proLékaře.cz | 23.11.2024

Sborník abstrakt

XXI. kongres o ateroskleróze,

7.–9. prosince 2017, Olomouc

ústní sdělení (US) a posterová sdělení (PS)

proLékaře.cz | 23.11.2024

01PS Vývoj chirurgické léčby ischemické choroby srdeční

V. Adámková, T. Červinková, V. Adámek, J. A. Hubáček, P. Kačer, D. Králová Lesná, P. Koloničný, J. Pirk
IKEM, Praha

Úvod: Léčba ischemické choroby srdeční (ICHS) prošla v posledních 20 letech bouřlivým vývojem, a to konzervativní i invazivní nebo chirurgická. V případě nedostatečné úspěšnosti konzervativní léčby je možné nabídnout výkon katetrizační nebo kardiochirurgickou revaskularizaci dle individuálního posouzení každého pacienta. **Sledovaný soubor, metodika**: Hodnotíme 15 679 provedených aortokoronárních bypassů (CABG), období od 1. 1. 1995 až 31. 12. 2016. Všechny výkony byly provedeny v IKEM, na Klinice kardiovaskulární chirurgie, vybraní pacienti přešetřeni Pracovištěm preventivní kardiologie IKEM. Počet výkonů sleduje Kardiochirurgický registr IKEM. **Výsledky**: Nejvíce CABG bylo provedeno v roce 2001 (1 088 výkonů), nejméně v roce 2016 (328 výkonů). Kombinovaných operací CABG + výkon na některé chlopni (dominantně mitrální a aortální) bylo provedeno celkem 2 798, nejméně v roce 1995 (41 operací) a v roce 2016 (89 operací), nejvíce v roce 2005 (177 operací). Rozvojem možností invazivní kardiologie (plnohodnotné katetrizační ošetření angioplastikou/implantací stentu via a. radialis, možnost ošetření několika tepen) klesá od roku 2004 počet nutných CABG. Od roku 2008 se zvyšuje počet vícenásobných CABG (trojnásobné a více) provedených buď samostatně, nebo v kombinaci s výkonem na chlopni. **Závěr**: Od roku 2001 klesá počet provedených aortokoronárních bypassů (od roku 2005 i kombinovaných výkonů CABG + výkon na některé chlopni). Od roku 2008 roste počet trojnásobných a vícenásobných CABG, potřebných k efektivní revaskularizaci koronárního řečiště pouze u nemocných s povšechným aterosklerotickým postižením.

Podpořeno grantovým projektem AZV MZ ČR No 16–28352A.

02PS Pilotní projekt interaktivního edukačního programu v primární prevenci kardiovaskulárního onemocnění

V. Adámková, T. Červinková, P. Lesný, P. Kačer, M. Hubálková, L. Škardová, I. Houšková, M. Hejna
IKEM, Praha

Úvod: Primární prevence rizikových faktorů kardiovaskulárních chorob (KVO) patří hlavně do rukou lékařů první linie. Vzhledem k praktické nevymahatelnosti lékařských doporučení však v případě manifestace KVO opakovaně vidíme, že naši pacienti nefarmakologická, režimová doporučení bagatelizují a považují je za nezávažná. **Sledovaný soubor, metodika**: Analyzovali jsme soubor 30 probandů v primární prevenci KVO, muži a ženy starší 18 let (31–76 roků). Probandi vyplnili anonymně speciálně vytvořený edukační program (základní antropometrie, kouření, pohybová aktivita, stravovací zvyklosti), který byl následně průběžně sledován a vyhodnocen IT specialistou. U všech probandů jsme mohli ověřit antropometrická data, abúzy i typ zaměstnání. **Výsledky**: Muži udávali v 95 % pravdivá data o kouření, méně se věnovali edukačnímu materiálu (než ženy) informujícímu o tom, jak a proč nekouřit. Ženy udávaly údaje kouření pravdivě v 80 %. Pohybová aktivita byla nedostatečná, 57 % necvičilo ani 1krát týdně. Zásady správné výživy znalo 62 % žen, 26 % mužů se o ně nestaralo (všichni byli ženatí). Ovoce/zeleninu denně konzumovalo 31 % mužů, 48 % žen. Ženy četly edukační karty o 4 min déle než muži. S možností interaktivního programu byli probandi spokojeni v 92 %. **Závěr**: Použití interaktivního edukačního programu v primární prevenci KVO se v pilotním projektu osvědčilo, ani starší osoby nebyly limitovány v jeho užití a pozitivně hodnotily, že ani pro otázky ani pro edukační materiál není časové omezení užívání.

Podpořeno grantem AZV MZ ČR č. 15–31000A.

proLékaře.cz | 23.11.2024

03PS Systematický screening aneuryzmatu abdominální aorty na pracovišti preventivní kardiologie IKEM

J. Bělohoubek, V. Adámková, J. Procházka
IKEM, Praha

Úvod: Aneuryzma abdominální aorty (AAA) je definováno jako rozšíření abdominální aorty (AA) nad 3 cm. Za nejvýraznější rizikové faktory se považují genetická zátěž, věk, mužské pohlaví, nikotinizmus a hypertenze. Prevalence AAA u mužů > 65 let je asi 5 %, u žen je signifikantně nižší. Klinická symptomatologie AAA je obvykle až do ruptury chudá, naopak ruptura AAA je spojena s mortalitou > 70 %. Plánovaný operační výkon je spojen s přežitím > 95 %. V rámci těchto dat je v řadě států doporučen systematický screening AAA u rizikových skupin obyvatel. V našich podmínkách možno screening AAA uplatnit u mužů starších 65 let, u prvostupňových příbuzných pacienta s AAA a eventuálně u žen starších 65 let (ex)kuřaček. Ve shodě s doporučeními ESC i ACC je možno zajistit screening AAA během echokardiografického vyšetření (USG). Zde předkládáme několik kazuistik z běžné klinické praxe spojené se screeningem AAA. **Kazuistika 1**: Pacientka narozená roku 1940, exkuřačka, dlouhodobě léčená s hypertenzní nemocí, dyslipidemií, po CABG v roce 1993 a ischemické CMP roku 2001 s úpravou neurologického deficitu ad integrum, podstoupila roku 2017 kontrolní USG spojené s pozitivním screeningem AAA. CT angiografie stanovila postižení celého abdominálního úseku AA, s maximální šíří AAA 6 cm a četné stenózy i uzávěry odstupujících tepen. Nález nebyl vhodný k implantaci stentgraftu a pro vysoké operační riziko ani k laparotomickému výkonu. Volen konzervativní postup léčby. **Kazuistika 2**: Pacient narozený roku 1952, nekuřák, bez vážnější nemoci do roku 2015, v němž pro náhodný záchyt významné aortální regurgitace a aneuryzma ascendentní aorty provedena operace secundum Bentall, bez komplikací. V rámci USG roku 2017 zjištěno AAA v jejím infrarenálním segmentu o šíři vaku 3,7 cm. Pacient zařazen do dispenzární péče AAA. **Kazuistika 3**: Pacient narozený roku 1957, exkuřák, bez vážné nemoci do roku 2015, ve kterém prodělal IM řešený dPCI ACD s implantací stentu a nasedajícím CABG, bez komplikací. V rámci kontrolního USG zjištěna preaneuryzmatická dilatace AA v jejím infrarenálním segmentu. Pacient zařazen do dispenzární péče AAA. **Závěr**: Pozitivní výsledek screeningu AAA v kardiologické ambulanci je velmi častý. AAA může být asi 15. nejčastější příčinou úmrtí, situace pouze u mužů starších 55 let je horší. Vzhledem k vysoké prevalenci AAA je jeho systematický screening nutný, nicméně není rutinně zajišťován a informovanost obyvatel je zcela mizivá. Cílený screening AAA během USG je vysoce efektivní metodou diagnostiky tohoto onemocnění.

04US Změny cirkulujících PCSK9 vlivem reoferézy u věkem podmíněné makulární degenerace

M. Bláha, H. Langrová, V. Bláha, M. Lánská, J. Studnička, A. Stepanov, Š. Veselá, J. Breynarová, M. Burová, H. Dvořáková
III. interní a IV. interní a oční klinika LF UK a FN Hradec Králové

Úvod: Proprotein konvertáza subtilizin/kexin 9 (PCSK9) je sekreční regulátor LDL receptoru na povrchu buněk, její funkcí je zvyšovat hladinu LDL-cholesterolu. Více než 30 % plazmatického PCSK9 je vázáno na LDL-cholesterol, proto jsme předpokládali, že by při reoferéze u věkem podmíněné makulární degenerace (VPMD) mohlo dojít také ke snížení hladiny PCSK9, což jinými autory dosud popsáno nebylo. Jedná se o významný poznatek – hypotézy o příčinách vzniku VPMD svědčí o pravděpodobném podílu lipoproteinů na rozvoji tohoto onemocnění. **Cíl:** Práce měla vyšetřit hladinu PCSK9, posoudit její dynamiku při léčbě a možnou korelaci s dalšími faktory (lipoproteiny) nebo s úspěšností léčby. **Metodika a soubor nemocných**: K léčbě suché formy VPMD byla použita vlastní modifikace klasické reoferézy. Jedná se o extrakorporální filtraci plazmy: z krve je centrifugováním oddělena plazma, a ta kontinuálně protéká speciálním filtrem (1,5 celkového cirkulujícího objemu), kterým se odstraní přesně definované spektrum vysokomolekulárních bílkovin. Tím se sníží viskozita krve i plazmy a předpokládá se zvýšený průtok v mikrocirkulaci. Nemocní byli léčeni sledem 8 reoferéz během 10 týdnů, což umožňuje hojivé procesy v retině, jak bylo opakovaně prokázáno. Byla vyšetřena hladina PCSK9 (kit Quantikine ELISA PCSK9) u 19 pacientů (9 žen a 10 mužů, ve věku 77,8 ± 4,3, medián 69), a to na začátku, uprostřed i na konci léčebné série 8 procedur, vždy před a po výkonu. Kontrolním souborem byli dárci krve (54 zdravých jedinců, 28 mužů, 26 žen, ve věku 54,9 ± 6,7 let, medián věku 56 let). **Výsledky**: Výchozí hladina PCSK9 byla u pacientů zvýšena – medián 192 ng/l, u kontrolního souboru 136 ng/l ($p = 0,02$). Hodnoty se po procedurách významně snižují ($p < 0,0001$). Hladina PCSK9 koreluje s hladinou celkového cholesterolu, nekoreluje s LDL-cholesterol, HDL-cholesterolem, fibrinogenem, viskozitou plazmy a krve, apolipoproteinem B, IgM a α_2-makroglobulinem. Hladina PCSK9 není významně odlišná u pacientů s úspěchem a neúspěchem v terapii (léčebný úspěch byl hodnocen dle zrakové ostrosti,

proLékaře.cz | 23.11.2024

morfologických a funkčních změn na sítnici). **Závěr**: Uvedené poznatky jsou pravděpodobně unikátní, dosud nepublikované. Ověřují teorii o možné spoluúčasti poruch lipoproteinového metabolizmu při vývoji VPMD. V současném období, v němž je již dostupná i léčba monoklonálními protilátkami proti PCSK9 mají tyto poznatky nejen teoretický, ale i praktický klinický potenciál.

Práce byla provedena za podpory grantu AZV 17–29241A a MZ ČR – RVO (FNHK 00179906).

05US Které potraviny jsou skutečně kardiovaskulárně rizikové?

J. Brát
Vím co jím a piju, o.p.s., Praha

Přibližně 75 % kardiovaskulárních onemocnění (KVO) lze přisoudit konvenčním rizikovým faktorům, které lze ovlivnit. Abnormální hladiny krevních lipidů, mezi něž počítáme vysokou hladinu celkového cholesterolu i LDL-cholesterolu, případně triglyceridů a rovněž nízkou hladinu HDL-cholesterolu zvyšují rizika KVO. Správnou skladbou stravy můžeme snížit převážnou část rizik. Menší část lze ovlivnit faktory životního stylu (zanechání kouření a zvýšení fyzické aktivity). Z hlediska složek stravy spojených se zvýšením rizika aterosklerózy a KVO patří k nejlépe prozkoumaným nasycené a transmastné kyseliny. V poslední době se v souvislosti se zvýšenými riziky hodně hovoří i o vysoké konzumaci přidaných cukrů. Naopak komplexní sacharidy s vyšším podílem vlákniny a nenasycené mastné kyseliny vykazují vliv pozitivní. U reálných potravin není situace vždy jednoduchá. Vliv některých živin na rizikové faktory nemusí být jednoznačný, např. nasycené mastné kyseliny zvyšují hladinu LDL-cholesterolu i HDL-cholesterolu. Potraviny mohou obsahovat složky s pozitivním i negativním vlivem na rizikové faktory. To dává prostor k různým spekulacím v médiích a celkově to vede ke zmatení běžného spotřebitele. Účinky na zdraví určuje vždy celková skladby stravy. Jednotlivé živiny a konzumované potraviny jsou jen její součástí. Evropská společnost pro aterosklerózu vydala v roce 2016 ve spolupráci Evropskou kardiologickou společností doporučení k prevenci dyslipidemie. Doporučení zahrnují i režimová opatření. Vlivy na rizikové faktory jsou komentovány hodnocením úrovně důkazů a síly spojeným s jejich dílčími účinky. V doporučeních je rovněž přehled potravin, které bychom měli preferovat, konzumovat umírněně nebo konzumovat v omezené míře a jen občas.

06US Máme pacienty s ischemickou chorobou srdeční a prediabetem léčit také antidiabetiky?

J. Bruthans[1], O. Mayer jr[2], J. Filipovský[2]
[1]Centrum kardiovaskulární prevence 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice Praha
[2]II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Cíl: U pacientů s ICHS je doporučeno podávání hypolipidemik, ACE inhibitorů a betablokátorů. Obdobné a spíše výraznější kardiovaskulární (KV) riziko než hyperlipidemie a arteriální hypertenze představují u těchto pacientů poruchy glycidového metabolizmu. U pacientů s potvrzenou stabilní ICHS jsme analyzovali prevalenci poruch glycidového metabolizmu, rizika, která představují a další postupy v sekundární prevenci. **Metodika**: Prospektivní kohortová analýza souboru 4 nezávislých studií pacientů s manifestní stabilizovanou ICHS, provedených v letech 1995–2013 (české soubory studie EUROASPIRE I, II, III a IV, pacienti vyšetřeni 6–24 měsíců po hospitalizaci pro akutní koronární syndrom a/nebo koronární revaskularizaci). Mortalitní data jsme získali z Národního registru úmrtí (ÚZIS). Provedli jsme regresní analýzy k určení KV mortalitního rizika spojeného se základními rizikovými faktory (RF), s metabolickým syndromem (MS, harmonizovaná definice) a s jednotlivými komponentami MS. **Výsledky**: Vyhodnotili jsme data 1 692 pacientů. Prevalence diabetu (glykemie nalačno > 7 mmol/l a/nebo antidiabetická léčba) se zvýšila z 26 % na 47 %, prevalence zvýšené lačné glykemie (> 5,6 mmol/l) ze 7,1 na 9,3 %. Pacienti s MS měli signifikantně vyšší 5letou mortalitu z KV příčin: adjustované HRR 2,01 [95% CI: 1,26–3,22]; p = 0,003 než pacienti bez MS. Převážná část rizika úmrtí byla asociována se zvýšenou glykemií nalačno (HRR 2,69 [96% CI: 1,29–5,62]; p = 0,009), výrazněji u nediabetických pacientů: HRR 3,39 [96% CI: 1,51–7,64]; p = 0.003. U nediabetických pacientů byla zvýšená lačná glykemie nejvýznamnějším RF KV úmrtí, jen zvýšený obvod pasu (HRR 1,77 [CI: 1,1–2,87]; p = 0,025) a nízký HDL-cholesterol (HRR 1,65 [CI: 1,1–2,49]; p = 0,016) si zachovaly, jako RF, statistickou významnost. **Závěr**: Prevalence poruch glycidového metabolizmu a diabetu u pacientů s ICHS

proLékaře.cz | 23.11.2024

se zvyšuje a představují vyšší kardiovaskulární riziko než hyperlipidemie a hypertenze. KV mortalitní riziko výrazně zvyšuje již prediabetes. Lze zvažovat podávání antidiabetik, která snižují inzulinovou resistenci nebo postprandiální glykemii bez rizika vyvolání hypoglykemie.

Studie podpořena Agenturou medicínského výzkumu MZd ČR (grant č. 17–29520A).

07PS Analýza vztahů dyslipidemie a inzulinové rezistence s body mass indexem a obvodem pasu, respektive hypertriglyceridemickým pasem

Ľ. Cibičková[1], K. Langová[2], H. Vaverková[1], D. Karásek[1]
[1]III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc
[2]Ústav lékařské biofyziky LF UP Olomouc

Úvod: Přestože je k identifikaci pacientů s metabolickým syndromem doporučováno měření obvodu pasu (spolu se změřením hladiny triglyceridů a stanovením přítomnosti hypertriglyceridemického pasu), v běžné praxi je nadále využíváno spíše prosté zvážení pacientů a výpočet body mass indexu (BMI). **Cíl:** Naše práce porovnávala, zda obvod pasu koreluje s parametry lipidogramu a inzulinorezitence lépe než BMI. Dále jsme pacienty rozdělili dle přítomnosti či nepřítomnosti hypertriglyceridemického pasu a sledovali jsme rozdíly ve sledovaných parametrech mezi těmito skupinami. **Metodika**: Do této průřezové studie bylo zahrnuto 720 pacientů vyšetřovaných od ledna roku 2005 do prosince roku 2016 s dyslipidemií, bez léčby hypolipidemiky. Hodnotili jsme následující parametry: BMI, obvod pasu, celkový cholesterol, TAG, aterogenní index plazmy (AIP), HDL-cholesterol, non-HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, apoB, glykemie nalačno, inzulin, HOMA-R, C-peptid. U všech pacientů jsme stanovili hodnotu hypertrygliceridemického pasu (obvod pasu u žen 85 cm, u mužů 90 cm a současně vyšší TAG než 2 mmol/l). **Výsledky**: Testem rovnosti 2 korelačních koeficientů byly porovnány korelace sledovaných veličin s BMI a obvodem pasu. Tímto testem bylo prokázáno, že AIP a HDL-cholesterol koreluje významně silněji s obvodem pasu než s BMI. U ostatních sledovaných veličin rozdíly mezi korelačními koeficienty prokázány nebyly. Pacienti s hypertriglyceridemickým pasem mají signifikantně horší výsledky lipidových markerů i parametrů inzulinové rezistence ve srovnání s pacienty bez hypertriglyceridemického pasu ($p < 0{,}0001$), vyjma LDL-cholesterolu. **Závěr**: V práci jsme prokázali těsnější korelaci obvodu pasu s AIP a hodnotou HDL-cholesterolu ve srovnání se stanovením BMI. Měření obvodu pasu je také přínosné kombinovat se stanovením hypetriglyceridemického pasu, který odhaluje pacienty s inzulinovou rezistencí.

Podpořeno: MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892) – 87–62.

08PS Osteoprotegerín – biomarker mnohých tvárí

K. Demková[1], M. Kozárová[1], Z. Malachovská[1], M. Javorský[1], M. Rašiová[1], Ľ. Špak[2], I. Tkáč[1]
[1]IV. interná klinika LF UPJŠ a UN L. Pasteura, Košice, Slovenská republika
[2]Angiologické oddelenie Východoslovenského ústavu srdcových a cievnych chorôb, a.s., Košice, Slovenská republika

Úvod: Osteoprotegerín (OPG) patrí do rodiny receptorov pre tumor nekrotizujúci faktor. Zohráva dôležitú úlohu v regulácii kostnej resorpcie, v endotelových bunkách plní funkciu antiapoptotického faktora a podporuje neovaskularizáciu. Sérová hladina OPG ovplyvňuje prítomnosť, závažnosť a progresiu kardiovaskulárnych ochorení (KVO). **Cieľ:** Predkladaná štúdia posudzovala vzťah medzi prítomnosťou a závažnosťou periférneho artériového ochorenia dolných končatín (PAOO DK) u diabetikov 2. typu, vyjadrenou hodnotami prstovo-ramenných indexov (TBI), a hladinou OPG, ďalej posudzovala asociáciu medzi minimálnou hodnotou TBI (TBI_{min}) a vekom pacientov, dĺžkou trvania diabetu a ďalšími biomarkermi (hsCRP, HbA_{1c}, sérový kreatinín). **Metodika**: Súbor zahŕňa 190 konsekutívnych pacientov, diabetikov 2. typu, s priemerným vekom 64,911 ± 9,385 rokov, 55,8 % mužov (n = 106). Pacienti boli vyšetrení pomocou dopplerovskej ultrasonografie a vypočítané boli hodnoty TBI. Hodnotu transkutánneho kyslíka sme merali pomocou prístroja Précise 8001. Sérový OPG bol stanovený ELISA metódou kitom od firmy BioVendor. Štatistické analýzy boli realizované v programe SigmaStat 13.0. **Výsledky**: Súbor pacientov sme rozdelili na 2 skupiny, na pacientov s PAOO DK (TBI < 0,7) a bez PAOO DK (TBI > 0,7). Pacienti s PAOO DK mali signifikantne vyššiu hladinu OPG oproti pacientom bez PAOO (18,856 ±

proLékaře.cz | 23.11.2024

12,41 vs 12,231 ± 12,404 ng/ml; p < 0,001). Hodnota TBI_{min} signifikantne negatívne korelovala s vekom (r = -0,348; p < 0,00001), s dĺžkou trvania diabetu (r = -0,382; p < 0,00001), s glykémiou nalačno (r = -0,262; p = 0,00122), s hladinou hsCRP (r = -0,187; p = 0,0171), so sérovou hladinou OPG (r = -0,331; p = 0,0000164). Hodnota TBI_{min} signifikantne pozitívne korelovala s BMI (r = 0,171; p = 0,0289) aj s hodnotou transkutánneho kyslíka vpravo (r = 0,39; p = 0,00677). V multivariátnej lineárnej regresnej analýze s TBI_{min} ako závislou premennou boli signifikantnými prediktormi po korekcii na pohlavie, hodnotu glykovaného hemoglobínu, kreatinínému, hodnotu hsCRP a fajčiarsky status vyjadrený balíčkorokmi/vek (r = -0,0128; p = 0,01) a sérová hodnota OPG (= -0,0102; p = 0,039). **Záver**: OPG sa v súčasnosti nepovažuje už len za kľúčový faktor v regulácii kostnej remodelácie, ale zohráva dôležitú úlohu aj v procese ektopickej vaskulárnej kalcifikácie, ktorá je dôležitá pri ateroskleróze. Sérová hladina OPG by teda mohla byť včasným prediktorom KVO ochorení a potenciálnym markerom vaskulárnych kalcifikácií s vysokou prediktívnou hodnotou.

09PS Analyzes of genetic variants implicated in telomere length

D. Dlouhá, J. Vymětalová, I. Málek, J. A. Hubáček
Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic

Background: Biological aging is characterized by a reduction in telomere length and may provide an explanation for highly variable symptoms of (not only) heart failure in transplanted patients. Candidate genes associated with telomere-length maintenance could represent potential risk predictors for cardiovascular disease (CVD). **Materials and methods**: During 2005–2015 years, we have collected aortic samples of 376 heart recipients (age 50.8 ± 11.8 years) and 383 donors (age 38.6 ± 12.2 years). Relative telomere length in aortic tissue DNA (rTL) was performed using a quantitative PCR – based method. Four selected variants within TERC (rs12696304); TERF2IP (rs3784929 and s8053257) and OBCF1 (rs4387287) genes, were analyzed using TaqMan technology on an AB 7300 instrument. The rTL was measured with a quantitative PCR-based method. The relative telomere length was calculated as the ratio of telomere repeats to single-copy gene (SCG) copies (T/S ratio). **Results**: Shorter aortic rTL was detected in recipients in comparison to donors (P < 0.0001). The frequencies of genotypes were similar between groups of donors and recipients. Also, non-significant differences in genotypes and rTL between patients with ischemic or non-ischemic etiology of heart failure were found. **Conclusions**: Changes in aortic telomere length were not found to be associated with variants within genes involved in telomere-length maintenance.

Supported by Ministry of Health, Czech Republic – conceptual development of research organization („Institute for Clinical and Experimental Medicine – IKEM, IN 00023001")

10PS Genetická determinace kardiovaskulárních komplikací u pacientů s DM2T

L. Dlouhá, T. Pelikánová, V. Adámková, J. A. Hubáček
IKEM, Praha

Úvod: Kardiovaskulární komplikace (KVK) jsou častým problémem u pacientů s diabetes mellitus 2. typu (DM2T). Zaměřili jsme se na souvislost genetických polymorfizmů asociovaných s DM2T a následný rozvoj KVK u českých diabetických pacientů. **Metodika**: Do studie bylo zahrnuto celkem 712 dospělých pacientů s DM2T (376 mužů a 336 žen ve věku 18–86 let) a 752 zdravých kontrol (376 mužů i žen ve věku 23–76 let). Analyzovali jsme polymorfizmy v genech *IRS1* (rs2943640), *CDKAL1* (rs7756992), *IGF2BP2* (rs4402960) a *TCF7L2* (rs7903146). SNPs jsme genotypizovali metodou RFLP-PCR (IGF2BP2, TCF7L2) a Real-Time PCR (TaqMan® genotyping assay; IRS1 (C_15949827_10), CDKAL1 (C_2504058_20). KVK byly definovány jako prodělaný infarkt myokardu, arytmie, pozitivní EKG nález nebo prodělaná revaskularizace. **Výsledky**: Potvrdili jsme riziko rozvoje DM2T u homozygotů TT polymorfizmu rs7903146 v genu *TCF7L2* – mají 2,4krát vyšší riziko (95% CI 1,6–3,49; P = 0,001) než nositelé alely C. Zároveň jsme stanovili alelu T jako protektivní k rozvoji KVK. Homozygoti TT mají skoro o 50 % nižší riziko rozvoje KVK než nositelé genotypu CC (OR 0,52; 95% CI 0,32–0,86; P = 0,01). Nositelé alely T polymorfizmu rs4402960 v genu *IGF2BP2* mají 1,3krát vyšší riziko rozvoje DM2T (95% CI 1,06–1,63; P = 0,011) než GG homozygoti. Neprokázali jsme vliv polymorfizmu na rozvoj KVK u diabetiků (P = 0,78). U polymorfizmů v genech *IRS1* a *CDKAL1* jsme neprokázali statisticky významné rozdíly mezi diabetiky a kontrolami (P = 0,35 a 0,85) a ani mezi diabetiky s KVK a bez KVK (P = 0,49 a 0,55). **Závěr**: Alela T polymorfizmu

proLékaře.cz | 23.11.2024

rs7903146 v genu *TCF7L2* je v české populaci riziková pro rozvoj DM2T, a současně je u těchto pacientů ochranným faktorem proti kardiovaskulárním komplikacím.

Podpořeno projektem MZ ČR – RVO („Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001").

11PS Human soluble endoglin induces choleretic and hypocholesterolemic effect in transgenic mice

E. Dolezelova[1], A. Prasnicka[1], J. Cermanova[3], M. Hroch[2], R. Hyspler[3], A. Ticha[3], J. M. Lopez-Novoa[4], S. Micuda[5], P. Nachtigal[1]
[1]Department of Biological and Medical Sciences, Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove, Charles University, Czech Republic
[2]Department of Biochemistry, Faculty of Medicine in Hradec Kralove, Charles University, Czech Republic
[3]Department of Research and Development, University Hospital Hradec Kralove, Czech Republic
[4]Department of Physiology and Pharmacology, University of Salamanca, Salamanca, Spain
[5]Department of Pharmacology, Faculty of Medicine in Hradec Kralove, Charles University, Czech Republic

Introduction: Increased plasma levels of soluble endoglin (sEng) were observed in patients with hypercholesterolemia, atherosclerosis and type II diabetes mellitus but sEng effects on cholesterol and bile acids metabolism in the liver have not been studied yet. Therefore, the aim of the study was to describe the effects of sEng on the cholesterol and bile acids turnover in the liver. **Methods**: Six-month-old transgenic male mice overexpressing human sEng on CBAxC-57BL/6J background (sEng) and control mice underwent in vivo study with bile collection for 45 min. Cholesterol and bile acids were determined in plasma. Expressions of enzymes and transport proteins responsible for cholesterol and bile acids homeostasis in the liver were assessed by qRT-PCR and Western blot. Spectra of bile acids in the bile were evaluated by LC-MS/MS. **Results**: Mice with increased sEng demonstrated decrease in plasma cholesterol levels. This effect paralleled upregulation of hepatic Sr-b1 and Ldlr proteins responsible for cholesterol uptake into hepatocytes, and increased Abcg8, the transporter required for biliary excretion of cholesterol. Net bile flow and biliary excretion of hydrophilic bile acids were increased in sEng mice as a consequence of increased hepatic disposition of bile acids caused by increased Cyp7a1 protein expression, which is the rate limiting enzyme for the bile acids synthesis from cholesterol. Biliary excretion of phosphatidylcholine was also increased despite the unchanged expression of Mdr2 protein. **Conclusion**: Results of the study demonstrated that high plasma levels of sEng reduced plasma concentrations of cholesterol as a consequence of complex changes in the expression of responsible transporters in the liver. Choleretic effect of sEng was caused by the increased bile acids biliary excretion as a consequence of their increased de novo synthesis. The regulatory mechanisms of the observed changes remain to be elucidated. Thus, we might propose that high levels of soluble endoglin effects on cholesterol and bile acid metabolism in liver should be taken into account in relation to potential pharmacokinetics interference of drugs used in patients with hypercholesterolemia, atherosclerosis and type II diabetes.

Supported by Czech Science Foundation No. GA15–24015S, Czech Health Research Council AZV CR number 17–31754A, Dean foundation No. 150/11/1106–2 and UNCE No. 204019/304019/2012. Transgenic mice were kindly provided by Prof. Lopez-Novoa from University of Salamanca in Spain.

12PS Tuhost cévní stěny u pacientů s terminálním selháním ledvin se zaměřením na rizikový faktor diabetes mellitus 2. typu

D. Goldmannová, J. Spurná, O. Krystyník, D. Karásek, J. Zadražil
III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc

Úvod: Měření tuhosti cévní stěny pomocí analýzy pulzní vlny je neinvazivní metoda k posouzení kardiovaskulárního rizika. **Cílem** naší práce bylo zhodnocení parametrů pulzní vlny a základních metabolických parametrů u pacientů zařazených na čekací listinu k transplantaci ledviny a porovnání skupin podle přítomnosti diabetes mellitus. **Metodika**: Do

proLékaře.cz | 23.11.2024

studie bylo zahrnuto 70 pacientů s terminálním selháním ledvin, z nichž mělo 23 osob diabetes mellitus 2. typu. U všech osob jsme provedli měření tuhosti cévní stěny (AP – augmentační tlak, AIx – augmentační index, Aortic PP – centrální krevní tlak, PWV – rychlost šíření pulzní vlny), krevní odběry zahrnující základní metabolické parametry a rozbor anamnestických údajů. **Výsledky:** Pacienty s terminálním onemocněním ledvin jsme rozdělili na 2 skupiny dle přítomnosti diabetu, přičemž tyto skupiny se nelišily v přítomnosti tradičních rizikových faktorů jako ve výskytu arteriální hypertenze, hodnotách krevního tlaku, kouření, v přítomnosti dialýzy nebo dle věku a pohlaví. Statisticky významně se ale odlišovaly v parametrech hodnotících tuhost cévní stěny (PWV), hodnotách TAG, HDL a CRP. U obou skupin korelovaly signifikantně parametry pulzní vlny (AP, AIx, Aortic PP) s pohlavím ($r = 0{,}30$, $p < 0{,}05$), věkem ($r = 0{,}32$, $p < 0{,}05$), výškou ($r = -0{,}36$, $p < 0{,}05$), přítomností arteriální hypertenze ($r = 0{,}26$, $p < 0{,}05$), hodnotami krevního tlaku (systolický TK: $r = 0{,}38$, $p < 0{,}05$) a délkou trvání hypertenzní nemoci ($r = 0{,}28$, $p < 0{,}05$). PWV korelovala naopak s délkou trvání diabetu ($r = 0{,}48$, $p < 0{,}05$), lačnou glykemií ($r = 0{,}27$, $p < 0{,}05$) a přítomností dialyzační léčby ($r = 0{,}31$, $p < 0{,}05$). **Závěr:** Dle naší studie rychlost pulzní vlny koreluje signifikantně s délkou trvání diabetu, glykemií nalačno a přítomností dialyzační léčby. Přítomnost diabetes mellitus 2. typu u pacientů s terminálním onemocněním ledvin zvyšuje tuhost cévní stěny, a ovlivňuje tedy jejich kardiovaskulární riziko.

Podpořeno grantem IGA_LF_2017_015 a MZ ČR – RVO (FNOl, 00098892).

13PS Běžné FH mutace v genu pro LDL receptor se nevyskytují častěji u pacientů s infarktem myokardu: pilotní studie

J. A. Hubáček, V. Adámková, J. Piťha
Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

Úvod: Familiární hypercholesterolemie (FH) je závažné geneticky podmíněné onemocnění, často vedoucí (pokud není adekvátně léčeno) k předčasnému infarktu myokardu (IM). FH je primárně způsobena mutacemi v genu pro LDL (low density lipoprotein) receptor, minoritně mutacemi v genech pro apolipoprotein B, PCSK9 a sortilin. Analyzovali jsme výskyt 2 nejběžnějších českých FH mutací LDL receptoru v populačním vzorku a u pacientů s infarktem myokardu. **Metodika:** Přítomnost mutací c.1775G>A [p.(Gly592Glu)] a c.798T > A [p.(Asp266Glu)] v genu pro LDL receptor byla analyzována pomocí PCR-RFLP u 2 559 dospělých jedinců (studie post-MONICA, 1 191 mužů, věk 49,2 ± 10,5 let) a u 282 dospělých pacientů (věk 51,2 ± 11,6 let), mužů, s IM. **Výsledky:** Identifikovali jsme 9 nositelů LDL receptor mutace v populaci a 1 nositele mezi pacienty. Výskyt mutací je tak prakticky identický (v obou případech 0,35 %) mezi pacienty a kontrolami ($P = 0{,}99$; OR, 95% CI = 1,00, 0,13–7,99). Pouze 1 jedinec z populace uvedl prodělanou kardiovaskulární příhodu. Ani po přesunu tohoto jedince do skupiny pacientů nedošlo k významné změně negativního výsledku. **Závěry:** Výsledky naší pilotní studie nenaznačují existenci zvýšeného rizika IM u nositelů běžných mutací v LDL receptoru. K (ne)prokázání rizikovosti je nutná analýza rozsáhlejší skupiny pacientů.

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 15–28277A.

14US Genové skóre jako silný prediktor hypertriglyceridemie v české populaci

J. A. Hubáček[1], V. Adámková[1], M. Vrablík[2], R. Češka[2]
[1]IKEM Praha
[2]III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Úvod: Hypertriglyceridemie (HTG) je běžná porucha metabolizmu sérových lipidů. Předpokládá se, že velmi vysoké hladiny triglyceridů (> 10 mmol/l) mají silný genetický základ. Vzácné mutace v genech pro LPL, APOA5, APOC2, GPIHBP1 a LMF1 vysvětlují vzácné monogenní formy HTG. Většinou předpokládáme kumulaci rizikových, ale běžných alel řady DNA variant, tedy polygenní podstatu onemocnění. **Metodika:** Běžné genové polymorfizmy byly analyzovány (PCR-RFLP nebo Taq-mann) u 203 pacientů s HTG (TG > 10 mmol/l nejméně při jednom měření) a u 506 kontrol s nízkými TG (LTG, TG při 3 měřeních v průběhu 8 let < 1,8 mmol/l). Analyzovány byly geny pro APOA5, FRMD5, GCKR, CAPN3, TRIB1, MLXIPL, LPL, LIPC, TYW1B, ANGPLT3, COBLL1, CILP2, NAT2D, PLTP, FADS1–2–3, TIMD4, CETP a GALNT2.

proLékaře.cz | 23.11.2024

Výsledky: Až na geny pro FADS a GALNT jsme detekovali významný vztah mezi jednotlivými polymorfizmy a HTG (všechna OR nad 1,8 a P < 0,01). Průměrný počet rizikových alel byl signifikantně (P < 0,0001) vyšší ve skupině HTG (12,2 ± 2,2) oproti skupině LTG (9,9 ± 1,9). Genové skóre získané analýzou variant v 5 s HTG nejsilněji asociovaných genech (APOA5, NAT2, LIPC, LPL a TRIB1) ukázalo, že nositelé více než 5 rizikových alel mají 15krát vyšší riziko rozvoje HTG než nositelé maximálně 3 rizikových alel (OR 14,9; 95% CI 8,9–25,2; P < 0,00000001). **Závěr**: Naše výsledky jednoznačně potvrzují, že hypertriglyceridemie má silný polygenní základ v akumulaci rizikových alel běžně se vyskytujících genových polymorfizmů modifikujících metabolizmus na TG bohatých lipoproteinů. Analýza genového HTG skóre může odhalit osoby s rizikem významné elevace TG a pomoci k individualizaci léčebných doporučení.

Podpořeno projektem Ministerstva zdravotnictví České republiky, grant č. 15–28876A.

15PS Kardiovaskulární mortalita není asociována s koncentrací bilirubinu či polymorfizmem v genu pro UGT1A1

J. A. Hubáček[1], L. Vítek[2], A. Pajak[3], D. Stefler[4], M. Bobak[4]
[1]Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha
[2]1. LF UK, Praha
[3]DEPS, Jagiellonian University Medical College, Krakov, Polsko
[4]Department of Epidemiology and Public Health, Londýn, Spojené království

Úvod: Gilbertův syndrom (GS) je definován jako geneticky podmíněné (TA repeat v promotoru genu pro bilirubin UDP--glukuronosyl transferázu, *UGT1A1*) onemocnění charakterizované mírnou hyperbilirubinemií bez přítomnosti jaterního onemocnění. V poslední době je předmětem výzkumu antioxidační úloha bilirubinu k rozvoji aterosklerózy. V naší studii jsme analyzovali vztah koncentrace bilirubinu a gilbertovské mutace/TA polymorfizmu ke kardiovaskulární mortalitě. **Metodika**: Koncentrace bilirubinu a TA repeat v genu pro *UGT1A1* byly analyzovány na podsoubor polské větve studie HAPIEE (věk 45–69 let, N = 7 688 jedinců), sledovaných po dobu 8 let. Během této doby bylo zaznamenáno celkem 447 úmrtí, z toho 139 z kardiovaskulárních příčin. Dalších 1 423 jedinců bylo vybráno z kohorty přeživších jako kontrola pro detailní analýzy. Celkem tak bylo vyšetřeno 1 870 jedinců. ANOVA a ;[2] byly použity pro statistické analýzy. **Výsledky**: *UGT1A1* (TA)7/7 homozygoti (N = 267) měli signifikantně (P < 0,001) vyšší hladiny bilirubinu (20,3 ± 7,7 ;mol/l) než nositelé alespoň jedné alely (TA)6 (N = 1 603; 13,1 ± 4,2 ;mol/l). Mortalita z kardiovaskulárních příčin nebyla signifikantně ovlivněna ani koncentrací bilirubinu, ani (TA)6/7 polymorfizmem v genu pro *UGT1A1*. Výsledky zůstaly nevýznamné ve všech použitých modelech (dominantní, kodominantní a recesivní) i po adjustacích na věk, pohlaví, vzdělání, kouření, příjem alkoholu, index tělesné hmotnosti, základní lipidové parametry a energetický příjem. **Závěr**: Naše výsledky nepotvrzují, že koncentrace bilirubinu či (TA)6/7 polymorfizmus genu pro *UGT1A1* jsou asociovány s mortalitou z kardiovaskulární příčin v běžné populaci.

Podpořeno projektem Ministerstva zdravotnictví České republiky, grant č. 15–28895A.

16PS Příznivý vliv troxerutinu na inzulinovou senzitivitu, oxidační stres a jaterní steatózu u modelu metabolického syndromu

M. Hüttl[1], I. Marková[1], H. Malínská[1], O. Oliyarnyk[1], J. Trnovská[1], L. Kazdová[1], R. Večeřa[2]
[1]Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha
[2]Ústav farmakologie LF UP, Olomouc

Úvod: Troxerutin, semisyntetický derivát flavonoidu rutinu, příznivě ovlivňuje viskozitu krve a agregaci trombocytů. V současné době je používán k léčbě chronické žilní insuficience. Recentní pozorování naznačují jeho antioxidační, hepatoprotektivní a protizánětlivé účinky, jejichž mechanizmus působení není dosud objasněn. Rovněž není známo, zda troxerutin může ovlivnit poruchy asociované s metabolickým syndromem. **Cíl:** Studie sledovala vliv podávání troxerutinu na parametry metabolického syndromu u neobézních potkanů s výraznou hypertriglyceridemií, inzulinovou rezistencí a jaterní steatózou. **Metodika**: Samcům hereditárně hypertriglyceridemických (HHTg) potkanů ve věku 5 měsíců

proLékaře.cz | 23.11.2024

byla podávána standardní dieta bez (n = 6) nebo s troxerutinem (150 mg/kg/den; n = 7) po dobu 4 týdnů. **Výsledky**: Podávání troxerutinu neovlivnilo příjem potravy, tělesnou hmotnost ani hmotnost viscerálního tuku. Troxerutin mírně snižoval sytou glykemii ($p < 0,05$) a o 44 % inzulinemii ($p = 0,05$). Léčba u hyperlipidemických potkanů neovlivnila hladiny krevních lipidů a zvýšila o 12,5 % koncentrace adiponektinu v cirkulaci ($p = 0,07$). Výrazné snížení relativní exprese stearoyl-CoA desaturázy v játrech ($p < 0,05$) spolu se snížením obsahu cholesterolu (-15 %; $p < 0,01$) a parametrů lipoperoxidace o 30 % (TBARS i konjugovaných dienů; $p < 0,01$) mohou redukovat rozvoj jaterní steatózy. V játrech HHTg potkanů troxerutin výrazně zvyšoval aktivitu antioxidačních enzymů – superoxiddismutázy ($p < 0,05$), glutathionperoxidázy ($p < 0,05$) i poměr redukované a oxidované formy glutathionu GSH/GSSG ($p < 0,01$). Léčba troxerutinem v kosterních svalech zvyšovala inzulinovou senzitivitu ($p < 0,05$), která byla měřena podle inkorporace 14C-U glukózy do glykogenu. Ve svalech troxerutin významně snižoval akumulaci triglyceridů (-35 %; $p < 0,01$), což se může uplatnit v mechanizmu příznivého působení troxerutinu na inzulinovou senzitivitu. U potkanů s intervencí došlo v myokardu k mírnému poklesu akumulace lipidů a ke zvýšené aktivitě superoxiddismutázy ($p < 0,02$) a katalázy ($p < 0,05$). K mírnému snížení koncentrace triglyceridů došlo i v aortě. **Závěr**: Výsledky ukazují na příznivý vliv troxerutinu na metabolické poruchy provázející metabolický syndrom. V mechanizmu hepatoprotektivních účinků a zlepšené inzulinové senzitivity se může uplatnit zvýšená aktivita antioxidačního systému, pokles aktivity stearoyl-CoA desturázy a snížená ektopická akumulace lipidů ve tkáních.

Studie byla podpořena grantem GAČR 17–08888–S.

17US Periferní vaskulární dysfunkce u pacientů s implantovanou mechanickou srdeční podporou s kontinuálním průtokem

P. Ivák, J. Piťha, P. Wohlfahrt, P. Stávek, I. Králová Lesná, M. Koňařík, I. Netuka
IKEM, Praha

Úvod: Mechanické srdeční podpory (MSP) jsou společně s transplantací srdce, zavedenou léčebnou metodou v terapii terminálního srdečního selhání. U pacientů s terminálním srdečním selháním je periferní endoteliální funkce narušená a vliv implantace MSP zůstává nejasný. Přístroj EndoPAT(Itamar Medicals, Izrael) je navržený pro pletyzmografické měření změn tlaku na konečcích prstů způsobené arteriálním pulzem. Výsledky jsou vyjádřeny jako index reaktivní hyperemie (RHI) pro endoteliální funkci a augmentační index (AI) pro tuhost arteriální stěny. Měření RHI je již akceptovanou metodou k měření endoteliální funkce s uspokojivou reprodukovatelností. **Cíl:** Tato studie měla za cíl zjistit pomocí vyšetření endoteliální reaktivity vliv průtoku generovaného mechanickou srdeční podporou na endoteliální funkci. **Metodika**: Po zavedení MSP byly provedeny 2 měření u 13 pacientů v odstupu 3 a 6 měsíců od implantace mechanické srdeční podpory. Zjištěný augmentační index a index reaktivní hyperemie byly porovnány s kontrolní skupinou zdravých osob, které se zúčastnily studie nefarmakologické intervence rizikových faktorů. **Výsledky**: V porovnání s kontrolami byl zjištěn významně snížený index reaktivní hyperemie (RHI; $p = 0,0003$) i významně zvýšená tuhost arteriální stěny (AI; $p = 0,04$) při 2. vyšetření. Longitudinálně nebyly zjištěny změny obou sledovaných parametrů v sledovaných skupinách. **Závěr**: Navzdory zlepšení centrální hemodynamiky po implantaci mechanické srdeční podpory s kontinuálním průtokem, je periferní endoteliální funkce u těchto pacientů narušená. Měření endoteliální funkce pomocí přístroje EndoPAT 2000 prokázalo sníženou endoteliální funkci u skupiny pacientů s mechanickou srdeční podporou než u kontrolní skupiny. Pravděpodobnou příčinou se, alespoň zčásti, zdá být redukce pulzatility způsobená mechanickou srdeční podporou.

18PS Nutrigenetická analýza vlivu kombinace rutinu a vysokosacharidové diety na patofyziologické aspekty metabolického syndromu

A. Kábelová, M. Krupková, L. Šedová, O. Šeda
Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN v Praze

Úvod: Nadměrný příjem jednoduchých sacharidů je často dáván do souvislosti s metabolickým syndromem, neboť přispívá k rozvoji patofyziologických stavů, které tento syndrom podmiňují. Flavonoid rutin se ve větší míře vyskytuje

proLékaře.cz | 23.11.2024

v pohance (Fagopyrum) a in vivo je jeho podání spojeno se snížením tukových zásob a normalizací hladiny lipidů v periferní krvi. Popisován je i pozitivní vliv rutinu na glukózovou toleranci a inzulinovou senzitivitu. V naší studii jsme analyzovali vliv kombinace rutinu a vysokosacharidové diety u dvou potkaních modelů metabolického syndromu nesoucích identickou mutantní alelu genu *Zbtb16* na dvou různých genetických pozadích. **Metodika**: Samci potkana kmenů SHR.PD(Zbtb16) a PD (n = 8/kmen/dieta) byli od 11. měsíce věku po dobu 4 týdnů krmeni vysokosacharidovou dietou (VSD, 70 % kalorií ve formě sacharózy), nebo VSD obohacenou o rutin (0,4 % diety). U všech pokusných zvířat byly stanoveny některé klíčové morfometrické a metabolické parametry, včetně orálního glukózového tolerančního testu, hladiny inzulinu a sérových lipidů ve 20 lipoproteinových frakcích. Statistická analýza byla provedena v softwaru STATISTICA 13. **Výsledky**: Tělesná hmotnost potkanů kmene PD byla v porovnání s kmenem SHR.PD(Zbtb16) vyšší, podání rutinu nemělo na její hodnotu statisticky významný efekt u žádného z testovaných kmenů. U SHR.PD(Zbtb16) byla pozorována vyšší hmotnost srdce a ledvin vztažená na 100 g tělesné hmotnosti oproti kmenu PD (p = 0,0002; p = 0,0002). Podání rutinu vedlo poněkud překvapivě ke zvýšení hmotnosti epididymálního a hnědého tuku u kmene SHR.PD(Zbtb16) (p = 0,03; p = 0,03) a epididymálního tuku u kmene PD (p = 0,03). Kmen PD měl v porovnání s SHR.PD(Zbtb16) vyšší hladinu inzulinu (p = 0,003) a narušenou glukózovou toleranci. Hladina celkového cholesterolu, VLDL-cholesterolu a LDL-cholesterolu a triacylglycerolů byla výrazně zvýšena u kmene PD oproti SHR.PD(Zbtb16). U kmene PD vedlo podání rutinu ke snížení koncentrace volného glycerolu (p = 0,01) a triacylglycerolů ve velkých a středních HDL částicích, zatímco u kmene SHR.PD(Zbtb16) rutin zvýšil koncentraci cholesterolu v malých HDL částicích a snížil velikost VLDL částic (49,5 nm vs 47,3 nm; p = 0,006). **Závěr**: Podání rutinu v kombinaci s vysokosacharidovou dietou vedlo u obou testovaných kmenů potkana ke zvýšení hmotnosti viscerálního tuku. Pozorována byla také nutrigenetická modulace vlivu podání rutinu na sérové lipidy, zejména na hladinu volného glycerolu a obsah triacylglycerolů a cholesterolu v HDL frakci.

19PS Ruptura volné stěny levé srdeční komory jako fatální komplikace akutního infarktu myokardu

P. Kačer, V. Adámková, T. Červinková, V. Adámek, I. Králová Lesná, J. Pirk
IKEM, Praha

Úvod: Ruptura volné stěny levé srdeční komory představuje v naprosté většině případů fatální komplikaci akutního infarktu myokardu. **Sledovaný soubor, metodika**: Hodnotíme soubor 19 osob, u kterých byla provedena kardiochirurgická léčba ruptury stěny levé srdeční komory (8 žen, 11 mužů, průměrný věk 63,4 roku). V distribuci a četnosti zastoupení jednotlivých chirurgických technik nebyl nalezen statisticky významný rozdíl. Převládala technika přímé sutury ruptury a technika „double patch", které byly shodně provedeny každá 7 (36,8 %) nemocným. **Výsledky**: Mortalita v souboru činila 26,3 % (5 nemocných). Průměrná předoperační ejekční frakce LK byla 39,9 %. Průměrná pooperační ejekční frakce LK byla 40,6 %. Pooperačně mělo 90,9 % pacientů anginu pectoris CCS I a 9,1 % CCS II. Pooperační dušnost NYHA I mělo 54,5 %, NYHA II 36,4 % a NYHA III 9,1 % nemocných. **Závěr**: Nemocní s akutním infarktem myokardu, u kterých dojde k ruptuře volné stěny levé srdeční komory, mají šanci na přežití v případě, že nedojde k blow-out ruptuře s masivním výlevem krve do perikardu a jsou-li v dostupnosti kardiochirurgického pracoviště a zkušeného kardiochirurga.

Podpořeno grantovým projektem AZV MZ ČR No 16–28352A.

20US Koncentrace PCSK9 u pacientů po ortotopické transplantaci srdce

J. Kovář, M. Pazderník, L. Hošková, V. Melenovský
IKEM, Praha

Úvod: Vzestup koncentrace cholesterolu po ortotopické transplantaci srdce zvyšuje riziko rozvoje koronární ateroskleózy a vaskulopatie štěpu. **Cíl:** Tato práce zjišťovala, zda k vzestupu cholesterolemie u transplantovaných pacientů mohou přispět změny v koncentraci proprotein konvertázy subtilizin/kexin typ 9 (PCSK9), která akcentuje degradaci LDL receptorů, a tím zvyšuje koncentraci LDL-cholesterolu. **Pacienti a metody**: Do studie bylo zařazeno 24 pacientů (15 mužů, 9 žen, věk: 52,6 ± 12,5 roku), kterým bylo transplantováno srdce. U pacientů byla stanovena koncentrace

proLékaře.cz | 23.11.2024

PCSK9 pomocí CircuLex ELISA kitů (Medical and Biological Laboratories, Japonsko). Vyšetření bylo prováděno ve vzorcích séra odebraných při transplantaci (0) a 1, 6 a 12 měsíců po transplantaci. Výsledky byly hodnoceny neparametrickou ANOVA pro opakovaná měření a Dunnovým testem pro mnohonásobná porovnání. **Výsledky**: Koncentrace PCSK9 vzrostla z 200 ± 55 ng/ml při transplantaci na 309 ± 125 ng/ml po 1 měsíci ($p < 0,01$ proti 0) a poté klesala na 278 ± 110 ng/ml po 6 měsících ($p < 0,05$ proti 0) a 243 ± 79 ng/ml po 12 měsících ($p > 0,05$ proti 0). **Závěr**: Zvýšená koncentrace PCSK9 může přispívat k vzestupu cholesterolemie a rozvoji koronární nemoci štěpu u pacientů po ortotopické transplantaci srdce.

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 16–27465A a MZ ČR – RVO („Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001").

21US Úloha uromodulinu ve vztahu mezi renální exkrecí kyseliny močové a albuminurií

A. Krajčoviechová[1], F. Ch. Marois-Blanchet[2], S. Troyanov[3], F. Harvey[2], J. Tremblay[2], R. Cífková[1], P. Awadalla[4], F. Madore[3], P. Hamet[2]
[1]Centrum kardiovaskulární prevence 1. LF UK a Thromayerovy nemocnice Praha, Česká republika
[2]Montreal University Hospital Research Center, CRCHUM, Montréal, Quebec, Kanada
[3]Department of Medicine, Division of Nephrology, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Quebec, Kanada
[4]Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, CHU Sainte-Justine, Montréal, Quebec, Kanada

Úvod: Mechanizmus vysvětlující vztah mezi zvýšenou hladinou kyseliny močové v séru a albuminurií není znám. **Cíl:** Práce měla zhodnotit exkreci uromodulinu a sodíku v moči jako potenciální mediátory vztahu mezi frakční exkrecí kyseliny močové (FEUA) a poměrem albumin/kreatinin (ACR) v moči. **Metody**: Zpracovali jsme data z populační studie CARTaGENE (n = 20 004). Tato analýza zahrnuje 737 osob z reprezentativního vzorku populace Kanaďanů francouzského původu s dostupnou detailnější analýzou moči, které byly vybrány z horní a dolní části křivky rozdělení hodnot Framinghamského skóre a indexu arteriální tuhosti. Dále jsme vyloučili osoby s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m^2, glykosurií, a ty, které současně užívaly diuretika, alopurinol, losartan nebo fenofibrát. Koncentrace kyseliny močové, uromodulinu, albuminu, a sodíku byly stanoveny ve vzorku první ranní moči. **Výsledky**: Do konečné analýzy bylo zahrnuto 593 Kanaďanů francouzského původu (45,5 % mužů; průměrný věk 54,3 ± 8,6 let). V referenčním regresním modelu pro ACR byly vzestup hodnoty středního arteriálního tlaku a plazmatické glukózy, pokles FEUA a ženské pohlaví spojeny se vzestupem ACR, zatímco každá kopie T alely rs13129697 polymorfizmu byla spojena s poklesem ACR. Použitím mediační analýzy jsme prokázali, že pokles močové exkrece uromodulinu vysvětluje 32 %, pokles frakční exkrece sodíku (FENa) vysvětluje 44 % a pokles močové exkrece uromodulinu a FENa společně vysvětlují až 70 % vztahu mezi poklesem FEUA a albuminurií. Úloha obou mediátorů byla potvrzena pomocí metody bootstrap. **Závěr**: Pokles močové exkrece uromodulinu může být hlavním faktorem, který vysvětluje pokles FEUA v přítomnosti albuminurie, a to zřejmě ovlivněním tubulární reabsorpce sodíku.

22US Hyperlipoproteinemie a ukazatele progrese aterosklerózy u dlouhodobě přežívajících pacientů s Hodgkinovým lymfomem

P. Kraml[1], M. Čepelová[2], P. Čepela[1], J. Potočková[1]
[1]II. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha
[2]Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

Úvod: Zvýšené kardiovaskulární riziko u dlouhodobě přežívajících pacientů s maligním onemocněním v dětství je většinou přisuzováno předcházející chemoterapii a radioterapii. Tradiční rizikové faktory aterosklerózy však mohou hrát také významnou roli a některé se pravděpodobně předčasně manifestují v mladším věku než u zdravých jedinců. **Hypotéza**: Dlouhodobě přežívající pacienti s Hodgkinovým lymfomem (HL) budou mít ve srovnání se skupinou zdravých dobrovolníku vyšší hladiny plazmatických lipidů, vyšší inzulinovou rezistenci a pokročilejší známky aterosklerózy na karotických tepnách. **Metody**: Vyšetřili jsme 76 dlouhodobě přežívajících pacientů, kteří prodělali HL v dětství či v dospívání (42 mužů a 34 žen; průměrného věku 33,98 ± 4,23 let) a 36 zdravých dobrovolníků (16 mužů a 20 žen; průměrného

proLékaře.cz | 23.11.2024

věku 33,52 ± 4,92 let). Všichni účastníci se podrobili internímu fyzikálnímu a antropometrickému vyšetření. Laboratorní analýzy zahrnovaly základní lipidové parametry a ukazatel inzulinové rezistence (HOMA IR). Ultrasonografické měření zahrnovalo stanovení šířky intimy společné karotické tepny (IMT) a ukazatele arteriální tuhosti – stiffness index (SI), Youngův elastický modulus (YEM) a komplianci karotické tepny (CAC). **Výsledky**: Ve srovnání s kontrolním souborem měli dlouhodobě přežívající pacienti s HL významně vyšší koncentrace celkového cholesterolu (5,23 ± 1,09 mmol/l vs 4,74 ± 0,76 mmol/l), LDL-cholesterolu (3,06 ± 0,92 vs 2,63 ± 0,71 mmol/l), non-HDL-cholesterolu (3,69 ± 1,12 vs 3,08 ± 0,82 mmo/l), triacylglycerolů (1,42 ± 1,07 mmol/l vs 1,02 ± 0,52 mmol/l), glukózy (5,28 ± 0,51 vs 4,92 ± 0,38 mmol/l), inzulinu (12,21 ± 8,14 vs 8,37 ± 3,84 U/l), HOMA IR (2,92 ± 2,03 vs 1,87 ± 0,94), vyšší IMT (0,55 ± 0,09 vs 0,49 ± 0,08 mm), jakož i ukazatele arteriální tuhosti – SI (5,64 ± 2, 69 vs 3,79 ± 1,16) a YEM (1 028,88 ± 523,35 vs 749,97 ± 244.65), vše $p < 0,01$. **Závěr**: Dlouhodobě přežívající pacienti s HL měli ve srovnání s kontrolní skupinou stejného věku významně vyšší hodnoty celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, non-HDL-cholesterolu, triacylglycerolů jakož i HOMA-IR. Pacienti s HL měli rovněž vyšší ukazatele pokročilosti aterosklerózy karotických tepen.

Podpořeno grantem MZ ČR NV15–30494A.

23PS Transkriptomické koreláty steatózy u transplantovaných jaterních štěpů

M. Krupková[1], O. Šeda[1], L. Šedová[1], B. Chylíková[1], I. Hejlová[2], M. Dezortová[2], M. Hájek[2], M. Cahová[2], P. Trunečka[2]
[1]Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN, Praha
[2]IKEM, Praha

Úvod: Nealkoholická steatóza a nealkoholická steatohepatitida jater (NAFLD/NASH) je jaterní onemocnění charakterizované histologickým obrazem pozorovaným u alkoholické jaterní steatózy a steatohepatitidy u osob bez významné konzumace alkoholu (< 20 g etanolu/den). Po transplantaci jater steatóza postihuje až 40 % příjemců. Ačkoli je známa řada klinických a genetických predisponujících faktorů, transkriptomické koreláty patogeneze steatózy u transplantovaných chybí. **Metodika**: Celková RNA byla izolována z biopticky získané tkáně štěpu jater u 92 příjemců transplantátu, z toho 46 mužů a 46 žen. Transkriptomický profil byl generován pomocí technologie microarray na přístroji Affymetrix GeneAtlas s použitím čipů Affymetrix® HuGene2.1ST Array Strip. Data byla normalizována (RMA – robust multi-array average) a statisticky analyzována (ANOVA pro histologicky stanovený stupeň steatózy 0,1,2,3, korekce pro mnohočetné porovnávání FDR < 0,05) v programu Partek Genomics Suite 6.6 a následně IPA (Ingenuity Pathway Analysis) sadou standardizovaných metod včetně hierarchického shlukování, analýzy hlavních komponent, genové ontologie, analýzy „upstream" regulátorů a analýzy mechanistických a kauzálních sítí. **Výsledky**: Odlišnou expresi v závislosti na stupni steatózy v jaterním štěpu vykázalo 889 transkriptů. Mezi transkripty s výrazně sníženou expresí ve steatotických vzorcích patřily mj. P4HA1 (Prolyl 4-Hydroxylase Subunit Alpha 1), IGF1 nebo fetuin B, naopak zvýšenou expresi vykázaly geny PLIN1 (perilipin 1), ME1 (Malic Enzyme 1). Hlavními regulátory změn v transkriptomickém profilu byly nukleární receptor HNF1A, inzulinový receptor (INSR) a transkripční faktor TCF7L2 (transcription factor 7 like 2). Z kanonických drah byly signifikantně dysregulovány především aktivace FXR/RXR, PXR/RXR a inhibice RXR indukovaná lipopolysacharidem a interleukinem 1. Významně byly obohaceny patologické kategorie jaterní nekrózy, cholestázy, steatózy a deplece jaterního glutationu. Jako hlavní uzly konstruovaných mechanistických sítí jsme identifikovali mj. geny *PPARA* a *NFKB*. **Závěr:** Ačkoli existuje určitý překryv mezi publikovanými transkriptomickými profily jaterní tkáně u NAFLD/NASH a námi zjištěnými daty, je zřejmé, že i po stránce genové exprese má steatóza v transplantovaných jaterních štěpech diskrétní charakteristiky, které mohou být základem např. pro prediktivní signatury.

Podpořeno grantem AZV ČR 15–26906A.

proLékaře.cz | 23.11.2024

24US Těžká rabdomyolýza jako komplikace léčby rosuvastatinem

J. Lacko[1], L. Mrázová[2], O. Kyselák[3]
[1]Lipidová poradna Nemocnice Třebíč
[2]Interní oddělení a dialyzační středisko Nemocnice Třebíč
[3]Oddělení klinické biochemie FN u sv. Anny v Brně

Na neurologické oddělení byla přijata 76letá žena pro progredující slabost dolních končetin s klinickým obrazem chabé paraparézy. Ve vstupních laboratorních odběrech známky akutního selhání ledvin (kreatinin 733 ;mol/l), elevace aminotranferáz s dominancí AST. Pacientka je hypertonička, diabetička, po ischemické cévní mozkové příhodě. Byla sledována v lipidové poradně pro těžkou hypercholesterolemii, pravděpodobně familiární, dlouhodobě léčena atorvastatinem 40 mg. Pro ukončení činnosti poradny předána do péče praktického lékaře a internisty. Rozvoji pacientčiných potíží předcházela změna medikace na rosuvastatin 40 mg, pro níž se rozhodl internista. Do laboratorního vyšetření bylo doplněno zjištění hladiny celkové kreatinkinázy v séru – 821 ;kat/l, potvrzena těžká rabdomyolýza. Pacientka byla oligurická, nereagující na konzervativní terapii, proto byla zahájena akutní hemodialýza – celkem 15krát. Postupně se klinický stavu zlepšoval, byla navozena diuréza, po odebrání rosuvastatinu došlo k regresi myopatie. Po 6 týdnech léčby je pacientka dimitována. Je schopna chůze, přetrvává renální insuficiencie (kreatinin 270 ;mol/l), pro niž je dispenzarizována v nefrologické poradně. Hodnota celkového cholesterolu činí 10,3 mmol/l, je indikován ezetimib, posléze přidána nízká dávka atorvastatinu, kterou zprvu odmítala. V rámci došetření nebyla u pacientky zjištěna žádná jiná příčina rabdomyolýzy a vysazení rosuvastatinu vedlo ke klinické i laboratorní regresi myopatie.

25PS Asociace polymorfizmů desaturáz mastných kyselin s kardiometabolickými rizikovými faktory

J. Macášek[1], B. Staňková[1], M. Jáchymová[2], M. Vecka[1], M. Zeman[1], E. Tvrzická[1], A. Žák[1]
[1]IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha
[2]Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN, Praha

Úvod: Kardiometabolická onemocnění jsou charakterizována poklesem koncentrace vícenenasycených mastných kyselin (PUFA) a zvýšením koncentrací nasycených (SFA) a monoenových mastných kyselin (MFA). Významným regulátorem koncentrace PUFA a MFA jsou enzymy – 6-desaturáza (D6D, FADS2), D5D (FADS1) a D9D (SCD1). Předpokládá se, že geny řídící aktivity FADS1,-2 a SCD1 mají pleiotropní funkci. Cílem pilotní studie bylo zjistit asociaci vybraných polymorfizmů 3 desaturáz a kardiometabolických rizikových faktorů (KM RF). **Materiál a metody**: Studovaná skupina sestávala z 555 osob (285 M/270 F) středního věku 49,7 (36,0–62,4) roky, medián (25.–75. percentil). Skupina zahrnovala 83 kontrolních osob (43 M/40 F); 210 osob s metabolickým syndromem (110 M/100 F) a 262 osob s alespoň jedním KM RF (132 M/130 F). Všechny osoby byly klinicky i antropometricky vyšetřeny. Analýza lipidogramu, glukózy, inzulinu a CRP byla provedena enzymaticko-kolorimetrickými a imunochemickými metodami. Genetické analýzy [FADS1 (rs174537, rs174545, rs174546), FADS2 (rs174570, rs174575, rs174602, rs174589, rs968567), SCD1 (rs2167444, rs508384, rs7849, rs55710213, rs56334587)] byly uskutečněny pomocí PCR-RFLP a přímého sekvenování. **Výsledky**: Žádný z vyšetřovaných KM RF nebyl asociován s polymorfizmy FADS1. Polymorfizmus rs174575 (FADS2) byl asociován s koncentrací apoB (cut-off =1,26 g/l), apoAI (cut-off = 1,23 g/l) a urikemie u mužů (cut-off = 420 ;mol/l). Polymorfizmy rs 2167444 (SCD1) byly asociovány s obezitou (cut-off BMI = 30,0 kg/m^2) a zvýšením podílu tuku (adjustovaného na věk a pohlaví), koncentrací LDL-cholesterolu (cut-off = 4,10 mmol/l) a urikemií u žen (cut-off = 340 ;mol/l). Dále jsme prokázali vazbu rs55710231 a rs56334583 s urikemií u mužů, arteriální hypertenzí, inzulinemií (cut-off = 24,9 U/ml) a koncentrací hs-CRP (cut-off = 3 mg/l). **Závěry**: V pilotní, explorativní studii jsme našli významné asociace analyzovaných polymorfizmů FADS2 a SCD1 k některým antropometrickým ukazatelům (BMI, podíl tuku), koncentracím lipidů (LDL-cholesterol) a apoB a apoA1, kyseliny močové, hladině inzulinu, hodnotám krevního tlaku a subklinickému zánětu. Zjištěné vztahy budou předmětem dalšího výzkumu.

Studie byla podpořena projekty RVO-VFN64165/2012, MPO-FV10380 a PROGRES Q25/LF1/2.

proLékaře.cz | 23.11.2024

26PS Porovnání klinického efektu Warfarinu PMSC vůči Warfarinu ORION

P. Magrot, L. Hrdličková
OKB Lab a.s., Ústí nad Labem, a SVZŠ Ústí nad Labem

Úvod: V humánní antikoagulační léčbě jsou antagonisté vitaminu K známi bezmála 70 let. Warfarin, který je v současnosti nejhojněji používaný preparát z této skupiny u nás, je přibližně v posledních 5 letech dostupný pod firemními názvy Warfarin Orion (růžové tablety po 5 mg a modré tablety po 3 mg) a Warfarin PMCS (růžové tablety po 5 mg a bílé tablety po 2 mg). Četná a opakovaná klinická zkušenost při používání obou variant, navíc podpořená i obdobnou zkušeností z předchozích let s aplikací Lawarinu (předchůdce Warfarinu PMCS), nás přivedla na myšlenku, že Warfarin PMCS by mohl být v některých ohledech přínosnější. Rozhodli jsme se tento předpoklad ověřit, neboť detailní konstrukce obou léčivých přípravků se při stejné účinné látce významně liší (warfarinum natricum vs warfarinum natricum clathratum, směs natrium-warfarinátu). **Soubor pacientů**: Ze souboru dlouhodobě léčených pacientů byl náhodným výběrem získán reprezentativní vzorek 33 osob, 25 mužů ve věku 41–92 let a 8 žen ve věku 71–93 let, u nichž byla provedena změna z Warfarinu Orion na Warfarin PMCS. Podmínkou zařazení bylo trvání předchozí terapie v délce alespoň 2 let, dobrá kompliance pacienta, jasně vyznačený termín přechodu z jedné varianty léku na druhou a užívání tablet o stejné síle, tj. 5 mg. **Metodika**: Sledování bylo provedeno jako retrospektivní (metaanalýza). U každého pacienta byl sledován počet výchylek nad nebo pod požadované léčebné rozmezí, po dobu 1 roku před a 1 roku po provedené změně při současném zavzetí stejného počtu kontrol před i po této změně. Přípravek s celkovým menším počtem výchylek byl vyhodnocen jako lepší. Souhrnně byl pak uveden počet případů stejných nebo lepších pro srovnávané přípravky. Dále byla detailizována tato situace pro skupinu žen a pro skupinu mužů a celkový počet výchylek nad či pod požadované rozmezí k celkovému počtu provedených kontrol pro každý porovnávaný přípravek. Názorné zobrazení pro každého pacienta bylo provedeno graficky. **Výsledky**: Počet případů, v nichž byl lepší Warfarin Orion, byl celkově 11 (9 mužů a 2 ženy). Počet případů, v nichž byl lepší Warfarin PMCS, byl celkově 16 (12 mužů a 4 ženy). Počet případů, kdy sledovaný efekt obou léků byl stejný, byl 6 (4 muži a 2 ženy). Při celkovém počtu kontrol 260 byl počet výchylek „nad" u Warfarinu Orion 20 (7,7 %), u Warfarinu PMCS 19 (7,3 %), počet výchylek „pod" byl u Warfarinu Orion 42 (16,2 %), u Warfarinu PMCS 35 (13,5 %). Ve skupině 22 pacientů, kteří dosud užívají Warfarin trvale, byl počet případů lepšího efektu Warfarinu PMCS 10 (8mužů, 2 ženy), Warfarinu Orion 7 (6 mužů, 1 žena), stejných 5 (3 muži, 2 ženy). Ve skupině 11 pacientů, kteří dlouhodobě užívali Warfarin, ale sledování bylo z různých důvodů (vyznačeno v legendě ke grafům) ukončeno, byl počet případů lepšího efektu Warfarinu PMCS 6 (4 muži, 2 ženy), Warfarinu Orion 4 (3 muži, 1 žena), stejného efektu 1 (muž). Závěr: Při porovnání Warfarinu PMCS 5 mg s Warfarinem Orion 5 mg metaanalýzou vybraného souboru dlouhodobě léčených pacientů byl prokázán lepší klinický efekt Warfarinu PMCS.

27PS Non-adherence k hypolipidemické léčbě – jak ji změřit?

K. Malá Ládová[1,2], K. Macek[1,3], J. Malý[1], Z. Zadák[4], J. Vlček[1]
[1]Katedra sociální a klinické farmacie Farmaceutická fakulta UK, Hradec Králové
[2]Oddělení klinické farmacie Nemocnice Na Homolce, Praha
[3]Oddělení ambulantních provozů FN Hradec Králové
[4]Centrum pro výzkum a vývoj FN Hradec Králové

Nonadherence k léčbě je významným lékovým problémem především v terapii chronických onemocnění. Může zásadním způsobem vyústit v nedosažení žádoucích cílů farmakoterapie, jak z hlediska účinnosti, tak i bezpečnosti, a také zvýšit náklady na zdravotní péči a vést k negativním sociálním dopadům. Na nonadherenci k léčbě se podílí řada faktorů, např. asymptomatické onemocnění, obavy pacienta z léčby (tzv. syndrom příbalového letáku), podceňování významu léčené choroby, zapomínání apod. Předvídat anebo identifikovat faktory, které mohou non-adherenci ovlivnit, je důležité již při plánování léčby pro pacienta, což je rolí ošetřujícího lékaře, farmaceuta a nakonec i zdravotní sestry (zejména pokud léčba začíná v nemocnici). I v době terapie je nutné adherenci k léčbě nadále monitorovat, především jsou-li přítomny silné signály rizika nonadherence. Jelikož se však jedná o sledování chování jedince, jedná se o citlivou záležitost a monitorování adherence by nemělo pacienta zatížit a zvýšit jeho obavy, ale pomoci v terapeutickém plánu maximalizovat účinek a minimalizovat rizika léčby. V klinickém výzkumu jsou využívány různé metody mapující objektivní a subjektivní parametry pacientova přístupu k léčbě. Slibně se jeví kombinace jednoduchých, subjektivních nástrojů (výpověď pacienta – dotazníkové šetření), které je však vhodné validovat specificky na konkrétní onemocnění, se

proLékaře.cz | 23.11.2024

zhodnocením klinických a biochemických parametrů. Takové metodiky bylo využito např. v naší pilotní studii u pacientů dlouhodobě užívajících statiny, která měla za cíl validovat českou verzi mezinárodního dotazníku Medication Adherence Report Scale (MARS-CZ). Práce zároveň poukázala na korelaci nízké adherence dle výpovědi pacienta s dosahováním cílových hodnot LDL-cholesterolu, ale také s mírou kardiovaskulárního rizika ($p < 0,05$). Cílem předkládaného sdělení je tak ukázat možnosti monitorování lékové adherence a vybraných rizikových faktorů v obecné rovině a v kontextu terapie statiny.

28PS Metabolické účinky snížené exprese glyoxalázy 1 u spontánně hypertenzních potkanů

H. Malínská[1], I. Marková[1], M. Hüttl[1], O. Oliyarnyk[1], J. Trnovská[1], V. Škop[1], V. Landa[2], V. Zidek[2], P. Mlejnek[2], L. Kazdová[1], M. Pravenec[2]
[1]Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha
[2]Fyziologický ústav AV ČR, Praha

Úvod: V rozvoji mikrovaskulárních komplikací při diabetu hrají významnou roli oxidační a podle posledních výzkumů také dikarbonylový stres. Akumulace metylglyoxalu (MG) a dalších toxických dikarbonylů modifikuje proteiny, a přispívá tak k dysfunkci tkání. Glyoxalázový systém, ve kterém hraje klíčovou roli glyoxaláza 1 (Glo1), se podílí na detoxifikaci MG a obraně proti tvorbě pokročilých produktů glykace. **Cílem** práce bylo sledovat vliv snížené exprese Glo1 u spontánně hypertenzních potkanů (SHR) na oxidační a dikarbonylový stres a na metabolické poruchy spojené s metabolickým syndromem a prediabetem. **Metodika**: Pokusy byly provedeny u samců SHR-Glo1$^{+/-}$ heterozygotů s poloviční expresí Glo1, kontrolní skupinu tvořili SHR potkani s normálním Glo1 genem. SHR-Glo1$^{+/-}$ potkani byli získáni pomocí ZFN konstruktů (Sigma). Koncentrace glutathionu a MG byly stanoveny HPLC. Inzulinová senzitivita tukové tkáně byla sledována ex vivo podle inkorporace radioaktivně značené glukózy do lipidů. **Výsledky**: SHR-Glo1$^{+/-}$ potkani měli nižší tělesnou hmotnost (3 446 vs 3 624 g, $p < 0,05$) a sérové koncentrace triacylglycerolů (TAG) (0,3420,012 vs 0,4800,031 mmol/l, $p < 0,05$), hodnoty glykemie ovlivněny nebyly. Snížená exprese Glo1 byla doprovázena sníženým ektopickým ukládáním TAG v játrech ($p < 0,05$) a vyšší bazální ($p < 0,01$) i inzulinem stimulovanou ($p < 0,001$) senzitivitou tukové tkáně, což může souviset s účinky MG na glukózové transportéry Glut4. Snížené hladiny glutathionu v krvi ($p < 0,02$) i ve tkáních (játra: $p < 0,003$, ledviny: $p < 0,005$) spolu s významně zvýšenou plazmatickou hladinou MG ($p < 0,001$) ukazují na zvýšený oxidační a dikarbonylový stres. Významně zvýšené hodnoty mikroalbuminurie ($p < 0,03$) u SHR-Glo$^{+/-}$ potkanů naznačují poškození ledvin. **Závěr**: Snížená exprese Glo1 u SHR potkanů je doprovázena zvýšeným oxidačním a dikarbonylovým stresem. Výsledky naznačují možné uplatnění glyoxalázy 1 v mechanizmu mikrovaskulárního poškození zejména v ledvinách. Glyoxaláza 1 by mohla představovat jeden z možných terapeutických cílů léčby vaskulárních komplikací při diabetu.

Podpořeno MZ ČR-RVO (IKEM, IČ 00023).

29PS Exprese connexinu 37 v aortě potkaních modelů dyslipidemie, hypertenze a dikarbonylového stresu

I. Marková[1], J. Piťha[1], R. Poledne[1], M. Pravenec[2]
[1]Centrum experimentální medicíny IKEM Praha
[2]Fyziologický ústav AV ČR, Praha

Úvod: Connexin 37 (Cx37) je součástí skupiny bílkovin tvořících mezibuněčné spoje. Účastní se především komunikace buněk cévní stěny s monocyty/makrofágy a koordinace vaskulárních funkcí. Asociační studie odhalily polymorfizmus genu *Cx37* jako možný rizikový faktor aterosklerózy. Výsledky studií zkoumajících vztah mezi tímto genem a aterosklerotickým procesem u lidí však nejsou jednoznačné. V této studii jsme testovali expresi Cx37 v aortě potkaních modelů dyslipidemie, hypertenze a dikarbonylového stresu s cílem získat informace o možné úloze Cx37 v patogenezi modelových onemocnění. Dále jsme sledovali expresi Cx37 v různých tepenných segmentech, lišících se svou vnímavostí k aterosklerotickým změnám. Metodika: Samcům hereditárně hypertriglyceridemických potkanů (HHTg), modelu metabolického syndromu, byl podáván metylglyoxal (MG) – který má klíčovou roli v rozvoji cévních komplikací

proLékaře.cz | 23.11.2024

diabetu – gaváží 3krát týdně v dávce 0,5 mg/kg váhy po dobu 4 týdnů. Kontrolní skupinu tvořili HHTg potkani bez MG. Vliv hypertenze a dikarbonylového stresu byl studován u spontánně hypertenzních potkanů se sníženou expresí glyoxalázy 1 (SHR-Glo$^{+/-}$), která detoxifikuje MG a kontrolních SHR potkanů. Dále byla exprese Cx37 analyzována v suprarenální a infrarenální oblasti aorty u samic HHTg a PHC (pražský hypercholesterolemický potkan). Relativní exprese mRNA Cx37 byla měřena pomocí real time PCR. Výsledky: Relativní exprese Cx37 u HHTg potkanů po podání MG byla nesignifikantně snížena v porovnání s kontrolami (0,755 ± 0,101 vs 1,042 ± 0,117, p = 0,092). Naopak, u SHR-Glo$^{+/-}$ potkanů byla exprese Cx37 významně zvýšená oproti kontrolám (1,940 ± 0,348 vs 1,028 ± 0,083, p = 0,032). V abdominální aortě samic obou experimentálních kmenů byla exprese výrazně nižší v oblasti nad ledvinami oproti segmentu pod ledvinami (HHTg: 1,191 ± 0,338 vs 2,712 ± 0,419, p = 0,019; PHC: 1,178 ± 0,315 vs 5,102 ± 1,167, p = 0,069). Závěr: Výsledky ukazují na možný vztah mezi dikarbonylovým stresem a relativní expresí Cx37 v kontextu s dyslipidemií a hypertenzí. Exprese Cx37 se významně liší v suprarenální a infrarenální oblasti aorty.

Podpořeno MZ ČR-RVO (Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001).

30PS Peripheral blood mitochondrial DNA copy number as ageing marker and risk factors for age-related diseases in population

V. Maximov[1], S. Malyutina[1], P. Orlov[1], D. Ivanoschuk[1], J. A. Hubáček[2], M. Bobak[3], M. Voevoda[1]
[1]Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of IC&G SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation
[2]IKEM, Praha, Czech Republic
[3]Department of Epidemiology and Public Health, London, UK

Objective: To study the relationship between mitochondrial DNA (mtDNA) copy number, age, and risk factors (RF) of age-related diseases in population of Novosibirsk, Russia. **Methods**: mtDNA copy number was measured by real-time PCR. The sample (358/468 males/females, aged 66.3 ± 7.2/67.6 ± 7.1 years) was randomly selected from population cohort (N = 9 630). **Results**: The mean mtDNA copy number was greater in women than in men by 4.4 % (p = 0.008). mtDNA copy number inversely correlated with age in men (r = -0,115, p = 0.030) and women (r = -0.240, p = 0.001). In males, mtDNA copy number directly correlated with physical activity in week (r = -0.144, p = 0.008), and inversely related to waist (r = -0.125, p = 0.020), heart rate (r = -0.174, p = 0.001). In women, mtDNA copy number inversely correlated with body mass index (r = -0.145, p = 0.002), waist (r = -0.174, p = 0.001), waist-hip ratio (r = -0.115, p = 0.014), heart rate (r = -0.111, p = 0.018). mtDNA copy number in non-smokers was higher vs. smokers (p = 0.004). mtDNA copy number in males with hypertension (HT) was lower than in males without HT (p = 0.012). mtDNA copy number in males with high cholesterol was lower compared to their counterparts (p = 0.005). mtDNA copy number was lower in women with diabetes than in women without diabetes (p = 0.005). **Conclusions**: In this population sample of middle and older age, mtDNA copy number was correlated with age, smoking, and a list of chronic diseases and RF.

The study is supported by RCSF 14–45–00030.

31PS Plazma, „tekutá biopsie“ pro molekulárně genetickou analýzu mikroRNA

J. Mesányová[1], D. Dlouhá[1], M. Bláha[2], V. Bláha[2], J. Hubáček[1], J. Piťha[1]
[1]IKEM, Praha
[2]FN Hradec Králové

Úvod: MikroRNA (miRNA) jsou krátké (22 nt) nekódující regulační molekuly RNA, které hrají důležitou roli v intracelulární komunikaci a buněčné signalizaci a které ovlivňují buněčné procesy, jako je proliferace, diferenciace a buněčná smrt. V posledních letech narůstá snaha detekovat extracelulární miRNA vyskytující se v různých tělních tekutinách jako potenciální vhodné cirkulující biomarkery, které mohou napomoci včas diagnostikovat onemocnění či sledovat jeho průběh. **Cílem** studie je upozornit na vlivy, které mohou způsobit variabilitu výsledného měření. **Metodika**: Ve studii byly analyzovány vzorky krve pacientů s familiární hypercholesterolemií (N = 14) dlouhodobě léčených LDL aferézou (> 5 let), u kterých jsou v rámci projektu porovnávány hladiny vytipovaných miRNAs zapojených do lipidového

proLékaře.cz | 23.11.2024

metabolizmu. Vzorek krve je odebírán každému pacientovi každé 3 měsíce, a to vždy před a po terapii. **Výsledky**: Variabilitu měření ovlivňuje: (1) odběr krve, (2) zpracování vzorku, (3) hemolýza, (4) vlastní analýza. Mezi další faktory patří životní styl, polymorbidita jedince, podávaná léčiva a také věk či pohlaví. **Shrnutí**: Analýza miRNA v plazmě patří mezi horké kandidáty sledování stupně aterosklerózy. Schopnost správně měřit a interpretovat cirkulující miRNA je nezbytná pro neinvazivní detekci a diagnózu řady onemocnění.

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 17–28882A.

32PS Asymptomatické aneuryzma abdominální aorty u diabetika – kazuistika

V. Mrázová, J. Bělohoubek, V. Adámková
Pracoviště preventivní kardiologie IKEM, Praha

Úvod: Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je rizikovým faktorem rozvoje aterosklerotického procesu a jeho komplikací. Problémem je diagnostika asymptomatických nálezů. **Metodika, sledovaný soubor**: V rámci vyhledávání asymptomatických vysoce rizikových jedinců, provádíme cílené ultrazvukové vyšetřování abdominální aorty u mužů starších 55 let, zejména kuřáků a pacientů s diabetes mellitus 2. typu. **Výsledky**: Muž, narozen roku 1949, sledován pro ischemickou chorobu srdeční, v roce 1993 léčen chirurgickou revaskularizací (CABG). Pravidelné kontroly absolvoval do roku 2015, poté se opakovaně nedostavil na objednané kontroly, protože je nepovažoval za nutné. Medikace zůstávala beze změny, zabezpečoval praktický lékař, pacient si předpis „objednával" telefonicky přes zdravotní sestru v ordinaci. Od roku 2016 se rozvíjela mírná ponámahová dušnost, kterou si vysvětloval vyšší tělesnou hmotností a věkem, na kontroly kardiologovi ani jinému lékaři nechodil. V září roku 2017 přichází na žádost rodiny do ambulance Pracoviště preventivní kardiologie, kde je diagnostikována fibrilace síní nejasného trvání s rychlým převodem na komory, nekorigovaná hypertenze a nově i diabetes mellitus 2. typu. Ultrazvukové vyšetření zjišťuje již progresi aterosklerózy karotického povodí. Závažným zjištěním je aneuryzma abdominální aorty a aterosklerotický proces ilických tepen, nález potvrzujeme CT angiografií. V obou ilických tepnách je dále zaznamenána nástěnná trombóza a významné sklerotické změny na břišní aortě. Pacient je zajištěn odpovídající komplexní léčbou, po opakované edukaci přichází na další kontroly, stav je stabilizován. **Závěr**: Absence pravidelných kontrol pacientů se jeví jako další rizikový faktor komplikací aterosklerotického procesu. U diabetiků (DM2T) považujeme pravidelné ultrazvukové kontroly periferních tepen a abdominální aorty za velmi přínosné, protože můžeme odhalit asymptomatické významné aterosklerotické léze a prakticky tak ochránit nemocného před závažnou (fatální) komplikací.

Podpořeno MZ ČR- RVO (Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČO 00023001), G9044.

33PS Quercetin vs its metabolites – what is responsible for antihypertensive effect?

I. Najmanová[1], M. Vopršalová[2], T. Migkos[2], J. Pourová[2], P. Mladěnka[2]
[1]Department of Biological and Medical Sciences, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University, Hradec Králové
[2]Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University, Hradec Králové

Introduction: Quercetin is the most abundant flavonol, but its bioavailability is very low. Despite this fact, little attention has been payed to wide range of metabolites formed by bacterial microflora in the colon. The aim of this study was to determinate, whether these metabolites have some vasodilatory effect on rat aorta and therefore might be responsible for antihypertensive effect attributed to oral intake of quercetin itself. **Methods**: The vasodilatory effect of increasing doses (from 10 nM to 1 mM) of quercetin and its metabolites was screened on isolated rat aortic rings pre-contracted by norepinephrine. The most active substances were subsequently tested in vivo on normotensive and spontaneously hypertensive rats, where doses from 0.2 to 25 mg/kg were administrated as a bolus via v. saphena. The blood pressure and heart rate were measured by pressure transducer linked to the left common iliac artery. The mechanism of action of selected substances was tested similarly (screening mentioned above), but rat aortas were firstly incubated for 20 min with atropine or L-NAME (an inhibitor of NO synthesis) or aortic rings were endothelium denuded.

proLékaře.cz | 23.11.2024

Results: 3–(3-hydroxyphenyl)propionic acid was the most active one on rat aortas and its activity was endothelium dependent. Additional experiment showed that two other, on aorta less active metabolites, were also effective in vivo. Interestingly, their mechanism of action was different from that of 3–(3-hydroxyphenyl)propionic acid. **Conclusion**: We proposed that some of quercetin metabolites have vasorelaxant properties and they might be partially responsible for antihypertensive effect of orally given quercetin.

Supported by the Charles University (grant 253115 C).

34PS Silymarin snižuje hepatotoxický účinek fenofibrátu u hereditárně hypertryglyceridemických potkanů

O. Oliyarnyk[1], H. Malínská[1], I. Marková[1], J. Trnovská[1], M. Hüttl[1], V. Škop[1], Z. Matušková[2], M. Poruba[2], R. Večera[2], L. Kazdová[1]
[1]Oddělení kardiometabolického výzkumu IKEM, Praha
[2]Ústav farmakologie LF UP Olomouc

Úvod: Hypolipidemický efekt fibrátů, zprostředkovaný aktivací transkripčního faktoru PPAR, je často doprovázen hepatotoxickými účinky, na jejichž rozvoji se může podílet oxidační stres a zánět. V klinických a experimentálních studiích byl prokázán hepatoprotektivní efekt silymarinu. **Cílem** studie bylo testování hypotézy, podle které antioxidační a protizánětlivé účinky silymarinu mohou zmírnit nežádoucí efekt fibrátů. Byl sledován vliv podávání silymarinu (SM), fenofibrátu (FB) a jejich kombinace (SM + FB) na koncentraci C-reaktivního proteinu (CRP) v plazmě, lipoperoxidaci (hladinu TBARS) a aktivitu antioxidačních enzymů v játrech u experimentálního modelu metabolického syndromu – hereditárně hypertriglyceridemických potkanů (HHTg). **Metodika**: Samcům HHTg potkanů byla podávána po dobu 1 měsíce: standardní dieta (a) bez suplementace (STD); suplementovaná s (b) 1 % mikronizovaného extraktu SM (Favea, Kopřivnice, ČR); (c) FB, 100 mg/kg (Fenofix, Ingers Industrial Solution, Brno), (d) kombinací SM + FB. **Výsledky**: Podávání FB výrazně snížilo koncentrace triglyceridů v plazmě (-77 %) a jejich ektopické ukládání v játrech (-70 %), ale mělo i negativní účinky: zhoršení jaterních markerů (AST +27 %, ALT +11 %), zvýšení TBARS (+26 %), inhibici superoxiddismutázy (-18 %) a paraoxonázy 1 (-40 %). Podávání FB v kombinaci se SM snížilo hladiny CRP (-28 %), aktivovalo antioxidační enzymy: superoxiddismutázu (+29 %), paraoxonázu 1 (+50 %), katalázu (+46 %) a glutathiontransferázu (+47 %). Relativní exprese nukleárního transkripčního faktoru Nrf2 v játrech, která byla snížena FB o 34 % a zvýšena po podávání kombinace SM + FB (+16 %), svědčí pro zapojení Nrf2 do mechanizmu antioxidačního účinků SM. **Závěr**: Pozitivní vliv fenofibrátu na dyslipidemii a ektopické ukládání lipidů byl spojen se zvýšením oxidačního stresu. Kombinace se silymarinem zvýšila expresi Nrf2, aktivitu antioxidačních enzymů, snížila zánět a inhibovala lipoperoxidací. Výsledky ukazují pozitivní vliv silymarinu na zmírnění hepatotoxického účinku fenofibrátu.

Podpořeno granty GAČR 17–08888–S a MZ ČR- RVO („IKEM, IČ 0023001").

35PS Dlouhodobá kontrola krevního tlaku po renální denervaci

L. Peterková, V. Adámková
Pracoviště preventivní kardiologie IKEM, Praha

Sledujeme dlouhodobě soubor 18 pacientů s rezistentní arteriální hypertenzí (8 mužů a 10 žen), u kterých byla v roce 2012 až začátkem roku 2014 provedena radiofrekvenční ablace sympatiku renálních tepen – renální denervace (RD). Průměrný TK pacientů před výkonem byl 160,9 ± 11,7/90,9 ± 6,9 mm Hg. Podle kontrol v tomto roce, to znamená 3,5–5 let po RD, přetrvává u většiny pacientů nižší TK s významně nižší průměrnou hodnotou TK 143 ± 10,2/80,1 ± 9,6 mm Hg ($p < 0,0001$ pro systolický i diastolický TK). Průměrný denní TK podle 24hodinové monitorace z hodnot 149,6 ± 11,1/83,4 ± 8,8 mmHg před výkonem poklesl rovněž významně, zejména diastolický TK, na hodnoty 137,6 ± 15,03/74,3 ± 10,3 mm Hg ($p < 0,0047$, $p < 0,0002$). U žádného pacienta nebyla zaznamenána komplikace v souvislosti s výkonem RD. Domníváme se, že u správně indikovaných pacientů je RD perspektivní metodou léčby arteriální hypertenze, zejména po zdokonalení techniky výkonu a s použitím nových katétrů.

proLékaře.cz | 23.11.2024

36US Gen pro connexin 37 a aterosklerotické změny u pacientek s diabetes mellitus 1. a 2. typu

J. Piťha[1], P. Piťhová[1], P. Stávek[2], J. A. Hubáček[2], O. Auzký[2], R. Houdková[2], Š. Eisenreichová[3], T. Neškudla[3], T. Pelikánová[3], M. Kvapil[1]
[1]Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
[2] Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha
[3]Centrum diabetologie IKEM, Praha

Úvod: Diabetes mellitus 2. typu je vysoce rizikovým faktorem aterosklerotického postižení zejména u žen. Je diskutována otázka, zda jsou stejnému riziku vystaveny i diabetičky 1. typu a zda sdílejí stejné rizikové faktory. Studovali jsme vliv polymorfizmu kandidátního genu pro connexin_37 (cx_37) na aterosklerotické změny u žen s oběma typy diabetu. **Metodika**: Analyzovali jsme vliv alely T genu cx_37 [C1019>T (Pro319>Ser)] na postižení karotických arterií preklinickou aterosklerózou (hodnocenou jako Belcaro skóre) u pacientek s diabetem 1. (n = 305) a 2. (n = 128) typu. **Výsledky**: Pacientky s diabetem 1. typu (věk 38,3 ± 11,0 let; trvání diabetu 25,1 ± 10,7 let), nositelky alely T, tedy homozygotky TT nebo heterozygotky CT (věk 49,8 ± 7,8 let; trvání diabetu 17,8 ± 8,0 let), měly vyšší výskyt závažnějšího postižení karotických tepen aterosklerózou proti nositelkám genotypu CC (27,5 vs 19,4 %; p = 0,026), opačný nález jsme zaznamenali u pacientek s diabetem 2. typu (47,1 vs 63,3 %; p = 0,029). **Závěr**: Alela T genu pro connexin_37 má výrazný ochranný vliv na výskyt aterosklerotických změn u pacientek s diabetes mellitus 2. typu, naopak rizikový vliv má u pacientek s DM 1. typu. Lze zatím pouze spekulovat, že tento rozdíl by mohl být způsoben lepší a delší kompenzací glykémie u diabetiček 1. typu a celkově vyšším výskytem tradičních proaterogenních faktorů u pacientek s diabetes mellitus 2. typu.

Podpořeno MZ ČR – RVO Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001 a projektem Ministerstva zdravotnictví koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00064203 FN MOTOL.

37US Změna prostředí a úmrtnost u familiární hypercholesterolemie

R. Poledne[1], I. Králová Lesná[1], H. Kubátová[1], J. P. Kastelein[2]
[1]Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha
[2]Academic Medical Center, University of Amsterdam, Holandsko

Úvod: Genealogické analýzy u 3 rozsáhlých holandských rodin s mutací V408M v lokusu genu pro LDL receptor dokumentovaly podstatné změny průměrné délky dožití během posledních 130 let v porovnání s kontrolní populací (Sijbrands EJG et al. BMJ 2001; 322; 1019–1023). Naše současné výsledky umožňují vysvětlení tohoto nálezu. **Metoda**: Proporce fagocytujících M1 makrofágů ($CD14^+$, $CD16^+$, $CD36^{+++}$) byla měřena průtokovou cytometrií stromavaskulární frakce izolované z perirenálního tuku získaného při očištění ledviny živých dárců. Dramatické změny věku dožití v rodinách s FH byly dány do souvislosti s nálezem úzké korelace koncentrace non-HDL-cholesterolu s proporcí fagocytujících makrofágů. **Výsledky**: Poměr standardizované mortality v rodinách s familiární hypercholesterolemií (FH) ke kontrolní populaci byl v 19. století menší než jedna (0,5 a 0,7), až poté vzrůstal k maximu 2,0 v 60. letech 20. století. V období převládající mortality na infekční nemoci byla vyšší cholesterolemie výhodou a naopak v polovině minulého století při převaze mortality na kardiovaskulární nemoci snižovala délku dožití v rodinách s FH. Korelace proporce fagocytujících makrofágů s koncentrací non-HDL-cholesterolu ukazuje, že při hodnotách vyšších než 8 mmol/l se proporce fagocytujících makrofágů zdvojnásobuje. Předpokládáme tedy, že hypercholesterolemie spojená s vyšší proporcí fagocytujících makrofágů v tukové tkáni byla v období s vysokou mortalitou na infekční nemoci a nízkotukovou dietou výhodná a prodlužovala věk. Naopak v období s vysokým příjmem živočišných tuků a snížením mortality na infekční nemoci je familiární hypercholesterolemie výrazným negativním faktorem. **Závěr**: Naše hypotéza je podpořena recentním nálezem Guirgise et al (Crit Care 2016; 20; doi:10.1186/s13054–016–1579–8) vyššího výskytu sepse u jedinců s nižší koncentrací LDL-cholesterolu. Stejný genotyp může mít při změně prostředí paradoxně zcela opačný vliv na očekávanou délku života.

Podpořeno projektem (Ministerstva zdravotnictví) rozvoje výzkumné organizace 00023001 (IKEM) – institucionální podpora.

proLékaře.cz | 23.11.2024

38PS Vliv kombinace fenofibrátu a silymarinu na metabolické parametry u neobézního modelu metabolického syndromu

M. Poruba[1], Z. Matušková[1], L. Kazdová[2], I. Marková[2], M. Hüttl[2], H. Malínská[2], J. Trnovská[2], O. Oliyarnyk[2], R. Večeřa[1]
[1]Ústav farmakologie LF UP Olomouc
[2]Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

Úvod: Metabolický syndrom (MS) je onemocnění charakteristické přítomností poruchou metabolizmu sacharidů, lipidů, hypertenzí a obezitou. V léčbě se uplatňuje řada léčiv ovlivňujících jednotlivé symptomy syndromu. Jednou z možností léčby je fenofibrát, který má přesvědčivé účinky v ovlivnění hladiny triacylglycerolů. Nevýhodou fibrátů jsou jejich nežádoucí účinky, včetně elevace jaterních transamináz, hepatomegalie a elevace markerů zánětu. Další látkou, která nejen v našich studiích potvrdila příznivé účinky u MS, je silymarin. Silymarin působí významně hypoglykemicky, upravuje dyslipidemie, snižuje triacylglyceroly a navíc působí hepatoprotektivně. Z těchto důvodů jsme se rozhodli otestovat podání samotného fenofibrátu, silymarinu, nebo jejich kombinace u zvířecího modelu metabolického syndromu HHTg (hereditárně hypertriglyceridemického) potkana. **Metodika**: Samci HHTg potkana byli rozděleni do 4 skupin po 6–7 jedincích. Kontrolní skupina byla krmena standardní laboratorní dietou (STD). Druhá skupina byla krmena dietou STD obohacenou o 1% mikronizovaný silymarin. Třetí skupina byla krmena dietou STD s obsahem fenofibrátu v dávce 100 mg/kg zvířete. Poslední, 4. skupina, dostávala kombinaci silymarinu a fenofibrátu ve STD. Po 5 týdnech byla zvířata dekapitována a vzorky byly odebrány pro následnou analýzu. **Výsledky**: Kombinace fenofibrátu se silymarinem snížila glykemii a významně snížila inzulinemii. Naopak v ostatních sledovaných lipidových parametrech kombinace fenofibrát a silymarin nevykazovala vyšší účinnost. Silymarin také nesnížil riziko nežádoucích účinků fenofibrátu. **Závěr**: Jak výsledky ukazují, u experimentálního modelu metabolického syndromu se nepodařilo prokázat vyšší účinnost kombinace fenofibrátu se silymarinem u dyslipidemií a nežádoucích účinků fenofibrátu. Na druhou stranu kombinace měla příznivější vliv na glykemii a inzulinemii než látky samostatně podané.

Práce byla podpořena granty GACR 17–08888S a IGA_LF_2017_012.

39PS Kardiovaskulární komplikace diabetes mellitus 2. typu a jejich genetická determinace

I. Procházková, T. Pelikánová, V. Adámková, J.A. Hubáček
IKEM, Praha

Úvod: Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je jedno z nejrozšířenějších civilizačních onemocnění, které zvyšuje riziko projevu kardiovaskulárních obtíží. Cílem naší práce bylo zjistit asociaci genetického skóre (GS) 4 polymorfizmů (rs10203174 THADA, rs6819243 MAEA, rs849135 JAZF1 a rs1552224 ARAP1) s projevy zdravotních komplikací u pacientů s DM2T. **Metodika**: V rámci naší práce jsme studovali skupinu 626 pacientů s DM2T. Skupina obsahovala 283 žen a 343 mužů. Analýza genotypů rs10203174 a rs6819243 byla provedena pomocí PCR-RFLP. Polymorfizmy rs849135 a rs1552224 jsme genotypizovali metodou real-time PCR. Hodnota GS byla určena jako součet hodnot pro jednotlivé geny. Homozygotům pro protektivní alelu byla přiřazena hodnota 0, heterozygotům 1 a homozygotům pro rizikovou alelu 2. Pacienti byli rozděleni dle hodnoty jejich GS na skupinu s protektivním genotypem (GS5) a rizikovým (GS6). Výsledky byly analyzovány výpočtem odds ratio (OR) a ;[2] testu. **Výsledky**: Naše práce prokázala statisticky významnou (P = 0,01) asociaci GS s hypertenzí, s hodnotou OR = 2,08 (95% CI 1,24–3,49). Pro ostatní komplikace nebyla závislost signifikantní. U ischemické choroby srdeční (ICHS) dosáhlo OR hodnoty 1,39 (95% CI 0,84–2,30, P = 0,20), u ischemické choroby dolních končetin (ICHDK) OR = 1,59 (95% CI 0,83–3,03, P = 0,16) a pro cévní mozkovou příhodu (CMP) byla hodnota OR 1,32 (95% CI 0,45–3,84, P = 0,61). **Závěr**: V naší studii jsme neprokázali žádnou signifikantní souvislost GS polymorfizmů rs10203174, rs6819243, rs849135 a rs1552224 u české populace s projevy ICHS, ICHDK ani CMP. DM2T pacienti s GS 6 měli dvojnásobně zvýšené riziko hypertenze.

Podpořeno MZ ČR – RVO („Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001").

proLékaře.cz | 23.11.2024

40PS Vliv dlouhodobého dárcovství krve na metabolizmus železa a parametry aterosklerózy

P. Riško[1], P. Kraml[1], J. Pláteník[2], J. Potočková[1]
[1]II. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha
[2]Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK, Praha

Úvod: Zvýšená hladina zásobního železa a redox-aktivního železa (LIP) v cirkulujících monocytech je spojena s vyšší frekvencí kardiovaskulárních příhod. **Metody**: Studie zkoumá vztah mezi LIP v cirkulujících monocytech a markery metabolizmu železa a aterosklerózy (parametry zánětu, oxidačního stresu, endoteliální dysfunkce a arteriální elasticity) u dlouhodobých dárců krve a dobrovolníky, kteří nejsou dárci. **Výsledky**: Zjistili jsme, že dárci měli významně vyšší hodnoty LIP než kontrolní skupina (1,89 ± 0,47 M vs 1,50 ± 0,41 M, p = 0,007). Navzdory pozorované tendenci ve skupině dárců k vyššímu krevnímu tlaku, cholesterolu, lačné glukóze a HOMAR-IR oproti skupině dobrovolníků, se skupiny signifikantně nelišily v markerech zánětu, oxidačního stresu, endoteliální dysfunkce a arteriální elasticity. Skupiny se signifikantně lišily v parametrech metabolizmu železa (vyšší sérové Fe, ceruloplazmin a TfR/F a nižší hepcidin, feritin a CD163). **Závěr**: Zdá se, že zvýšené hodnoty LIP u skupiny dlouhodobých dárců krve oproti kontrolním jedincům odráží vyšší obrat metabolizmu železa. Na rozdíl od naší předchozí studie s pacienty s KVO jsme nenalezli významnou korelaci mezi hladinami LIP a progresí aterosklerózy.

Projekt byl podpořen IGA MZ ČR NT 13671–4/2012.

41PS Cross-sectional associations of endothelial dysfunction with cardiovascular risk factors and disease in an ageing population

A. Ryabikov[1], M. Ryabikov[2], J. Palekhina[2], E. Voronina[2], M. Shapkina[2], M. V Holmes[3], M. Bobak[4], S. Malyutina[2]
[1]Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation
[2]Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of IC&G SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation
[3]Medical Research Council Population Health Research Unit at the University of Oxford, UK
[4]Department of Epidemiology and Public Health, London, UK

Objective: Endothelial dysfunction (ED) plays an important role in the alteration of vascular tone, early atherogenesis and the progression of cardiovascular diseases (CVD). Endothelial function can be a marker of initial vascular injury and predictor of cardiovascular risk. The significance of ED in the elderly is understudied. To evaluate flow-mediated dilatation (FMD) of the brachial artery (BA), a measure of EF, and its cross-sectional association with cardiovascular and metabolic diseases and their risk factors we studied a population sample aged over 50 years. **Methods**: A population sample (men and women, aged 57–81) was studied in serial re-examination (Novosibirsk, HAPIEE project). In a random subsample (788), we assessed FMD of BA by ultrasound. History of CVD, diabetes, chronic non-communicable diseases (NCD) and risk factors were assessed by standard methods. **Results**: In the substudy, the mean FMD value was 2.7 % in men (SD 7.31), 3.2 % in women (SD 7.19); the frequency of ED (defined as FMD < 10 %) was 88.2 % in men and 85.8 % in women. Among men, those with ED had higher waist/hip ratio (WHR): 0.94 (0.05) vs 0.92 (0.08); p = 0,009; triglycerides (TG) 125.1 (71.2) vs 102.7 (45.7) mg/dl, p = 0.033, and suggestively, higher body mass index (BMI) 27.7 (4.2) vs 26.4 (4.3) g/m^2, p = 0.077 comparing to those without ED. There was borderline significant relationship between ED and smoking (p = 0.067) in women and no association was found in men. The mean FMD value was not associated with prevalent CVD or NCD in neither unadjusted model, nor in age- or multivariable-adjusted models (controlling for age, smoking, systolic blood pressure, TC and BMI). **Conclusion**: In this subsample of elderly individuals, ED was associated with cardiometabolic factors in men (BMI, WHR, TG) but not in women. ED had a borderline relationship with smoking in women. The lack of association between ED and prevalent CVD or NCD contradicts data from younger/middle aged persons; this may be due to very high prevalence of chronic diseases in older persons in our study. The association between FMD and cardiometabolic risk factors supports a potential role of cardiometabolic control in the improvement of ED and prevention of CVD progression at older ages.

The study was supported by RSF grant 14–045–0030.

proLékaře.cz | 23.11.2024

42PS Vliv vysokotukové diety na mitochondriální funkce jater potkana

O. Sobotka[1,2], O. Kučera[1], P. Staňková[1], R. Endlicher[1], K. Nožičková[1], Z. Červinková[1]
[1]Ústav fyziologie LF UK, Hradec Králové
[2]III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Moderní populace 21. století je zatížena řadou onemocnění, jejichž etiopatogeneze je spojena se sníženou fyzickou aktivitou (sedavý způsob života) a zvýšeným energetickým příjmem s nadměrným množstvím tuků (převážně nasycených mastných kyselin). Důsledkem této životosprávy je zvýšená akumulace tuků a současné postižení cévního systému (ateroskleróza, hypertenze), inzulinová rezistence a postižení jater nealkoholovou steatózou (NAFLD); souhrnně označujeme tento stav jako metabolický syndrom. NAFLD je nejčastější chronické onemocnění jater v západním světě a přetrvává s vysokou prevalencí. NAFLD může předcházet ostatní projevy metabolického syndromu včetně inzulinové rezistence. Klíčové metabolické aberace doprovázející zvýšenou akumulaci lipidů v hepatocytech a progrese NAFLD zatím nebyly dostatečně objasněny. V této práci jsme zkoumali respiraci jaterních mitochondrií izolovaných z potkanů krmených dietou s vysokým obsahem tuků. Pokusy byly prováděny na samcích potkanů Wistar krmených komerčně připravenou dietou (Altromin) se standardním obsahem tuku (10 % energie) nebo s vysokým obsahem tuků a cholesterolu (HFD, 70 % energie z tuků, obohaceno o 1,25 % cholesterolu) po dobu 1, 3, 6, 12 a 24 týdnů. Poté byly hodnoceny histologické změny jaterní tkáně (Hematoxylin-eosin, Massonův trichrom a olejová červeň). Mitochondriální respirace byla hodnocena pomocí respirometrie s využitím přístroje Oroboros Oxygraph-2k (Innsbruck, Rakousko) a harmonizovaných respiračních protokolů. V průběhu experimentu jsme pozorovali postupně se rozvíjející NAFLD. To jsme ověřili histologicky i pomocí průkazu zvýšené akumulace triacylglycerolů a cholesterolu v jaterním homogenátu. Tyto změny byly závislé na délce podávání HFD. Již po 1 týdnu podávání HFD došlo k významnému zvýšení kapacity oxidace mastných kyselin. Po 3 týdnech jsme pozorovali zvýšení celkové kapacity oxidativní fosforylace a maximální kapacity elektron transportního systému. Od 6 týdnů jsme ale pozorovali snížení kapacity jaterních mitochondrií oxidovat substráty Krebsova cyklu. Toto signifikantní snížení respirace pokračovalo až do 24. týdne. Závěrem lze konstatovat, že kapacita jaterních mitochondrií oxidovat mastné kyseliny se zvyšuje během progrese NAFLD. Celková kapacita respiračního systému jaterních mitochondrií se nejprve zvyšuje (3 týdny) a následně klesá od 6. týdne. Dle našich výsledků lze uvažovat o adaptačním procesu jaterních mitochondrií, který je následován postižením mitochondriálních funkcí během progrese NAFLD.

Tato práce byla podpořena programy INTER-COST LTC 17044 a PROGRESS Q40/02.

43PS Tuhost cévní stěny u diabetiků 2. typu s ohledem na parametry metabolického syndromu

J. Spurná, D. Karásek, D. Goldmannová, J. Zadražil
III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc

Úvod: Metabolický syndrom (MS) patří k nejvýznamnějším rizikovým faktorům vzniku kardiovaskulárních onemocnění (KVO). Kombinací MS a diabetu se riziko úmrtí na KVO dále stupňuje. Zvýšená tuhost cévní stěny je považována za nezávislý prognostický marker KVO. **Cíl**: Cílem naší práce bylo zhodnocení vztahu parametrů popisujících tuhost cévní stěny k osobám s diabetem 2. typu splňující parametry metabolického syndromu. **Metodika**: Osoby ve studii byly rozděleny do 3 skupin – diabetici 2. typu splňující kritéria metabolického syndromu, diabetici 2. typu bez metabolického syndromu a zdravé kontroly. U všech osob jsme provedli základní fyzikální vyšetření, odebrali podrobnou anamnézu a komplexní krevní odběry. Ke zhodnocení cévní tuhosti jsme použili index odrazu (AIx) a rychlost pulzní vlny (PWV) měřené na přístroji SfygmoCor. **Výsledky**: Z parametrů tuhosti cévní stěny byl u diabetiků s MS oproti kontrolám signifikantně vyšší augmentační index [22,0 % (18–29) vs 15 % (1–23), $p < 0,05$)]. PWV byla ve srovnání s kontrolami signifikantně vyšší pouze u diabetiků bez metabolického syndromu [8,4 m/s (8,0–9,5) vs 7,4 m/s (6,5–8,1), $p < 0,050$)]. Na základě Spearmanova testu jsme u všech diabetiků potvrdili signifikantní ($p < 0,05$) pozitivní korelaci AIx s glykovaným hemoglobinem ($p = 0,38$), negativní korelaci s tepovou frekvencí ($p = – 0,50$). PWV u diabetiků pozitivně korelovala s lačnou glykemií ($p = 0,34$), HDL-cholesterolem ($p = 0,38$) a negativně s hladinou C-peptidu ($p = -0,44$). U diabetiků s MS jsme prokázali pozitivní korelaci AIx s diastolickým krevním tlakem ($p = 0,60$), lačnou glykemií ($p = 0,50$) a kouřením ($p = 0,45$). U diabetiků bez metabolického syndromu PWV korelovala s BMI ($p = 0,60$). **Závěr**: Příčinou signifikantně

proLékaře.cz | 23.11.2024

vyšší hladiny AIx u diabetiků s MS je zřejmě zvýšená aktivita sympatického nervového systému a prozánětlivý stav, které u diabetiků v kombinaci rizikovými faktory MS ovlivňují odraz tlakové vlny. V důsledku horší kompenzace diabetu a vyššího věku vyšetřovaných osob jsme naproti tomu u diabetiků bez MS prokázali vyšší PWV, která je pro starší osoby přesnější parametr pro zhodnocení cévní tuhosti.

Podpořeno grantem IGA _LF_2017_015 a MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892).

44US Měnící se profil mužů mladšího a středního věku hospitalizovaných pro akutní srdeční infarkt

V. Staněk[1], R. Cífková[2], M. Gebauerová[1], J. Kettner[1], J. Piťha[1], R. Poledne[1], M. Želízko[1]
[1]IKEM, Praha
[2]Centrum kardiovaskulární prevence 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

Předmětem sdělení jsou rizikové faktory ICHS, předchorobí a časná a pozdní mortalita 1 291 mužů mladších 65 let, kteří byli přijati v letech 2006–2015 do IKEM pro akutní srdeční infarkt. Všichni nemocní přijatí do 24 hod (90 % nemocných), byli při přijetí angiograficky vyšetřeni. PCI infarktové tepny tak byla urgentně provedena u 85,4 % všech nemocných, u 14,6 % byla provedena před propuštěním PCI další neinfarktové tepny a u 7,7 % byl proveden v časném pořadí aortokoronární bypass. Výskyt rizikových faktorů byl srovnáván se stejně starou obecnou populací z projektu MONICA, klinická data jsou srovnávána s údaji publikovanými u stejně starých souborů léčených od 70. let minulého století. Pacienti měli ve srovnání s kontrolním souborem častější výskyt všech rizikových faktorů s výjimkou celkového cholesterolu (5,40 vs 5,50 mmol/l), měli ale vyšší hodnotu LDL-cholesterolu (3,66 vs 3,38 mmol/l, $p < 0,001$) a nižší hodnotu HDL-cholesterolu (1,14 vs 1,28 mmol/l, $p < 0,001$). Tyto rozdíly jsou zachovány i při vyloučení pacientů a kontrolních osob, které byly na léčbě statiny. Detailnější analýza RF ukázala, že rozdíly ve výskytu kouření, hypertenze, rodinné anamnéze ICHS a v hladině LDL-cholesterolu jsou výraznější u mladších nemocných. Chronickou anginu pectoris udávalo jen 6 % pacientů a předchozí katetrizační nebo chirurgickou revaskularizaci pro anginu pectoris jen 3,2, resp. 2,4 % pacientů. V 70. letech 20. století mělo údaj o předchozí angině až 40 % pacientů. Předchozí infarkt udávalo v současnosti jen 9,6 % pacientů, v 70.–90. letech minulého století se udávalo 25–30 %. 28denní mortalita činila v předtrombolytickém a trombolytickém období 16, resp. 8 %, v současnosti 4,8 %. V období 1. roku po propuštění (28–365 dní) umírá dnes jen 1,7 % pacientů, v předtrombolytickém období je údaj o 11,5 %. Za rok po příhodě se podařilo zkontrolovat 79,3 % přežívajících, poinfarktová angina se vyskytla jen u 5,9 % pacientů a nefatální novou koronární příhodu jsme zaznamenali jen u 8 pacientů z 918. Menší výskyt předchozího infarktu je způsoben nejen účinnější medikací a sekundární prevencí, ale i současnou strategií revaskularizace u nemocných s anginou a strategií časné revaskularizace myokardu po koronární příhodě. Na poklesu mortality a pozdější symptomatologie pacientů hospitalizovaných pro akutní infarkt se tedy podílí nejen časná rekanalizace infarktové tepny, ale i menší výskyt předchozího infarktu a lepší stav koronárního řečiště u pacientů s dříve diagnostikovanou anginou a dříve proběhlým infarktem.

45US Rizikový profil nekouřících žen s akutním koronárním syndromem

J. Piťha[1], P. Stávek[1], J. Mrázková[1], R. Dembovská[1], V. Staněk[2], M. Gebauerová[2], J. Kettner[2], V. Lánská[3]
[1]Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha
[2]Klinika kardiologie IKEM, Praha
[3]Oddělení hygieny a epidemiologie IKEM, Praha

Úvod: Jedním z hlavních rizikových faktorů ischemické choroby srdeční u žen je kouření. **Cílem** naší práce bylo analyzovat rizikový profil žen s akutním koronárním syndromem (AKS), které nekouří. **Metodika**: Analyzovali jsme rizikové faktory u 130 nekuřaček a 270 kuřaček přijatých na koronární jednotku IKEM s AKS. Dále jsme analyzovali změny krevních lipidů 4–12 hod po přijetí. **Výsledky**: Nekuřačky byly mladší, měly vyšší výskyt diabetes mellitus a menší výskyt hypertenze (anamnestická data). Po vyloučení pacientek s diabetes mellitus měly nekuřačky mírně a nevýznamně nižší vstupní triglyceridy a vyšší HDL-cholesterol, jinak se v lipidových parametrech nelišily. Nelišily se ani ve váze, vstupní glykemii, hodnotách C-reaktivního proteinu a rizikové rodinné anamnéze. Nelišily se v (preventivně) kardiologické

proLékaře.cz | 23.11.2024

medikaci při přijetí s výjimkou betablokátorů, jejichž podávání bylo častěji zaznamenáno u kuřaček než nekuřaček (13,0 % vs 4,6 %, p = 0,025). Dále jsme zjistili výrazně vyšší vzestup triglyceridů u kuřaček než u nekuřaček (1,47 ± 1,58 … 2,01 ± 1,55 vs 1,52 ± 1,35 … 1,85 ± 1,36 mmol/l, p pro interakci = 0,012). **Závěr**: Akutní formy ischemické choroby srdeční se manifestují u nekuřaček ve starším věku, je u nich vyšší výskyt diabetes mellitus a nižší výskyt hypertenze. Ve vstupních lipidových parametrech se po vyloučení diabetiček neliší. Kuřačky a nekuřačky se lišily v metabolické odpovědi triglyceridů, tedy nejspíše v reakci mastných kyselin na akutní stav.

Podpořeno MZ ČR – RVO (Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001 a projektem Ministerstva zdravotnictví koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00064203 FN MOTOL.

46PS Vliv hypercholesterolemické diety na celkovou metylaci DNA v potkaních játrech

L. Steiner Mrázová[1], K. Mičová[2], L. Novotná[1], J. A. Hubáček[1], D. Friedecký[2], R. Poledne[1]
[1]IKEM, Praha
[2]LF UP a FN Olomouc

Úvod: Dieta s vysokým obsahem cholesterolu je považována za jednu z příčin vzniku aterosklerózy, která předchází rozvoji vážných kardiovaskulárních onemocnění. U pacientů s hypercholesterolemií byly v minulosti zaznamenány epigenetické změny ve smyslu snížení celkové metylace DNA izolované z leukocytů. V roce 1992 byl v IKEM vyšlechtěn model pražského hereditárního hypercholesterolemického potkana (PHHC) z kmene Wistar vysoce citlivého k dietnímu podání cholesterolu. **Cíle**: Zopakovat experiment, který vedl ke vzniku PHHC a analyzovat, zda dojde k epigenetickým změnám v DNA z jater potkanů kmene Wistar v průběhu 9 generací krmených vysokocholesterolemickou dietou. **Metodika**: V první fázi pokusu byla potkanům kmene Wistar v každé generaci po dobu 14 dní podávána hypercholesterolemická dieta (HCD; přídavek 2 % cholesterolu v 5% loji ke standardní dietě). Každému jedinci byla 2krát změřena cholesterolemie, a to před podáním HCD a poslední den před změnou na běžné krmivo. Na základě výsledků bylo vždy vybráno přibližně 6 sourozeneckých párů s nejvyšší cholesterolemií pro založení další generace. Jedincům vybraným k reprodukci byly post mortem odebrány vzorky tkání pro následující fázi pokusu. V druhé fázi byla z tkáně jater izolována DNA standardní vysolovací metodou s přídavkem RNasy A. Celková DNA metylace v játrech byla měřena pomocí kapalinové chromatografie s tandemovou hmotnostní spektrometrií (LC-MS/MS). **Výsledky**: Průměrná hodnota celkového cholesterolu v krvi po podání HCD byla u samic 6,85 mmol/l, nejnižší hodnota celkového cholesterolu u samic byla v generaci P0 5,03 ± 0,49 mmol/l a nejvyšší pak v generaci F3 9,37 ± 1,16 mmol/l a F6 8,86 ± 0,72 mmol/l. Průměrná hodnota celkové metylace DNA byla v generaci P0 rovna 3,67 ± 0,08 %, v generaci F1 3,86 ± 0,10 %, F3 3,79 ± 0,09 %, F6 3,61 ± 0,23 % a F9 3,63 ± 0,10 %. Hodnoty metylace DNA a hladin celkového cholesterolu spolu nijak signifikantně nekorelovaly. **Závěr**: Z výsledků naší studie vyplývá, že ani několikagenerační konzumace hypercholesterolemické diety nemá významný vliv na celkovou metylaci DNA v játrech potkanů kmene Wistar.

Podpořeno projektem MZ ČR – RVO („Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001“).

47PS Pokles koncentrace HDL-cholesterolu v počátcích dietně fyzické intervence osob s nadváhou nebo obezitou

P. Suchánek, I. Králová Lesná, D. Dlouhá, V. Lánská, J. Mrázková, R. Houdková, J. A. Hubáček
Centrum výzkumu chorob srdce a cév IKEM, Praha

Úvod: Obezita je závažný rizikový faktor KVO a na snížení jejího výskytu má vedle sníženého energetického příjmu vliv i pohybová aktivita. Efekt dietně-fyzické intervence se pozitivně projevuje zejména na změně lipidových parametrů. Tyto parametry v průběhu intervence však kolísají. **Soubor:** Do souboru bylo vybráno 196 žen, věkové rozmezí 25–65 let, s BMI nad 25 kg/m^2 s tendencí k abdominálnímu typu obezity. 81 žen mělo BMI 25–29,9 kg/m^2, 115 mělo BMI nad 29,9 kg/m^2. **Metodika:** Dietně fyzická intervence probíhala 12 týdnů, analyzovali jsme výsledky odběrů krve a antropometrických změn každých 14 dní. Byly analyzovány lipidové parametry, glykemie, CRP a NEMK. Dodržování doporučení týkající se pohybové aktivity byly po celou dobu studie sledovány telemetricky, příjem energie byl sledován

proLékaře.cz | 23.11.2024

formou jednodenních dietních záznamů. **Výsledky:** Kromě očekávaných staticky významných poklesů antropometrických parametrů na úrovni p < 0,001, a to v obou stanoveních (14 i 28 dní), byl pozorován v obou skupinách i významné poklesy na úrovni p < 0,001 u koncentrace LDL-cholesterolu. U HDL-cholesterolu po prvních 14 dnech byl pokles koncentrace HDL-cholesterolu výraznější ve skupině obézních osob oproti osobám s nadváhou (p < 0,001 vs p = 0,002). **Závěr:** Na počátku dietně fyzické intervence osob s nadváhou a obezitou dochází nejen k poklesu koncentrace triglyceridů a LDL-cholesterolu, ale i k překvapivému statisticky významnému poklesu HDL-cholesterolu, a tento pokles je výraznější u obézních osob.

Podpořeno MZ ČR – RVO („Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001").

48US Současné možnosti farmakoterapie obezity a zdravotně závažné nadváhy

P. Sucharda
III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

Paradigma medicínského přístupu k obezitě se přesunuje od samotného nadměrného množství tělesného tuku k jeho chorobným důsledkům a vyvolaným či provázejícím chorobám. Přestože nemáme možnost přímo ovlivnit udržování přiměřené tělesné hmotnosti, jsou léčivé přípravky a chirurgické či instrumentální postupy (jako součást komplexního přístupu zahrnujícího posouzení a úpravu stravy a pohybového režimu) součástí moderní obezitologie. Medikamentózně lze ovlivnit pocity hladu, chuti a také uspokojení z jídla (reward systém), v menší míře i příjem a výdej energie. Nejširší indikace a nejmenší omezení má blokátor lipáz orlistat; předepisování fenterminu bylo převedením do „opiátového" režimu prakticky zablokováno. Spektrum antiobezitik se v posledních letech rozšířilo o některá antidiabetika, jejichž podávání snižuje nejen hmotnost a glykemii, ale i kardiovaskulární morbiditu a mortalitu (liraglutid) a zpomaluje progresi renálního postižení (empagliflozin). Již rok je na trhu kombinace naltrexon/bupropion a lze očekávat dokončení výzkumu a registraci dalších přípravků.

49US Transgenní exprese lidského C-reaktivního proteinu u spontánně hypertenzních potkanů ovlivňuje kardiovaskulární parametry a citlivost myokardu k ischemii

J. Šilhavý[1], J. Neckář[1], F. Papoušek[1], M. Mancini[2], V. Zídek[1], V. Landa[1], P. Mlejnek[1], M. Šimáková[1], F. Kolář[1], T. W. Kurtz[3], M. Pravenec[1]
[1]Fyziologický ústav AV ČR, Praha, Česká republika
[2]Department of Experimental medicine, Sapienza University, Řím, Itálie
[3]University of California, San Francisco, Spojené státy americké

Úvod: C-reaktivní protein (CRP) je hlavním proteinem akutní fáze zánětu, který je produkován játry. Bylo prokázáno, že zvýšená hladina CRP v krvi je rizikovým faktorem kardiovaskulárních chorob, včetně infarktu myokardu, hypertenze a srdečního selhání. Nicméně není stále jasné, zda je CRP pouhým markerem zánětu nebo aktivním mediátorem těchto kardiovaskulárních poruch. **Metodika**: Cílem této studie bylo analyzovat účinky transgenní exprese lidského C-reaktivního proteinu u spontánně hypertenzních potkanů (SHR) na vybrané kardiovaskulární parametry a citlivost myokardu k ischemicko-reperfuznímu poškození. **Výsledky**: Transgenní exprese lidského CRP u kmene SHR způsobila statisticky významné zvýšení systolického a diastolického krevního tlaku přibližně o 10 % v porovnání s kontrolními SHR zvířaty. Histologické vyšetření srdce u SHR-CRP zvířat dále ukázalo hypertrofii kardiomyocytů a zvýšený výskyt intersticiální fibrózy a zánětlivých buněčných elementů. Echokardiografické měření systolické funkce levé komory srdeční odhalilo statisticky významné snížení frakčního zkrácení u SHR-CRP potkanů v porovnání s SHR kontrolami na bazální hladině (o 8 %) i po dobutaminovém testu. Využitím „open-chest" modelu okluze koronární arterie byl zjištěn významný pokles ve velikosti infarktu myokardu u SHR-CRP potkanů (48,5 ± 5,1 %) v porovnání se SHR (66,5 ± 4,9 %). Dále byl u CRP transgenních potkanů zaznamenán výrazný nárůst doby trvání ventrikulárních tachyarytmií a celkového počtu arytmií (340 ± 56 s a 3 299 ± 498 s) ve srovnání se SHR kontrolními zvířaty (103 ± 49 s a 1 316 ± 511 s). Koncentrace tromboxanu A_2 u SHR-CRP potkanů byla o 185 % vyšší u zvířat, u kterých byla provedena ischemie v porovnání se zvířaty bez ischemie, zatímco u SHR nebyl zaznamenán mezi oběma skupinami žádný rozdíl. **Závěr**: Transgenní exprese lidského

proLékaře.cz | 23.11.2024

CRP u spontánně hypertenzních potkanů způsobila zvýšení krevního tlaku, změny ve struktuře myokardu, menší velikost infarktu a výrazný nárůst arytmogeneze při ischemicko-reperfuzním poškození.

50US Statinová intolerance v klinické praxi

M. Šnejdrlová, T. Altschmiedová
III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Téma statinové intolerance je v poslední době velmi často diskutované. Jedním z důvodů může být narůstající počet pacientů (v současné době užívá statiny v České republice přibližně 1 milion pacientů), nemalou měrou se mohou podílet i negativní články v mediích a na sociálních sítích, které tuto problematiku dále zveličují. Faktem ovšem zůstává, že málokterá léková skupina má za sebou tak velké množství dat z obrovských randomizovaných studií, které prokazují pozitivní vliv na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. Nejčastějším nežádoucím účinkem statinové léčby a zároveň nejčastější příčinou non-adherence k léčbě a přerušení nebo ukončení terapie statiny, je myopatie asociovaná se statiny (statin asscociated myopathy – SAM). Prevalence SAM je uváděna v rozmezí 1–29 % podle toho, zda se jedná o data z randomizovaných klinických studií či data z registrů a observačních studií. Podstatné části nežádoucích účinků se lze vyhnout znalostí a respektováním možných rizikových faktorů rozvoje statinové intolerance (neléčená hypotyreóza, nadměrný přísun alkoholu, anamnéza svalových a kloubních bolestí apod) a respektováním nejfrekventnějších lékových interakcí (amiodaron, propafenon, verapamil, makrolidy, azolová antimykotika). Na základě výsledků vycházejících z dat pacientů léčených pro dyslipidemii dlouhodobě v Centru preventivní kardiologie III. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze lze navíc konstatovat, že mezi praktickými lékaři a ambulantními specialisty, kteří pacienty do Centra preventivní kardiologie odesílají, je často intolerance jednoho statinu chybně interpretována jako intolerance celé lékové skupiny. U valné většiny takto odeslaných pacientů se nakonec podaří najít vhodnou statinovou léčbu (byť někdy v atypickém dávkování), nezřídka vedoucí dokonce k dosažení cílových hodnot LDL-cholesterolu (často s efektivním využitím kombinační léčby). V současné době probíhá sběr a analýza dat. Kompletní výsledky budou, v případě přijetí abstraktu, podrobně prezentovány na XXI. kongresu o ateroskleróze.

Podpořeno grantem AZV MZ ČR č. 15–26677A..

51PS Charakteristika pacientů s hoFH v České republice

Š. Tesařová[1], M. Vrablík[1], R. Češka[1], T. Freiberger[2], V. Bláha[3], V. Soška[4], J. Hyánek[5], P. Horák[1], H. Vaverková[6], L. Zlatohlávek[1], S. Zemek[7], P. Vyroubal[3], R. Urbánek[8], J. Dvořáková[5], B. Nussbaumerová[9]
[1]III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze
[2]CKTCH, Brno
[3]III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové
[4]Oddělení klinické biochemie FN u sv. Anny v Brně
[5]Metabolická poradna Nemocnice Na Homolce, Praha
[6]III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc
[7]Lipidová poradna, Uherské Hradiště
[8]Lipidová poradna, Zlín
[9]II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Úvod: Familiární hypercholesterolemie je AD dědičné onemocnění, prevalence jeho homozygotní formy (hoFH) se odhaduje na 1 : 160 000–1 : 300 000. Pro hoFH je typická hladina LDL-cholesterolu nad 13 mmol/l, spojená s projevy předčasného a rychle progredujícího generalizovaného aterosklerotického postižení. Je známo několik genů, jejichž mutace způsobí FH, a to geny pro LDL receptor, apoB, PCSK9 a LDLRAP1. Ke vzniku hoFH je zapotřebí buďto 2 identických mutací u pravých homozygotů či 2 různých mutací téhož genu u složených heterozygotů, případně dvou mutací v různých genech spojených s fenotypem FH (dvojnásobný heterozygot). **Cíl**: Cílem této práce bylo stanovení souhrnné laboratorní a klinické charakteristiky souboru pacientů s hoFH v ČR zařazených do registru MedPed. **Metodika**: Soubor je tvořen 23 pacienty, včetně 5 zemřelých. Pacienti byli vybráni na základě splnění fenotypových kritérií hoFH

proLékaře.cz | 23.11.2024

(LDL-ccholesterol > 13 mmol/l bez léčby + šlachová xantomatóza a/nebo pozitivní rodinná anamnéza FH u obou rodičů) nebo byla diagnóza potvrzena genetickým vyšetřením. Data byla získána z databáze MedPed se svolením ošetřujících lékařů. Soubor byl rozdělen do 3 skupin, a to: skupina A (16 geneticky potvrzených homozygotů), skupina B (4 heFH LDLR s homozygotním fenotypem) a skupina C (1 pacientka s negativní genetickou analýzou a 1 s dosud neukončenou genetickou analýzou). **Výsledky**: V daném souboru byl medián a jeho rozpětí (R) stanovení diagnózy ve věku 30; R (14,30–55,80) let. Vstupní celkový cholesterol (T–C) měl medián 14,9; R (7,09–22,53) mmol/l, triglyceridy 1,25; R (0,71–9,30) mmol/l, HDL-cholesterol 1,2; R (0,88–2,26) mmol/l a LDL-cholesterol 12,44; R (4,90–21,01) mmol/l. Ve skupině A je 75 % pacientů s mutací LDLR/LDLR a 25 % pacientů s mutací apoB/apoB. V celém souboru se nevyskytuje žádný složený heterozygot. Xantomy byly zjištěny u 44 % pacientů, arcus lipoides corneae u 9 % a xantelesmata ve 13 % případů. Známky předčasné ateroskleróry se projevily u 48 % pacientů. Z daného souboru 23 pacientů je 5 po smrti, s mediánem věku úmrtí 45; R (29,60–64,40) let. Při srovnání pacientů s mutací LDLR a apoB v rámci skupiny A se projevil výrazný rozdíl v mediánu hodnoty vstupního T–C – 13,48; R (9,59–21,29) mmol/l vs 8,23; R (6,47–11,35) mmol/l a také LDL-cholesterol 12,02; R (6,43–19,91) mmol/l vs 6,36; R (4,38–9,66) mmol/l. **Závěr**: Nejčastější kauzální mutací u hoFH pacientů v ČR je mutace genu pro LDLR. Dosud u nás nebyl identifikován žádný složený heterozygot. Pacienti s mutací apoB měli takřka poloviční vstupní hodnoty mediánu LDL-C.

Podpořeno grantem AZV MZ ČR č. 15–31000A.

52PS Příznivé účinky empagliflozinu na metabolické poruchy u modelu metabolického syndromu

J. Trnovská, M, Huttl, I. Marková, O. Oliyarnyk, H. Malínská, L. Kazdová, M. Haluzík
Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

Úvod: Přítomnost metabolického syndromu a diabetu 2. typu významně zvyšuje riziko kardiovaskulárních komplikací. Prvním antidiabetikem s prokázanou kardioprotektivitou je empagliflozin (EMPAG), jehož pozitivní účinky na kardiovaskulární komplikace byly prokázány ve studii EMPAREG OUTCOME. Gliflozíny blokují v ledvinách sodíko-glukózový transportér 2 (SGLT2), který odpovídá za zpětné vychytávání glukózy z moči do krevního oběhu. Jejich antidiabetický účinek je založen na kontrolovaném zvýšení glykosurie. Mechanizmy kardioprotektivních účinků EMPAG nejsou objasněny. Jednou z hypotéz je ochrana srdeční tkáně v energeticky výhodnějším využití ketolátek, další zahrnují pozitivní vliv tělesnou hmotnost či krevní tlak či diuretický efekt potenciálně se uplatňující zejména u nemocných se srdečním selháním. Cílem této práce bylo zjistit účinky EMPAG u hereditárně hpertriglyceridemicjých potkanů (HHTg), kteří jsou modelem metabolického syndromu. **Metodika**: HHTg samci (věk: 8 měsíců, n = 7–8) byli krmeni standardní dietou bez suplementace (kontroly, n = 7) nebo s přidáním EMPAG v dávce 10 mg/kg tělesné hmotnost/den (n = 8) po dobu 6 týdnů. **Výsledky**: EMPAG, v porovnání s kontrolní skupinou, snížil přírůstek tělesné hmotnosti, přestože příjem potravy byl mírně zvýšen. EMPAG zvýšil glukosurii (+99 %; P < 0,001) a pokles glykemie na lačno (-21 %; P < 0,02), v postprandiálním stavu se hladina glykemie nelišila. V plazmě EMPAG snížil inzulinemii (-36 %; P < 0,01), triacylglyceroly (-34 %; P < 0,001), zvýšil HDL-cholesterol (+17 %; P < 0,01) a NEMK (+36 %; P < 0,02). Hladiny ketolátek v plazmě nebyly rozdílné, ale snížená oxidace 14C-palmitátu v myokardu (-34 %; P < 0,05) svědčí pro přednostní utilizaci ketolátek. V ledvinách došlo ke zlepšení parametrů oxidačního stresu (SOD: +24 %; P < 0,03; GSH-Px: +31 %; P < 0,01) a poklesu lipoperoxidace (TBARS: -17 %; P < 0,003), navzdory zvýšení jejich hmotnosti. K udržení stabilní hladiny glukózy byl využit zásobní glykogen, a to jak z jater, tak ze svalu (játra: -39 %; P < 0,001; m. gastrocnemius: -13 %; P < 0,01). EMPAG dále zlepšil senzitivitu tukové tkáně k účinkům inzulinu (+13 %; P < 0,05) a snížil množství perirenální tukové tkáně (-13 %; P < 0,01). **Závěr**: Výsledky ukazují, že u potkanů s metabolickým syndromem EMPAG nezpůsobuje hypoglykemii, zlepšuje inzulinovou senzitivitu tukové tkáně, dyslipidemii a parametry oxidačního stresu v ledvinách. Společné působení těchto faktorů by mohlo vést i ke snížení rizika kardiovaskulárních poruch.

Podpořeno MZ ČR-RVO (IKEM, IČ 00023001).

proLékaře.cz | 23.11.2024

53PS Statinová intolerance v běžné lipidologické ambulanci

T. Vařeka, J. Macášek, M. Zeman, A. Žák
IV. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

Východiska: Statiny představují v současnosti jedny z nejúčinnějších léků aterosklerózy a jejích komplikací. Intolerance statinové léčby komplikuje nasazení této terapie. Nejčastějšími formami intolerance jsou bolesti svalů, bolesti hlavy a zvýšení CK a/nebo jaterních testů (JT). Tyto komplikace (nebo obavy z nich) mohou znemožnit podávání statinové léčby. V odborných studiích se uvádí výskyt komplikací asi u 10–15 % pacientů. Údaje se mohou lišit v závislosti na kritériích výzkumu. **Cíl**: Zjistit četnost statinové intolerance (myopatie/myalgie či elevace CK nebo JT) u pacientů v lipidologické ambulanci. **Metody**: Jednalo se o retrospektivní analýzu dokumentace pacientů indikovaných k hypolipidemické léčbě v naší ambulanci za období červen až září roku 2017. **Výsledky**: Ze 136 vybraných pacientů byla ve sledovaném období u 122 (89,7 %) předepsána léčba statiny. U 10 byla zvolena terapie ezetimibem z různých důvodů: intolerance statinů (8 pacientů, u 7 z nich myalgie, u 1 dyspepsie), odmítnutí léčby statinem (1 pacient) a již vstupně zvýšené CK (1 pacient). 26 osob užívalo kombinaci statin + ezetimib, 18 osob kombinaci statin + fibrát, 1 osoba kombinaci ezetimib + fibrát a 6 osob mělo trojkombinaci statin + fibrát + ezetimib. U 4 pacientů farmakologická léčba byla již dříve vysazena z různých důvodů (myalgie, dyspepsie, cefalea). **Závěr**: V námi sledovaném souboru 136 ambulantních pacientů s hyperlipidemií byla statinová léčba nasazena (a tolerována) u 89,7 % pacientů. U zbývajících byla z důvodu intolerance nasazena jiná léčba. Výskyt intolerance statinu u 10,3 % je na spodní hranici obvykle uváděných hodnot. Myalgie byla referována u 5,9 % sledovaných, elevace CK (< 5krát ULN) byla u 3,2 %, patologické elevace JT jsme nepozorovali.

54US Apolipoprotein B vs non-HDL-cholesterol: asociace s endotelovými hemostatickými markery a tloušťkou intimy-medie společné karotidy

H. Vaverková[1], L. Cibičková[1], J. Gajdová[1], V. Kubíčková[2]
[1]III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc
[2]Oddělení klinické biochemie FN Olomouc

Úvod: Apolipoprotein B (apoB) i non-HDL-cholesterol (non-HDL-C) jsou akceptovány jako alternativní rizikové faktory a cíle hypolipidemikcé léčby, které s kardiovaskulárními příhodami korelují silněji než LDL-cholesterol. **Cíl**: Cílem této průřezové studie bylo zjistit rozdíly v plazmatických hladinách inhibitoru 1 aktivátoru plazminogenu (PAI-1) a von Willebrandova faktoru (vWF), které jsou považovány za hemostatické markery endotelové dysfunkce, a v tloušťce intimy-medie společné karotidy (C-IMT), jež představuje morfologický ukazatel aterosklerotického postižení, a to mezi dyslipidemickými jedinci s hladinami apoB většími, menšími a očekávanými na základě regresní rovnice shody mezi apoB a non-HDL-C. **Metody**: Celkem 594 jedinců bez klinické manifestace aterosklerózy bylo rozděleno do 3 skupin (podle tercilů hladin apoB pod, uvnitř a nad linií shody): H-apoB (n = 200), E-apoB (n = 194), and L-apoB (n = 200). Byly stanoveny hladiny PAI-1, vWF, C-IMT, lipidové, antropometrické parametry, ukazatele inzulinové rezistence a zánětu. Rozdíly mezi veličinami byly analyzovány na základě analýzy rozptylu. **Výsledky**: Hladiny apoB byly silně asociovány s hladinami non-HDL-C. ApoB i non-HDL-C velmi podobně korelovaly s markery endotelového poškození i C-IMT. Přesto jedinci s vyšším apoB měli hladinu PAI-1 signifikantně vyšší ve srovnání s jedinci s očekávaným ($p < 0,05$) či nižším ($p < 0,001$) apoB. Nebyly patrné žádné rozdíly v hladinách vWF, C-IMT, ukazatelích inzulinové rezistence, obezity a zánětu. **Závěr**: Jedinci s apoB vyšším než predikovaným hladinou non-HDL-cholesterolu mají signifikantně vyšší hladiny PAI-1, což se může podílet na jejich zvýšeném riziku aterotrombotických příhod.

Podpořeno grantem IGA_LF_2017_015 a MZ ČR – RVO (FNOl, 00098892) – 87–62.

proLékaře.cz | 23.11.2024

55PS Necholesterolové steroly a mastné kyseliny u pacientů s terminálním renálním selháním

M. Vecka[1], M. Dušejovská[1,2], B. Staňková[1], I. Rychlík[2], A. Žák[1]
[1]IV. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha
[2]Dialyzační středisko Fresenius Medical Care, Praha 10, Královské Vinohrady

Úvod: Snižování LDL-cholesterolu má zásadní význam pro redukci kardiovaskulární mortality, nicméně u pacientů s renálním selháním vyžadujícím dialýzu není léčba statiny při snižování kardiovaskulárních komplikací tak účinná. Dialyzovaní jedinci se zvýšenou úrovní absorpce cholesterolu mají vyšší mortalitu. Rozvoj chronického poškození ledvin (CKD) je více patrný u jedinců, kteří mají nízké koncentrace vícenenasycených mastných kyselin (PUFA) v plazmě. Cílem této studie bylo sledovat, jak se odlišuje metabolizmus mastných kyselin a sterolů u jedinců v hemodialyzačním programu a osob se zachovalou funkcí ledvin. **Metodika**: Sledovali jsme 68 osob (44 M/28 F; 61,2 ± 8,2 let) v pravidelném hemodialyzačním programu (HV-HDF) a kontrolní osoby (nonHV-HFD) bez známek CKD párované podle věku, pohlaví a přítomnosti DM2T. Koncentrace necholesterolových sterolů a profily mastných kyselin v lipidových třídách plazmy byly stanoveny plynovou chromatografií. **Výsledky**: Koncentrace celkového cholesterolu byly u HV-HDF skupiny nižší. Koncentracemi apolipoproteinu AI se obě skupiny nelišily, naproti tomu jsme pozorovali u HV-HDF skupiny nižší koncentrace apoB a vyšší koncentrace apoB48, glukózy i inzulinu. Skupina dialyzovaných pacientů měla zvýšené hodnoty parametrů absorpce cholesterolu, hlavně kampesterolu. Pacienti ve skupině HV-HDF měli zvýšené zastoupení nasycených mastných kyselin, hlavně kyseliny palmitové (16 : 0), a snížený podíl mononenasycených mastných kyselin, zejména kyseliny olejové (18 : 1n-9). PUFA byly obecně zastoupeny v lipidových třídách u skupiny HV-HDF, méně v případě třídy PUFAn-6 – hlavně kyselina linolová (18 : 2n-6) a dihomo-linolenová (20 : 3n-6). Obsah PUFAn-3, kyseliny eikosapentaenové (20 : 5n-3) i dokosahexaenové (22 : 6n-3), byl v této skupině vyšší. **Závěr**: Selhání ledvin ve spojení s hemodialyzačním procesem vyvolává změny v metabolizmu cholesterolu i fytosterolů, na kterých se podílí zvýšená absorpce cholesterolu a změněný metabolizmus lipoproteinů. Změny v zastoupení mastných kyselin ukazují na kombinovaný vliv renální insuficience a přidružených onemocnění, hlavně inzulinové rezistence.

Studie byla podpořena projekty RVO-VFN64165/2012, MPO-FV10380 a PROGRES Q25/LF1/2.

56PS 7-ketocholesterol but not 22-hydroxycholesterol induce endoglin expression and endothelial dysfunction – like phenotype in human aortic endothelial cells

M. Vicen, M. Varejckova, R. Havelek, E. Doleželová, A. Prašnická, P. Nachtigal
Department of Biological and Medical Sciences, Charles University in Prague
Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove, Hradec Kralove

Objectives: Membrane endoglin (CD105, TGF-RIII receptor) is essential for endothelial NO synthesis and proper function of endothelium, but might also participate in inflammatory infiltration of leukocytes and development of endothelial dysfunction. Endothelial dysfunction is characterized by pro-inflammatory, pro-aggregating and pro-oxidant phenotype with impaired vasodilatation, increased expression of cell adhesion molecules and increased infiltration of leukocytes in vessel wall. In this study we aimed to elucidate whether different oxysterols (7-ketocholesterol or 22-hydroxycholesterol) affect the expression of membrane endoglin and induce endothelial dysfunction-like phenotype in endothelial cells. We also wanted to answer the question how exactly oxysterols affect endoglin expression via different transcription factors including KLF6, RELA (p65 NF-kB) and NR1H3 (LXR). **Methods**: Human aortic endothelial cells (HAECs) were exposed to 7-ketocholesterol (7K) (5, 10 ;g/ml) or 22-hydroxycholesterol (22OH) for 12 hours. Gene activity was evaluated using qRT-PCR. Protein expression of endoglin, selectins and integrins was evaluated by immunofluorescence flow cytometry analysis. **Results**: Gene expression and protein levels of endoglin as well as intercellular cell adhesion molecule 1 (ICAM-1) were significantly increased after 12 h premedication with 7K in both concentrations (5, 10 ;g/ml) compared to non-treated cells. Protein levels of P/E-selectins were increased only after premedication with 7K in dose 10 ;g/ml. On the other hand, markers of endothelial dysfunction were not affected by premedication with 22OH. In addition, the treatment with 7K in dose 10 ;g/ml significantly increased gene expression of genes connected with all three main pathways affecting endoglin expression (RELA, KLF6, NR1H3). **Conclusions**: In this study, we demonstrated that 7K but not 22OH treatment increase expression of membrane endoglin and cell adhesion molecules in HAEC suggesting possible involvement of endoglin in early inflammation and endothelial dysfunction caused

proLékaře.cz | 23.11.2024

by oxysterols. Moreover we propose that oxidized cholesterol with non-enzymatic origins might have different role in the development of endothelial dysfunction compared to oxidized cholesterol with enzymatic origins.

This work was supported by grants from Czech Science Foundation (GACR 15–24015S), GAUK 1158413C,1216217, SVV/2016/260293 and Czech Health Research Council (AZV CR 17–31754A).

57PS High soluble endoglin levels in combination with high fat diet induce the development of endothelial dysfunction in mouse aorta

B. Vitverova[1], K. Blazickova[1], I. Najmanova[1], M. Vicen[1], M. Pericacho[2], P. Nachtigal[1]
[1]Department of Biological and Medical Sciences, Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove, Hradec Kralove, Czech republic
[2]Renal and Cardiovascular Physiopathology Unit, Department of Physiology and Pharmacology, University of Salamanca, Salamanca, Spain

Introduction: Soluble endoglin (sEng) is generated by the cleavage of the extracellular domain from membrane-bound endoglin. The membrane endoglin expression was related to the expression of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and further increased levels of sEng were observed in endothelial dysfunction related pathologies, such as atherosclerosis. Moreover, sEng was suggested to play a role in the development of endothelial dysfunction. We hypothesized that long-term exposure to high levels of sEng and mild hypercholesterolemia will induce development of endothelial dysfunction in aorta. **Methods**: Three-month-old female transgenic mice on CBAxC57BL/6J background with high levels of sEng (Sol-Eng+ high) and their littermates with low levels of sEng (Sol-Eng+ low) were fed high fat diet for six months. sEng levels were determined by ELISA. Biochemical analysis of total cholesterol, VLDL, LDL and HDL levels was performed. Plasma samples were also used for Luminex assay of inflammatory markers. Functional parameters of vascular reactivity was measured by wire myograph. Western Blot analysis of protein expression in aorta was performed. **Results**: Functional analysis showed impaired KCl induced vasoconstriction, endothelial-dependent relaxation after administration of acetylcholine as well as endothelial-independent relaxation induced by sodium nitroprusside in Sol-Eng+ high group compared to Sol-Eng+ low group. Ach-induced vasodilation after administration of L-NAME was significantly higher in Sol-Eng+ high group compared to Sol-Eng+ low group. The expressions of endoglin, p-eNOS/eNOS, pSmad2/3/Smad2/3 signaling pathway affecting vascular properties of aorta were significantly lower in Sol-Eng+ high group compared to Sol-Eng+ low group without significant effect on vascular inflammation (VCAM-1, ICAM-1, P-selectin and NF-B). **Conclusion**: Our results demonstrated that high plasma levels of sEng in combination with mild hypercholesterolemia led to impaired vascular reactivity and downregulation of endoglin/eNOS signaling pathway in aorta of Sol-Eng+ high mice suggesting potential role of endoglin in the development of endothelial dysfunction.

The study was supported by grant from The Grant Agency of Charles University in Prague number 884216/C and 1284214/C and grant SVV/2016/260293. This work was supported by grant from Czech Science foundation GACR number 15–24015S.

proLékaře.cz | 23.11.2024

58US Soluble endoglin alone or in combination with hypercholestrolemia induce vascular inflammation and endothelial dysfunction

B. Vitverova[1], M. Varejckova[1], K. Blazickova[1], M. Vicen[1], I. Najmanova[1], E. Dolezelova[1], S. Chlopicki[2], E. Gallardo-Vara[3], C. Bernabeu[3], M. Pericacho[4]
[1]Department of Biological and Medical Sciences, Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove, Hradec Kralove, Czech Republic
[2]Jagiellonian Centre for Experimental Therapeutics, Krakow, Poland
[3]Center for Biological Research, Spanish National Research Council (CSIC), and Biomedical Research Networking Center on Rare Diseases, Madrid, Spain
[4]Department of Physiology and Pharmacology, Renal and Cardiovascular Physiopathology Unit, University of Salamanca, Salamanca, Spain

Objectives: A soluble form of tissue/membrane endoglin (sEng) circulating in plasma is increased in hypercholesterolemia, atherosclerosis and type II diabetes mellitus. Moreover, it has been proposed to be at least partially responsible for the induction of endothelial dysfunction (but not studied in atherosclerosis prone blood vessels so far) and related to hypercholesterolemia. We provided couple of experiments in order to reveal whether high levels of soluble endoglin alone and with hypercholesterolemia might upregulate endothelial dysfunction markers and induce endothelial dysfunction and inflammation both in vitro and in vivo. **Methods**: Transgenic mice overexpressing human sEng (high Sol-Eng+) and their and age-matched transgenic littermates that do not develop high levels of human sEng (low Sol-Eng+) were fed high fat diet for 3 months or 6 months. HUVEC and HEK were exposed to recombinant human endoglin at concentration 40, 500 ng/ml at different times (16–48 hours). **Results**: High sEng levels and the presence of mild hypercholesterolemia resulted in induction of inflammation (increased expression of P-selectin, ICAM-1, pNFB and COX-2) in aorta of high Sol-Eng+ mice. Moreover, longer exposure to hypercholesterolemia and sEng resulted in the development endothelial dysfunction high Sol-Eng+ mice. sEng treatment in endothelial cells resulted in activation of pro-inflammatory NF-B/IL-6 expression and increased expression of membrane endoglin but without significant effects on cell adhesion molecules. **Conclusions**: Current results show that high levels of soluble endoglin alone or in combination with hypercholesterolemia induce signs of inflammation and endothelial dysfunction in vascular endothelium both in vivo and in vitro. Thus, we might propose that high levels of soluble endoglin presented in patients with metabolic syndrome might worsen endothelial dysfunction in combination with hypercholesterolemia.

This work was supported by grants from Czech Science foundation GACR number 15–24015S, and Czech Health Research Council AZV CR number 17–31754A.

59US Možnosti monitorování non-adherence k léčbě statiny pomocí chemické analýzy moči

Z. Zadák[1], A. Tichá[1], R. Hyšpler[1], J. Čermák[2]
[1]Centrum pro výzkum a vývoj FN Hradec Králové
[2]Výzkumný ústav organických syntéz, a.s. Rybitví

Cíle: Stanovení „non-adherence" při léčbě statiny pomocí dotazníkového šetření ukázalo na časté výpadky v léčbě z důvodů malé adherence (kompliance) pacienta k léčbě. Cílem naší práce je definovat a navrhnout možnosti objektivního monitorování a optimalizace dávkování statinů v léčbě hyperlipoproteinemií. **Úvod**: Statiny patří mezi nejdůležitější prostředky v primární i sekundární prevenci kardiovaskulárních chorob. Mimořádný přínos a účinnost této léčby může být snížena nebo eliminována nespolehlivou adherencí pacienta k léčbě. Nesystémové používání léku pacientem, vynechávání léku nebo jeho použití v nesprávnou dobu, případně změna velikosti dávky může i u kvalitního přípravku a správné indikace vést k nedostatečným efektům až k selhání léčby. **Metoda a výsledky**: Možnost objektivního monitorování správného použití statinů je založena na stanovení metabolitů statinů v moči. Překážkou mohou být následující skutečnosti: (1) většina statinů má charakter „pro-drug" a je nutné stanovení jejich metabolitů, (2) část statinů nemá převážné vylučování močí, ale koncentruje se v játrech a vylučuje se žlučovými cestami do stolice majoritně a do moči minoritně, (3) při farmakokinetické kalkulaci je nutné počítat s velmi rozdílnou hodnotou $T_{1/2}$ léku u různých druhů statinů. Výraznou výhodou, která tyto obtíže plně vyváží, je informace, která vysvětlí falešnou rezistenci na léčbu statiny, u které příčinou není nesprávný výběr molekuly nebo její špatné dávkování, ale non-adherence nemocného k léčbě.

proLékaře.cz | 23.11.2024

I přes nízkou úroveň vylučování atorvastatinu do moči je možné provádět screeningové stanovení atorvastatinu (či jeho metabolitu atorvastatinu-laktonu) v moči pacientů. Ve spolupráci FN Hradec Králové a firmy VUOS a. s. Rybitví byla vyvinuta, otestována a následně akreditována metoda, která je založena na jednoduché přípravě vzorku a vysoce selektivní a citlivé detekci technikou LC/MS. Metoda má nízký detekční limit, který se pohybuje v jednotkách nmol/l a vysokou propustnost vzorků (1 analýza trvá přibližně 5 min). Spolehlivost metody byla ověřena se 100% úspěchem na sériích vzorků močí od pacientů, kteří prokazatelně užívali přípravky na bázi atorvastatinu a kontrolních osob bez medikace statiny. Tuto metodu bude možné aplikovat i na další zástupce statinů, pokud budou alespoň minimálně vylučovány do moči, nebo alespoň screeningem jejich případných metabolitů. **Závěr:** Metoda stanovení statinů, resp. jejich metabolitů v moči, je významnou pomocí v klinicky účinném a také v ekonomickém využití statinů.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNHK, 00179906).