

Epikardiální tuk a osteoprotegerin – existují vzájemné souvislosti? Pilotní studie

Markéta Sovová¹, Eliška Sovová², Jana Zapletalová³, Markéta Kaletová², David Stejskal⁴, Milan Sova⁵, Michal Konečný¹, Vlastimil Procházka¹, Drahomíra Vrzalová¹, Lea Zarivníjová¹

¹II. interní klinika – gastroenterologická a hepatologická LF UP a FN Olomouc

²Klinika tělovýchovného lékařství a kardiovaskulární rehabilitace LF UP a FN Olomouc

³Ústav lékařské biofyziky LF UP Olomouc

⁴Ústav lékařské chemie a biochemie LF UP Olomouc

⁵Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc

Souhrn

Úvod: Podle dostupných údajů hraje přítomnost epikardiálního tuku (EPI) velkou roli ve vývoji metabolických a kardiovaskulárních onemocnění. Ve dvou populačních studiích bylo prokázáno, že EPI je nezávislý rizikový faktor pro vznik kardiovaskulárních onemocnění (KVO) a má souvislost i s výskytem nádorů. Osteoprotegerin (OPG) je glykoprotein, který má regulační úlohu v imunitním a vaskulárním systému, vysoké hladiny OPG jsou spojeny s vysokým rizikem vzniku KVO. **Cílem** naší pilotní studie bylo nalezení případných korelací mezi výskytem EPI a hladinou OPG u asymptomatických pacientů vyšetřených v rámci projektu vyšetření příbuzných osob s KVO. **Soubor a metodika:** Do studie bylo zařazeno 53 osob (37 mužů), věk medián = 53 roků, asymptomatických prvorodných příbuzných osob s KVO (ischemická choroba srdeční nebo cévní mozková příhoda). Bylo provedeno fyzikální vyšetření, antropometrické měření a základní laboratorní vyšetření včetně stanovení hladiny OPG. Echokardiografické vyšetření bylo provedeno na přístroji VIVID 7 GE Medical, EPI byl měřen podle doporučení z parasternální dlouhé osy v diastole jako prostor před pravou komorou srdeční v mm. **Výsledky:** EPI byl přítomen u 46 pacientů (86,8 %) s průměrnou hodnotou 2,91 mm. 10 pacientů mělo EPI > 5 mm. Spearmanova korelační analýza ukázala statisticky významnou pozitivní korelaci mezi EPI a OPG ($r = 0,271$; $p = 0,05$) a věkem ($r = 0,500$; $p < 0,0001$). Nebyla nalezena korelace mezi EPI, glykemií, hladinou inzulínu, glykovaného hemoglobinu, celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a HDL-cholesterolu a triglyceridů. **Závěr:** Byla nalezena pozitivní korelace mezi EPI a OPG. Je třeba dalších studií, které by potvrdily možnost použití této korelace ve stratifikaci rizika pacienta.

Klíčová slova: epikardiální tuk – osteoprotegerin – riziko kardiovaskulárních onemocnění

Epicardial fat and osteoprotegerin – does a mutual relation exist? Pilot study

Summary

Introduction: Epicardial fat (EPI) plays important role in development of metabolic and cardiovascular diseases. According to population studies EPI represents independent risk factor of cardiovascular diseases (CVD) and also for neoplasms. Osteoprotegerin (OPG) is a glycoprotein which have role in regulation of immune and cardiovascular systems. High serum levels of OPG are connected with high cardiovascular risk. **The aim of our study** was to evaluate possible correlation between EPI and OPG level in asymptomatic relatives of patients with CVD. **Material and methods:** 53 asymptomatic relatives (37 male) (median age 53 years) of patients with CVD (ischemic heart disease, cerebrovascular disease) were included. Physical examination and biochemistry analysis were performed. GE Vivid 7 (GE Medical) was used for echocardiography. EPI was measured according to guidelines using parasternal long axis in diastole as a space in front of right ventricle. **Results:** EPI was present in 46 subjects (86.8 %) with mean value of 2.91 mm. In 10 subjects was the amount of EPI > 5 mm. Spearman correlation analysis found statistically significant correlation between EPI and OPG ($r = 0.271$; $p = 0.05$) and age ($r = 0.500$; $p < 0.0001$). We have not found correlation between EPI, glycaemia and level of insulin, glycated Hb, total, LDL, HDL cholesterol and triglycerides. **Conclusion:** We have found positive correlation between EPI and OPG. More studies are needed to confirm applicability of this correlation in risk stratification.

Key words: cardiovascular risk – epicardial fat – osteoprotegerin

Úvod

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) jsou nejčastější příčinou úmrtnosti ve vyspělé Evropě a v Americe. Prevenci těchto onemocnění je stále věnována větší pozornost. Podle platných evropských doporučení pro odhad rizika u jednotlivce používáme tabulku SCORE [1]. Nicméně i tato tabulka, přestože je založena na vyšetření a sledování více než 200 000 osob, má své limitace. Proto se hledají další faktory, které by stanovení rizika mohly zpřesnit.

Jedním z faktorů, které jistě hrají úlohu ve vzniku KVO, je výskyt epikardiálního tuku. **Epikardiální tuk (EPI)** je lokální depozitum viscerálního tukové tkáně. Tuková tkáň je metabolicky aktivní orgán produkující adipocytokiny a EPI má značnou sekretorickou aktivitu (mRNA, protein pro IL1 β , IL6 a TNF α) [2]. Jeho výskyt je spojen s obezitou, diabetes mellitus (DM), arteriální hypertenzí, KVO a výskytem malignit [2,3]. EPI koreluje s různými rizikovými faktory KVO a to nezávisle na arteriální hypertenzi, abdominální viscerální obezitě, BMI a DM [4]. Dvě populační studie ukázaly, že EPI je nezávislým prediktorem rizika pro KVO [5,6]. Framinghamská studie [7], která sledovala skupinu 3 086 osob po dobu 5 let, ukázala, že viscerální adipozita, ke které patří i EPI, byla spojena nejen se zvýšením počtu kardiovaskulárních událostí, ale i s vyšším výskytem nádorů i po adjustaci na klinické rizikové fak-

tory a celkovou adipozitu KVO (hazard ratio 1,44, CI 1,08–1,92; $p = 0,01$) a nádory (hazard ratio 1,43, CI 1,12–1,84; $p = 0,005$). V systematickém review z roku 2012 [3] byla u většiny studií ve vztahu mezi EPI a KVO prokázána pozitivní korelace. Navíc se zdá, že EPI je lepším prediktorem koronárních kalcifikací nebo plátů, než je viscerální tuk [8].

Osteoprotegerin (OPG) je cytokin, který patří do rodiny TNF receptorů, váže se na 2 ligandy RANKL a TRAIL. Inhibuje nukleární faktor κ B (vliv na zánět, kosti a vaskulární systém) a brání apoptóze [9]. Je nejvíce exprimován v srdci, ledvinách, plicích, játrech, kostní dřeni a je produkován vaskulárním endotelem a buňkami hladkého svalstva a je uvolňován do cirkulace [10,11].

OPG vykazuje silnou asociaci s mnohými rizikovými faktory KVO (věk, diabetes mellitus, známky systémového zánětu, chronické infekce, kouření). V multivariantské analýze byl prokázán signifikantní vztah hladiny OPG a závažnosti a 10leté progresi karotické aterosklerózy [12]. Vysoká hladina OPG byla zároveň nezávislým rizikovým faktorem pro vznik KVO (adjustované riziko 2,2).

Vzhledem k možným souvislostem mezi OPG a EPI bylo cílem naší studie zhodnotit, zda hladina OPG koreluje s množstvím EPI u asymptomatických pacientů.

Tab. 1. Základní charakteristika souboru

	průměr \pm SD
věk (roky)	53,3 \pm 10,8
BMI	28,5 \pm 3,9
TK systolický (mm Hg)	132,3 \pm 25,7
TK diastolický (mm Hg)	82,2 \pm 12,0
epikardiální tuk (mm)	2,91 \pm 2,39
osteoprotegerin (pmol/l)	5,42 \pm 2,04
cholesterol (mmol/l)	5,13 \pm 0,79
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,36 \pm 0,35
LDL-cholesterol (mmol/l)	3,05 \pm 0,73
triglyceridy (mmol/l)	1,64 \pm 0,83
apoA (g/l)	1,51 \pm 0,3
apoB (g/l)	0,93 \pm 0,18
lipoprotein(a) (g/l)	0,29 \pm 0,37
index cholesterol/HDL-cholesterol	3,94 \pm 1,03
kyselina močová (μ mol/l)	346,4 \pm 93,3
kreatinin (μ mol/l)	80,2 \pm 13,6
inzulin (mIU/l)	11,3 \pm 7,8
glykemie (mmol/l)	5,4 \pm 1,4
CRP (mg/l)	3,1 \pm 4,8
fibrinogen (g/l)	2,98 \pm 0,7
glykovaný hemoglobin (%)	3,95 \pm 1,0

Tab. 2. Korelace epikardiálního tuku a sledovaných parametrů

parametr	korelační koeficient	Statistická významnost (p)
věk	0,5	0,001
kreatinin	0,040	0,779
kyselina močová	0,07	0,626
CRP	0,143	0,312
cholesterol	0,202	0,147
triglyceridy	0,167	0,231
HDL-cholesterol	0,171	0,221
LDL-cholesterol	0,152	0,276
index cholesterol/HDL-cholesterol	0,117	0,403
apoA	0,223	0,109
apoB	0,046	0,746
lipoprotein(a)	0,088	0,534
glykemie	0,005	0,972
glykovaný hemoglobin	0,173	0,220
inzulin	0,146	0,306
fibrinogen	0,259	0,066
osteoprotegerin	0,271	0,05
TK systolický	0,258	0,062
TK diastolický	0,027	0,849
BMI	0,075	0,619

Soubor a metodika

Do studie bylo zařazeno 59 pacientů (39 mužů) ve věku 32–73 let (medián 54 let), asymptomatických prvostupňových příbuzných pacientů s KVO (ischemická choroba srdeční nebo cévní mozková příhoda).

Bylo provedeno fyzikální vyšetření, antropometrické měření (váha, výška, BMI – váha/výška v metrech na druhou), změřen kazuální krevní tlak a byla provedena laboratorní vyšetření: sérové hladiny kyseliny močové, kreatininu, celkového cholesterolu, HDL-cholesterolu a LDL-cholesterolu, triglyceridů, inzulinu, glukózy, C-reaktivního proteinu, apolipoproteinu A, B, lipoproteinu(a), fibrinogenu a glykovaného hemoglobinu po 12hodinovém lačnění podle pokynů výrobce na automatickém analyzátoru v laboratoři FN Olomouc.

Stanovení hladiny OPG – venózní krev byla odebrána po 12hodinovém nočním lačnění, plazmatická hladina byla měřena pomocí ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) Bio-Vendor Laboratory Medicine Inc., Brno, Czech Republic, podle instrukcí výrobce. Laboratorní analýza byla provedena zaslepeně, vyšetřující neměl přístup ke klinickým datům. Hypertenze byla definována jako systolický TK > 140 mm Hg nebo diastolický TK > 90 mm Hg nebo užívání antihypertenzní medikace. Diabetes mellitus byl definován podle platných guidelines [13].

Echokardiografické vyšetření bylo provedeno na přístroji VIVID 7 GE Medical. EPI byl měřen z parasternální projekce (dlouhá a krátká osa) v místě volné stěny pravé komory v diastole, za použití 3 konsektivních stahů jako hypoechogenní prostor mezi epikardiálním povrchem a parietálním perikardem [3].

Všichni účastníci studie podepsali informovaný souhlas a studie byla schválena Etickou komisí LF UP Olomouc.

Statistická analýza

Pro statistickou analýzu byl použit SPSS software version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, USA). Pro hodnocení korelace byla použita Spearmanova analýza. Normalita rozložení byla hodnocena pomocí Shapirova-Wilkova testu. Hladina statistické signifikance byla stanovena jako $p < 0,05$.

Výsledky

V souboru bylo 18 kuřáků (33,96 %), 29 osob mělo v anamnéze farmakologicky léčenou hypertenzi (54,74 %) a 4 osoby se léčily pro DM 2. typu na dietě (7,54 %). Další základní charakteristiky souboru jsou uvedeny v tab. 1. Hodnoty jsou uvedeny v jednotkách, které byly platné v době odběru. Kalibrace pro glykovaný hemoglobin byla provedena podle IFCC.

EPI byl přítomen u 46 pacientů (86,8 %) s průměrnou hodnotou 2,91 mm. 10 pacientů mělo EPI > 5 mm. Spearmanova korelační analýza ukázala statisticky významnou pozitivní korelaci mezi EPI a OPG ($r = 0,271$; $p = 0,05$) a věkem ($r = 0,500$; $p < 0,0001$). Nebyla nalezena korelace mezi EPI, glykemií, hladinou inzulinu, glykovaného hemoglobinu, celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu a triglyceridů (tab. 2).

Diskuse

Téma EPI a jeho možného použití pro zpřesnění rizika je velmi aktuální, jak ukazuje nárůst odborných článků s touto tematikou. Kromě již výše zmíněného systematického review [3], Pierdomenico et al [14] publikovali metaanalýzu studií, ve které potvrdili souvislost mezi výskytem EPI a výskytem metabolického syndromu. V další metaanalýze Xu et al [15] bylo potvrzeno, že EPI je dobrým prediktorem výskytu ischemické choroby srdeční. V další metaanalýze Wu et al [16] zjistili, že největší prediktor obstruktivní ICHS je nález EPI ve žlábků mezi síněmi a komorami, nicméně tato vyšetření byla prováděna pomocí CT nebo MR. V české literatuře byl publikován např. článek kolektivu autorů [17], který se věnuje posouzení korelace výskytu epikardiálního tuku a různých parametrů obezity u osob s koronarograficky prokázanou aterosklerózou a bez ní. U osob s koronární aterosklerózou bylo prokázáno pomocí echokardiografie statisticky vyšší množství epikardiálního tuku.

Pro měření EPI jsme použili jednoduchou vyšetřovací modalitu – echokardiografii. Podle literatury je zlatým standardem CT vyšetření, pomocí kterého můžeme stanovit i objem perikardiálního tuku [18]. Toto vyšetření však vede ke zvýšené radiační zátěži, a pokud použijeme echokardiografické vyšetření, které je velmi jednoduché a levné a je součástí základního kardiologického vyšetření, můžeme tento parametr stanovit bez dalších ekonomických nákladů. K vyšetření lze použít i MR srdce, nicméně i toto vyšetření je časově i ekonomicky náročnější.

V naší studii asymptomatických příbuzných pacientů s KVO byl prokázán vysoký výskyt EPI, což ukazuje na zvýšené riziko vzniku KVO. Podobné výsledky přinesl na velkém souboru Mahabadi et al [19], kteří ve studii 4 093 osob (sledování 8 let) prokázali, že výskyt epikardiálního tuku je spojen v obecné populaci s výskytem fatálních a nefatálních KV příhod, a to nezávisle na tradičních rizikových faktorech.

Více než polovina osob našeho souboru byla farmakologicky léčena pro hypertenzi, nicméně tyto léky neovlivňují ani hladinu osteoprotegerinu, ani výskyt EPI. Diabetes mellitus mělo 7 % osob, tyto osoby ale neužívaly medikaci, která by sledované parametry mohla ovlivňovat.

Průměrná hodnota EPI v našem souboru byla 2,91 mm, což je méně, než uvádějí např. Jeong et al [20] ve své studii, v níž byla průměrná hodnota 6,38 mm. Tento rozdíl lze vysvětlit hlavně výběrem pacientů: naši pacienti byli asymptomatictí příbuzní a jejich soubor tvořili pacienti odeslaní na koronarografické vyšetření. Stejně jako v našem souboru, byla i zde prokázána korelace EPI s věkem. V naší práci jsme nenalezli korelaci mezi EPI a hladinou LDL-cholesterolu a HDL-cholesterolu, což je v rozporu s výsledky největšího souboru Mahabadi et al [19]. Tento rozdíl je možný vysvětlit rozdílnou velikostí souboru.

Největším přínosem naší práce je zjištění korelace mezi EPI a OPG. Osteoprotegerin se jeví jako perspektivní biomarker pro upřesnění kardiiovaskulárního rizika. Např. Mogelvang et al [21] publikovali v roce 2013 práci,

v níž ve skupině 5 863 osob prokázali, že OPG je nezávislý predikční faktor pro kombinovaný endpoint (hospitalizace pro ICHS, CMP a celkovou mortalitu) – nález 2krát vyšší hladiny OPG zvyšoval riziko (HR 1,85, 95% CI 1,75–1,96). Pokud se vysoká hladina OPG kombinovala s dalším rizikovým faktorem hsCRP, riziko se ještě zvýšilo (HR 5,13, 95% CI 4,29–6,13). Zajímavé jsou i studie hladiny OPG u akutního infarktu myokardu: Pedersen et al [22] prokázali, že hladina OPG predikuje výskyt úmrtí a recidivu akutního infarktu myokardu a stejná skupina pak souvislost mezi hladinou OPG a zhoršením ejekční frakce levé komory srdeční [23].

V dostupné literatuře jsme našli pouze jednu recentní práci, která sledovala korelaci mezi EPI a OPG, a to u skupiny 41 osob s nealkoholickou jaterní steatózou [24]. Tato práce neprokázala korelaci mezi EPI a OPG, korelační koeficient byl ale hraniční ($r = 0,21$, $p = 0,063$). Průměrná hodnota EPI u kontrolní skupiny byla 2,9 mm, což přesně odpovídá našim výsledkům. Naproti tomu u skupiny nemocných byla průměrná hodnota EPI 4 mm. Tato práce také prokázala korelaci mezi LDL-cholesterolem a EPI, ale neprokázala korelaci mezi HDL-cholesterolem a EPI.

Limitací naší studie je malý počet vyšetřených osob. Na druhé straně se jedná o pilotní studii, po které bude následovat rozšíření souboru. Je jistě třeba dalších studií, které by v dlouhodobém horizontu zjistily, jestli kombinace těchto dvou faktorů může ještě více upřesnit kardiovaskulární riziko než klasické rizikové faktory.

Literatura

- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. [European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice]. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Dostupné z DOI: <<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/guidelines-CVD-prevention.pdf>>.
- Shimabukuro M, Kozuka C, Taira S et al. Ectopic fat deposition and global cardiometabolic risk: new paradigm in cardiovascular medicine. *J Med Invest* 2013; 60(1–2): 1–14.
- Bertaso AG, Bertol D, Duncan BB et al. Epicardial fat: definition, measurements and systematic review of main outcomes. *Arq Bras Cardiol* 2013; 101(1): e18–e28. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5935/abc.20130138>>.
- Cherian S, Lopschuk GD, Carvalho E. Cellular cross-talk between epicardial adipose tissue and myocardium in relation to the pathogenesis of cardiovascular disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 303(8): 937–949. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00061.2012>>.
- Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U et al. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors and vascular calcification in a community based sample: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117(5): 605–613. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743062>>.
- Ding J, Hsu FC, Harris TB et al. The association of pericardial fat with incident coronary heart disease. The Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr* 2009; 90(3): 499–504. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.2008.27358>>.
- Britton KA, Massaro JM, Murabito JM et al. Body fat distribution, incident cardiovascular disease, cancer, and all cause mortality. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(10): 921–925. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.06.027>>.
- Oikawa M, Owada T, Yamauchi H et al. Epicardial adipose tissue reflects the presence of coronary artery disease: comparison with abdominal visceral adipose tissue. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 483982. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2015/483982>>.
- Schoppert M, Preissner KT, Hofbauer LC. Rank ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22(4): 549–553.
- Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89(2): 309–319.
- Hofbauer LC, Shui C, Riggs BL et al. Effects of immunosuppressants on receptor activator of NF- κ B ligand and osteoprotegerin production by human osteoblastic and coronary artery smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280(1): 334–339. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1006/bbrc.2000.4130>>.
- Kiechl S, Schett G, Wenning G et al. Osteoprotegerin in a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease. *Circulation* 2004; 109(18): 2175–2180. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000127957.43874.BB>>.
- Introduction: The American Diabetes Association's (ADA) evidence-based practice guidelines, standards, and related recommendations and documents for diabetes care. *Diabetes Care* 2012; 35(Suppl 1): S1–S2. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc12-s001>>.
- Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Cuccurullo F et al. Meta-analysis of the relation of echocardiographic epicardial adipose tissue thickness and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2013; 111(1): 73–78. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.08.044>>.
- Xu Y, Cheng X, Hong K et al. How to interpret epicardial adipose tissue as a cause of coronary artery disease: a meta-analysis. *Coron Artery Dis* 2012; 23(4): 227–233. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MCA.0b013e328351ab2c>>.
- Wu FZ, Chou JK, Wu MT et al. The relation of location-specific epicardial adipose tissue thickness and obstructive coronary artery disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Cardiovasc Disord* 2014; 14: 62. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2261-14-62>>.
- Přídavková D, Kantárová D, Lišková R et al. Význam epikardiálního tuku a obezitních parametrů při predikci koronární choroby srdce. *Vnitř Lék* 2016; 62(4): 256–262.
- Dey D, Nakazato R, Li Det al. Epicardial and thoracic fat: noninvasive measurement and clinical implications. *Cardiovasc Diagn Ther* 2012; 2(2): 85–93. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2223-3652.2012.04.03>>.
- Mahabadi AA, Berg MH, Lehmann N et al. Association of epicardial fat with cardiovascular risk factors and incident myocardial infarction in the general population: the Heinz Nixdorf Recall Study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(13): 1388–1395. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.062>>.
- Jeong JW, Jeong MH, Yun KH et al. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circ J* 2007; 71(4): 536–539.
- Mogelvang R, Pedersen AH, Bjerre M et al. Osteoprotegerin improved risk detection by traditional cardiovascular risk factors and hsCRP. *Heart* 2013; 99(2): 106–110. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302240>>.
- Pedersen S, Mogelvang R, Bjerre M et al. Osteoprotegerin predicts long term outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Cardiology* 2012; 123(1): 31–38. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000339880>>.
- Lindberg S, Jensen JS, Hoffmann S et al. Osteoprotegerin levels change during STEMI and reflect cardiac function. *Can J Cardiol* 2014; 30(12): 1523–1528. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2014.08.015>>.
- Oguz D, Unal H, Eroglu H et al. Aortic flow propagation velocity, epicardial fat thickness, and osteoprotegerin level to predict subclinical atherosclerosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Anatol J Cardiol* 2016; 16(12): 974–979. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2016.6706>>.

MUDr. Markéta Sovová

✉ Sovova.marketa@email.cz

II. interní klinika - gastroenterologická a hepatologická LF UP a FN Olomouc

www.fnol.cz

Doručeno do redakce 29. 3. 2017

Přijato po recenzi 1. 1. 2018