066.
170. Parsons SK, Skapek SX, Neufeld EJ, et al. Asparaginase-associated lipid abnormalities in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 1997; 89(6):1886–95.
171. Philips SM, Padgett LS, Leisenring WM, et al. Survivors of childhood cancer in the United States: Prevalence and burden of morbidity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24:653-63. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-1418.
172. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal.* 2016;37:2315-2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.

173. Pirie K, Peto R, Reeves GK, et al.; Million Women Study Collaborators. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Lancet*. 2013;381:133–141. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61720-6.
174. Pursnani A, Massaro JM, D’Agostino RB Sr, et al. Guideline-based statin eligibility, cancer events, and noncardiovascular mortality in the Framingham Heart Study. *J Clin Oncol*. 2017;35:2927–2933. doi: 10.1200/JCO.2016.71.3594.
175. Pusey WA. Cases of sarcoma and Hodgkin’s disease treated by exposure to X-rays: preliminary report. *The Journal of the American Medical Association*. 1902;vol.38,pp.166-169.
176. Quillard T, Franck G, Mawson T, et al. Mechanisms of erosion of atherosclerotic plaques. *Curr. Opin. Lipidol*. 2017;28,434-441. doi: 10.1097/MOL.0000000000000440.
177. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2009;373:1765–1772. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60697-8.
178. Re D, Kuppers R, Diehl V. Molecular Pathogenesis of Hodgkin’s Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23:6379-6386.
179. Reilly JJ, Brougham M, Montgomery C, et al. Effect of glucocorticoid therapy on energy intake in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(8):3742–5. doi: 10.1210/jcem.86.8.7764.
180. Reulen RC, Winter DL, Frobisher C, et al. British Childhood Cancer Survivor Study Steering Group. Long-term cause-specific mortality among survivors of childhood cancer. *JAMA*. 2010; 304:172–9. doi: 10.1001/jama.2010.923.
181. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation*. 2003;107,391-7. doi: 10.1161/01.cir.0000055014.62083.05.
182. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017; 377, 1119-31. doi: 10.1056/NEJMoa1707914.
183. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391:319-28. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32814-3.
184. Robinson LL, Hudson MM: Survivors of childhood and adolescent cancer: Life-long risks and responsibilities. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(1):61-70. doi: 10.1038/nrc3634.
185. Roberts CK, Sindhu KK. Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life Sci*. 2009;84:705–12. doi: 10.1016/j.lfs.2009.02.026.

186. Rodondi N, Den Elzen WP, Bauer DC, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA*. 2010;304(12):1365-1374. doi:10.1001/jama.2010.1361.
187. Roos A, Bakker SJ, Links TP, et al. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):491-96. doi: 10.1210/jc.2006-1718.
188. Raposeiras RS, Cordero A. The Two-way Relationship Between Cancer and Atherosclerosis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019;72(6):487-494. doi: 10.1016/j.rec.2018.12.010.
189. Rudolf J, Lewandrowski KB. Cholesterol, lipoproteins, high-sensitivity c-reactive protein, and other risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Med*. 2014;34:113–27. doi: 10.1016/j.cll.2013.11.003.
190. Ruiz JL, Hutcheson JD, Aikawa E. Cardiovascular calcification: current controversies and novel concepts. *Cardiovasc Pathol*. 2015;24:207-212. doi: 10.1016/j.carpath.2015.03.002.
191. Rutan GH, Kuller LH, Neaton JD, et al. Mortality associated with diastolic hypertension and isolated systolic hypertension among men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation*. 1988;77:504–514. doi: 10.1161/01.cir.77.3.504.
192. Saini A, Al-Shanti N, Stewart CE. Waste management - cytokines, growth factors and cachexia. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2006;17(6):475–486. doi: 10.1016/j.cytogfr.2006.09.006.
193. Sandison A.T. Degenerative vascular disease in the Egyptian mummy, *Med Hist*. 1962; 6(1): 77–81. doi: 10.1017/s0025727300026880.
194. Sarti C, Gallagher J. The metabolic syndrome: prevalence, CHD risk, and treatment. *J Diabetes Compl*. 2006; 20:121-32. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2005.06.014.
195. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al.. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375:2215–2222. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
196. Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet*. 2010;375:1634-9. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60545-4.
197. Sarwar N, Sattar N. Triglycerides and coronary heart disease: have recent insights yielded conclusive answers? *Curr Opin Lipidol*. 2009;20:275–281. doi: 10.1097/MOL.0b013e32832dd4dc.
198. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW 3rd, Haskell W, Lee IM. Dose response between physical activity risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation*. 2011;124:789—795. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.010710.

199. Saultier P, Auquier P, Bertrand Y, et al. Metabolic syndrome in long-term survivors of childhood acute leukemia treated without hematopoietic stem cell transplantation: an L.E.A. study. *Haematologica*. 2016;101(12):1603-1610. doi: 10.3324/haematol.2016.148908.
200. Senders ML, Que X, Cho YS, et al. Pet/mr imaging of malondialdehyde-acetaldehyde epitopes with a human antibody detects clinically relevant atherothrombosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(3):321–35. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.036.
201. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, et al.. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011;364(9):829–841. doi: 10.1056/NEJMoA1008862.
202. Sesso HD, Paffenbarger RS Jr, Lee IM. Physical activity and coronary heart disease in men: The Harvard Alumni Health Study. *Circulation*. 2000;102(9):975-80. doi: 10.1161/01.cir.102.9.975.
203. Schafer K, Muller K, Hecke A, et al. Enhanced thrombosis in atherosclerosis-prone mice is associated with increased arterial expression of plasminogen activator inhibitor-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(11):2097–103. doi: 10.1161/01.ATV.0000097766.36623.DF.
204. Schmitz R, Stanelle J, Hansmann M-L, et al. Pathogenesis of Classical and Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma. *Annu Rev Pathol*. 2009; 4:151-7. doi: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092209.
205. Schwartz GG, Gabriel Steg P, Bhatt DL, et al. Clinical Efficacy and Safety of Alirocumab After Acute Coronary Syndrome According to Achieved Level of Low-Density Lipoprotein Cholesterol: A Propensity Score-Matched Analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Trial. *Circulation*. 2021;143(11):1109-1122. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049447.
206. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2013; 63(1):11–30. doi: 10.3322/caac.21166.
207. Sies H., Berndt C., Jones D.P. Oxidative stress. *Annu Rev Biochem*. 2017;86:715–48. doi: 10.1146/annurev-biochem-061516-045037.
208. Sinaiko AR, Jacobs DR Jr, Steinberger J, et al. Insulin resistance syndrome in childhood: associations of the euglycemic insulin clamp and fasting insulin with fatness and other risk factors. *J Pediatr*. 2001;139(5):700–7. doi: 10.1067/mpd.2001.118535.
209. Sinha R, Fisch G, Teague B, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med*. 2002;346:802–810. doi: 10.1056/NEJMoA012578.



210. Singh GM, Danaei G, Farzadfar F, et al.; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group; Asia-Pacific Cohort Studies Collaboration (APCSC); Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe (DECODE); Emerging Risk Factor Collaboration (ERFC); Prospective Studies Collaboration (PSC). The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis. *PLoS One*. 2013;8:e65174. doi: 10.1371/journal.pone.0065174.
211. Schmitz KH, Courneya JS, Matthews C, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42(7):1409-26. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181e0c112.
212. Sorof JM, Lai D, Turner J, et al. Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children. *Pediatrics*. 2004;113:1475-482. doi: 10.1542/peds.113.3.475.
213. Spencer EA, Pirie KL, Stevens RJ. Diabetes and modifiable risk factors for cardiovascular disease: the prospective Million Women Study. *Eur J Epidemiol*. 2008;23:793-799. doi: 10.1007/s10654-008-9298
214. Srinivasan SR, Bao W, Wattigney WA, et al. Adolescent overweight is associated with adult overweight and related multiple cardiovascular risk factors: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism*. 1996; 45:235-240. doi: 10.1016/s0026-0495(96)90060-8.
215. Stary HC, Chandler AB, Dismore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Atherosclerosis. *Circulation*. 1995;92(5):1355-74. doi: 10.1161/01.cir.92.5.1355.
216. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American society of echocardiography carotid intima-media thickness task force. Endorsed by the society for vascular medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008; Apr; 21(4):376. doi:10.1016/j.echo.2007.11.011.
217. Stefanini GG, Holmes DR jr. Drug-eluting coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 2013;368:254-65. doi: 10.1056/NEJMra1210816.
218. Steinberger J, Moran A, Hong CP, et al. Adiposity in childhood predicts obesity and insulin resistance in young adulthood. *J Pediatr*. 2001;138:469-73. doi: 10.1067/mpd.2001.112658.
219. Steinberger J, Sinaiko AR, Kelly AS, et al. Cardiovascular risk and insulin resistance in childhood cancer survivors. *J Pediatr*. 2012;160(3):494-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.08.018.
220. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):719-731. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30186-9.

221. Stewart FA, Heeneman S, Te Poele J, et al. Ionizing radiation accelerates the development of atherosclerotic lesions in ApoE<sup>-/-</sup> mice and predisposes to an inflammatory plaque phenotype prone to hemorrhage. *Am J Pathol.* 2006;168(2):649-58. doi: 10.2353/ajpath.2006.050409.
222. Sulicka J, Surdacki A, Mikolajczyk T, et al. Elevated markers of inflammation and endothelial activation and increased counts of intermediate monocytes in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Immunobiology.* 2013;218(5):810–6. doi: 10.1016/j.imbio.2012.09.003.
223. Sun J, Yao L, Fang Y, et al. Relationship between subclinical thyroid dysfunction and the risk of cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Endocrinol.* 2017;2017:8130796. doi: 10.1155/2017/8130796.
224. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al., WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2008.
225. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. *Journal of the National Cancer Institute.* 2007;99(3),206– 14. doi: 10.1093/jnci/djk029.
226. Tabas I, Williams KJ, Borén J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation.* 2007;116(16):1832-44. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.676890.
227. Talbot LA, Morrell CH, Fleg JL, Metter EJ. Changes in leisure time physical activity and risk of all-cause mortality in men and women: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Prev Med.* 2007;45:169—176. doi: 10.1016/j.ypmed.2007.05.014.
228. Talvensaari KK, Lanning M, Tapanainen P, et al. Longterm survivors of childhood cancer have an increased risk of manifesting the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(8):3051–5. doi: 10.1210/jcem.81.8.8768873.
229. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:1720-32. doi: 10.1056/NEJMoa1504347.
230. Tapia-Vieyra JV, Delgado-Coello B, Mas-Oliva J. Atherosclerosis and Cancer; A Resemblance with Far-reaching Implications. *Arch Med Res.* 2017;48(1):12-26. doi: 10.1016/j.arcmed.2017.03.005.
231. Tedgui A, Mallat Z. Apoptosis as a determinant of atherothrombosis. *Thromb Haemost.* 2001;86:420-6.
232. Thomas H, Diamond J, Vieco A, et al. Global Atlas of Cardiovascular Disease 2000-2016: The Path to Prevention and Control. *Glob Heart.* 2018;13(3):143-163. doi: 10.1016/j.ghheart.2018.09.511.
233. Tibaut M., Mekis D, Petrovic D, Pathophysiology of myocardial infarction and Acute Management Strategies, *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2017;14(3):150-159. doi: 10.2174/1871525714666161216100553.

234. Topper JN, Gimbrone Jr MA Blood flow and vascular gene expression: fluid shear stress as a modulator of endothelial phenotype. *Mol Med Today*. 1999;5(1):40-6. doi: 10.1016/s1357-4310(98)01372-0.
235. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet*. 2001;358:1400–4. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06525-4.
236. Trama A, Botta L, Foschi R, et al: Survival of European adolescents and young adults diagnosed with cancer in 2000-07: Population-based data from EUROCARE-5. *Lancet Oncol*. 2016;17:896-906. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00162-5.
237. Trimis G, Moschovi M, Papassotiriou I, et al. Early indicators of dysmetabolic syndrome in young survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood as a target for preventing disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29(5):309–14. doi: 10.1097/MPH.0b013e318059c249.
238. Tripathy D, Mohanty P, Dhindsa S, et al. Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. *Diabetes*. 2003;52:2882–7. doi: 10.2337/diabetes.52.12.2882.
239. Tsiantoulas D, Diehl CJ, Witztum JL, et al. B cells and humoral immunity in atherosclerosis. *Circ Res*. 2014;114(11):1743-56. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301145.
240. Tukenova M, Guibout C, Oberlin O, et al. Role of cancer treatment in longterm overall and cardiovascular mortality after childhood cancer [Publisher correction appears in *J Clin Oncol*. 2010;28:3205]. *J Clin Oncol*. 2010;28:1308–15. doi: 10.1200/JCO.2008.20.2267.
241. Tuomisto K, Jousilahti P, Sundvall J, et al. V. C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha as predictors of incident coronary and cardiovascular events and total mortality. A population-based, prospective study. *Thromb Haemost*. 2006;95:511–8. doi: 10.1160/TH05-08-0571.
242. van der Pal HJ, van Dalen EC, van Delden E, et al: High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2012;30(13):1429-37. doi: 10.1200/JCO.2010.33.4730.
243. van Waas M, Neggers SJ, Pieters R, et al. Components of the metabolic syndrome in 500 adult long-term survivors of childhood cancer. *Ann Oncol*. 2010; 21(5):1121–6. doi: 10.1093/annonc/mdp414.
244. Varricchi G, Galdiero MR, Tocchetti CG. Cardiac Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors. *Circulation*. 2017;136(21):1989-92. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029626.
245. Vaughan DE. PAI-1 and atherothrombosis. *J Thromb Haemost*. 2005;3:1879–83. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01420.x.

246. Vedder VL, Aherrahrou Z, Erdmann J. Dare to Compare. Development of Atherosclerotic Lesions in Human, Mouse, and Zebrafish. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:109. doi: 10.3389/fcvm.2020.00109.
247. Vega GL, Adams-Huet B, Peshock R et al. Influence of body fat content and distribution on variation in metabolic risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4459-66. doi: 10.1210/jc.2006-0814.
248. Virchow K. Der Atheromatose Prozess der Arterien, *Wien Med Wochenschr.* No 51, 1856.
249. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, et al. Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics.* 2001; 107(1):E13. doi: 10.1542/peds.107.1.e13.
250. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev.* 2000; 21:697-738. doi: 10.1210/edrv.21.6.0415.
251. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: Collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009;373:1083–96. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60318-4.
252. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, et al. *European Cardiovascular Disease Statistics 2017.* European Heart Network, Brussels. 2017.
253. Wilson PW, D’Agostino RB, Levy D, et al: Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97(18):1837-47. doi: 10.1161/01.cir.97.18.1837.
254. Wolf D, Ley K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circ Res.* 2019;124(2):315-327. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313591
255. World Health Organization. *Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks.* Geneva, WHO, 2009.
256. World Health Organization. *Global status report on noncommunicable diseases, 2014.*
257. Yeh JM, Nekhlyudov L, Goldie SJ, et al. A model-based estimate of cumulative excess mortality in survivors of childhood cancer. *Ann Intern Med.* 2010;152(7):409–17. doi: 10.7326/0003-4819-152-7-201004060-00005.
258. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(36): 2768–2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211.

## PŘÍLOHY

1. Původní vědecké práce in extenso, které jsou podkladem disertace.

a) s impakt faktorem

Cepelova M, Kruseova J, Luks A, Capek V, Cepela P, Potockova J, Kraml P. Accelerated atherosclerosis, hyperlipoproteinemia and insulin resistance in long-term survivors of Hodgkin lymphoma during childhood and adolescence. *Neoplasma*. 2019 Jul 12;66(6):978-987. doi: 10.4149/neo\_2019\_190115N45. IF 1.721

Cepelova M, Kruseova J, Dvorakova M, Kraml P, Sramkova L. Extensive radiation-induced atherosclerosis of the ascending aorta, pericardial and valvular calcifications in young adult survivor of childhood Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;e29478. doi: 10.1002/pbc.29478 IF 3.167

b) bez impakt faktoru - 0

2. Původní vědecké práce in extenso bez vztahu k tématu disertace

a) s impakt faktorem

Kurch L, Mauz-Körholz C, Fosså A, Georgi TW, Kluge R, Bartelt JM, Kunze C, Wohlgemuth WA, Pelz T, Vordermark D, Plöbl S, Hasenclever D, Sabri O, Landman-Parker J, Wallace WH, Karlen J, Fernández-Teijeiro A, Cepelova M, Klekawka T, Løndalen AM, Steiner D, Krombach G, Attarbaschi A, Hoffmann M, Ceppi F, Pears J, Hraskova A, Uyttebroeck A, Beishuizen A, Dieckmann K, Leblanc T, Daw S, Körholz D, Stoevesandt D. Assessment of Waldeyer's ring in pediatric and adolescent Hodgkin lymphoma patients-Importance of multimodality imaging: Results from the EuroNet-PHL-C1 trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2021 Apr;68(4):e28903. doi: 10.1002/pbc.28903. IF 3.167

Kruseová J, Černíková J, Zámečnicková M, Hřivnová L, Koloušková S, Čepelová M, Kabíčková E, Čapek V, Lukš A, Eckschlager T. Semen analysis and treatment risk factors in long-term survivors of childhood cancer. *Andrologia*. 2021 Feb;53(1):e13853. doi: 10.1111/and.13853. IF 2.775

Daw S, Hasenclever D, Mascarini M, Fernández-Teijeiro A, Balwierz W, Beishuizen A, Burnelli R, Cepelova M, Claviez A, Dieckmann K, Landman-Parker J, Kluge R, Körholz D, Mauz-Körholz C, Wallace WH, Leblanc T. Risk and Response Adapted Treatment Guidelines for Managing First Relapsed and Refractory Classical Hodgkin Lymphoma in Children and Young People. Recommendations from the EuroNet Pediatric Hodgkin Lymphoma Group. *Hemasphere*. 2020 Jan 10;4(1):e329. doi: 10.1097/HS9.0000000000000329. IF 1.56

Kluge R, Wittig T, Georgi TW, Kurch L, Sabri O, Wallace WH, Klekawka T, Fernández-Teijeiro A, Ceppi F, Karlén J, Pears J, Cepelová M, Fosså A, Beishuizen A, Hjalgrim LL, Körholz D, Mauz-Körholz C, Hasenclever D. Comparison of Interim PET Response to Second-Line Versus First-Line Treatment in Classic Hodgkin Lymphoma: Contribution to the Development of Response Criteria for Relapsed or Progressive Disease. *J Nucl Med*. 2021 Mar;62(3):338-341. doi: 10.2967/jnumed.120.247924. IF 10.057

Hewitz-Hempel S, Kurch L, Cepelova M, Volkmer I, Sauerbrey A, Conrad E, Knirsch S, Pöpperl G, Steinbach D, Beer AJ, Kramm CM, Sahlmann CO, Erdlenbruch B, Reinbold WD, Odparlik A, Sabri O, Kluge R, Staegle MS. Impact of rs12917 MGMT Polymorphism on [<sup>18</sup>F]FDG-PET Response in Pediatric Hodgkin Lymphoma (PHL). *Mol Imaging Biol*. 2019 Apr 3. doi: 10.1007/s11307-019-01350-5. IF 2.925

Georgi TW, Kluge R, Kurch L, Chavdarova L, Hasenclever D, Stoevesandt D, Pelz T, Landman-Parker J, Wallace WH, Karlen J, Fernández-Teijeiro A, Cepelova M, Fosså A, Balwierz W, Attarbaschi A, Ammann RA, Pears J, Hrankova A, Uyttebroeck A, Beishuizen A, Dieckmann K, Leblanc T, Daw S, Baumann J, Köhrholz D, Sabri O, Mauz-Köhrholz C. <sup>18</sup>F-FDG PET Response of Skeletal (Bone Marrow and Bone) Involvement After Induction Chemotherapy in Pediatric Hodgkin Lymphoma: Are Specific Response Criteria Required? *J Nucl Med*. 2018 Oct;59(10):1524-1530. doi: 10.2967/jnumed.117.205633. IF 7.354

Kluge R, Chavdarova L, Hoffmann M, Kobe C, Malkowski B, Montravers F, Kurch L, Georgi T, Dietlein M, Wallace WH, Karlen J, Fernández-Teijeiro A, Cepelova M, Wilson L, Bergstraesser E, Sabri O, Mauz-Köhrholz C, Köhrholz D, Hasenclever D. Inter-Reader Reliability of Early FDG-PET/CT Response Assessment Using the Deauville Scale after 2 Cycles of Intensive Chemotherapy (OEPA) in Hodgkin's Lymphoma. *PLoS One*. 2016 Mar 10;11(3):e0149072. IF 3.179

b) bez IF - 0