



Univerzita Karlova v Praze

Lékařská fakulta v Plzni

Autoreferát disertační práce

**Endoteliální funkce a dysfunkce, možnosti
detekce a vztah k vybraným rizikovým
faktorům aterosklerózy**

MUDr. Tomáš Šejda

Praha 2008

Doktorské studijní programy v biomedicině

*Univerzita Karlova v Praze
a Akademie věd České republiky*

Obor: vnitřní nemoci

Předseda oborové rady:
Prof. MUDr. Ondřej Topolčan, CSc.

Školící pracoviště: I. interní klinika FTN a IPVZ, Praha
Pracoviště pro výzkum aterosklerózy IKEM, Praha

Autor: MUDr. Tomáš Šejda

Školitel: Prof. Ing. Rudolf Poledne, CSc.

Školitel konsultant: Doc. MUDr. Renata Cífková, CSc.

Oponenti:

.....
.....
.....

Autoreferát byl rozeslán dne:

Obhajoba se koná dne: v hod.
kde
.....

S disertací je možno se seznámit na děkanátě
Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni.

Disertační práce je předkládána ve formě
monotématicky zaměřeného souboru 4
vědeckých publikací.

Obsah

| | |
|--|----|
| 1. Souhrn..... | 5 |
| 2. Summary..... | 7 |
| 3. Úvod..... | 9 |
| 4. Schéma funkcí endotelu..... | 12 |
| 5. Cíle disertační práce..... | 13 |
| 6. Základní publikace disertační práce..... | 15 |
| 7. Diskuse na základě publikovaných dat..... | 16 |
| 8. Závěr..... | 20 |
| 9. Literatura..... | 22 |
| 10. Seznam publikací..... | 26 |
| 11. Abstrakta publikovaných prací..... | 29 |

Souhrn

Na základě našich výsledků lze uzavřít, že rozsah ultrazvukem detekované dilatace tepny zprostředkované průtokem je velmi variabilní. Je tedy velmi obtížné předem stanovit referenční hodnoty, které by při jednorázovém screeningovém testu indikovaly poruchu endoteliální funkce. Naopak změna dilatace tepny po přesně definovaném stimulu (dietní zátěž, medikace), která je vyšetřena v odstavu a za použití identického protokolu, může odhalit zvýšenou či sníženou schopnost tepny dilatovat a tím odhalit přítomnost porušené či normální endoteliální funkce u vyšetřované osoby.

Naše další výsledky prokázaly, že akutní jednorázová vysokotuková zátěž podaná po zavedení měsíčních, zcela odlišných dietních režimů významně neovlivní vazoreaktivitu a. brachialis u mladých zdravých dobrovolníků, a že tedy předpoklad, že porucha endoteliální funkce je založena na aterogenním působení lipoproteinů bohatých na triglyceridy, není oprávněný.

Další publikovaná data neprokázala pozitivní vliv tříměsíční terapie statinem na snížení sérové hladiny ICAM-1, i když současně došlo k úpravě původně zvýšených parametrů lipidového metabolismu. Jako implikaci těchto výsledků, můžeme uvést, že aktivace endotelu způsobená vyšší hladinou cholesterolu neprobíhá na základě porušené regulace, která ovlivňuje hladinu této adhezivní molekuly.

Endoteliální dysfunkci můžeme považovat za první, funkčně významné stadium aterosklerózy, které je možno prokázat ještě před přítomností morfologických změn. U pacientů s pokročilou obliterující aterosklerózou

se postižení endotelu podstatnou měrou podílí na výsledném klinickém stavu navozením cévních spasmů či trombotických komplikací.

V dnešní době máme k dispozici několik možností, jak detekovat a eventuálně i kvantifikovat endoteliální dysfunkci. Jsme ale v situaci, kdy není znám význam vyšetření funkce endotelu u jednotlivých pacientů. Neinvazivní technika (flow-mediated dilatation -FMD) je vhodná pro vyšetření skupin v laboratořích se zkušenostmi v jejich použití a vyhodnocení. I v těchto laboratořích je však vysoká variabilita mezi vyšetřeními v různé dny, může se pohybovat okolo 10-20% (stejně jako u jiných technik měření endoteliální dysfunkce). Není shoda v délce ischemie, vyšetřovaném segmentu, typu sondy, způsobu výpočtu, nebo umístění ischemizační manžety. Proto se na prvním místě bude nutno věnovat zavedení standardní metodologie. Je třeba zjistit zda lze v primární prevenci populace použít endoteliální dysfunkci jako markeru vyššího rizika pro rozvoj aterosklerozy. Stanovení kteréhokoli z ukazatelů endoteliální dysfunkce, včetně FMD, dosud zůstává cennou výzkumnou metodou a jeho využití v běžné klinické praxi zatím nelze doporučit.

Summary

Based on the results of our study, we concluded that the degree of brachial artery flow endothelium-dependent dilatation is difficult to evaluate using predefined cut-off points as a single-measurement screening test to indicate endothelial dysfunction. On the contrary, the variation of endothelial function after a defined stimulus (dietary, medication) examined at a predefined interval using an identical protocol can help to assess enhanced or reduced efficacy of endothelium-dependent vasodilatation.

In the next study, we demonstrated that a high-fat load applied at a single dose does not significantly affect brachial artery vasoreactivity in young, healthy volunteers after four weeks of low- and high-fat diets. In contrast with atherosclerosis, the effect of hypercholesterolemia on adhesive molecule levels has been a source of controversy.

We demonstrated that 3-month therapy with fluvastatin does not decrease cICAM-1 levels despite normalization of cholesterol levels. The implication is cholesterol may not induce endothelial activation by the initial upregulation of this adhesive molecule.

Endothelial dysfunction can be considered the initial, functionally relevant stage of atherosclerosis, demonstrable still before morphological changes. In patients with advanced obliterative atherosclerosis, endothelial impairment substantially contributes to the clinical outcome by induction of vascular spasms or thrombotic complications. In conclusion, there are currently several options of detecting and, possibly,

quantifying endothelial dysfunction generally perceived as the initial stage of atherosclerosis. However, the value of these examinations for the individual patient has not yet been clearly determined, as confirmed by results of our studies. Still, further research is warranted to be able to establish to what extent these data can be generalized and applied to the general population, to specify their contribution to determining the cardiovascular risk of individuals, the cost and availability of these individual tests in everyday practice, and to see whether some of these will be incorporated into their recommended algorithms of tests to be performed as part of preventive programs. Determination of any of the endothelial dysfunction markers including FMD remains to be a research method and its use in clinical practice cannot yet be recommended.

Úvod

Cévní endotel je monolayer buněk, dlouho považovaný pouze za semipermeabilní membránu, bránící prostupu makromolekul cévní stěnou a vytvářející nesmáčivý povrch (1). Endoteliální buňky tvoří jednovrstevnou vnitřní výstelku cévního lumen, mají nepravidelný podlouhý tvar, nasedají na bazální membránu a subendoteliální vazivo, dlouhou osou jsou souběžné se směrem krevního proudu. Celkový povrch endotelu představuje plochu asi 500 až 1000 m², jeho hmotnost je odhadována přibližně na 1,5 až 3 kg (2).

Výzkum v posledních letech však prokázal, že endotel je metabolicky velmi aktivní orgán s celou řadou fyziologických funkcí. Robert Francis Furchgott v roce 1978 objevil, že buňky cévního endotelia produkují neznámou látku, kterou nazval EDRF (endothelium-derived relaxing factor), která způsobuje uvolnění a rozšíření cév (3). V roce 1986 zjistil, že EDRF je ve skutečnosti oxid dusnatý (NO). Za vyjasnění role oxidu dusnatého jako látky ovlivňující nervový systém hladkého svalstva obdržel společně s Louisem Ignarrem a Feridem Muradem v roce 1998 Nobelovu cenu.

Je známo, že buňky endotelu mohou tvořit asi 25 různých biologicky aktivních látek. Endotel je rozsahem tvorby těchto látek a svou plochou největším autokrinním, parakrinním a endokrinním orgánem lidského organismu. Podílí se na regulaci průtoku krve a tonusu cévní stěny, aktivaci krevních destiček, adhezi monocytů k cévní stěně, trombogenezi, metabolismu lipidů a růstu cév. Vzhledem k těmto aktivitám je

klíčovým faktorem při vzniku aterosklerózy, hypertenze a srdečního selhání (4,5).

Nejdůležitějšími látkami tvořenými endotelem jsou vazodilatátory- endoteliální relaxační faktor (EDRF), neboli oxid dusnatý (NO) a některé prostaglandiny- prostacyklin PGI₂ a prostaglandin E₂ a vazokonstrikčně působící endotelin-1 (ET 1) a angiotenzin II (2).

Vedle vazodilatace a vazokonstrikce má význam podíl endotelu na tvorbě trombu. Za normálních okolností endotel představuje netrombogenní povrch (je toho dosahováno uvolňováním NO, prostacyklinu, tkáňového aktivátoru plazminogenu - tPA a heparansulfátu) (6). Poškozením endotelu je vyvoláváno shlukování krevních destiček (snížením dostupnosti NO a prostacyklinu) a zvýšeným uvolňováním inhibitoru tkáňového aktivátoru plazminogenu (PAI-1) a von Willebrandova faktoru (vWF) (7).

Hypercholesterolemie i jiné rizikové faktory ischemické choroby srdeční (IČS) vyvolávají dysfunkci endotelu, která se projeví sníženou dostupností NO. Narušené funkce endotelu je možné zlepšit ovlivněním rizikových faktorů, především pak snížením LDL cholesterolu (8).

Endoteliální dysfunkce je definována jako funkční poškození endotelu, charakterizované především zvýšenou propustností cévní stěny, nerovnováhou mezi vazoaktivními, hemokoagulačními a proliferaci inhibujícími, resp. stimulujícími působky. Kromě selektivního zvýšení permeability se projevuje sklonem k vazospasmu, resp. nedostatečnou vazomotorickou odpovědí na endotel-dependentní podnět (někdy dokonce paradoxní vazokonstrikcí), tendencí k trombóze

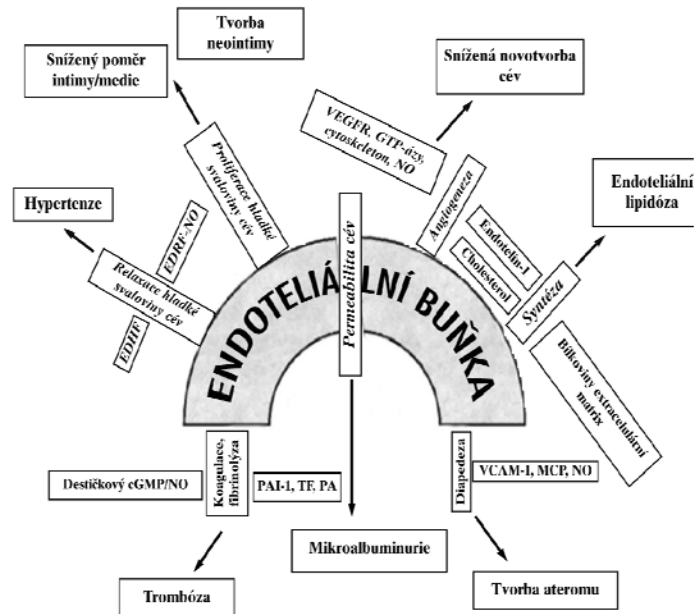
a nedostatečnou inhibicí subendoteliální proliferace (9). Představuje časnou, morfologicky němou fázi aterosklerózy, ale podílí se i na vývoji morfologicky zřejmých aterosklerotických lézí a přispívá ke klinické manifestaci aterosklerózy, například formou mikrovaskulární anginy pectoris, Raynaudově fenoménu či tranzitorní mozkové ischémie (6). Hraje rovněž důležitou roli v patogenezi hypertenze, srdečního selhání, renálního selhání, komplikací diabetes mellitus, sepse a dalších chorob (10).

Některé studie zjistily poruchu funkce endotelu u osob s rizikovými faktory ICHS, ale s normálním angiografickým nálezem. Na druhé straně k úpravě endotelové funkce došlo rychle po omezení rizikových faktorů, i když angiografické změny přetrvávaly (11).

Klinické studie, v nichž byla použita různá hypolipidemika (statiny, fibráty), případně LDL aferéza potvrdily, že současně se snížením cholesterolu dochází k normalizaci funkce endotelu (12). Z toho vyplývá, že zlepšení funkce endotelu může být jedním z mechanismů, kterými je při hypolipidemické léčbě rychle zabezpečována stabilita aterosklerotických plaků a sníženo riziko vytvoření trombu (13,14).

Skutečnost, že dysfunkci endotelu lze pomocí hypolipidemik odstranit i při rozvinuté ateroskleróze, je považována za doklad oprávněnosti názoru, že hlavní příčinou dysfunkce jsou rizikové faktory ICHS, nikoli ateroskleróza (tj. dysfunkce endotelu předchází ateroskleróze) (15,16).

Schéma funkcí endotelu



V tomto schématu jsou všechny funkce na sobě vzájemně závislé a případná porucha jedné z nich by ovlivnila všechny ostatní. Patofyziologické důsledky endoteliální dysfunkce jsou uvedeny na obvodu schématu.

Zkratky: EDHF, endothelium-derived hyperpolarizing factor; EDRF, endothelium-derived relaxing factor; NO, oxid dusnatý; PAI-1, inhibitor aktivátoru plazminogenu-1; TF, tkáňový faktor; PA, aktivátor plazminogenu; MCP, monocytární chemotaktický protein.

Cíle disertační práce

Disertační práce je tvořena řadou monotematicky zaměřených publikací, které mají za cíl postupně studovat různé aspekty činnosti cévního endotelu a různé možnosti sledování jeho funkčního stavu.

1. Úkolem prvního přehledného článku je
 - sumarizovat dostupné poznatky o cévní endoteliální funkci i dysfunkci,
 - získat základní informace o fyziologické funkci endotelu, možnostech detekce, klinickém významu a terapeutickém ovlivnění endoteliální dysfunkce.
2. Cílem druhé publikace je
 - zhodnocení nejčastěji používaného neinvazivního ultrazvukového vyšetření detekujícího poruchu vazomotorické funkce endotelu, tzn. měření dilatace tepny zprostředkované průtokem (flow-mediated dilatation, FMD),
 - nalézt odpověď na otázku, jak je metoda hodnocení endoteliální funkce v oblasti a. brachialis klinicky či experimentálně využitelná a zda má nějaká omezení, která by její širší využití znemožňovala,
 - zavedení této ultrazvukové metody na našem pracovišti.
3. Cílem třetí práce je
 - posouzení vlivu akutní vysokotukové zátěže na činnost cévního endotelu (předpokladem poruchy endoteliální

funkce je aterogenní působení lipoproteinů bohatých na triglyceridy),

- sledovat vazoreaktivitu a. brachialis po podání přesně definované dietní zátěže v návaznosti na dva zavedené zcela odlišné dietní režimy.

4. Cílem poslední publikace je

- hodnocení další široce používané metody detekce porušené endoteliální funkce stanovením koncentrace vybrané adhezivní molekuly v séru,
- určit vliv léčby statinem na dynamiku koncentrace ICAM-1 ve spojitosti s dynamikou standardních lipidových parametrů u pacientů s poruchou lipidového metabolismu. Předpokladem je jak snížení koncentrace těchto částic v séru, tak úprava sledovaných parametrů lipidového metabolismu.

Cílem publikovaných prací je tedy rozsáhlý popis a rozbor současných poznatků o cévním endotelu, o možnostech detekce normální a porušené endoteliální funkce a zhodnocení řady různých faktorů ovlivňující endoteliální funkci, jak ve smyslu její poruchy, tak i možné úpravy porušené funkce endotelu.

Základní publikace disertační práce

Šejda T. Cévní endoteliální dysfunkce, možnosti detekce a ovlivnění. Vnitř lék 2000;46:403-407.

Šejda T, Piřha J, Švandová E, Poledne R. Limitations of non-invasive endothelial function assessment by brachial artery flow-mediated dilatation. Clin Physiol Funct Imaging 2005;25:58-61. **IF 0,973**

Šejda T, Kovář J, Piřha J, Cífková R, Švandová E, Poledne R. The effect of an acute fat load on endothelial function after different dietary regimens in young healthy volunteers. Physiol Res 2002;51:99-105. **IF 0,984**

Reiniřova cena za nejlepší publikaci pro autora do 35 let České angiologické společnosti pro rok 2002

Šejda T, Jedličková V, Švandová E, Poledne R. The effect of fluvastatin on cICAM-1 as a biomarker of endothelial dysfunction in patients with dyslipidemia. Int Angiol 2006;25:414-418. **IF 0,678**

Diskuse na základě publikovaných dat

Publikované práce podávají popis současných poznatků o cévním endotelu, o možnostech detekce normální a porušené endoteliální funkce, hodnotí řadu různých faktorů, které ovlivňují endoteliální funkci, jak ve smyslu její poruchy, tak i možné úpravy porušené funkce endotelu.

Nejčastěji používané ultrazvukové vyšetření detekující poruchu vasomotorické funkce endotelu je měření dilatace tepny pomocí FMD, jedná se o endotel-dependentní dilataci (17,18). Naše práce měla za cíl stanovit variabilitu a reproducibilitu u této ultrazvukové metody. Měření vazoreaktivity a. brachialis byla prováděna u mladých, zdravých dobrovolníků dvěma lékaři v intervalu jednoho týdne. Porovnáním arteriální dilatace při prvním a druhém měření jedním lékařem v odstupu jednoho týdne nebyly zjištěny statisticky významné změny (první lékař: $5,95 \pm 2,93$ % versus $7,63 \pm 4,3$ %; $p = 0,21$; druhý lékař: $4,23 \pm 1,6$ % versus $4,94 \pm 2,69$ %; $p = 0,22$). Naopak statisticky významné změny byly zjištěny při arteriální dilataci při srovnání měření prováděném odděleně oběma lékaři v tentýž den (první lékař: $5,95 \pm 2,95$ % versus $4,23 \pm 1,6$ %; $p = 0,03$; druhý lékař $7,63 \pm 4,3$ % versus $4,94 \pm 2,69$ %; $p = 0,003$). Výsledky ukazují vysokou inter-individuální variabilitu při měření prováděném ve stejné době odlišnými lékaři. Naopak nebyly pozorovány rozdíly při měření za identických podmínek jedním lékařem v odstupu jednoho týdne. Reproducibilita jednotlivých měření byla dobrá, hodnoty FMD se pohybovaly v intervalu 2 % pro

jednotlivého lékaře (19). Na základě těchto výsledků lze usuzovat, že rozsah měření při FMD je velmi variabilní (20). Je tedy velmi obtížné stanovit předem definované, referenční hodnoty, které by při jednorázovém screeningovém testu indikovaly poruchu endoteliální funkce. Dosud je metoda FMD předmětem rozsáhlých diskusí, které ji na jedné straně považují za spolehlivou a přesnou metodu, a na druhé straně, jak ukazují naše závěry, za metodu, která má svá výrazná omezení a je dobře využitelná za zvlášť definovaných podmínek (21).

Endoteliální dysfunkce je základním faktorem podmiňujícím vznik a další rozvoj cévních onemocnění. Lipoproteiny bohaté na triglyceridy patří mezi nezávislé rizikové faktory při rozvoji ischemické choroby srdeční (22). Řada publikací pracuje s hypotézou, která popisuje možný aterogenní účinek těchto lipoproteinů spočívající ve vlivu jednorázové vysokotukové zátěže (23). Mechanismem aterogenního efektu by zde mělo být navození endoteliální dysfunkce jako časné manifestace aterosklerózy (24). Cílem další studie bylo tedy sledování vazoreaktivity a. brachialis po podání vysokotukové zátěže po zavedených dvou odlišných dietních režimů. Určit, zda podaná akutní vysokotuková zátěž ovlivní endoteliální funkci bylo zjišťováno pomocí ultrazvukové metody FMD. Endoteliální funkce byla měřena před podáním dietní zátěže a následně po 3 a 6 hodinách, v souvislosti s koncentrací triglyceridů v plazmě, která kulminovala po 3-4 hodinách a navracela se k původním hodnotám po 6-7 hodinách. Ve srovnání s klidovou fází byla dokumentována statisticky významná dilatace tepny v hyperemické fázi u všech jednotlivých měření ($p < 0,001$). Při určení endoteliální funkce pro celou skupinu

dobrovolníků v průběhu dne byly hodnoty arteriální dilatace po třech jednotlivých měření po měsíci nízkotukové diety podané jednorázové dietní zátěže následující: $3,13 \pm 3,0$ %, $3,88 \pm 2,5$ % a $5,23 \pm 3,3$ %. Byl zjištěn nesignifikantní trend ($p > 0,05$) při srovnání vždy dvou sousedních měření. Hodnoty získané po podání dietní zátěže po měsíci vysokotukové diety jsou následující: $5,25 \pm 2,9$ %, $4,47 \pm 1,7$ % a $6,2 \pm 3,6$ %. Opět byl zjištěn nesignifikantní trend ($p > 0,05$) při porovnání dvou sousedních měření. V průběhu dne po podání dietní zátěže nebyly tedy shledány statisticky významné změny v dilataci a. brachialis po obou zavedených dlouhodobých dietních režimech, které by odpovídaly dokumentovaným významným změnám v koncentraci triglyceridů v krevní plazmě. Výsledky další práce prokázaly, že akutní jednorázová vysokotuková zátěž podaná po zavedených měsíčních zcela odlišných dietních režimech neovlivnila signifikantně významně vazoreaktivitu a. brachialis u mladých, zdravých dobrovolníků, a že tedy předpoklad, že porucha endoteliální funkce je založena na aterogenním působení lipoproteinů bohatých na triglyceridy, není oprávněný. Tento závěr se zpočátku jevil jako velmi kontroverzní, protože studie publikované do té doby spíše uváděly opak, ale další publikované práce různých autorů jsou převážně v souladu s našimi závěry (25).

Leukocytární vazoadhezivní molekuly, které jsou odpovědné za interakci mezi buňkami endotelu a cirkulujícími buňkami, mají významnou roli v patogenezi aterosklerózy a jejich souvisejících komplikacích (26). Charakteristická pro endoteliální dysfunkci je porucha regulace těchto adhezivních molekul a jejich vyšší sérová

koncentrace. Mezi tyto nejčastěji sledované částice se řadí ICAM-1, který se podílí na adhezi a následnou transmigraci leukocytů do subendoteliálních prostor (27). Zvýšená koncentrace ICAM-1 byla opakovaně nalézána na aterosklerotických plátech i v tukových proužcích, a to ve spojitosti s vyšší koncentrací LDL-cholesterolu, který má vliv na zvýšenou expresi ICAM-1. V následující studii jsme sledovali, zda terapie pomocí inhibitoru hydroxy-metylglutaryl-koenzym A reductázy (statinu) ovlivní sérovou koncentraci ICAM-1. Výsledky prokázaly známou schopnost statinu významně snížit LDL-cholesterol ($4,02 \pm 1,06$ na $2,4 \pm 0,01$ mmol/l; $p = 0,007$) a celkový cholesterol ($6,21 \pm 1,02$ na $5,05 \pm 1,17$ mmol/l; $p = 0,002$). Bohužel zavedená terapie statinem selhala ve vlivu na předpokládané snížení koncentrace ICAM-1 ($250,9 \pm 37,6$ na $240 \pm 51,7$ ng/ml; $p = 0,355$) po 3měsíční léčbě. Naše výsledky se tak zařadily do skupiny prací, které neprokazují výše uvedenou hypotézu, že aktivace endotelu způsobená vyšší hladinou cholesterolu neprobíhá na základě porušené regulace, která ovlivňuje a zvyšuje sérovou koncentraci ICAM-1 (28).

Závěr

V dnešní době máme k dispozici několik možností, jak detekovat a eventuálně i kvantifikovat endoteliální dysfunkci. Jsme ale v situaci, kdy není znám význam vyšetření funkce endotelu u jednotlivých pacientů. Neinvazivní technika je vhodná pro vyšetření skupin v laboratořích se zkušenostmi v jejich použití a vyhodnocení. I v těchto laboratořích je však vysoká variabilita mezi vyšetřeními v různé dny, může se pohybovat okolo 10-20% (stejně jako u jiných technik měření endotheliální dysfunkce). V laboratořích, kde se vyšetření neprovádí často bude variabilita dvojnásobná. U FMD není shoda v délce ischemie, vyšetřovaném segmentu, typu sondy, způsobu výpočtu, nebo umístění ischemizační manžety. Proto se na prvním místě bude nutno věnovat zavedení standardní metodologie(29). Dále bude nutno stanovit vztah mezi vazomotorickými odpověďmi a dalšími kritérii aktivace endotelu (destičkové a leukocytární markery). Konečně bude zapotřebí provést intervenční studie ke zjištění zda je rozumné a účinné provádět intervenci u pacientů se zvýšeným rizikem vaskulární dysfunkce. Je třeba zjistit zda lze v primární prevenci populace použít endoteliální dysfunkci jako markeru vyššího rizika pro rozvoj aterosklerozy (30,31). Teprve další výzkum ukáže, do jaké míry lze tato data aplikovat na obecnou populaci, jaký bude jejich podíl na určení individuálního kardiovaskulárního rizika, jak budou jednotlivá vyšetření v praxi nákladná a dostupná a zda některé z nich bude odbornými společnostmi přijato do doporučených vyšetřovacích algoritmů jako součást preventivních

programů. Stanovení kteréhokoli z ukazatelů endoteliální dysfunkce, včetně FMD, dosud zůstává cennou výzkumnou metodou a jeho využití v běžné klinické praxi zatím nelze doporučit.

Literatura

1. Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1986, 314: 488-500
2. Vogel RA, Correti MC, Gellman J: Cholesterol, cholesterol lowering and endothelial function. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 1998, 41, No 2: 117-138.
3. Furchgott RF, Zawadzki JV: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 1980, 288: 373-376.
4. De Caterina R. Endothelial dysfunctions: common denominators in vascular disease. *Curr Opin Lipidol*, 2000, 11: 9-23.
5. Gimbrone MA Jr, Kume N, Cybulsky MI: Vascular endothelial dysfunction and the pathogenesis of atherosclerosis. In *Atherosclerosis reviews*. Weber PC, eaf A. New York: Raven Press, 1993.
6. Holvoet P, Collen D: Thrombosis and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1997, 8: 320-328.
7. Flavahan NA: Atherosclerosis or lipoprotein-induced endothelial dysfunction: Potential mechanism underlying reduction in EDRF/nitric oxide activity. *Circulation* 1992, 85: 1927-1938.
8. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al.: Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1995, 75: 71B-74B.

9. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF: The clinical implication of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003, 42: 1149-60.
10. Kinlay S, Libby P, Ganz P: Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol* 2001, 12: 383-389.
11. Luscher TF, Noll G: Endothelial function as an end point in interventional trials: concepts, methods and current data. *J Hypertens* 1996, 14(suppl 2): S111-S121.
12. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD et al.: Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995, 26: 1235-41.
13. Lingeung WH, Lau CHP, Wonk CHP et al.: Beneficial effect of cholesterol lowering therapy on coronary dependent relaxation in hypercholesterolemic patients. *Lancet* 1993, 341: 1490-500.
14. Galle J, Oschler M, Schollmeyer M et al.: Oxidized lipoproteins inhibit endothelium dependent vasodilatation. *Hypertension* 1994, 23: 556-564.
15. McGorisk GM, Treasue BCh: Endothelial dysfunction in coronary heart disease. *CurOpin Cardiol* 1996, 11, 341-50.
16. Lind L: Evaluation of endotel-dependent vasodilatation in humans. *Blood Press* 2001, 1124-130.
17. Hartus CW, Edwards JL, Baruch A et al. Effects of mental stress on brachial artery flowmediated vasodilatation in healthy normal individuals. *Am Heart J* 2000;139:405-11.

18. Malik J, Wichterle D, Haas T et al. Repeatability of noninvasive surrogates of endothelial function. *Am J Cardiol* 2004;94:693-696.
19. Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart* 1995;74:247-253.
20. Redberg RF, Vogel RA, Criqui MH et al. Task force #3 - What is the spectrum of current and emerging techniques for non-invasive measurement of atherosclerosis? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1886-1898
21. Lind L, Sarabi M, Millgard J. Methodological aspects of the evaluation of endothelium-dependent vasodilatation in the human forearm. *Clin Physiol* 1998;18:817.
22. Gotto M, Phil D. Triglyceride. The forgotten risk factor. *Circulation* 1998;97:1027-1028.
23. Lundman P, Eriksson M, Schenk-Gustafsson K et al. Transient triglyceridemia decrease vascular reactivity in young healthy men without risk factors for coronary heart disease. *Circulation* 1997;96:3266-3268.
24. Norata DG, Grigore L, Raselli S et al. Post-prandial endothelial dysfunction in hypertriglyceridemic subjects: molecular mechanism and gene expression studies. *Atherosclerosis* 2007;193:321-327.
25. Raitakari OT, Lai N, Griffiths K et al. Enhanced peripheral vasodilatation in humans after a fatty meal. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:417-422.
26. Dong ZM, Wagner DD. Leukocyte-endothelium adhesion molecules in atherosclerosis. *J Lab Clin Med* 1998;132:369-375.

27. Jilma B, Joukhadar CH, Derhasching U et al. Levels of adhesion molecules do not decrease after 3 month of statin therapy in moderate hypercholesterolaemia. *Clin Sci (Lond)* 2003;104:189-193.
28. Romano M, Mezzeti A, Marulli C et al. Fluvastatin reduces soluble P-selectin and ICAM-1 levels in hypercholesterolemic patients: role of nitric oxide. *J Invest Med* 2000;48:183-189.
29. Feletou M, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291:985-1002.
30. Miller M, Mangano C, Park Y et al. Impact of cinematic viewing on endothelial function. *Heart* 2006;92(2):261-262.
31. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109:III-27 – III-32.

Seznam publikací

Publikace in extenso

1. Šejda T. Vascular endothelial dysfunctions, potential for detection and treatment. *Vnitř lék* 2000;46:403-407.
2. Šejda T. Plant Sterols and Stanols in Prevention of Ischemic Heart Disease. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa* 2001;4:140-144.
3. Šejda T, Kovář J, Piřha J, Cífková R, Švandová E, Poledne R. The effect of an acute fat load on endothelial function after different dietary regimens in young healthy volunteers. *Physiol Res* 2002;51:99-105. **IF 0,984**
Reiniřova cena za nejlepší publikaci pro autora do 35 let České angiologické společnosti pro rok 2002
4. Šejda T, Piřha J, Švandová E, Poledne R. Limitations of non-invasive endothelial function assessment by brachial artery flow-mediated dilatation. *Clin Physiol Funct Imaging* 2005;25:58-61. **IF 0,973**
5. Šejda T, Jedličková V, Švandová E, Poledne R. The effect of fluvastatin on cICAM-1 as a biomarker of endothelial dysfunction in patients with dyslipidemia. *Int Angiol* 2006;25:414-418. **IF 0,678**

Abstrakta

1. **Šejda T**, Piřha J, řvandová E, Poledne R. Limitations of non-invasive endothelial function assessment by brachial artery flow-mediated dilatation. *Atherosclerosis Supplements* 2005;146(1):130.
2. Cífková R, Stávek P, Poledne R, Piřha J, řkodová Z, Lánská V, řervenka L, **Šejda T**. High prevalence of small, dense LDL particles in the Czech population. *Eur Heart J Abstract Supplement* (August) 1997;18:219 (abstr. P1266). **IF 2,137**
3. **Šejda T**, Kovář J, Piřha J, Cífková R, řvandová E, Poledne R. Vliv vysokotukové zátěže na endoteliální funkci po zavedených odlišných dietních režimech u mladých dobrovolníků. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa* 2001;Supplementum 4:39.
4. Cífková R, Piřha J, řervenka L, **Šejda T**, Lánská V, řkodová Z, Stávek P, Poledne R. An improvement in CVD risk factors in a Czech district. *Irish J Med Science* 1998;167 (Suppl. 7):11. **IF 0,307**
5. Cífková R, Widimský J Jr, Piřha J, řervenka L, **Šejda T**, Lánská V, řkodová Z. Does it make sense to screen for primary aldosteronism in random population sample? *J Hypertens* 1998;16 (Suppl. 2):308. **IF 3,066**

Přednášky a postery

Šejda T, Kovář J, Piřha J, Cífková R, Švandová E, Poledne R. Vliv akutní vysokotukové zátěže na endoteliální funkci po zavedených odlišných dietních režimech u mladých dobrovolníků.

V. kongres o ateroskleróze, 6-8.12. 2001, Špindlerův Mlýn

Šejda T, Kovář J, Piřha J, Cífková R, Švandová E, Poledne R. The effect of an acute fat load on endothelial function after different dietary regiments in young healthy volunteers.

Days of Angiology 3-5.4. 2003, Prague

Šejda T, Piřha J, Švandová E, Poledne R. Limitations of non-invasive endothelial function assessment by brachial artery flow-mediated dilatation.

75th European Atherosclerosis Society Congress 23.-26.4.2005, Prague a XII. Výroční kongres České internistické společnosti ČLS J.E. Purkyně, 23-25.10. 2005, Praha

Abstrakta publikovaných prací

Cévní endoteliální dysfunkce, možnosti detekce a ovlivnění

Šejda T.

III. interní oddělení Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha,
přednosta prim. MUDr. L. Kotík, CSc.

Souhrn:

Základními fyziologickými funkcemi endotelu jsou funkce semipermeabilní membrány, kontrola optimální cévní průchodnosti a zajištění integrity cévy. Endoteliální dysfunkci lze považovat za první, funkčně významné stadium aterosklerózy. K nejčastějším vyvolávajícím faktorům řadíme hyperlipoproteinémie, arteriální hypertenzi, kouření a diabetes mellitus. Klinicky nejdůležitější projevy poruchy endoteliální funkce jsou poruchy v oblasti koronárního řečiště a při transitor-ních mozkových ischemiích. Mezi možnosti detekce endoteliální dysfunkce patří invazivní metody, neinvazivní ultrazvukové metody a je možný i laboratorní průkaz, kdy jako marker endoteliální dysfunkce slouží vzestup plazmatických hladin adhezivních molekul. Léčba endoteli-ální dysfunkce je založena na ovlivnění základních rizikových faktorů aterosklerózy, tzn. odstra-nění aktivního i pasivního kuřáctví, v indikovaných případech důsledná dietní a farmakologická hypolipidemická léčba, účinná antihypertenzní terapie a kompenzace cukrovky.

Vnitř Lék 200;46(7):403-407

Limitations of non-invasive endothelial function assessment by brachial artery flow-mediated dilatation.

Sejda T, Pitha J, Svandova E, Poledne R.

Department of Internal Medicine I, Thomayer Memorial University Hospital, Prague.

A non-invasive technique using high-frequency ultrasound brachial artery imaging to assess endothelium-dependent flow-mediated vasodilatation is a widely used test, but interpretation of results is not consistent. This study was designed to assess the method of non-invasive endothelial function determination of a brachial artery. Endothelial function was assessed by two physicians in 18 young, healthy volunteers. Each volunteer was examined by both physicians on the same day using an identical protocol; a second assessment was carried out at an interval of 6-7 days. When comparing arterial dilatation at first and second measurements by one physician, there were no statistically significant differences (first physician: 5.95 +/- 2.93% versus 7.63 +/- 4.3%; P = 0.21; second physician: 4.23 +/- 1.6% versus 4.94 +/- 2.69%; P = 0.22). Further, we found statistically significant differences in artery dilatation when comparing measurements made separately by both physicians on the same day (5.95 +/- 2.93% versus 4.23 +/- 1.6%; P = 0.03, and 7.63 +/- 4.3% versus 4.94 +/- 2.69%; P = 0.003). Our results suggest a large inter-individual variability of measurements within the whole group, if made on the same day and at the same time by

two physicians. On the contrary, no significant differences were noted when comparing measurements of the whole group by the one physician at an interval of 1 week. It can be concluded that the degree of brachial artery flow-mediated dilatation is difficult to evaluate on the basis of a predefined cut-off point as a single-measurement screening test.

Clin Physiol Funct Imaging 2005 Jan;25(1):58-61

The effect of an acute fat load on endothelial function after different dietary regimens in young healthy volunteers.

Sejda T, Kovar J, Pitha J, Cifkova R, Svandova E, Poledne R

Third Department of Internal Medicine, Thomayer Memorial University Hospital, Prague, Czech Republic. tomas.sejda@ftn.cz

Attention has recently been focused on endothelial function after a single high-fat meal, i.e. on the anticipated direct atherogenic effect of triglyceride-rich lipoproteins. Our study was designed to investigate the effect of a low-fat diet given for four weeks followed by a high-fat diet for another four weeks. At the end of each dietary period, a noninvasive ultrasound investigation of endothelial function of the brachial artery was performed along with laboratory tests. Endothelial function was measured immediately before the dietary load and after three and six hours in 11 healthy volunteers. The results were expressed as percentage of the changes in artery diameter at rest and during hyperemia; the data were processed using computer technology. When compared to the low-fat regimen, the total cholesterol content rose after the high-fat diet from 4.28 mmol/l to 5.15 mmol/l ($p < 0.05$) in the whole group of volunteers. There was no difference between both dietary regimens in baseline triglycerides. The brachial artery dilatation under basal conditions was 5.26 ± 2.88 mm after the high-fat diet compared with the value of 3.13 ± 3.01 mm ($p < 0.05$) after the low-fat diet. When measured individually

endothelial function in the whole group of volunteers in the course of the day, the degree of arterial dilatation after one month on low-fat diet was 3.13 \pm 3.0%, 3.88 \pm 2.5% and 5.23 \pm 3.3% at single measurement. When comparing arterial dilatation at two closest measurements, a non-significant trend, $p>0.05$ was seen in either case. The following values were obtained after one month on the high-fat diet: 5.26 \pm 2.9%, 4.47 \pm 1.7%, and 6.2 \pm 3.6%; again showing a non-significant trend of $p>0.05$. In this study, a single high-fat meal at the different dietary regimen did not significantly influence the vasoreactivity of the brachial artery in young volunteers.

Physiol Res 2002;51(1):99-105.

The effect of fluvastatin on cICAM-1 as a biomarker of endothelial dysfunction in patients with dyslipidaemia.

Sejda T, Jedlickova V, Svandova E, Poledne R.

Department of Internal Medicine I, Thomayer University Hospital, Prague, Czech Republic.

AIM: Upregulation of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression has been suggested to play an important role in the pathogenesis of atherosclerosis. Lipid-lowering therapy with 3-hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors reduces the incidence of atherosclerosis-related cardiovascular events. The aim of this study was to establish the effect of a 3-month treatment of fluvastatin on circulating (c)ICAM-1 and standard lipid parameters. **METHODS:** A total of 14 patients (6 men and 8 women), 59.7 \pm 11 years old, with mean systolic and diastolic blood pressure 135 \pm 16.3 and 81 \pm 9.3 mmHg, respectively, fasting plasma cholesterol 6.2 \pm 1 mmol/L and plasma triglycerides 2.6 \pm 1 mmol/L, took part in the study. The observed parameters were measured before and after 3 months of therapy. **RESULTS:** When comparing total cholesterolemia, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, and apolipoprotein B, there were significant decreases after a 3-month treatment. By contrast, no significant difference was observed when we compared the values of triglycerides, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, apolipoprotein A1 and, especially, of

cICAM-1. Our results demonstrate the well-known capacity of fluvastatin to lower LDL- and total cholesterol; however, it failed to reduce cICAM after a 3-month treatment. CONCLUSIONS: It can be concluded that a 3-month therapy with fluvastatin does not decrease cICAM-1 levels, despite normalization of cholesterol levels. The implication is that cholesterol may not induce endothelial activation by the initial upregulation of this adhesive molecule.

Int Angiol 2006 Dec;25(4):414-7.