proLékaře.cz | 19.5.2024

Sborník abstrakt

XXII. kongres o ateroskleróze
6.–8. prosince 2018, Olomouc

ústní sdělení (US) a posterová sdělení (PS)

abstrakta jsou řazena v abecedním sledu podle příjmení prvního autora

Vnitř Lék 2018; 64(12, Suppl 2): 2S2–2S32
(vydáno pouze elektronicky)

Obsah | Content

Sborník abstrakt (ústní i posterová sdělení) 2S2–2S32

proLékaře.cz | 19.5.2024

01PS Kardiovaskulární výkon u pacientů odmítajících krevní převody

V. Adámková[1], P. Kačer[2], V. Adámek[2], T. Červinková[2], J. Hubáček[2], I. Králová Lesná[2], I. Houšková[2], J. Pirk[2]
[1]*Pracoviště preventivní kardiologie IKEM, Praha*
[2]*Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha*

Úvod: Standardní provedení kardiochirurgického výkonu bývá provázeno nutností hrazení krevních ztrát převodem krevních derivátů. Vysoká odborná erudice našich kardiochirurgů umožnila rozvoj operační techniky, abychom mohli poskytnout kardiovaskulární výkon i pro nemocné, kteří z jakýchkoli důvodů nemohou podstoupit převod krevního derivátu. **Sledovaný soubor, metodika**: Soubor 109 nemocných, muži, ženy starší 18 let, (kompletní analýza byla možná u 40 žen a 59 mužů). Laboratorní parametry byly stanoveny v rutinním laboratorním režimu, první hodnoty před operačním výkonem, druhé hodnoty po 2 týdnech, před propuštěním nemocných z hospitalizace, doba operace sledována standardním způsobem. Statistické hodnocení bylo provedeno použitím metod ANOVA, x. **Výsledky**: **(1)** hemoglobin: ženy 111,9 ± 43,48; muži 103,9 ± 63,9 g/l **(2)** erytrocyty: ženy 4,4 ± 0,53; muži 4,3 ± 0,30 × 10^6/l; **2 týdny po operaci (3)** hemoglobin: ženy 77,5 ± 46,3; muži 79,6 ± 53,20 g/l **(4)** erytrocyty: ženy 3,6 ± 0,63; muži 3,9 ± 0,50 10^6/l. Hodnoty hemoglobinu a erytrocytů 6 měsíců po operaci byly zjištěny dotazem u praktického lékaře a podařilo se je získat u 19 žen a u 22 mužů. U žen byly prakticky na výchozí hodnotě a u mužů zhruba o 12 g/l vyšší. Vzhledem k tomu, že tyto hodnoty byly získány dotazem a byly prováděny v lokálních laboratořích, nehodnotíme statisticky a pracujeme s nimi jako orientačními. Hodnoty iontů nevykazovaly zásadní změny proti hodnotě výchozí **(1)** na ženy 139,1 ± 3,19; muži 137,4 ± 3,63 mmol/l **(2)** kalium: ženy 4,3 ± 0,49; muži 4,3 ± 0,33 mmol/l. Průměrná doba operačního výkonu 4 hodiny 36 ± 32 minut (se významně nelišila od nemocných operovaných s použitím krevních derivátů). **Závěr**: Vysoce erudovaný operační tým a následná pooperační péče umožňují poskytnout chirurgickou léčbu i nemocným odmítajícím podání krevních derivátů se srovnatelnými riziky operační péče.

Podpořeno grantem AZV MZ ČR 16–28352A.

02PS Využití elektronických médií u nemocných v edukaci sekundární prevence ICHS (eKonzultace)

V. Adámková[1], I. Houšková[1], M. Hejna[1], V. Tóthová[2], P. Lesný[1]
[1]*Pracoviště preventivní kardiologie IKEM, Praha*
[2]*Zdravotně sociální fakulta Jihočeské univerzity v Českých Budějovicích*

Úvod: Individuální konzultace s poradcem zaměřené na změnu životního stylu jsou významnou součástí preventivní kardiologie. Nejčastěji je poradenství poskytováno formou řízeného rozhovoru nebo formou skupinové edukace. Cílem našeho projektu bylo vyvinout softwarový nástroj pro konzultace, připravit modelové konzultace z oblasti životního stylu a vyhodnotit jejich efektivitu. **Metody**: Byl připraven softwarově implementovaný konzultační dotazník s poradenstvím životního stylu ve 4 oblastech (výživa, kouření, pohyb a stres). Tento dotazník byl uspořádán do karet simulujících výběr témat v řízeném rozhovoru a implementován byl tak, že kromě základních informací, které klient vyplňoval nebo prohlížel (například dotaz na výšku, skóre, výživová doporučení) sbíral a statisticky vyhodnocoval také vybrané informace o chování klienta v průběhu vyplňování dotazníku (metadata – postranní informační kanál). Dotazník jsme testovali na 42 klientech (19 mužů, 23 žen, starších 18 let). Statistické metody: ANOVA, x. **Výsledky**: Analyzovali jsme dobu prohlížení nebo vyplňování příslušné karty a požadavek klienta na podrobnější informace. Kompletní dotazník bylo schopno vyplnit 60 % osob (12 mužů, 13 žen). Průměrná doba vyplňování nebo prohlížení karty byla 22 ± 3,4 s. Mezi klienty byly vyhodnoceny výrazné interindividuální rozdíly v rychlosti vyplňování / prohlížení (interpretovány jako obecná rychlost komunikace). Doba prohlížení jednotlivých karet s informacemi se lišila dle obsahu (pravidla antisklerotické diety 32 ± 5,6 s, jednovětná výživová doporučení 1,5 ± 0,14 s). Nad prvním obrázkem výživové pyramidy strávili pouze 4 z 25 klientů delší dobu než 10 s (33 ± 11,2 s), ostatním se nezdál důležitý (2,0 ± 0,55 s). V případě po sobě následujících karet se stejně náročnými delšími texty (nad 5 řádků) odpovídala doba prohlížení první karty náročnosti textu (typicky více než 30 s) a 64 % klientů požadovalo podrobnější informace, od druhé karty s textem dále se doba interakce významně zkrátila (pod 8 s) a podrobnější informace požadovalo jen 8 % osob. **Závěr:** Pilotní experiment prokázal možnost a vhodnost sběru metadat o chování uživatele při vyplňování elektronických konzultačních materiálů o životním stylu. Zavedení této metody pomůže získat významnou zpětnou vazbu, která nám umožní vyhodnocovat účinnost softwarově implementovaného poradenství. Kritickým aspektem zůstává příprava kvalitních konzultačních materiálů.

Podpořeno projektem AZV ČR č. 15–31000A.

proLékaře.cz | 19.5.2024

03PS Analýza rizikových faktorů aneuryzmatu abdominální aorty (AAA) ze souboru mužů ve věku 50 let dispenzarizovaných na Pracovišti preventivní kardiologie IKEM

J. Bělohoubek, V. Adámková, M. Hovorková, J. Lupínková, A. Malá, V. Mrázová, L. Peterková, M. Plášková, J. Procházka, J. Skibová, M. Vitásková, Š. Vítko
IKEM, Praha

Úvod: AAA je definováno jako rozšíření abdominální aorty na 3 cm v průměru. Za nejvýraznější rizikové faktory (RF) se považují genetická zátěž, věk, mužské pohlaví, koronární ateroskleróza, nikotinizmus a hypertenze, slabým RF je dyslipidemie, negativním RF je diabetes mellitus (DM). Prevalence AAA u mužů ve věku 65 let je cca 5,5 %, u žen cca 0,7 %. 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 řadě států je doporučen systematický screening AAA u rizikových skupin obyvatel. V našich podmínkách je možno screening AAA uplatnit u mužů ve věku 65 let, u prvostupňových příbuzných pacienta s AAA a eventuálně u žen ve věku 65 let (ex)kuřaček. Ve shodě s doporučeními ESC i ACC je možno zajistit screening AAA během echokardiografického vyšetření. **Metodika**: U náhodně vybraných mužů ve věku 50 let, ambulantně dispenzarizovaných na pracovišti preventivní kardiologie provést screeningové vyšetření na přítomnost AAA a zaznamenat vybrané možné RF AAA – věk, ateroskleróza, ICHS, hypertenze, dyslipidemie, DM, obezita, nikotinizmus. Ke statistickému zpracování využit program BMDP Statistical Software. **Výsledky**: Celkem bylo vyšetřeno 1 439 mužů ve věku 50 let (68 ± 9,2). Prevalence AAA stanovena na 5,2 %, u mužů 65 let na 7,2 %. Jako statisticky významné RF ($p < 0,05$) byly zjištěny: věk ($p < 0,001$), ateroskleróza ($p = 0,019$), ICHS ($p < 0,0001$), nikotinizmus ($p = 0,026$). Jako nevýznamné RF vychází hypertenze, obezita, DM a dyslipidemie. Vícenásobnou logistickou regresí vybraných RF se jako nejvýznamnější RF AAA z tohoto souboru jeví přítomnost ICHS (OR = 3,47; 95% CI 2,09–5,75), věk (OR = 3,95; 95% CI 1,84–8,47) a nikotinizmus (2,0; 95% CI 1,04–3,83). **Závěr**: Provedeným vyšetřením potvrzena vysoká prevalence AAA u mužů ve věku 50, resp. 65 let. Odlišnosti v RF asociovaných s (ne)přítomností AAA vůči všeobecně přijímaným jsou pravděpodobně zapříčiněny specifickou kvalitou a menší kvantitou vybraného souboru.

04PS Srovnání exprese ABCG5/8 transportérů ve střevě a játrech HHTg potkana na dietě obohacené silymarinem a omega-3 PUFA

D. Berka[1], M. Poruba[1], Z. Rácová[1], L. Kazdová[2], M. Hüttl[2], O. Oliyarnyk[2], R. Večeřa[1]
[1]*Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc*
[2]*Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha*

Úvod: Naše studie byla zaměřena na porovnání exprese ABCG5/8 transportérů v tenkém střevě a játrech hereditárně hypertriglyceridemického (HHTg) potkana. Jedná se o akceptovaný model metabolického syndromu, který byl získán selekcí potkanů kmene Wistar. ABCG5/8 transportéry se nacházejí jak v tenkém střevě, tak v játrech. V játrech zasahují do zvýšení exkrece cholesterolu do žluče, v tenkém střevě snižují absorpci cholesterolu ze střevního lumen. Pomáhají tedy udržovat lipidovou homeostázu v organizmu. Naším cílem bylo zjistit, zda vybrané látky působí na zmíněné transportéry a mohou tak ovlivnit koncentraci cholesterolu v organizmu. **Metodika**: 23 samců HHTg potkanů (stáří 3 měsíce, hmotnost 340–350 g) bylo chováno za standardních laboratorních podmínek s volným přístupem ke krmivu i k vodě. Potkani byli krmeni standardní laboratorní dietou (STD), v případě experimentálních skupin byla STD obohacena o mikronizovaný silymarin (SM; 1 % v STD), omega-3 polynenasycené mastné kyseliny (PUFAs; 300 mg/kg den) nebo kombinaci SM a PUFAs. Po 4 týdnech krmení byla zvířata dekapitována, exsangvinována a tkáně tenkého střeva a jater zamrazeny na -70 °C. Následně byla stanovena exprese mRNA metodou RT-PCR a exprese proteinu metodou Western blot. **Výsledky:** Na rozdíl od tenkého střeva, v němž nebyly nalezeny významnější změny v expresi sledovaných ABCG5/8, jsme v jaterní tkáni zjistili statisticky významné rozdíly těchto transportérů jak na úrovni mRNA, tak i na úrovni proteinu. Tyto změny byly sledovány u potkanů s dietou PUFAs a kombinovanou dietou se SM. Na základě zvýšené exprese ABCG5/8 lze očekávat i snížení sérového cholesterolu, což bylo i dříve v našich studiích zjištěno. **Závěr:** Naše výsledky ukazují na hypolipidemický efekt PUFAs působením na ABCG5/8 transportéry. Synergického účinku lze dosáhnout pak kombinací PUFAs se SM. Zvýšená exprese ABCG5/8 byla námi pozorována pouze v játrech, nikoliv v tenkém střevě HHTg potkanů. Proto je zapotřebí dalších studií k vysvětlení těchto různých efektů.

Studie byla podpořena granty GAČR 17–08888S a IGA_LF_2018_011.

proLékaře.cz | 19.5.2024

05PS Význam poklesu hladiny PCSK9 (proprotein konvertázy subtilizin kexin 9) po lipidaferéze u fa,iliární hypercholesterolemie

M. Bláha[1], Ctirad Andrýs[2], V. Blaha[3], M. Lánsá[1], P. Žák[1], P. Žák[1]
[1]IV. interní klinika LF UK a FN Hradec Králové
[2]Ústav imunologie a alergologie LF UK a FN Hradec Králové
[3]III. interní 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 léčbě těžkých forem familiární hyperlipoproteinemie (FH) lipidaferézou mělo dojít k významnému poklesu PCSK9. Toto zjištění, kvantifikace poklesu, posouzení u homozygotů oproti heterozygotům a další by bylo teoreticky, ale i prakticky významné, např. při léčbě Repatou. **Metodika a soubor nemocných**: Na našem pracovišti provádíme lipidaferézu klasickou Borbergovou DL-aferézou nebo reoferézou a soustřeďujeme k dlouhodobé léčbě lipidaferézou většinu homozygotních a heterozygotních pacientů indikovaných k léčbě lipidaferézou v ČR. Jde o skupinu 13 nemocných, 7 mužů a 6 žen, ve věku průměrně 54.6 let (rozsah: 37–75), léčených lipidaferézou 2–25 let. Metoda analýzy PCSK9: ELISA technikou s využitím komerčních souprav Human Proprotein Convertase 9/PCSK9 Quantikine ELISA Kit od firmy R&D Systems (USA). Výsledky jsou uvedeny v ng/ml, vzorky sér byly ředěny 20x. **Výsledky**: Hladina PCSK9 je před lipidaferézou výrazně zvýšena oproti normě ($p < 0,0001$). Po proceduře sice hladina významně klesne ($p = 0,0002$), ale nedosahuje normu ($p < 0,0001$). U homozygotů (6 pacientů) je hladina PCSK9 vyšší (průměr 1 455 ng/ml) než u heterozygotních pacientů (průměr 539 ng/ml; $p = 0,0202$); při proceduře klesá PCSK9 výrazněji u homozygotů (průměrný pokles 731 ng/ml) než u heterozygotů (průměrný pokles 289 ng/ml; $p = 0104$). Bylo zaznamenáno jen 5,3 % nezávažných nežádoucích účinků. **Závěr**: Hladina PCSK9 byla u těžké FH výrazně zvýšena. Lipidaferéza významně snižuje hladinu PCSK9, výraznějí u homozygotů. Nelze s ní však dosáhnout normální hodnoty. Lipidaferéza je bezpečná metoda s minimem komplikací.

Podporováno granty MZ ČR AZV 17–29241A, 17–28882A A 17–31754A, RVO (FNHK, 00179906) a programu PROGRES Q40/08, Q40/12.

06US Dosažení cílových hodnot LDL-cholesterolu u českých pacientů s chronickou ischemickou chorobou srdeční v letech 1995–2017

J. Bruthans[1,2], O. Mayer[2], P. Vorlíčková[2], P. Šulc[1], J. Mlíková Seidlerová[2], J. Filipovský[2], R. Cífková[1]
[1]Centrum kardiovaskulární prevence 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha
[2]II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Úvod: Řada klinických studií prokázala, že u pacientů s ICHS agresivní hypolipidemická léčba vedoucí k dosažení nízkých hodnot LDL-cholesterolu výrazně zlepšuje prognózu. Analyzovali jsme změny v dosažených hodnotách LDL-cholesterolu v sekundární prevenci ICHS v posledních 22 letech. **Metodika**: Porovnali jsme výsledky 5 průřezových studií Czech EUROASPIRE I-V v letech 1995–1996, 1999–2000, 2006–2007, 2012–2013 a 2016–2017 pacientů hospitalizovaných pro AIM anebo revaskularizaci myokardu. Tyto pacienty jsme 6–24 měsíců po hospitalizaci ambulantně vyšetřili. Získali jsme informaci o osobních a demografických charakteristikách, osobní a rodinné anamnéze ICHS, životním stylu a medikamentózní léčbě, provedli antropometrická měření a měření krevního tlaku, odebrali vzorky venózní krve po alespoň 12hodinovém lačnění. Laboratorní vzorky byly analyzovány v centrální laboratoři studie (National Institute for Health and Welfare, Helsinky). LDL-cholesterol (LDL-C) byl kalkulován podle Friedewaldovy formule. **Výsledky**: Vyšetřili jsme celkem 2 061 pacientů (21,7 % žen) průměrného věku 62,4 roku (SD 8,0). Průměrné hodnoty celkového cholesterolu se postupně snížily ze 5,41 (0,91) na 4,17 (1,16) mmol/l, hodnoty HDL-cholesterolu ze 3,4 (0,82) na 2,22 (0,95) mmol/l. Hodnoty LDL-cholesterolu podle Evropských doporučení kardiovaskulární prevence z roku 2012 (LDL-C < 1,8 mmol/l) dosáhlo ve studii 2012–2013 jen 23,5 %, ve studii 2016–2017 to bylo 36,5 %. Přitom statiny bylo léčeno postupně 7,3; 38,6; 83,1; 93,3 a 92,1 % pacientů. Zvýšila se preskripce maximálně dávkovaného statinu (atorvastatin 80 mg nebo ekvivalent), v poslední studii ale dosáhla jen 23 %. Převážně je zachováváno dávkování zahájené při hospitalizaci, chybí navyšování dávky. Preskripce ezetimibu byla marginální (2 %). Na základě individuálních koncentrací LDL jsme vypočetli, že podáváním maximálních dávek statinu a kombinací s ezetimibem by bylo možno dosáhnout doporučených hodnot LDL až v 73 %. Náklady hypolipidemické léčby by se zvýšily u statinů zhruba o 60 %, v kombinaci s ezetimibem, při jeho současných cenách, na osminásobek. **Závěr**: Převážná většina pacientů v rámci sekundární prevence ICHS je sice léčena statiny, ale obvyklé dávkování

proLékaře.cz | 19.5.2024

a zřejmě i adherence k léčbě jsou nedostatečné. Většina pacientů nedosahuje doporučených hodnot LDL-cholesterolu. Titrování statinů do maximální dávky a častější kombinovaná léčba by mohly tuto situaci podstatně zlepšit.

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

07PS Význam akcelerometrie pro studium vztahů mezi pohybovou aktivitou, antropometrií, složením těla a vybranými laboratorními parametry lipidového spektra u obézních diabetiků 2. typu: pilotní studie

Ľ. Cibičková[1], J. Dygrýn[2], N. Cibiček[3]
[1]III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc
[2]Institut aktivního životního stylu FTK UP v Olomouci
[3]Klinika tělovýchovného lékařství a kardiovaskulární rehabilitace LF UP a FN Olomouc

Cíl: Výzkum vlivu faktorů životního stylu na redukci hmotnosti a kompenzaci diabetu se neobejde bez znalosti pohybové aktivity (PA). Cílem studie bylo zmapovat PA na malém souboru obézních diabetiků 2. typu a hledat vztahy mezi výstupy z akcelerometru, složením těla, antropometrickými a lipidovými parametry. **Metodika**: Vyšetřili jsme 17 pacientů (48 ± 5 let, BMI 34,5 ± 4,8 kg/m^2), z toho 12 mužů (48 ± 6 let, BMI 34,6 ± 5,5 kg/m^2) a 5 žen (49 ± 4 let, BMI 34,3 ± 3,2 kg/m^2). Vstupně proběhla týden trvající akcelerometrie (ActiGraph), antropometrie a vyšetření složení těla (InBody), odběry krve a cílená tělovýchovná edukace. Kontrola proběhla po 3 měsících. Změny byly hodnoceny párovým t-testem. Vztah mezi hodnotami průměrné středně zatěžující až intenzivní PA (MVPA) či počtem kroků, BMI, obvodem pasu, procentem tělesného tuku, plochou viscerálního tuku, triglyceridy a HDL byl hodnocen lineární regresní analýzou a Pearsonovým korelačním koeficientem (r). **Výsledky**: Doporučení WHO ohledně PA splnilo v úvodu 11 ze 17, na konci 8 ze 13 pacientů. V souboru se nezměnil žádný parametr. Významné korelace ($p < 0,05$) byly nalezeny mezi hodnotou MVPA a počtem kroků jak na začátku, tak na konci studie ($r = 0,55–0,73$). MVPA dále významně korelovala (v úvodu či závěru studie) s BMI ($r = -0,55$), obvodem pasu ($r = -0,60$), triglyceridy ($r = -0,58$) a HDL ($r = 0,63$). Byl rovněž nalezen významný vztah mezi změnou MVPA a změnou plochy viscerálního tuku ($r = -0,69$). Počet kroků nekoreloval významně s žádným z parametrů, jeho změna však velmi významně korelovala se změnou triglyceridů ($r = -0,74$). **Závěr:** Naše první zkušenosti s využitím akcelerometrie u obézních diabetiků 2. typu jsou v souladu se závěry velkých studií týkajících se vlivu PA na antropometrické ukazatele a lipidogram. Data svědčí pro interpretační omezení pedometrie ve srovnání se znalostí intenzity PA získané akcelerometrem.

08US Vliv viscerální tukové tkáně na adhezi monocytů k endotelu

S. Čejková, H. Kubátová, F. Thieme, L. Janoušek, J. Froněk, R. Poledne, I. Králová Lesná
IKEM, Praha

Úvod: Tuková tkáň uvolňuje řadu cytokinů, které mohou modifikovat fyziologické děje na různých úrovních. Jedním z nich je i adheze monocytů k endotelu a jejich následná inifiltrace do cévní stěny, tj. iniciální fáze aterosklerotického procesu. **Metody**: Kondicionovaná média z lidské tukové tkáně (ATCM) a stromovaskulární frakce (SVFCM) odebrané od stejného živého dárce ledviny byly získány kultivací viscerální tukové tkáně a izolované SVF v kultivačním médiu. Vliv ATCM na endoteliální buňky a jejich míru adhezivity byl hodnocen jednak na základě rozdílu intenzity fluorescence značených monocytů adherovaných k endotelu, dále změnou genové exprese cytokinů adhezních molekul v endoteliálních buňkách. Dále byly změřeny a porovnány koncentrace cytokinů v ATCM a SVFCM . **Výsledky**: S rostoucími koncentracemi cytokinů IL1, TNF, MCP1, IL10 a RANTES měřených v ATCM se zvyšovala míra adheze monocytů k endotelu. Mezi koncentracemi IL4, IL5 a CXCL5 tento vztah nalezen nebyl. Míra adheze a genová exprese VCAM1 a selektinu E (SelE) vykazovaly velmi úzký vztah, navíc tyto geny pozitivně korelovaly s koncentracemi IL1, IL10, MPC1 a RANTES v ATCM. Ačkoli genová exprese ICAM1 nekorelovala s mírou adheze monocytů, významně pozitivně korelovala s koncentrací MCP1 a IL10. Přestože se ATCM a SVFCM nelišily vlivem na adhezi, v ACTM byly naměřeny vyšší koncentrace IL10, MCP1, RANTES (CCL5) a IL6, a naopak nižší koncentrace TNF a stejná koncentrace IL1 ve srovnání s SVFCM. **Závěr**: Adheze monocytů k endotelu byla významně ovlivněna cytokiny IL1, TNF, MCP1, IL10 a RANTES uvolněnými z viscerální tukové tkáně. Srovnání vlivu a složení ATCM a SVFCM naznačuje, že právě TNF a IL1, jejichž prostřednictvím tuková tkáň zvyšuje míru adheze monocytů k endotelu. V tomto procesu se významně uplatnily adhezní molekuly SelE a VCAM1.

Výzkum byl podpořen GA UK (projekt č. 592216) a projektem MZČR pro rozvoj výzkumné organizace 00023001 (IKEM, Praha).

proLékaře.cz | 19.5.2024

09PS Využití moderních metod komunikace ke zvyšování adherence nemocných v dlouhodobém sledování po kardiochirurgickém výkonu

T. Červinková, V. Adámek, D. Král Lesný, M. Zelená, M. Hejna, I. Houšková, P. Kačer, J. Pirk, V. Adámková
IKEM, Praha

Úvod: Dlouhodobé sledování nemocných po kardiochirurgickém výkonu je velmi důležité pro správné definování trendů sledování a určení efektivní sekundární prevence. Adherence nemocných klesá s odstupem od operačního výkonu. Vybrat nejlepší způsob je obtížné vzhledem k rozmanitému psychologickému profilu nemocných. Je nutné analyzovat všechny vlivy, které mohou na tento proces působit. Jedna z možností pro zlepšení komunikace s pacienty je využití vhodných metod komunikačního mixu, zejména přímý marketing. **Metodika**: Analyzujeme 7 592 oslovených osob (muži, ženy, starší 18 let), operovaných (aortokoronární bypass) v IKEM v letech 1975–2016. Způsob oslovení nemocných: modifikace standardní formy přímé komunikace s klientem, která především slouží k opětnému vybudování vztahu s osloveným. Jako konkrétní způsob komunikace byl zvolen telefonický standardizovaný a polostrukturovaný rozhovor. Statistické metody: ANOVA. **Výsledky**: Při použití metody písemného obeslání nemocných byla adherence (zaslání zpětné informace o zdravotním stavu, dostavení se na objednaný termín kontroly, telefonické sdělení zdravotního stavu, mailová korespondence s nemocným nebo členem jeho rodiny) 23,2 % ± 21,65 %. Zavedením cíleného telefonického kontaktu před obesláním na kontrolu se adherence ke skutečnému se dostavení na kontrolu zvýšila na 87,1 % ± 9,34 %. Nemocní, kteří souhlasili s kontrolou, ale nepřišli na ni, se poté ve více než 50 % omluví nebo zašlou poslední lékařskou zprávu. **Závěr**: Efektivní dlouhodobé sledování nemocných je závislé i na zvolené metodice oslovení nehomogenního souboru nemocných. Jako efektivní se ukázalo využití standardních metod klasického marketingu. Aplikace vhodných postupů přímého marketingu jednak vede k vyšší adherenci pacientů, jednak dovoluje navázat bližší vztah k pacientovi a v neposlední řadě napomáhá k budování pozitivní image celé organizace. Strategické marketingové postupy tak nacházejí uplatnění nejen v obchodní sféře, ale roste jejich význam i v dalších oblastech.

Podpořeno grantem AZV MZ ČR 16–28352A.

10PS Multiplex plasma protein profiling in patients with familial hypercholesterolemia under different therapy

D. Dlouhá[1], I. Procházková[1,2], J. Mesányová[1], E. Rohlová[1,2,3,4], M. Bláha[4], J. A. Hubáček[1], V. Blaha[5]
[1]*Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic*
[2]*Faculty of science, Charles University, Prague, Czech Republic*
[3]*Institute of Bitechnology, Academy of Science, Prague, Czech Republic*
[4]*TATAA Biocenter, Sweden*
[5]*Faculty of Medicine, Charles University, Hradec Kralove, Czech Republic*

Background: Familial hypercholesterolaemia (FH) is an autosomal-dominant disorder caused by mutations within the *LDLR, APOB*, and *PCSK9* genes, characterized by high plasma levels of total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol (LDLc). LDL apheresis is a type of aggressive therapy, uses an extracorporeal circulation device to eliminate LDLc from plasma. The aim of the study was to compare concentrations of plasma CVD-related protein biomarkers in FH patients only under hypolipidemic treatment (before and 1 month under statin therapy), and under combined LDL apheresis/hypolipidemic treatment (before and after plasma lipoproteins removing). **Materials and Methods**: We measured a profile of 184 CVD-related proteins using a novel sensitive and specific Proximity Extension Assay (PEA). Plasma samples were collected from FH patients under statins therapy only (N = 23; men = 11, age 57.2 ± 12.3 years) and from patients under combined long-term LDL apheresis/statins therapy (N = 16; men = 8; age 57.0 ± 13.6 years). The statistics were calculated using GenEx SW. **Results**: Statins therapy only influenced in sum 43 plasma proteins involved mainly in inflammation, atherosclerosis, coronary artery disease, myocardial ischemia and muscle injury, regulation of coagulation and fibrinolysis. We found significantly increased levels e.g. of Interleukin-1 receptor family member ($P < 0.004$), N-terminal of the prohormone brain natriuretic peptide ($P < 0.02$), Myoglobin ($P < 0.03$). Combined apheresis/hypolipidemic treatment significantly affected 44 plasma proteins mostly involved in the regulation of cholesterol homeostasis, the progression of atherosclerosis lesion, ischemia, and inflammation. We have observed an increase of the plasma concentrations of Osteopontin ($P < 0.0001$) and a decrease of Low-density lipoprotein receptor ($P < 0.0001$), Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 ($P < 0.0001$) and Matrix metalloproteinase-3 ($P < 0.0002$). **Conclusions:** Using PEA protein profiling we de-

proLékaře.cz | 19.5.2024

tected that statins treatment influenced mainly plasma biomarkers participated in muscle injury, regulation of coagulation and fibrinolysis. Combined LDL apheresis/hypolipidemic therapy had an effect on plasma levels of many proteins involved in the regulation of cholesterol metabolism, angiogenesis, myocardial ischemia, and atherosclerosis progression.

Supported by Ministry of Health of the Czech Republic, grant nr. 17–28882A. *All rights reserved.*

11PS High soluble endoglin levels affect bile acids and cholesterol metabolism in liver of transgenic mice

E. Dolezelova[1], A. Prasnicka[1], I. Cristina Igreja e Sá[1], M. Hroch[2], R. Hyspler[3], A. Ticha[3], M. Pericacho[4], S. Micuda[5], P. Nachtigal[1]

[1]*Department of Biological and Medical Sciences, Faculty of Pharmacy, Charles University, Hradec Kralove, Czech Republic*
[2]*Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Charles University, Hradec Kralove, 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, Charles University, Hradec Kralove, Czech Republic*

Plasma levels of sEng are increased in cardiovascular and metabolic diseases including hypercholesterolemia, atherosclerosis, and type II diabetes mellitus, which also affect liver functions and metabolism. Therefore, we hypothesized that high levels of sEng will affect cholesterol and bile acids (BA) turnover in liver. Six-month-old transgenic male mice overexpressing human sEng on CBAxC57BL/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 in the liver were assessed by qRT-PCR and Western blot. Spectra of bile acids in the bile and stool were evaluated by LC-MS/MS. Transgenic mice with increased sEng demonstrated decreased plasma total and LDL cholesterol levels. This effect paralleled upregulation of hepatic Sr-b1 and Ldlr proteins responsible for cholesterol uptake into hepatocytes and increased Abcg8 protein level for cholesterol efflux into bile. Unchanged protein expression of Hmgcr and fractional cholesterol synthesis rate supported increased uptake of cholesterol from blood as the main mechanism of increased liver and reduced plasma cholesterol concentrations. Net bile flow and biliary excretion of hydrophilic BA were increased in sEng mice as a consequence of increased Cyp7a1 protein expression, the rate limiting enzyme for the BA synthesis from cholesterol. Increased BA within the biliary canaliculi also increased excretion of phospholipids. **Results** of the study demonstrated that high plasma levels of reduced plasma concentrations of cholesterol as a consequence of complex changes in the expression of responsible transporters in liver. Reduced plasma concentration of BA as a consequence of their enterohepatic circulation was followed by their decreased concentration in feces. Subsequent choleretic effect of sEng was caused by the increased BA biliary excretion in response to increased BA de novo synthesis. We propose that modulation of liver cholesterol and BA metabolism by increased plasma sENG could modify effects of drugs used in therapy of disorders with sENG accumulation such as hypercholesterolemia, atherosclerosis and type II diabetes.

Supported by Czech Health Research Council AZV CR number 17–31754A, and EFSA-CDN, Reg. No. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/0000841.

12PS Fruktóza a glukóza se liší svým okamžitým efektem na akumulaci tuku v játrech měřenou magnetickou rezonanční spektroskopií

T. Dusilová, J. Kovář, M. Drobný, P. Šedivý, M. Dezortová, K. Zemánková, M. Hájek
IKEM, Praha

Úvod: Nadměrná konzumace cukrů přispívá k epidemii obezity a nealkoholické jaterní steatózy. Konzumace cukru nepředstavuje pouze zvýšení příjmu energie. Cukry indukují metabolickou odpověď, která vede ke změnám v redistribuci a využití tuků v organizmu. Metabolizmus dvou nejběžnějších monosacharidů v naší dietě, glukózy a fruktózy, je v tomto ohledu výrazně odlišný, i když oba zřejmě indukují de novo lipogenezi v játrech. Dosud však není známo, zda podání těchto monosacharidů může bezprostředně ovlivnit obsah tuku v játrech, a pokud ano, zda je vliv obou monosacharidů na obsah tuku v játrech (HFC) stejný. Proto jsme zjišťovali, jak se změní HFC během

proLékaře.cz | 19.5.2024

6 hodin při podávání glukózy nebo fruktózy (tři 50g dávky v dvouhodinových intervalech) a zda podání glukózy nebo fruktózy ovlivní zvýšení hladiny tuku v játrech pozorované 6 hodin po podání 150 g tuku. **Metodika**: 10 zdravých dobrovolníků (BMI: 26,9 ± 2,7kg/m^2; HFC 1,8 ± 0,8 %) absolvovalo 4 experimenty trvající 8 hodin. HFC byl stanoven magnetickou rezonanční spektroskopií (MRS) 3krát během každého experimentu – ráno na lačno (T = 0 h) a po 3 (T = 3 h) a 6 (T = 6 h) hodinách po podání tukové zátěže nebo první dávky cukru. Během experimentu byly odebírány vzorky krve pro stanovení plazmatické koncentrace triglyceridů (TG), neesterifikovaných mastných kyselin (NEMK), glukózy a inzulinu. Experimenty se odlišovaly dietní zátěží: **(1)** 150 g tuku (T = 0 h) a 3 x 50 g fruktózy (T = 0 h, T = 2 h, T = 4 h), **(2)** 3 x 50 g fruktózy (T = 0 h, T = 2 h, T = 4 h), **(3)** 150 g tuku (T = 0 h) a 3 x 50 g glukózy (T = 0 h, T = 2 h, T = 4 h), **(4)** 3 x 50 g glukózy (T = 0 h, T = 2 h, T = 4 h). **Výsledky**: 6 hodin po podání tuku spolu s fruktózou se HFC zvýšil na 117 ± 17 % (p = 0,0098). Pokud byla spolu s tukem podána glukóza, HFC se během experimentu neměnil. Podání samotné fruktózy HFC nezměnilo, zatímco po podání samotné glukózy se HFC snížil na 85 ± 13 % (p = 0,0271). Akutní účinek fruktózy a glukózy na hromadění tuku v játrech je tedy zcela rozdílný. Tento rozdíl nelze vysvětlit změnami koncentrace TG a NEMK v plazmě, které představují významný zdroj jaterního tuku a které byly ovlivněny oběma cukry podobně. Výsledek je tedy v souladu s představou, že bezprostředně po podání navozuje fruktóza de novo lipogenezi v játrech účinněji než glukóza. **Závěr**: Fruktóza, na rozdíl od glukózy, při podání spolu s tukem indukuje akumulaci tuku v játrech.

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 16–28427A. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.

13US Metody kvalitativní a kvantitativní analýzy pro funkční charakterizaci sekvenčních variant genu LDLR in vitro

L. Dušková[1], J. Fialová[1], L. Tichý[1], K. Réblová[2], P. Zapletalová[1], T. Freiberger[3], L. Fajkusová[1]
[1]*Centrum molekulární biologie a genové terapie LF MU a FN Brno*
[2]*Středoevropský technologický institut (CEITEC), MU, Brno*
[3]*CKTCH, Brno*

Úvod: Mutace v genu pro LDL receptor (*LDLR, OMIM*: 606945) jsou nejčastější příčinou autosomálně dominantní formy familiární hypercholesterolemie (FH). V databázi ClinVar (NCBI) je aktuálně uvedeno více než 2 200 různých sekvenčních variant genu *LDLR*, z nichž 794 jsou missense varianty. Znalost vlivu konkrétní sekvenční varianty na strukturu a funkci LDLR proteinu je zásadní informací pro stanovení diagnózy a léčby FH. U většiny missense variant byla predikována jejich patogenita pouze pomocí in silico analýz s využitím komerčně dostupných programů, u 100 z nich byla provedena funkční analýza LDL-receptoru ex vivo nebo in vitro. V naší práci jsme se zaměřili na funkční analýzu 30 missense sekvenčních variant v genu *LDLR*. Varianty byly vybrány z DNA databáze námi vyšetřených pacientů a z výsledků molekulového modelování tak, aby se nacházely v různých funkčních doménách proteinu. **Metodika**: Místně řízenou mutagenezí v konstruktu pcDNA4-LDLR-linker-EYFP byly vytvořeny plazmidy nesoucí vybrané varianty v genu *LDLR*, které byly transferovány do buněčné linie T-Rex-CHO (Chinese hamster ovary). V připravených stabilních buněčných liniích byla sledována aktivita LDL-receptoru, tj. jeho schopnost vázat a internalizovat fluorescenčně značené LDL částice pomocí metod mikroskopie v reálném čase (Live Imaging Microscopy), flow cytometrie a obrazové cytometrie. Exprese genu *LDLR* na membráně byla analyzována pomocí laserové skenovací konfokální mikroskopie (CLSM) a flow cytometrie. Byly připraveny buněčné lyzáty pro semikvantitativní immunoblotting (western blot) pro zjištění poměru glykosylované zralé formy *LDLR* a neglykosylované prekurzorové formy LDLR proteinu. Na základě výsledků z western blotu a konfokální mikroskopie byly vybrány sekvenční varianty vhodné pro stanovení tzv. UPR (unfolded protein response). Jedná se o stanovení hladin chaperonů v buňce pomocí RT-qPCR. **Výsledky**: U analyzovaných sekvenčních variant p.(Gly565Val) a p.(Leu15Pro) byla signifikantně snížena vazba LDL-částic na *LDLR* (0–10 %). U 7 sekvenčních variant byla prokázána akumulace LDLR proteinu na endoplazmatickém retikulu, velmi nízká exprese proteinu na membráně a zvýšená exprese proteinů UPR dráhy. **Závěr**: CHO buněčné linie představují vhodný nástroj pro studium exprese genu LDLR na membráně a aktivity LDLR-proteinu.

Práce vznikla s podporou grantu AZV ČR 16–29084A.

proLékaře.cz | 19.5.2024

14PS Plazmatická koncentrace neesterifikovaných mastných kyselin (NEFA) se snižuje při podávání parenterální výživy bez tuků

J. Fortunato[1], P. Skořepa[2,1], L. Sobotka[1], V. Blaha[1], J. Horáček[2]
[1]III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové
[2]Katedra vojenského vnitřního lékařství a vojenské hygieny FVZ UO, Hradec Králové

Cíl: Lipolýza je urychlena v akutní fázi kritického onemocnění. Metabolické následky podávání totální parenterální výživy (TPV) nejsou zcela objasněné. Proto jsme u náhodně vybraných pacientů změřili koncentraci NEFA. Tito pacienti jsou účastníci jiné probíhající větší klinické studie, která porovnává metabolické změny u kriticky nemocných vyžadujících TPV. V této studii jsou randomizovaně rozděleni do dvou skupin. První z nich je podávána výživa, kde neproteinové kalorie jsou získávány pouze z glukózy. Druhé skupině je podávána výživa s tukovou emulzí (SMOFlipid). **Metodika**: NEFA koncentrace byla změřena spektrofotometrií (Farma-Spect Shimadzu) a použitím enzymatických metod (NEFA C Wako, Japan) před zahájením TPV a ve dnech 1, 2, 6 a 9. Pro statistickou analýzu porovnávající obě skupiny byl použit test Mann-Whitney. 19 pacientům byla podána TPV na bázi glukózy (plus aminokyseliny) a 17 nemocným byla podána TPV v kombinaci glukóza a tuková emulze (plus aminokyseliny). Energetický příjem byl stejný u obou skupin a byl nastaven na 30 kcal/kg optimální váhy denně. **Výsledky**: Po zahájení TPV podle očekávání došlo ke snížení NEFA koncentrace u obou skupin (test Wilcoxon rank sum, $p = 0{,}029$). Při porovnání obou skupin bylo toto snížení větší při podání TPV obsahující pouze glukózu a proteiny. Statistické významnosti bylo dosaženo ve dnech 1 a 3 (test Mann-Whitney, $p < 0{,}001$ a $p = 0{,}046$). Ve dnech 6 a 9 nebylo dosaženo statistické významnosti mezi skupinami. **Závěr**: TPV obsahující glukózu a aminokyseliny nezpůsobuje škodlivé zvýšení NEFA koncentrace v porovnání s TPV obsahující tuky. Dle našich výsledků dokonce může přinést prospěšný efekt na inzulinovou rezistenci v akutní fázi kritického onemocnění.

Podpořeno vědeckými granty: Specifický výzkum SV/FVZ201811, AZV ČR No. 17–28882A a 17–31754A.

15PS Hodnocení cévní tuhosti jako prediktivního faktoru rozvoje diabetes mellitus po transplantaci ledviny

D. Goldmannová, D. Karásek, J. Zadražil
III. interní klinika LF UP a FN Olomouc

Úvod: Měření tuhosti cévní stěny pomocí analýzy pulzní vlny je neinvazivní metoda k posouzení kardiovaskulárního a metabolického rizika. Cílem naší práce bylo zhodnotit, zda lze použít analýzu pulzní vlny jako prediktivní faktor rozvoje diabetes mellitus po transplantaci ledviny. **Metodika**: Do studie bylo zahrnuto 21 pacientů, kterým byla transplantována ledvina. U všech osob jsme provedli měření tuhosti cévní stěny a odběry zahrnující základní metabolické parametry. **Výsledky**: Pacienti byli sledováni rok a byli rozděleni na dvě skupiny dle přítomnosti nově vzniklého diabetes mellitus. Tyto skupiny se nelišily v přítomnosti tradičních rizikových faktorů jako ve výskytu arteriální hypertenze, hodnotách krevního tlaku, kouření, v přítomnosti dialýzy anebo dle věku a pohlaví. Statisticky významně se ale neodlišovaly v parametrech hodnotících tuhost cévní stěny. Skupiny se lišily pouze v parametrech lipidogramu (TAG). Ve skupině pacientů s nově vzniklým diabetem korelovaly signifikantně parametry pulzní vlny s věkem ($r = 0{,}67$; $p < 0{,}05$), cholesterolem ($r = 0{,}67$; $p < 0{,}05$), LDL-cholesterolem ($r = 0{,}58$; $p < 0{,}05$), systolickým krevním tlakem ($r = 0{,}66$; $p < 0{,}05$) a délkou trvání hypertenze ($r = 0{,}66$; $p < 0{,}05$). **Závěr**: V naší studii jsme neprokázali korelaci parametrů pulzní vlny s rozvojem diabetu po transplantaci ledviny.

Podpořeno grantem IGA LF 2018 010 a MZ ČR – RVO (FNOl, 00098892).

proLékaře.cz | 19.5.2024

16PS Analýza komunikačních schopností personálu na adherenci nemocných k nefarmakologickým opatřením rizikových faktorů aterosklerózy z pohledu nelékařských zdravotnických pracovníků

M. Hejna[1], I. Houšková[1], J. Štochlová[1], P. Lesný[1], V. Tóthová[2], V. Adámková[1]
[1]*IKEM, Praha*
[2]*Zdravotně sociální fakulta Jihočeské univerzity v Českých Budějovicích*

Úvod: Pochopení nutnosti důsledného vysvětlení potřebnosti komunikace s nelékařskými zdravotnickými pracovníky a s nezdravotními pracovníky výrazně zlepšuje výsledky nefarmakologických opatření v rámci komplexní péče o nemocné. **Sledovaný soubor, metodika**: Analyzujeme odpovědi 3 skupin probandů – 40 nemocných (20 s diagnózou ischemické choroby srdeční a 20 kontrolní skupiny, muži, ženy, starší 18 let), 12 lékařů (8 žen, 4 muži) a 15 zdravotních sester odborné kardiologické ambulance. Všechny skupiny vyplnily dotazníky diferencované podle skupiny. Skupina nemocných a kontrol dotazník na životní styl, na každou otázku možný výběr ze 3–5 otázek. Skupina lékaři otázky na proces edukace nemocných, na jejich ochotu edukace, na zpětnou vazbu edukace. Dotazník pro zdravotní sestry byl zaměřen na zpětnou vazbu nemocných na doplnění edukace zdravotní sestrou, na typ otázek pacientů a jejich ochotu spolupráce. Vyhodnocení bylo provedeno použitím statistických metod ANOVA, x. **Výsledky: (1)** skupina nemocní – více informací požadují ženy, zejména s ohledem na výživu, stejně od lékařů i sester. Ženy mají více vstupních informací o výživě, i když mají průměrný body mass index vyšší než 26,8 kg/m, **(2)** nemocní si otázky k lékařům připravují písemně (vliv rodiny?), ale více dodržují výživová doporučení potvrzená sestrou (o cca 18 %), **(3)** i přes upozornění, že nemocný nehovoří s lékařem, sdělují nemocní důvěrné informace o svém zdravotním stavu i technickohospodářským pracovníkům a radí se s nimi o doporučených opatřeních. **Závěr:** Zapojení zdravotních sester i vyškolených nezdravotních pracovníků do procesu nefarmakologické edukace nemocných je přínosem pro pacienty, ale také zpětnou vazbou pro zdravotníky nejen k precizaci informací, ale i otázek kladených nemocným.

Podpořeno projektem AZV ČR č. 15–31000A

17PS Genetické skóre jako silný prediktor hypertriglyceridemie v české populaci

J.A. Hubáček[1], V. Adámková[1], M. Vrablík[2], M. Šatný[2], M. Vaclová[2], V. Todorová[2], L. Schwarzová[2], R. Češka[2]
[1]*Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha*
[2] *III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze*

Úvod: Vysoká hladina triglyceridů (TG) je běžně se vyskytující porucha plasmatických lipidů. Předpokládá se, že velmi vysoké hladiny triglyceridů (HTG) v plazmě (> 10 mmol/l) mají silné genetické pozadí. Vzácné mutace vysvětlují ojedinělé případy, ale u většiny pacientů se zdá, že onemocnění je polygenní. Akumulace rizikových alel tak může (ne)lineárně zvyšovat riziko HTG. Cílem studie bylo analyzovat genové skóre potenciálně rozlišující mezi pacienty s vysokými hodnotami TG a normotriglyceridemickými kontrolami. **Metodika**: Analyzovali jsme celkem 32 SNPs u 209 pacientů s plazmatickými TG alespoň při jedné příležitosti > 10 mmol/l (HTG) a u 524 normotriglyceridemických kontrol (NTG) s plazmatickými hodnotami neléčených TG při 3 nezávislých vyšetřeních vždy < 1,8 mmol/l. Pro každého jednotlivce bylo vytvořeno nevážené a vážené skóre a jejich hodnoty byly porovnány mezi skupinami. **Výsledky**: Při individuální analýze bylo z celkového počtu 32 SNPs 16 významně spojeno se zvýšeným rizikem HTG s OR v rozmezí od 1,57 do 4,69 (rs964184 v oblasti genu *APOA5*). V případě neváženého skóre byla průměrná hodnota významně zvýšena u HTG skupiny (34,5 ± 2,5 vs 31,7 ± 2,3 v NTG, P < 0,00000001). Jedinci s váženým genovým skóre nad nominální hodnotu 9 se významně více vyskytovali ve skupině HTG (44,5 %) v porovnání se skupinou NTG, v níž na takto vysoké skóre dosáhlo pouze 4,7 % jedinců (OR 95% CI; 16,3; 10,0–36,7; P < 0,00000001). Vážené a nevážené skóre byla srovnatelná co do potenciálu odlišit HTG jedince od NTG jedinců. **Závěr**: Naše výsledky jasně potvrzují, že běžné SNPs jsou silnými prediktory vývoje HTG a měly by být nedílnou součástí personalizované medicíny.

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 15–28876A. *Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.*

proLékaře.cz | 19.5.2024

18PS Genové skóre a predikce pseudo-FH v České populaci

J. A. Hubáček[1], D. Dlouhá[1], V. Adámková[1], L. Tichý[2], L. Fajkusová[2], M. Vrablík[3], T. Freiberger[4]
[1]*IKEM, Praha*
[2]*Centrum molekulární biologie a genové terapie LF MU a FN Brno*
[3]*III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolizmu 1. LF UK a VFN v Praze*
[4]*CKTCH, Brno*

Úvod: Familiární hypercholesterolemie (FH) je závažné onemocnění, které vede (pokud není léčeno) k předčasnému infarktu myokardu. FH je způsobena převážně mutacemi v genech pro LDL receptor a *APOB*. Nedávno bylo definováno genové skóre, což naznačuje existenci „pseudo-FH", fenotypu klinicky nerozlišitelného od klasického FH, ale bez přítomnosti kauzální mutace. **Metodika**: Polymorfizmy v genech pro *PCSK9, NYNRIN, ST3GAL4, SORT1, ABCG8, LDLR, APOB, SLC22, MYLIP, HFE*, a *APOE* (původní skóre) byly genotypizovány u 2 559 jedinců studie post-MONICA (výsledky byly použity pro výpočet ß-koeficientu a následného individuálního skóre), 672 jedinců s klinickou charakteristikou FH, ale bez mutace v *LDLR, APOB* či *PCSK9* genech a u 433 jedinců s prokázanou mutací *LDLR* či *PCSK9* genů. Pro rozlišení mezi skupinami s a bez mutace byly analyzovány (Tukez-Kramer test) hodnoty původního skóre, národně specifického skóre (pouze varianty ovlivňující LDL-C v běžné populaci) a původní skóre omezené na varianty skóre národního. **Výsledky**: Pouze varianty v genech pro *APOE* (2 SNPs), *SORT-1, LDL-R, APOB, HFE, ABCG8* a *PCSK9* byly asociovány s plazmatickými hodnotami LDL-C v populaci a vytvořily tak národní specifické skóre. Průměrné hodnoty skóre se lišily mezi FH skupinami „s" a „bez" mutace ve všech třech případech. Nejmenší rozdíl byl pozorován v případě kompletního původního skóre (0,980 ± 0,201 vs 1,025 ± 0,189, P = 0,04). Podle očekávání byl nejsignifikantnější rozdíl pozorován u českého národního skóre (1,225 ± 0,211 vs 1,174 ± 0215, P = 0,0005). Původní skóre omezené na české specifické SNPs pak dosáhlo rozdílu na hladině P = 0,005 pro hodnoty 0,789 ± 0,201 vs 0,832 ± 0,186. Pro porovnání – průměrná hodnota rizikového skóre v obecné populaci byla 0,703 ± 0,235. **Závěr:** Výsledky naší studie naznačují, že běžné genetické varianty mohou hrát významnou roli ve vývoji „pseudo-FH". Replikační studie a tvorba národně specifických skóre bude pro jejich relevantní použití v klinické medicíně nutností.

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 15–28277A. *Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.*

19PS Lipids trajectories in older Russian population

J.A. Hubáček[1,2], Y. Nikitin[1], D. Stefler[3,1], Y. Ragino[1], H. Pikhart[3,1], M.V. Holmes[4,1], A. Peasey[3,1], E. Stakhneva[1], A. Ryabikov[1], M. Bobak[3,1], S. Malyutina[1]
[1]*Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of IC&G SB RAS, Novosibirsk, Russia*
[2]*Institute for clinical and experimental medicine, Prague, Czech Republic*
[3]*Department of Epidemiology & Public Health, University College London, United Kingdom*
[4]*Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, United Kingdom*

Introduction: Plasma lipids are risk factors of atherosclerosis and cardiovascular diseases. The trajectories of the risk factors might be better predictors of subsequent disease than baseline values, thus, we have analysed blood lipid trajectories over 3 examinations within 12 years in ageing population in Russia. **Methods**: A random population sample was examined in 2003/05 and re-examined in 2006/08; 2015/17 in Russian arm of the HAPIEE project. Blood lipids were examined in 9,220 subjects aged 45–69 at baseline, 16,455 lipid measurements were analyzed. Follow-up: 3.2 and 12.4 years. Mixed-effect multilevel models were applied. **Results**: The adjusted trajectories indicated a decreasing trend in total cholesterol (TC), LDL-C and nonHDL-C ($p < 0.01$) in all 5-yr groups, however, the slope was steeper in the older groups. HDL-C had smaller negative change. TG values, opposite had an increasing trend in younger groups and decreasing in age > 60 years. Trajectories of LDL-C/HDL-C ratio were divergent: decreasing in men and stable /increasing in women. Among smokers, TC, LDL-C and nonHDL-C had less steep decrease and HDL-C had steeper decrease then non-smokers. For TG and LDL-C/HDL-C, trajectories were opposite (increase in smokers, decrease in non-smokers). Among subjects treated by lipid-lowering drugs, TC, LDL-C and nonHDL-C had steeper decrease and HDL-C had less steep decrease then in counterparts. For TG and LDL-C/HDL-C, trajectories were opposite (decrease in lipid-lowering treated and stable or increase in treatment naive). **Conclusion**: In studied sample in elderly population, the levels of TC, LDL-C and nonHDL-C are decreasing over time independent of other factors. The decrease is more pronounced in lipid-lowering treated subjects and non-smokers. The trajecto-

proLékaře.cz | 19.5.2024

ries of TG and LDL-C/HDL-C ratio differed by sex (decreasing in men, stable in women), by age cohort and were modified by lipid-lowering treatment and smoking (increase among smokers and not treated subjects).

The study was supported by WT, NIA, RCSF (14–45–00030-).

20PS Populační variabilita genu pro apolipoprotein L1: studie post-MONICA

J.A. Hubáček, J. Mesányová, D. Dlouhá, I. Melichová, V. Adámková, O. Viklický
IKEM, Praha

Úvod: V rozvoji kardiovaskulárních onemocnění, včetně infarktu myokardu, hrají významnou roli genetické faktory. Jedním z genů, intenzivně analyzovaných v posledních letech, je gen pro apolipoprotein L1. Gen je exprimován (nejen) v srdeční a v renální tkáni, v cirkulaci je apoL1 součástí HDL-částic. **Metodika**: V naší studii jsme analyzovali pomocí PCR-RFLP 3 varianty spojené u afrických populací se zvýšeným rizikem IM a renálního selhání, konkrétně SNPs rs73885319 a rs60910145 a deleci dvou aminokyselin (Asn-Tyr) v pozicích 388 a 389 (rs71785313). Celkem bylo analyzováno 564 jedinců (282 mužů a 282 žen) ve věku 26–65 let (vybraných ze studie post-MONICA). **Výsledky**: V bělošské populaci ze studie post-MONICA se nám nepodařilo prokázat přítomnost ani jednoho ze zmíněných polymorfizmů, všechny 3 varianty byly v populaci monomorfní. **Závěr**: Varianty genu pro apolipoprotein L1, spojené se zvýšeným rizikem infarktu myokardu v afrických populacích se v bělošské populaci nevyskytují vůbec, nebo jen v naprosto minimální frekvenci. Výsledky tak ukazují na existenci etnicky specifické genetické determinace IM.

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

21PS Hepatoprotektivní účinky troxerutinu u modelu experimentálně navozeného postmenopauzálního metabolického syndromu

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

Úvod: Hypertenze, dyslipidemie, obezita, inzulinová rezistence (IR) a glukózová intolerance jsou složkami metabolického syndromu (MS), jehož prevalence je u lidí středního věku mezi 20–30 % a který zvyšuje riziko vzniku kardiovaskulárních onemocnění (KVO) i diabetu. KVO progredují častěji u mužů než u premenopauzálních žen, ale po menopauze incidence onemocnění dramaticky stoupá. Troxerutin, semisyntetický derivát rutinu, je používán k léčbě chronické žilní insuficience a recentní studie naznačují jeho hepatoprotektivní, hypolipidemické, hypoglykemické a protizánětlivé účinky. **Cíl práce**: Sledovat u modelu postmenopauzálního MS účinky troxerutinu na poruchy spojené s MS a zhodnotit jeho potenciální využití v léčbě negativních důsledků menopauzy. **Metodika**: Samicím kmene Wistar byla ve věku 8 týdnů chirurgicky provedena ovariektomie (OVX) nebo sham operace. Po 4 měsících byly OVX i kontrolní samice rozděleny do skupin krmených standardní dietou bez nebo s přídavkem troxerutinu (150 mg/kg/den) po dobu 4 týdnů. **Výsledky**: U OVX samic byla zjištěna vyšší tělesná hmotnost (+ 25 %), podíl viscerální tukové tkáně (+ 88 %), sérové hladiny cholesterolu (+ 52 %), glykemie a inzulinemie v porovnání s kontrolami. Hladiny triacylglycerolů (TAG) nebyly ovariektomií ovlivněny, zatímco ektopické ukládání lipidů do tkání bylo zvýšené a v játrech ovariektomie zhoršovala parametry oxidačního stresu. Troxerutin neovlivnil tělesnou hmotnost ani adipozitu, ale snížil sérové hladiny TAG, cholesterolu, prozánětlivého faktoru IL6 a HOMA-IR. Inzulinová senzitivita tukové a svalové tkáně nebyla troxerutinem ovlivněna stejně ektopické ukládání lipidů. Troxerutin zlepšil parametry oxidačního stresu v játrech: zvýšil aktivitu glutathion-dependentních enzymů i obsah glutathionu (+ 16 %) a redukoval koncentraci lipoperoxidačních produktů. V játrech OVX samic troxerutin zvýšil expresi Abc transporterů zodpovědných za eflux cholesterolu z jater, chránil před zvýšením exprese izoforem Cyp4a i lipoproteinové lipázy, které jsou úzce spojené s IR. Příznivé působení v játrech dokládá i zlepšení spektra mastných kyselin ve fosfolipidech – antiinflamační index u postmenopauzálních samic léčených troxerutinem byl významně zvýšen. **Závěr**: V mechanizmu hepatoprotektivních účinků troxerutinu u experimentálně navozené menopauzy se může uplatňovat zlepšení oxidačního stresu, zánětu a pozitivní ovlivnění cytochromu P450, který je klíčovým faktorem v metabolizmu endogenních látek.

Podpořeno grantem GAČR 17–08888-S.

proLékaře.cz | 19.5.2024

22US Vztah sérových hladin PEDF a CTRP-9 k ukazatelům cévního poškození u nemocných s diabetem 2. typu

D. Karásek[1], J. Spurná[1], V. Kubíčková[2], O. Krystyník[1], L. Cibičková[1], H. Vaverková[1]
[1]III. interní klinika – nefrologie, revmatologie a endokrinologie LF UP a FN Olomouc
[2]Oddělení klinické biochemie FN Olomouc

Úvod: Pigment epithelium derived factor (PEDF) a C1q/TNF-related protein 9 (CTRP-9) jsou proteiny produkované tukovou tkání, které mohou mít vztah k inzulinové rezistenci a cévnímu poškození u nemocných s diabetem (DM). Cílem studie bylo porovnat jejich hladiny u diabetiků 2. typu (DM2T) – bez a se známkami metabolického syndromu (MS) – a u zdravých osob. Dále byl sledován jejich vztah k metabolickým parametrům a ukazatelům cévního poškození. **Metodika**: Do studie bylo zařazeno 50 nemocných s DM2T a 40 zdravých kontrol. Diabetici byli dále rozdělení na skupiny nemocných s MS (DMMS+, n = 30) a bez MS (DMMS-, n = 20). Kromě zmíněných adipokinů byly vyšetřeny lipidové a antropometrické parametry, ukazatele zánětu, inzulinové rezistence a kompenzace diabetu. Jako markery endotelové dysfunkce sloužily – von Willebrandův faktor (vWF) a inhibitor aktivátoru plazminogenu -1 (PAI-1). Dalšími ukazateli cévního poškození byly parametry tuhosti cévní stěny – augmentační index (AI) a rychlost šíření pulzové vlny (PWV). **Výsledky**: Ve srovnání se zdravými kontrolami měli vyšší hladiny PEDF pouze diabetici s MS [14,2 (10,2–16,0) mg/l vs 11,2 (8,76–14,4) mg/l; $p < 0,05$]. V hladinách CTRP-9 se skupiny mezi sebou signifikantně nelišily. V celém souboru byla nalezena statisticky významná ($p < 0,05$) pozitivní korelace PEDF s BMI, obvodem pasu, hs-CRP, triglyceridy, non-HDL cholesterolem, apolipoproteinem B, glykemií na lačno, glykovaným hemoglobinem, C-peptidem a inzulinem a negativní s HDL-cholesterolem a apolipoproteinem A1. U diabetiků byla navíc nalezena signifikantně negativní korelace PEDF s PWV (= -0,34; $p < 0,05$) a ve skupině DMMS- pak negativní korelace s vWF (= -0,46; $p < 0,05$). Hladiny CTRP-9 u diabetiků signifikantně korelovaly s vWF (= 0,41; $p < 0,05$), ve skupině DMMS+ pak s vWF (= 0,56; $p < 0,05$) i PAI-1 (= 0,57; $p < 0,05$). **Závěr**: Nemocní s DM 2. typu a MS mají signifikantně vyšší hladiny PEDF, které jsou asociovány s projevy MS a inzulinové rezistence. Negativní korelace s některými ukazateli cévního postižení by mohly svědčit o jeho vaskulárně protektivním působení.

Podpořeno grantem IGA_LF_2018_010 a MZ ČR – RVO (FNOl, 00098892).

23US Postprandiální lipemie a ateroskleróza hodnocená neinvazivními klinickými metodami

J. Kovář, K. Zemánková, D. Kautznerová, J. Piťha
IKEM, Praha

Úvod: Zvýšená a prolongovaná postprandiální lipemie je asociována se zvýšeným rizikem kardiovaskulárního onemocnění. Zjišťovali jsme proto, zda existuje vztah mezi rozsahem postprandiální lipemie a aterosklerotickým poškozením hodnoceným pomocí neinvazivních klinických metod. **Metodika**: V souboru 73 postmenopauzálních žen (věk: 59,7 ± 3,8 roku, BMI: 26,8 ± 4,9 kg/m^2) byla vyšetřena hladina triglyceridů (TG) a triglyceridy-bohatých lipoproteinů (TRL-C a TRL-TG) před a 4 hodiny po podání 75 g tuku (šlehačka) a 25 g glukózy (v souladu s doporučením mezinárodního panelu dle Kolovou et al, 2011). U sledovaných žen byly dále vyšetřeny reaktivní hyperemický index (RHI) jako míra endoteliální dysfunkce, rychlost šíření pulzní vlny (PWV) jako míra arteriální tuhosti, tloušťka intima-media karotid (IMT) a kalciové skóre. **Výsledky**: Po podání tukové zátěže vzrostla koncentrace TG z 1,26 ± 0,57 na 2,13 ± 1,10 mmol/l, $p < 0,001$, TRL-TG z 0,73 ± 0,48 na 1,51 ± 0,97 mmol/l, $p < 0,001$, TRL-C z 0,30 ± 0,22 na 0,40 ± 0,26 mmol/l, $p < 0,001$, cholesterolemie nebyla významně ovlivněna. Průměrná hodnota RHI byla 2,31 ± 0,59, PWV 8,50 ± 1,41 m/s a IMT 0,78 ± 0,15 mm. Kalciové skóre > 0 bylo zjištěno pouze u 23 % žen. Nezjistili jsme žádný vztah mezi RHI, IMT a kalciovým skóre a koncentrací TG, TRL-TG a TRL-C stanovenými 4 hodiny po podání tukové zátěže. PWV byla s parametry postprandiálního metabolizmu TG ve 4. hodině pozitivně korelována v jednoduché regresní analýze, nikoli však v mnohonásobné lineární regresní analýze. V té ke zlepšení základního modelu predikce PVW přispěly pouze TG, TRL-TG, TRL-C a remnantní cholesterol stanovené nalačno. **Závěr**: V námi studovaném souboru nepřispělo stanovení postprandiální lipemie 4 hodiny po podání tukové zátěže ke zlepšené identifikaci osob se zvýšeným rizikem kardiovaskulárního postižení.

Podpořeno MZ ČR – RVO („Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001“) a z programového projektu MZ ČR s reg. č. 16–28427A. *Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.*

proLékaře.cz | 19.5.2024

24US Ovlivňuje lokální zánět v PVAT přilehlou arteriální stěnu?

I. Králová Lesná[1,2], S. Čejková[1], H. Kubátová[1], J. Froněk[3], V. Dunajová[4], L. Janoušek[3], R. Poledne[1]
[1]Centrum experimentální medicíny, Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, IKEM, Praha
[2]KARIM 1. LF UK a ÚVN – Vojenská fakultní nemocnice, Praha
[3]Oddělení transplantační chirurgie IKEM, Praha
[4]2. LF UK, Praha

Úvod: Cílem tohoto projektu je objasnit, nakolik je polarizace makrofágů v PVAT spojena se zánětlivými změnami v arteriální stěně. Dalším cílem bylo objasnit, zda je tento vztah přímý, lokální, nebo zda jde o nepřímý vliv spojený se zánětlivými změnami i jiných tukových tkání. **Metoda**: Vzorky arterie (a. renalis) a přilehlé PVAT společně se vzorky viscerální tukové tkáně (VAT) byly získány při explantaci ledviny 28 živých dárců ledvin per operačně. Obě tkáně byly očištěny, vystaveny působení kolagenázy a fenotyp izolovaných makrofágů byl analyzován průtokovou cytometrií na základě exprese CD14, CD16, CD36 a 206 markeru. **Výsledky**: Výsledky prokázaly významnou roli prozánětlivé subpopulace $CD14^{+}16^{+}$36high makrofágů v tukové tkáni. Proporce této subpopulace snižovala přítomnost makrofágů fenotypu $CD14^{+}16^{+}$36low a $C14^{+}16^{+}206^{+}$ v cévní stěně. Tyto fenotypy jsou pravděpodobně protektivním, regulačním fenotypem makrofágů. Téměř identické vztahy byly prokázány i mezi subpopulacemi makrofágů ve VAT a makrofágy v cévní stěně. **Závěr**: Tato průběžná data prokazují, že existuje vztah mezi zánětem v PVAT a fenotypy makrofágů v cévní stěně. Výsledky nicméně také naznačují, že cévní stěna je ovlivněna nejen přilehlou tukovou tkání, ale i obecně systémovými zánětlivými změnami.

Podpořeno grantem 1728103A (AZV MZ ČR) a projektem rozvoje výzkumné organizace 00023001(IKEM -Institucionální podpora).

25US Manifestace hyperlipoproteinemie a inzulinové rezistence u 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 FN Královské Vinohrady, Praha
[2]Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

Úvod: Přežívající pacienti s Hodgkinovým lymfomem často umírají na kardiovaskulární onemocnění na podkladě aterosklerózy. Zvýšené kardiovaskulární riziko je obecně přisuzováno toxickému vlivu chemoterapie a radioterapie, svoji roli však mohou sehrát i odchylky v metabolizmu lipidů a glukózy. **Hypotéza**: Mezi dlouhodobě přežívajícími pacienty s Hodgkinovým lymfomem (HL) bude relativně vyšší počet jedinců s hyperlipoproteinemií, s inzulinovou rezistencí, s hypertenzí a zároveň u nich budou přítomny pokročilejší známky aterosklerózy na karotických tepnách než ve skupině zdravých dobrovolníků **Metody**: Vyšetřeno bylo 80 dlouhodobě přežívajících pacientů (kteří prodělali HL v dětství či v dospívání: 45 mužů a 35 žen; prům. věk 33,88 ± 4,13 let) a 83 zdravých dobrovolníků (50 mužů a 33 žen; prům. věk 33,22 ± 4,34 let). Všichni účastníci studie se podrobili internímu fyzikálnímu a antropometrickému vyšetření. Laboratorní analýzy zahrnovaly základní lipidové parametry, ranní lačnou glykemii a inzulinemii a marker inzulinové rezistence (HOMA IR). Jako ukazatel pokročilosti aterosklerózy byla použita sonograficky měřená šířka intima/media společné karotické tepny (IMT). **Výsledky**: Ve srovnání s kontrolním souborem bylo ve skupině dlouhodobě přežívajících pacientů s HL relativně více pacientů s izolovanou hypercholesterolemií (31,25 % vs 25,30 %), kombinovanou hyperlipoproteinemií (16,25 % vs 4,82 %), poruchou lačné glykemie (23,75 % vs 2,41 %) a arteriální hypertenze (16,25 % vs 8,43 %), vše $p < 0,05$. Pacienti s HL měli také významně vyšší hodnoty celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, triacylglycerolů, apoB, HOMA-IR a IMT než jedinci kontrolního souboru. **Závěr**: U dlouhodobě přežívajících pacientů s HL je ve srovnání s kontrolní skupinou stejného věku významně vyšší riziko časnější manifestace hyperlipoproteinemie, poruchy lačné glykemie a hypertenze. Přesný mechanizmus těchto změn je zatím předmětem spekulací.

Podpořeno grantem MZ ČR NV15–30494A.

proLékaře.cz | 19.5.2024

26PS Nová metoda analýzy aterosklerotických plátů

H. Kubátová[1], H. Čermáková[1], I. Králová Lesná[1,2], S. Čejková[1], J. Froněk[1], L. Janoušek[1], J.Piťha[1]
[1]IKEM, Praha
[2]KARIM 1. LF UK a ÚVN – Vojenská fakultní nemocnice, Praha

Úvod: Progrese aterosklerotického plátu může vést k jeho nestabilitě a klinickým komplikacím. Mezi zdraví a život ohrožující komplikace aterosklerózy v karotických tepnách patří ischemická cévní mozková příhoda. Určení nestability plátu je však poměrně obtížné. Detailnější charakterizace vlastností plátu na základě jeho morfologie, přítomnosti imunitních buněk a dalších kritérií by mohla přispět k efektivnější diagnóze a terapii. V pilotní studii byl analyzován vztah fenotypu makrofágů k ultrazvukovým charakteristikám plátů u pacientů indikovaných ke karotické endarterektomii (CEA) v Institutu klinické a experimentální medicíny. **Metodika**: Pacienti podstoupí před operací ultrasonografické vyšetření umožňující morfologické zhodnocení plátu včetně určení jednoho z kritérií nestability – gray scale median (GSM). Ihned po vyjmutí je plát zpracován pro cytometrickou analýzu, v rámci které jsou studovány různé fenotypy přítomných makrofágů. Na základě předchozích výsledků bylo zvoleno několik markerů používaných v naší laboratoři pro identifikaci makrofágů v tukové tkáni, konkrétně se jedná o CD14, CD16 a CD163. Počet makrofágů a výskyt různých fenotypů je následně porovnán s morfologickou stavbou plátu a dalšími klinickými a zobrazovacími parametry. **Výsledky**: V rámci pilotní studie bylo zpracováno celkem 8 vzorků, z nichž 6 pocházelo od asymptomatických pacientů. Hodnoty GSM se pohybovaly mezi 30 a 85. Většina přítomných makrofágů byla $CD14^+CD16^+CD163^+$, a tyto buňky by bylo možné označit jako aktivovanou formu. Procento $CD14^+CD16^+CD163^+$ z celkového počtu makrofágů nesignifikantně korelovalo s hodnotou GSM (r = 0,5911). **Závěr**: Byl zaveden nový metodický přístup hodnocení karotických plaků získaných při karotické endarterektomii. Tento přístup kombinuje podrobné sonografické vyšetření karotického plaku a cytometrickou analýzu imunitních buněk z něj izolovaných.

Podpořeno projektem AZV MZ ČR 17–28103A.

27PS Kazuistika rodiny s familiární hypercholesterolemií, která je evidována v databázi MedPed

M. Labanczová, D. Viczénová, J. Franeková
Oddělení klinické biochemie IKEM, Praha

Úvod: Familiární hypercholesterolemie (FH) je závažné, geneticky podmíněné onemocnění, které výrazně zvyšuje kardiovaskulární riziko. Jedná se autosomálně dominantně děděné onemocnění, které je způsobeno mutací v 3 genech: v genu pro LDL-receptor (LDL-R), apoprotein B100 a proprotein konvertázu subtilizin kexin 9 (PCSK9). Hlavní fenotypový projev FH je vysoká koncentrace LDL-cholesterolu, obvykle u dospělé populace > 5 mmol/l. K patognomickým příznakům patří šlachové xantomy (v české populaci je výskyt nízký; 2,4 % u osob < 45 let, resp. 13,3 % u osob 45 let). Pacienti s FH jsou k vysokým koncentracím cholesterolu disponováni od dětství, vyžadují proto dřívější zahájení hypolipidemické terapie a důslednou kontrolu rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění. **Materiál a metody**: Uvádíme genealogii rodiny se závažnou manifestací kardiovaskulárního rizika vedenou v databázi MedPed. Zařazeno je 25 členů rodiny, molekulárně genetické vyšetření je v rámci projektu MedPed provedeno u 16 členů rodiny. K doplnění informací o členech rodiny jsme použili databázi MedPed a lékařskou dokumentaci. **Výsledky**:U 7 členů ze 16 vyšetřených byla potvrzena mutace v genu pro LDL-receptor. Od druhé generace je rodina sledována v databázi MedPed. Průměrná koncentrace LDL-cholesterolu u pacientů s prokázanou FH byla před nastavením na terapii 5,66 mmol/l, po nastavení na hypolipidemickou terapii 3,4 mmol/l. V terapii byly použity statiny ve vysokých dávkách, u některých pacientů v kombinaci s ezetimibem, u jedné pacientky v trojkombinaci s fenofibrátem. U 9 členů nebyla mutace v genu pro LDL-receptor potvrzena. Další členové rodiny zařazení do genealogie nebyli zatím vyšetřeni, nebo již na kardiovaskulární onemocnění zemřeli. **Závěr**: Vzhledem k tomu, že je FH farmakologicky ovlivnitelné onemocnění, je nutné aktivně vyhledávat a intenzivně léčit i bezpříznakové jedince. Efektivním nástrojem na diagnostiku a evidenci rodin s FH je zařazení probandů a jejich rodinných příslušníků do databáze MedPed s možností propojení pacientů jedné rodiny z různých regionů.

proLékaře.cz | 19.5.2024

28PS Vliv léčby statiny na parametry kompenzace dyslipidemie a endoteliální dysfunkci u diabetes mellitus

M. Lášticová[1], J. Víšek[1], V. Blaha[1], M. Bláha[2], M. Lánská[2] , E. Doleželová[3], P. Nachtigal[3]
[1]III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové
[2]IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové
[3]Katedra biologických a lékařských věd, Farmaceutická fakulta UK, Hradec Králové

Úvod: Dyslipidemie, která provází diabetes mellitus 2. typu (DM2T), je významný rizikový faktor KVO. Léčba statiny vede ke kompenzaci dyslipidemie a má další pleiotropní účinky, např. zlepšení endoteliální dysfunkce (ED). Jedním z indikátorů poškození cév a ED při DM2T je solubilní endoglin, který má regulační roli v kaskádě TGF. Cílem projektu je popsat význam kaskády TGF1/endoglinu v aterogenezi a ověřit možnost využití jako markeru k hodnocení vlivu léčebné intervence u pacientů s DM nebo s hypercholesterolemií (H) při terapii statiny. **Metodika**: Soubor tvoří pacienti s DM2T (n = 30; věk 57,9 + 5 let; 12 žen a 18 mužů; BMI 32,8 + 6,3 kg/m^2), pacienti s H bez DM (n = 30; věk 57,1 + 12,6 let, 10 žen, 20 mužů, BMI 28 + 4,8 kg/m^2), a kontrolní zdravá skupina. Pacienti s DM2T a H jsou léčeni atorvastatinem nebo rosuvastatinem. Biochemická analýza je provedena bez léčby statinem a po minimálně 4 týdnech léčby (lipidogram, hsCRP, CD14, CD40 Ligand, sE- a sP-selektiny a MCP1). Další hodnocení bude provedeno po roce léčby statinem, včetně vyšetření kaskády TGF1/endoglinu a USG hodnocení aterosklerotických (AS) změn karotických tepen. **Výsledky**: Pacienti s DM2T i H měli patologický lipidogram. Celkový cholesterol (T-C) byl u DM2T 5,7 + 1,3 mmol, LDL-C 3,8 + 1,1 mmol/l, po léčbě statinem došlo k signifikantnímu snížení TC na 3,8 + 0,7 mmol, LDL-C na 2,3 + 0,6 mmol/l. T-C byl u H 7,5 + 1,5 mmol, LDL-C 5,6 + 1,4 mmol/l, po léčbě statinem došlo k signifikantnímu snížení T-C na 4,6 + 0,8 mmol, LDL-C na 2,7 + 0,7 mmol/l. Pacienti s DM2T měli signifikantně nižší HDL-C (1,1 + 0,3 mmol/l) než H pacienti (1,5 + 0,4 mmol/l). Diabetici měli signifikantně vyšší hsCRP (5,11 + 6,2 mg/l) a MCP1 (277+116 pg/ml) než zdraví (2,8 + 4,7 mg/l, resp. 188,1 + 71,6 pg/ml) a vyšší sP-selektin (74 + 19,7 ng/ml) než pacienti s H (63,4 + 16,0 ng/ml). Léčba statinem vedla u DM2T k signifikantnímu snížení sE-selektinu (57,2 + 22,7 ng/ml) oproti H pacientům (40,9 + 17,4 ng/ml). **Závěr**: Dyslipidemie u DM je spojena se změnami indikátorů ED. Léčba dyslipidemie statinem vede ke zlepšení patologických hodnot a přispívá ke zmírnění ED. Zda je terapie statinem spojena i se zásahem do kaskády TGF1/endoglinu a případná souvislost s vývojem AS změn karotických tepen bude předmětem dalšího sledování.

Podporováno projektem AZV ČR reg. č. 17–31754A.

29US Elongázy mastných kyselin u pacientů s metabolickým syndromem

J. Macášek[1], M. Zeman[1], B. Staňková[1], M. Vecka[1], E. Tvrzická[1], A. Žák[1]
[1]IV. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Úvod: Elongázy mastných kyselin (ELOVL 1–7) spolu s desaturázami určují profil mastných kyselin (MK) s dlouhým řetězcem, jehož změny mohou být asociovány s řadou závažných onemocnění, jako jsou choroby kardiovaskulární, neuropsychiatrické i nádorové. Cílem této práce bylo analyzovat odhadované aktivity jednotlivých elongáz u pacientů s metabolickým syndromem (MetS). **Metodika**: Vyšetřili jsme MK v plazmatickém fosfatidylcholinu (PC) u 193 (105M/88F) pacientů s MetS, bez přítomného diabetes mellitus typu 2 z lipidové ambulance, dosud neléčených hypolipidemiky, průměrného věku 52,5 let, BMI 31,3 kg/m^2, a kontrolní skupinu 87 (38M/49F) zdravých osob (KS), věku 49,4 let, BMI 22,1 kg/m^2. Provedli jsme klinické, antropometrické a biochemické vyšetření. Lipidy, glukóza a kyselina močová byly analyzovány enzymaticko-kolorimetricky, apolipoprotein (apo) B100 imunochemicky, mastné kyseliny plynovou chromatografií. Hodnoty ELOVL jsme získali výpočtem jako poměr produkt/substrát. **Výsledky**: Osoby s MetS měly podle očekávání ve srovnání se skupinou KS statisticky významně větší obvod pasu, vyšší BMI, systolický i diastolický krevní tlak. Dále se od skupiny KS významně lišily vyššími sérovými koncentracemi triacylglycerolů, glukózy, inzulinu, apo B (vše P < 0,001) a neesterifikovaných MK (P < 0,01); koncentrace HDL-C byly nižší (P < 0,05). V profilu MK v plazmatickém PC měla skupina MetS významně vyšší koncentrace (x ± SD, mol %) kyseliny palmitové (30,6 ± 3,1 vs 29,7 ± 2 ,5; P < 0,05), stearové (14,5 ± 1,4 vs 13,4 ± 1,0; P < 0,001), palmitolejové (0,59 ± 0,2 vs 0,49 ± 0,1; P < 0,001), dihomo-gamalinolenové (3,17 ± 0,8 vs 2,8 ± 0,6; P < 0,001) a celkových nasycených MK (45,4 ± 2,8 vs 43,5 ± 2,4; P < 0,001). Skupina MetS měla ve srovnání s KS významně nižší zastoupení kyseliny cis-vakcenové (1,47 ± 0,25 vs 1,59 ± 0,3; P < 0,001), linolové (22,1 ± 3,1 vs 24,9 ± 2,9; P < 0,001), adrenové (0,26 ± 0,1 vs 0,30 ± 0,1; P < 0,05) a celkových n-6 polyenových MK (37,1 ± 3,1 vs 39,2 ± 2,8; P < 0,001). Skupina MetS měla významně vyšší hodnotu ELOVL6 (o 6,7 %; P < 0,01), významně nižší hodnotu ELOVL2

proLékaře.cz | 19.5.2024

(o 18 %; P< 0,01) a ELOVL5 (o 21 %; P < 0,001). **Závěr**: Naše nálezy podporují hypotézu o významu aktivit ELOVL2, ELOVL5 a ELOVL6 v patogenezi MetS.

Práce byla podporována výzkumným záměrem RVO-VFN64165/2012, PROGRES Q25/1LF a MPO-FV10380.

30PS Metabolické účinky empagliflozinu u modelu prediabetu indukovaného metylglyoxalem a vysokosacharózovou dietou

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

Úvod: Studie EMPA-REG OUTCOME jako první demonstrovala kardiovaskulární a renální benefit empagliflozinu u diabetiků s manifestovanými makrovaskulárními komplikacemi. Přesný mechanizmus účinků není znám, ale samotný, často zmiňovaný antidiabetický efekt pozitivní vliv na snížení kardiovaskulární mortality nevysvětluje. Nejčastější vysvětlení poukazují na možný hemodynamický nebo metabolický efekt. Cílem studie bylo sledovat metabolický vliv podávání empagliflozinu u potkanů s indukcí dikarbonylového stresu na standardní a vysokosacharózové dietě. **Metodika**: Experimenty byly provedeny u potkanů kmene Wistar, kterým byl vyvolán závažný dikarbonylový stres intragastrickým podáváním metylglyoxalu v dávce 0,5 mg/kg po dobu 4 měsíců odpovídající chronickým vaskulárním komplikacím (s histologicky potvrzenou chronickou progresivní nefropatií). Potkanům byla podávána standardní nebo vysokosacharózová dieta (70 cal %) bez nebo s empagliflozinem (10 mg/kg/den) po dobu 6 týdnů. **Výsledky**: Podávání empagliflozinu snížilo tělesnou hmotnost ($p < 0,05$), sytou glykemii ($p < 0,05$) i inzulinemii ($p < 0,05$). Hladina krevních lipidů – triglyceridů i NEMK byla zvýšena spolu se zvýšením lipolýzy (+10 %; $p < 0,01$). V myokardu empagliflozin mírně snížil oxidaci glukózy a zároveň zvýšil oxidaci palmitátu (+25 %; $p < 0,05$). Ke zlepšení kardiovaskulárních komplikací by mohlo přispět také snížení plazmatických hladin kyseliny močové (-20 %; $p < 0,05$), které nebylo spojeno se změnami jejího vylučování močí. V kůře ledvin došlo po podání empagliflozinu k výraznému zlepšení parametrů oxidačního stresu, zejména ke zvýšení hladin redukovaného glutationu (+35 %; $p < 0,01$). Ke zlepšení mikrovaskulárních komplikací v ledvinách mohou přispět také snížené hladiny metylglyoxalu ($p < 0,05$). Podávání empagliflozinu rovněž snižovalo hodnoty mikroalbuminurie ($p < 0,05$). Histologické vyšetření ledvin prokázalo snížení zánětlivých infiltrátů i známek intersticiální fibrózy po podání empagliflozinu. **Závěr**: Výsledky odhalily vliv podávání empagliflozinu na utilizaci substrátů, při níž dochází k odklonění od oxidace glukózy k preferování oxidace mastných kyselin v myokardu. V mechanizmu protektivních účinků empagliflozinu se může uplatnit snížení oxidačního stresu a metylglyoxalu v ledvinách i snížení kyseliny močové v plazmě. Tyto účinky se mohou uplatnit v mechanizmu kardioprotektivních i nefroprotektivních účinků empagliflozinu.

Podpořeno projektem MZ rozvoje výzkumné organizace 0023001 IKEM.

31PS Comorbidity of cardiovascular and ophthalmological diseases in elderly population.

S.K. Malyutina[1,2], I.V. Munz[1], A.O. Direev[1], M.Yu. Shapkina[2], J.A. Hubacek[2,3], M. Bobak[2,4]
[1]*Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia*
[2]*Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of IC&G SB RAS, Novosibirsk, Novosibirsk, Russia*
[3]*Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic*
[4]*Department of Epidemiology & Public Health, University College London, United Kingdom*

Background: The globally increasing life expectancy emerges the problem of comorbidity. The relationship between cardiovascular (CVD), chronic non-communicable diseases (NCD) and ophthalmological diseases (OD) were not studied in Russian population. **Purpose**: To investigate the association between CVD, NCD and ophthalmological diseases in elderly Russian population. **Methods**: A random population sample was examined in 2003/05 (9360, aged 45–69) and re-examined and 2015/17 in Russian arm of the HAPIEE project. Eye health was studied in a random sub-sample (324 m/w, aged 55–84, 2015/17). Common OD were identified by instrumental methods: hypertensive retinopathy (HR), diabetic retinopathy (DR), cataract (C), glaucoma (G), age-related macular degeneration (AMD). CVD were identified by standard methods. Multi-adjusted modes were used. **Results**: In studied sample hypertension (HT) was accompanied by HR in 88 %, HT and HR were positively associated independent of other factors ($p < 0,001$). Diabetes mellitus was accompanied by DR in 10 % and diseases were also indepen-

proLékaře.cz | 19.5.2024

dently positively associated (p = 0.008). Cumulative NCD were independently positively associated with frequency of cataract (p = 0,024) and HR (= 0,002). Common CVD and NCD were not associated with G or AMD. **Conclusions**: In studied population sample aged 55–84 we found the frequent association between CVD and NCD and ophthalmological diseases and revealed the patterns of comorbidity. These findings might have important preventive implementation.

The study was supported by RSF (14–45–00030).

32PS Nové adipocytokiny u neobézního modelu dyslipidemie a inzulinové rezistence

I. Marková, H. Malínská, M. Hüttl, L. Kazdová
Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

Úvod: Inzulinová senzitivita (IS) tkání spolu s regulací lipidového a glukózového metabolizmu je ovlivněna metabolickou aktivitou tukové tkáně – jejími regulačními a endokrinními funkcemi i produkcí adipocytokinů, z nichž řada má prozánětlivé účinky. Zatím nejvýraznější vztah k IS byl pozorován u adiponektinu, který má protizánětlivé a antiaterogenní vlastnosti. V poslední době bylo identifikováno několik adipocytokinů, které by mohly souviset s rozvojem inzulinové rezistence (IR) a jejími projevy, ale jejich přesné funkce nejsou zcela známy. **Cílem práce** bylo sledovat plazmatické hladiny nových adipocytokinů – chemerinu, omentinu, vaspinu a obestatinu u modelu metabolického syndromu (MetS) a porovnat je s tradičními parametry IS, zejména s adiponektinem. **Metodika**: Jako model MetS byl použit neobézní kmen hereditárně hypertriglyceridemických potkanů (HHTg) s dyslipidemií a IR, kontroly tvořili potkani kmene Wistar. Parametry byly sledovány ve věku 3, 12 a 20 měsíců. Adipocytokiny byly stanoveny ELISA kity, IS byla sledována podle bazální a inzulinem stimulované inkorporace radioaktivně značené glukózy do glykogenu a lipidů ex vivo. **Výsledky**: S přibývajícím věkem se u obou kmenů potkanů zvyšovala relativní hmotnost epididymálního tukového tělesa, výrazněji u kmene HHTg. Pokročilý věk byl u obou kmenů doprovázen zhoršenou IS svalu a tukové tkáně, zvýšenými sérovými hladinami neesterifikovaných mastných kyselin, triacylglycerolů (TAG) a jejich ektopickým ukládáním do jater a kosterního svalu. Koncentrace TAG v séru i tkáních byly vyšší ve všech věkových skupinách u HHTg v porovnání s kontrolami (vliv věku: $p < 0,001$; vliv kmene $p < 0,001$). S přibývajícím věkem došlo u obou kmenů ke snížení hladin adiponektinu nejen v séru, ale i ve svalu, pokles adiponektinu ve svalu byl u 20měsíčních HHTg větší než u kontrol (-27 % vs -52 %; $p < 0,05$). Hladiny omentinu a chemerinu s přibývajícím věkem klesaly a nelišily se mezi kmeny (vliv věku $p < 0,05$). Koncentrace obestatinu, leptinu a zejména vaspinu v průběhu stárnutí stoupaly a byly vyšší u kmene HHTg (vliv věku $p < 0,01$; vliv kmene $p < 0,01$). **Závěr**: Se stárnutím zvířat se zhoršovaly parametry lipidového metabolizmu a snižovala se IS tkání, přičemž negativní změny byly více zvýrazněny u HHTg potkanů. S postupujícím věkem a IR významně korelovaly zejména hladiny vaspinu, vaspin by podobně jako adiponektin mohl být nový citlivý ukazatel inzulinové senzitivity.

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

33PS Vliv metforminu na systém desaturáz a profil mastných kyselin v myokardu u modelu metabolického syndromu

D. Miklánková, I. Marková, M. Hüttl, H. Malínská
Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

Úvod: V patogenezi poruch spojených s metabolickým syndromem (MetS) a inzulinovou rezistencí (IR) se uplatňují změny aktivit desaturáz i profilu mastných kyselin, které jsou nezávislým kardiovaskulárním rizikovým faktorem. Charakteristickým znakem poruch metabolizmu mastných kyselin u metabolického syndromu a kardiovaskulárních onemocnění je zejména zvýšení aktivity stearoyl CoA desaturázy-1 (SCD-1). Metformin, lék první volby v léčbě diabetu 2. typu, významně snižuje kardiovaskulární mortalitu a je považován za inhibitor SCD-1. Jeho vliv na systém desaturáz v myokardu není znám. Cílem studie bylo sledovat vliv metforminu na aktivity i expresi desaturáz a profil mastných kyselin ve fosfolipidech myokardu u modelu metabolického syndromu a prediabetu. **Metodika**: Ve studii byl použit kmen hereditárně hypertriglyceridemických potkanů (HHTg) s dyslipidemií, jaterní steatózou a inzulinovou rezistencí, krmených standardní dietou bez metforminu nebo s přidáním metforminu v dávce 300 mg/kg/den po dobu 4 týdnů. Kontroly tvořil kmen Wistar potkanů. **Výsledky**: Podání metforminu u HHTg potkanů snížilo tě-

proLékaře.cz | 19.5.2024

lesnou hmotnost (p < 0,05), koncentraci triacylglycerolů (TAG) v séru i v játrech (p < 0,01) a zvýšilo hladinu HDL-C (p < 0,05). Naopak zvýšené koncentrace TAG v myokardu (p < 0,05) po podání metforminu poukazovaly na sníženou utilizaci mastných kyselin a následné zvýšení glukózového a laktátového metabolizmu. Snížená exprese i aktivita SCD-1 (p < 0,01) v myokardu vedla ke zvýšené koncentraci kyseliny stearové (p < 0,01) a snížené koncentraci kyseliny palmitolejové (p < 0,01), což ukazuje na sníženou lipogenezi de novo v této tkáni. Podávání metforminu výrazně zvýšilo aktivitu delta-5 desaturázy (D5D; p < 0,01), čímž stouplo množství PUFA řady n-3 (p < 0,01), které mohou přispívat ke zlepšení inzulinové senzitivity. **Závěr**: Podávání metforminu u modelu MetS a IR mělo pozitivní vliv na zastoupení mastných kyselin v membránových fosfolipidech myokardu i systém desaturáz mastných kyselin. Metformin příznivě ovlivnil zejména poměr pro a proti zánětlivých mastných kyselin, snížil aktivitu i relativní expresi SCD-1 a zvýšil aktivitu D5D. Tyto účinky mohou přispívat ke kardioprotektivnímu působení metforminu.

Podpořeno projektem MZ rozvoje výzkumné organizace 0023001 IKEM.

34PS Adherence kuřáků k prevenci ICHS

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

Úvod: Statistiky uvádějí, že v České republice aktivně kouří asi 2 300 000 lidí. Každý rok u nás zemře z různých důvodů asi 100 000 lidí, z toho na nemoci související s kouřením asi 18 000 lidí, z toho 8 000 lidí zemře na kardiovaskulární onemocnění. **Metodika**: Cílem projektu je zjištění míry závislosti na tabáku u kuřáků na kuřáckých místech během pracovní doby a zjistit další rizikové faktory civilizačních chorob. Proběhlo dotazníkové šetření 300 osob starších 18 let, 70 kuřáků v kuřáckých prostorách a 80 kuřáků z databáze PPK. 150 osob z kontrolního souboru bylo z databáze PPK. Průběžně doplňována měřitelná data: (věk, pohlaví, BMI, glykemie a hodnoty lipidů) **Výsledky**: Osloveno 70 kuřáků v prostorách, v nichž je povoleno kouřit, s požadavkem vyplnění Fagerströmova dotazníku závislosti na nikotinu doplněném pozvánkou k vyšetření rizikových faktorů ICHS a návštěvou Centra léčby závislosti na tabáku na Pracovišti preventivní kardiologie IKEM. Vrátilo se 16 vyplněných dotazníků, což je jen 1/5 dotazníků (23 %). Odpovědělo 7 žen a 8 mužů ve věku 30–74 let (průměr 50,4 let), s průměrným počtem 23 vykouřených cigaret/den. Průměrná závislost na nikotinu je vysoká (4,8 bodů). Nikdo z dotázaných neměl zájem o zjištění rizikových faktorů ICHS na našem pracovišti. Skupinu kuřáků z databáze PPK IKEM zastoupilo 21 žen a 43 mužů ve věku 29–84 let (průměr 61 let). Průměrný počet vykouřených cigaret byl 16 vykouřených cigaret/den a průměrná závislost na nikotinu střední (2,8 bodů). Z tohoto souboru bylo 14 léčených diabetiků, 59 pacientů s dyslipidemií. **Závěr**: Analýzou soborů prokázána minimální adherence kuřáků, kteří v pracovní době využívají prostory pro kouření, k zjištění rizikových faktorů ICHS. Tato skupina nižšího průměrného věku prokazuje vysokou závislost na kouření s vyšším počtem vykouřených cigaret denně ve srovnání se skupinou kuřáků z databáze PPK, kterým jsou již rizikové faktory ICHS známy.

VZ IKEM č. G9048.

35US Soluble endoglin as biomarker of cardiometabolic diseases and inducer of endothelial dysfunction

P. Nachtigal[1], B. Vitverová[1], M. Vicen[1], I. Najmanová[1], E. Doleželová[1], V. Blaha[2], M. Bláha[2], M. Lašticová[2], J. Víšek[3], M. Lánská[2], M. Pericacho[3], C. Bernabeu[4]
[1]Department of Biological and Medical Sciences, Faculty of Pharmacy, Charles University, Hradec Kralove, Czech Republic
[2]3rd Department of Internal Medicine – Metabolic Care and Gerontology, Faculty of Medicine, Charles University, Hradec Kralove, Czech Republic
[3]Department of Physiology and Pharmacology, Renal and Cardiovascular Physiopathology Unit, University of Salamanca, Spain
[4]Center for Biological Research, Spanish National Research Council (CSIC), and Biomedical Research Networking Center on Rare Diseases, Madrid, Spain

Introduction: A soluble form of tissue/membrane endoglin (sEng) circulating in plasma is increased in hypercholesterolemia, atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus patients. We provided couple of experiments in order to reveal whether high levels of sEng combined with hypercholesterolemia might affect vascular/endothelial fun-

proLékaře.cz | 19.5.2024

ction, inflammation in mice aorta and cholesterol and bile acid metabolism in liver and whether it is biomarker related to hypercholesterolemia in mice and patients with familiar hypercholesterolemia (FH). **Methods**: Three-month-old transgenic mice with high levels of sEng (Sol-Eng+ high HFD) and their littermates with low levels of sEng (Sol-Eng+ low HFD) were fed high fat diet (HFD) for either 3 months or 6 months. Plasma samples were used for biochemical analyses of total cholesterol and ELISA analyses of sEng and inflammatory markers. Functional parameters of aorta were assessed by means of wire myograph 620M. Western Blot analysis endothelial dysfunction/inflammation markers in aorta and liver was performed. **Results**: 3 months exposure to high sEng levels and HFD resulted in induction of inflammation in aorta of high Sol-Eng+ high HFD. Moreover, 6 months exposure to high sEng levels and HFD resulted in impaired KCl induced vasoconstriction, endothelial-dependent relaxation after administration of acetylcholine, endothelial-independent relaxation induced by sodium nitroprusside. In addition, the expressions of endoglin, p-eNOS/eNOS, pSmad2/3/Smad2/3 signaling pathway were significantly lower in Sol-Eng+ high HFD group compared to Sol-Eng+ low HFD group. In addition, 3 months exposure to high sEng affected cholesterol and bile acid metabolism in liver. High sEng levels were found also in FH patients. **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 and affect cholesterol and bile acid metabolism in liver. Soluble endoglin is also related with hypercholesterolemia in mice and patients with FH. Thus, we might propose that high levels of soluble endoglin presented in patients with hypercholesterolemia, atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus might be considered as a biomarker and risk factor of cardiometabolic diseases.

This work was supported by project EFSA-CDN (No. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/0000841) co-funded by ERDF, Czech Health Research Council (AZV CR 17–31754A.

36PS Atorvastatin a silymarin pozitivně ovlivňují metabolické poruchy indukované chronickým zánětem u transgenních spontánně hypertezních potkanů exprimujících lidský C-reaktivní protein

O. Oliyarnyk[1], H. Malínská[1], I. Marková[1], M. Hüttl[1], Z. Matušková[2], M. Poruba[2], M. Pravenec[3], J. Šilhavý[3], L. Kazdová[1], R. Večeřa[2]

[1]*Centrum Experimentální Medicíny IKEM, Praha*
[2]*Ústav farmakologie LF UP v Olomouci*
[3]*Fyziologický ústav AV ČR, v.v.i., Praha*

Úvod: Oxidační stres a zánět se podílejí na rozvoji kardiovaskulárních komplikací při metabolickém syndromu. Statiny jsou lékem první volby při léčbě dyslipidemie a prevence kardiovaskulárních onemocnění. Jejich prooxidační účinky indukované sníženou produkcí koenzymu Q10 byly pozorovány v řadě studií a jsou dávány do souvislosti s rozvojem myopatií. Silymarin (SM) obsahuje směs flavolignanů, a polyfenolů, jejichž antioxidační a protizánětlivé účinky ve tkáních jsme prokázali v dřívějších studiích. Cílem této studie bylo zjistit, zda kombinace atorvastatinu se silymarinem příznivě ovlivní oxidační stres a metabolické poruchy u modelu chronického zánětu a metabolického syndromu u transgenních spontánně hypertenzních potkanů exprimujících lidský C-reaktivní protein (SHR-CRP). **Metodika**: Samcům SHR-CRP potkanů byla podávána po dobu 4 týdnů standartní dieta a) bez suplementace; b) suplementovaná s atorvastatinem (ATS) 5 mg/kg/den (Atorvastatin Mylan, Generics, UK); nebo c) s 1% mikronizovaným extraktem silymarinu (Favea, Kopřivnice, ČR); d) kombinací ATS + SM. **Výsledky**: Podávání ATS, SM a ATS + SM neovlivnilo plazmatické koncentrace celkového cholesterolu, HDL-cholesterolu, triacylglycerolů a glykemií. ATS snížil koncentraci triacylglycerolů v myokardu (0,499 ± 0,072 vs 0,901 ± 0,072 μM/g; $p < 0,001$) a ještě výrazněji po kombinaci ATS + SM (0,368 ± 0,046 μM/g; $p < 0,001$). SM snížil koncentrace triacylglycerolů v kosterních svalech a v ledvinách a zvýšil bazální a inzulinem stimulovanou senzitivitu tukové tkáně, zatímco kombinace ATS + SM tyto parametry významně neovlivnila. Nejvýrazněji se projevil vliv ATS + SM v aktivitě antioxidačního systému v myokardu. V porovnání se samotným podáváním ATS zvýšila kombinovaná terapie ATS + SM aktivitu superoxiddismutázy (+44 %; $p < 0,01$), katalázy (+29 %; $p < 0,05$), glutathiontransferázy (+36 %; $p < 0,05$) a paraoxonázy 1(+34 %; $p < 0,01$). Snížená koncentrace produktů lipoperoxidace (TBARS) o 14 % nedosáhla statistické významnosti. **Závěr**: Kombinace ATS se SM v porovnání s terapií samotným ATS snížila u SHR-CRP potkanů akumulaci triacylglycerolů a zvýšila aktivitu antioxidačních enzymů v myokardu, v němž dochází v důsledku vysoké oxidace lipidů ke vzniku reaktivních kyslíkových radikálů. Výsledky naznačují, že kombinace silymarinu s atorvastatinem může účinněji ovlivnit kardiovaskulární komplikace spojené s oxidačním stresem při chronickém zánětu.

Podpořeno grantem GAČR 17–08888-S.

proLékaře.cz | 19.5.2024

37PS Změny tělesného složení u pacientů se systémovou sklerodermií a asociace se zánětlivými cytokiny: vztah k riziku kardiovaskulárních onemocnění

S. Oreská[1,2], M. Špiritovič[1,3], H. Štorkánová[1,2], P. Česák[3], M. Česák[2], H. Šmucrová[1], B. Heřmánková[1,3], O. Mikeš[4], E. Chytilová[4], V. Tuka[4], O. Růžicková[1,2], B. Šumová[1,2], K. Pavelka[1,2], L. Šenolt[1,2], J. Vencovský[1,2], R. Bečvář[1,2], M. Vrablík[4], M. Tomčík[1,2]

[1]Revmatologický ústav, Praha
[2]Revmatologická klinika 1. LF UK, Praha
[3]Fakulta tělesné výchovy a sportu UK, Praha
[4]III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolizmu 1. LF UK a VFN v Praze

Úvod: Fibróza kůže a trávicího traktu u systémové sklerodermie (SSc) může mít spolu s dalším postižením negativní dopad na mobilitu, výživu a tělesné složení. Tyto změny spolu s chronickým zánětem mohou podpořit rozvoj aterosklerózy a zvýšit riziko kardiovaskulárních příhod. Cílem bylo analyzovat tělesné složení u SSc a zdravých kontrol (ZK) a asociaci s vybranými zánětlivými cytokiny u SSc. **Metody**: Studie zahrnovala 59 pacientů se SSc splňujících kritéria ACR/EULAR 2013 (50 žen; průměrný věk 52,5 let; trvání nemoci 6,7 let; lcSSc/dcSSc = 34/25) a 59 ZK se srovnatelným věkem a pohlavím. Tělesné složení bylo měřeno pomocí denzitometrie (iDXA Lunar) a bioimpedance (BIA 2000M), fyzická aktivita pomocí dotazníku HAP, analýza koncentrace vybraných 27 cytokinů pomocí komerčního multiplex kitu (Bio-Rad Laboratories, Inc.). **Výsledky**: U SSc byly oproti ZK zjištěny nižší hodnoty BMI a podíl celkového tuku (BF %) i hmotnost viscerálního tuku. Současně byla u SSc menší hmotnost tuku prosté hmoty (LBM) a vyšší poměr ECM/BCM než u ZK, odpovídající horší nutrici a predispozici k fyzické aktivitě a také nižší BMD i fyzická aktivita (HAP). Vyšší ECM/BCM u SSc pozitivně koreloval s aktivitou nemoci (ESSG), mRSS a zánětlivou aktivitou a byl asociovaný s nižší kvalitou života (HAQ, SHAQ), únavou (FSS) a HAP. ESSG negativně korelovala s BF %. HAP pozitivně korelovala s BMD. Zvýšené sérové koncentrace některých cytokinů u SSc oproti ZK byly asociovány s negativní změnou parametrů tělesného složení u SSc. **Závěr**: Naše výsledky prokázaly významné negativní změny tělesného složení u SSc oproti ZK, které souvisí s trváním a aktivitou nemoci, fyzickou aktivitou a mají dopad na mobilitu a nutriční stav. Zároveň naznačují potenciální vliv některých zánětlivých cytokinů na negativní změny tělesného složení u SSc. Tyto faktory mohou zvýšit kardiovaskulární riziko v porovnání s běžnou populací, což bude předmětem navazujícího výzkumu.

Poděkování: AZV-16–33574A, MHCR 023728 and GAUK 312218.

38US Změna délky telomer u žen přecházejících do menopauzy, vliv genu pro konexin 37, 10letá prospektivní studie

J. Piťha[1], D. Dlouhá[1], T. Marek, J. A Hubáček[1], O. Auzký[1], I. Králová Lesná[1], M. Lejsková[2], Š. Nováková[2], P. Stávek[1]

[1]Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha
[2]Interní klinika Thomayerovy nemocnice a IPVZ, Praha

Úvod: Souvislost mezi délkou telomer leukocytů a kardiovaskulárními onemocněními je intenzivně studována. V našich předchozích studiích jsme zjistili vyšší citlivost na vývoj a progresi aterosklerózy u žen, které přecházejí do menopauzy než u žen před menopauzou a v delším období po ní. V této studii jsme prospektivně analyzovali vývoj délky telomer v závislosti na změně reprodukčního stavu u žen a na polymorfizmu genu pro konexin 37. **Metodika**: Byly analyzovány údaje o 344 ženách na počátku a na konci 10leté longitudinální studie včetně polymorfizmu genu pro konexin 37 (C1019 >T (Pro319 > Ser). Změny všech 3 sledovaných parametrů byly analyzovány párovým t-testem, rozdíly mezi změnami byly analyzovány nepárovým t-testem. **Výsledky**: Během studie se u 183 žen změnil reprodukční stav z premenopauzy/perimenopauzy na menopauzu a 158 žen zůstalo trvale v menopauze. Pokles délky telomer v celé populaci byl -0,17 ± 0,27 ($p < 0,001$). Změna reprodukčního stavu byla doprovázena nesignifikantně ($p = 0,174$) výraznějším poklesem délky telomer (-0,19 ± 0,28) v porovnání s hodnotami poklesu u žen setrvávajících v menopauze (-0,15 ± 0,26). Pokles délky telomer byl významný pouze u nositelek alespoň jedné alely *T* genu pro konexin 37 (TT nebo CT genotypů; -0,20 ± 0,27 vs -0,13 ± 0,24, $p = 0,026$). U CC genotypu takový rozdíl nalezen nebyl (-0,20 ± 0,27 vs -0,17 ± 0,27; $p = 0,537$). **Závěry a diskuse**: Naše výsledky ukazují na možný vztah mezi přechodem do menopauzy a rozsahem zkracování telomer; tento přechod může být modifikován polymorfizmem genu pro konexin 37. Tento rozdíl by však také mohl být částečně způsoben mírně vyšší délkou telomer na počátku sledování u žen, které přecházely během sledování do menopauzy, než u žen trvale v menopauze (0,98 ± 0,27 vs 0,91 ± 0,23, $p = 0,049$).

Tento projekt byl podpořen MZ ČR – RVO („Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001“).

proLékaře.cz | 19.5.2024

39US Spektrum mastných kyselin buněčné membrány a polarizace makrofágů v lidské tukové tkáni

R. Poledne[1], H. Malínská[1], S. Čejková[1], H. Kubátová[1], J. Froněk[2], I. Králová Lesná[1]
[1]*Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha*
[2]*Klinika transplantační chirurgie IKEM, Praha*

Úvod: Chronický subklinický zánět organizmu je výrazným rizikem kardiovaskulárních nemocí a souvisí s proporcí proinflamačních makrofágů tukové tkáně. Tento fenotyp je dán polarizací související s prostředím v tukové tkáni. **Metody**: Viscerální tuková tkáň byla získána při očištění ledviny živých dárců před transplantací. Proporce proinflamačních makrofágů byla měřena průtokovou cytometrií s použitím povrchových receptorů CD14, CD16 a CD36. Spektrum mastných kyselin bylo stanoveno plynovou chromatografií ve fosfolipidech celulární membrány stejné tukové tkáně. Dieta vyšetřených osob byla zjišťována dotazníkem frekvence potravin. **Výsledky**: Proporce proinflamačních makrofágů v tukové tkáni pozitivně koreluje s proporcí kyseliny palmitové ($p < 0,05$) a zejména palmito-olejové ($p < 0,001$), naopak signifikantně klesá s proporcí kyseliny alfa-linolenové ($p < 0,02$), celkových n3 mastných kyselin ($p < 0,02$) a poměrem n3/n6 ($p < 0,02$). Těmto korelacím dobře odpovídaly sérové koncentrace TNFα u sledovaných osob. Vliv jejich diety na proporci proinflamačních makrofágů v tukové tkáni byl naznačen, ale nedosáhl statistické významnosti. **Závěry**: Proinflamační stav tukové tkáně je ovlivněn složením membrány tukové tkáně. Prokázali jsme, že proporce kyseliny palmitové a palmito-olejové zvyšuje podíl proinflamačních makrofágů, kdežto mastné kyseliny řady n3 působí opačně.

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

40PS Alteration of cholesterol and bile acid homeostasis by iron overload in rats

A. Prasnicka[1,2], H. Lastuvkova[2], J. Cermanova[2], M. Hroch[3], J. Mokry[4], E. Dolezelova[1], P. Pavek[5], M. Lenicek[6], L. Vitek[6], P. Nachtigal[1], S. Micuda[2]
[1]*Department of Biological and Medical Sciences, Faculty of Pharmacy, Charles University, Hradec Kralove, Czech Republic*
[2]*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Charles University, Hradec Kralove, Czech Republic*
[3]*Department of Medical Biochemistry, Faculty of Medicine, Charles University, Hradec Kralove, Czech Republic*
[4]*Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Charles University, Hradec Kralove, Czech Republic*
[5]*Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Charles University, Hradec Kralove, Czech Republic*
[6]*Department of Medical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, 1st Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic*

Excessive accumulation of iron in the liver accompany metabolic diseases associated with increased cholesterol plasma concentrations such as insulin resistance, type II diabetes mellitus, metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). However, the relationship between high liver iron concentrations, and cholesterol-bile acid metabolic pathway was not studied in detail. Present study therefore aims at elucidation of possible changes in cholesterol and bile acid homeostasis in response to increased iron deposition within the liver. Male Wistar rats were administered either with eight dosses of saline every second day i.p., or with eight doses of iron (100 mg/kg) in the same timing. 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. The rats administered with iron showed significant increased concentration of cholesterol in plasma together with increased activity and concentration of aspartate aminotransferase and bilirubin, respectively. This was accompanied with significant up-regulation of HmgCR, the rate-limiting enzyme responsible for de novo synthesis of cholesterol, and down-regulation of Cyp7a1, the rate-limiting enzyme for bile acid synthesis from cholesterol. Reduced synthesis led to reduced biliary secretion of bile acids, and net bile secretion. Furthermore, increased bilirubin concentrations detected in plasma of IO animals followed increased bilirubin synthesis from heme through induction of Hmox1, and its reduced biliary secretion by down-regulated Mrp2 protein. Finally, induction of Mdr1 protein in IO animals indicated potential for alteration of biliary secretion of drugs. This study demonstrated significant alteration of cholesterol liver turnover in iron overloaded rats as a result of its increased synthesis and reduced metabolism. Down-regulation of Mrp2 and induction of Mdr1 by iron indicated potential for alteration of biliary secretion of respective endo-, and xeno-biotics, including statins, antidiabetics, verapamil and etc.

The study was supported by the Charles University Progres FAF 150/11/1106, Progres Q40, and the Grant Agency of the Czech Republic project No. 17–068415.

proLékaře.cz | 19.5.2024

41PS The potential link between HCRTR2 polymorphism and acute coronary syndrome in Czech population

I. Procházková[1,2], D. Dlouhá[1], J. Mrázková[1], V. Lánská[3], P. Wohlfahrt[1,4], J. Mesanyová[1], J. A. Hubáček[1], J. Piťha[1]
[1]Centre for Experimental Medicine, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic
[2]Department of Anthropology and Human Genetics, Faculty of Science, Charles University, Prague, Czech Republic
[3]Statistical Unit, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic
[4]Center for Cardiovascular Prevention of the 1st Faculty of Medicine, Charles University, and Thomayer Hospital, Prague, Czech Republic

Background: A novel neurohormonal pathway has been elucidated involving signaling molecules collectively known as the orexins, which have been implicated in regulating autonomic function during sleep/wake cycles. Moreover, there exists evidence, that abnormal orexin signaling may be implicated in the pathology of heart failure. Polymorphism (rs7767652, C>T) in the regulatory domain of HCRTR2 (one of the orexin receptors) was found to be associated with response to medical therapy in a cohort of heart failure patients with reduced ejection fraction. We tested rs7767652 in patients with the acute coronary syndrome (ACS) and in healthy controls. **Materials and Methods**: 1 967 ACS patients (1 467 males and 500 females) and 1 953 healthy controls (1 229 males and 724 females) were examined. The rs7767652 locus in HCRTR2 was analyzed using the TaqMan SNP assay No.C_29161754_20. Genotyping was performed according to the manufacturer´s protocol on ABI 7300 Real-Time PCR instrument. **Results**: The frequencies of genotypes in patients with ACS did not differ (CC = 58.3; CT = 35.1 %; TT = 6.6 %) from the control group (CC = 55.5 %; CT = 37.8 %; TT = 6.6 %). There were no gender differences. ACS patients with minor T allele have significantly lower plasma levels of total- ($P < 0.03$), HDL- ($P < 0.02$) and LDL-cholesterol (< 0.05). Polymorphism was not associated with other traditional cardiovascular risk factors (hypertension, smoking, obesity, and diabetes). **Conclusions**: This study provides evidence of an association between HCRTR2 variant and lipid plasma levels in patients with ACS.

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

42PS Úloha vysokých endogenních zásob železa na rozvoj endotelové dysfunkce ve studii in vitro

V. Rejlek, J. Polák, P. Kraml
II. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Úvod: Vztah železa a aterosklerózy je intenzivně zkoumán již od nastolení tzv. „železné hypotézy“ Sullivanem v roce 1981. Přítomnost redoxně-aktivního železa, stejně jako vysoké exprese H- a L-feritinu v lidských aterosklerotických plátech tuto hypotézu nepřímo podporují a množí se klinické studie, které potvrzují přímou korelaci mezi vysokými systémovými hladinami železa a kardiovaskulárním onemocněním. Dle těchto teorií se železo nacházející se v aterosklerotických plátech může stát katalyzátorem pro tvorbu reaktivních forem kyslíku, což může vést k endoteliální dysfunkci jakožto předstupně tvorby aterosklerotického plátu. **Metodika**: Náš model sycení tkáňové kultury humánních koronárních endotelových buněk holotransferinem se snaží prozkoumat vliv zvýšené endogenní nabídky železa na endotelovou buňku za podmínek in vitro. Humánní koronární endotelie byly vypěstovány do doby desátého zdvojení populace, poté bylo do média přidáno pět různých koncentrací holotransferinu. Po 24 hodinách byly lyzáty těchto buněk uskladněny v -70 ^{0}Celsia k pozdějšímu stanovení koncentrace intracelulárního feritinu ELISA testem. Cytoviabilita byla stanovena na živé buněčné kultuře užitím MTS eseje. **Výsledky**: Z našich výsledků vyplývá, že endotelie sycené různými koncentracemi holotransferinu zvyšují svou intracelulární koncentraci feritinu více než dvojnásobně oproti nesyceným endotelovým buňkám. Zároveň jsme vypozorovali, že vzrůstající koncentrace holotransferinu v médiu nemají signifikantní vliv na cytoviabilitu koronárních endotelových buněk ve srovnání s kontrolami. **Závěr**: Tyto výsledky jsou prvním krokem ve studiu signálních kaskád spouštěných zvýšením intracelulárního železa v kultivovaných humánních koronárních endotelových buňkách.

Podpořeno programem PROGRES Q36-METAB.

proLékaře.cz | 19.5.2024

43PS Rozdíly v metabolizmu železa a parametrech aterosklerózy mezi dlouhodobými dárci krve, nedárci a probandy v sekundární prevenci

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 redox-aktivního železa (LIP) v cirkulujících monocytech je spojena s vyšší frekvencí kardiovaskulárních příhod. **Metody**: Studie porovnává vztah mezi LIP v cirkulujících monocytech, markery metabolizmu železa a aterosklerózy (parametry zánětu, oxidačního stresu, endoteliální dysfunkce a arteriální elasticity) u dlouhodobých dárců krve, zdravých dobrovolníků (nedárci) a probandů v sekundární prevenci (pacienti). **Výsledky**: Zjistili jsme, že nedárci měli nejnižší hodnoty LIP oproti skupině dárců (1,50 ± 0,41 M vs 1,84 ± 0,43 M; p = 0,016) a pacientů (1,50 ± 0,41 M vs 1,94 ± 0,46 M; p = 0,003). Překvapivě se hodnoty LIP nelišily mezi dárci a pacienty (1,84 ± 0,43 M vs 1,94 ± 0,46 M; NS). Skupina dárců se signifikantně lišila v parametrech metabolizmu železa (vyšší sérové Fe, TfR / F a nižší hepcidin, feritin a CD163), zatím co nedárci a pacienti mezi sebou neměli rozdíl. V laboratorních parametrech aterosklerózy neměli skupiny mezi sebou rozdíl, zatímco v sonografických parametrech nejlépe vyšla skupina nedárců, která vykazovala signifikantní rozdíl oproti pacientům. Dárci a pacienti se mezi sebou nelišili. Dárci měli signifikantně nejnižší množství viscerálního tuku oproti oběma skupinám a byli fyzicky nejaktivnější. **Závěr**: Zdá se, že zvýšené hodnoty LIP u skupiny dlouhodobých dárců krve odrážejí vyšší metabolický obrat železa v organizmu. Překvapivě, dárci i navzdory nižšímu množství viscerálního tuku a větší fyzické aktivitě nevykazovali lepší aterosklerotický profil ani vůči probandům sekundární prevence ani vůči nedárcům v primární prevenci.

44US Efekt přítomnosti polymorfizmu rs688: ovlivňuje léčbu statiny?

L. Schwarzová[1], A. Hořínek[1], V. Todorovová[1], T. Hejkalová[1], M. Vrablík[1], T. Freiberger[2], R. Češka[1]
[1]*Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolizmu 1. LF UK a VFN v Praze*
[2]*Středoevropský technologický institut, MU, Brno*

Low density lipoprotein receptor (LDLR) je glykoprotein povrchu buněčné stěny, který zodpovídá za vychytávání LDL-cholesterolových částic z krovní plazmy a zastává klíčovou úlohu v zajištění homeostáze cholesterolu v buňkách. Mutace v genu pro tento receptor obvykle vedou k významnému zvýšení hladiny cholesterolu v krevní plazmě, které má za následek zvýšení rizika aterosklerózy a kardiovaskulárních onemocnění. Běžné polymorfizmy, nacházející se v tomto genu, nemají sice tak zásadní vliv, ale i ony hladinu cholesterolu ovlivňují, a přispívají tak k interpersonální variabilitě. Výsledky několika studií ukázaly, že synonymní varianta rs688 (c.1773C>T) je spojena se 4–10% nárůstem plazmatické hladiny cholesterolu. Toto polymorfní místo ovlivňuje splicing a související procesy, akumulaci LDL-receptorového proteinu v lyzosomech a buněčnou regulaci pomocí PCSK9. V pilotní studii jsme se zaměřili na vztah mezi polymorfizmem rs688, blízkou mutací c.1775G>A a léčbou statiny. Pro 50 pacientů z databáze MEDPED, geneticky vyšetřených ve VFN v Praze, jsme porovnávali hodnoty hladin cholesterolu v krvi před a po léčbě statiny. Sledována byla přítomnost mutace c.1775G>A (Gly592Glu; 10 jedinců) a alely rs688T, jejíž frekvence v našem vzorku je 0,35. Nejvýraznější snížení hladiny LDL-cholesterolu po léčbě bylo zaznamenáno u pacientů bez přítomnosti mutace c.1775G>A (průměrně o 2,7 – 3,33 mmol/l). Při homozygotní konstelaci alely T v místě rs688 bylo průměrné snížení jen o 2,1 mmol/l, nejmenší posun v zaznamenané hladině LDL-cholesterolu jsme zjistili u nositelů mutace c.1775G>A a heterozygotní kombinace alel (C-T) v místě rs688 (snížení v průměru o 0,99 mmol/l). Další genetické testování většího vzorku pacientů přinese jistě zajímavé poznatky využitelné pro predikci úspěšnosti léčby a zvolení nejvhodnější individuální terapie.

Podpořeno z projektů AZV č. 15–28277A a 15–28876A.

proLékaře.cz | 19.5.2024

45PS Vliv plné parenterální výživy na koncentrace neesterifikovaných mastných kyselin (NEFA) u pacientů v intenzivní péči

P. Skořepa[1,2], J. Fortunato[2], L. Sobotka[2], V. Blaha[2], J. Horáček[1]
[1]Katedra vojenského vnitřního lékařství a vojenské hygieny FVZ UO, Hradec Králové
[2]III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Úvod: Lipidy a glukóza neslouží pouze jako zdroj energie pro metabolické pochody, ale jsou důležitou složkou strukturních a signálních molekul. Je prokázáno, že složení a dávka jednotlivých makronutrientů v plné parenterální výživě (TPV) je spojena i s outcomes kriticky nemocných. Je známo, že NEFA jsou schopny modulovat imunitní systém a odpověď na stresový stimul. Jedním mechanizmem vedoucím ke zlepšení odpovědi na léčbu může být ovlivnění NEFA. Zaměřili jsme se na porovnání změn sérových koncentrací NEFA u kriticky nemocných pacientů během prvních 9 dnů specifické TPV. **Metodika**: V této studii byla použita data z probíhající prospektivní randomizované klinické studie u kriticky nemocných pacientů interní metabolické JIP (n = 21, věk 65,9 ± 12,3 roku). Izokalorická (29,7 kcal/kg/den) a izoproteinová (1,7 g/kg/den) TPV složená z nebílkovinné energie pocházející výhradně z glukózy (n = 15; 5,7 g/kg/den) v porovnání se „standardní" kombinovanou TPN na bázi lipidů a glukózy (n = 7; SMOFlipid 1,1 g/ kg/den, glukóza 2,9 g/kg/den). Měření byla provedena před zahájením TPV a 1., 3., 6.. a 9. den. Úrovně reprezentativních nasycených a nenasycených mastných kyselin byly zkoumány spektrofotometrií (Farma-Spect Shimadzu) za použití enzymatické metody (NEFA Wako, Japonsko). **Výsledky**: Statisticky významné ($p < 0,05$) vyšší hodnoty kyseliny omega-3 -linolenové (C18: 3, ALA), omega-6 dihomo-linolové (C20: 3), kyseliny omega-7 palmitoleové (C16:1) a nižší hladiny omega-3 eikosapentanové (C20: 5), dokosahexaenoické (C22: 6), omega-6 linolové (C18: 2) kyseliny, desaturázy delta 5, bez rozdílu poměru AA/EPA byly nalezeny ve skupině TPN založené výhradně na glukóze, a to od 3. dne dále. **Závěr**: Použití TPV s vysokou dávkou glukózy vedlo k rychlému a významnému zvýšení ALA bez rozdílu v poměru AA/EPA. Složení TPV významně ovlivňuje koncentrace NEFA u kriticky nemocných. Zda jsou tato zjištění spojena i se změnou v imunitní odpovědi či přímo klinickým zlepšením, vyžaduje další zkoumání.

Podpořeno specifickým výzkumným projektem SV/FVZ201811 – Parenterální výživa.

46US Relationship between cardiovascular disease and cognitive function in Eastern Europe

D. Stefler[1], S. Malyutina[2], R. Kubinova[3], A. Pajak[4], A. Tamosiunas[5], S. Shiskin[6], A. Titarenko[6], Y. Nikitin[6], H. Pikhart[1], A. Peasey[1], J.A. Hubacek[7], M. Bobak[1]
[1]Department of Epidemiology and Public Health, University College London, United Kingdom
[2]Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of IC&G SB RAS, Novosibirsk, Russia
[3]National Institute of Public Health, Prague, Czech Republic
[4]Department of Epidemiology and Population Studies, Jagellonian University Collegium Medicum, Krakow, Poland
[5]Department of Population Studies, Institute of Cardiology, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania
[6]Research Institute of Internal and Preventive Medicine–Branch of IC&G SB RAS, Novosibirsk, Russia
[7]Institute for clinical and experimental medicine, Prague, Czech Republic

Background: Maintained cognitive function (CF) is one of the most important criteria for healthy ageing. Previous studies showed that individuals who are diagnosed with some form of cardiovascular disease (CVD), including coronary heart disease (CHD), atrial fibrillation, heart failure or stroke, are more likely to experience reduced cognitive function or dementia. Although the association between cognitive decline and CVD in older age seems to be strong, the direction is not entirely clear, and a number of potential explanations have been proposed to describe the underlying pathological mechanism. The link between CF and CVD morbidity or mortality is rarely examined outside of Western Europe or North America, and to date no such studies have been carried out in Eastern European populations. The aim of our study was to assess the relationship between previously diagnosed CVD and CF, as well as between CF and CVD mortality in ageing Eastern European population samples. **Methods**: Data was used from Russian, Czech, Polish and Lithuanian individuals (age 45–69 at baseline) who participated in the Health Alcohol and Psychosocial factors in Eastern Europe (HAPIEE) prospective cohort study (n = 25,128). Memory, verbal fluency, and processing speed of participants was assessed at baseline and three years later. Data on pre-existing CVD was collected via self-report, and mortality during follow-up was ascertained by linkage with death registers. **Results**: In the multivariable adjusted logistic regression models, participants with high combined cognitive function scores were less likely to have reported CHD (OR: 0.78; 95% CI: 0.68–0.90) or stroke (OR: 0.38; 95% CI: 0.30–0.49) in their medical history. In the longitudinal models, higher CF score was significantly related to lower risk of CVD (HR: 0.50; 95% CI: 0.40–0.62), CHD (HR: 0.54; 95%

proLékaře.cz | 19.5.2024

CI: 0.41–0.72) and stroke (HR: 0.26; 95% CI: 0.14–0.49) mortality. **Conclusion**: In this prospective analysis of Eastern European individuals, we found that cognitive function was strongly related to both pre-existing CVD and CVD mortality. Further research is needed to explore the exact pathways how CVD and cognitive function impact on each other.

Acknowledgement. The HAPIEE study was supported by the Wellcome Trust, the US National Institute of Aging and the MacArthur Foundation Initiative on Social Upheaval and Health. The current analysis was supported by the Russian Scientific Foundation [grant number 14–45–00030].

Přednáška v češtině.

47PS Změny v lipidových parametrech na počátku dietně-fyzické intervence osob s nadváhou nebo obezitou

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

Úvod: Obezita a neaktivita patří mezi závažné rizikové faktory KVO. K jejich ovlivnění se v rámci nefarmakologické léčby využívá mimo jiné i dietně-fyzická intervence, tedy kombinace sníženého energetického příjmu spolu s pravidelnou pohybovou aktivitou. Oba tyto přístupy by měly být podrobně monitorovány. Efekt dietně – fyzické intervence se pozitivně projevuje zejména ve změně antropometrických a lipidových parametrů. Lipidové parametry ovšem v průběhu intervence výrazně kolísají. **Soubor**: Intervenovaný soubor tvoří 296 žen, věkové rozmezí 25–65 let, s BMI ≥ 25 kg/m^2 s tendencí k abdominálnímu typu obezity. 100 žen mělo BMI v rozmezí 25–29,9 kg/m^2, 196 mělo BMI > 29,9 kg/m^2. **Metodika**: Intervence souboru probíhala 12 týdnů, v rámci intervence jsme každých 14 dní analyzovali antropometrické, glykemické a lipidové parametry. Dále byly analyzovány změny v koncentraci CRP a NEMK. Dodržování doporučení týkajících se pohybové aktivity bylo po celou dobu studie sledováno telemetricky, příjem energie byl sledován formou jednodenních dietních záznamů. **Výsledky**: Kromě očekávaných statisticky významných poklesů antropometrických parametrů na úrovni p ≤ 0,001, a to v obou po sobě jdoucích stanoveních (14 i 28 dní), byly pozorovány v obou skupinách i statisticky významné poklesy na úrovni p ≤ 0,001 u koncentrace LDL-cholesterolu. V případě změny koncentrace HDL-cholesterolu byl po prvních 14 dnech stanoven statisticky významný pokles, a to u obou skupin osob (p ≤ 0,001). Analýza po následných 14 dnech již ve skupině osob s nadváhou prokazovala vzestup hladiny HDL, naopak ve skupině s obezitou pokles koncentrace HDL-cholesterolu pokračoval. Tyto změny však již nebyly ani v jedné ze sledovaných skupin statisticky významné. Hladina HDL-cholesterolu se ani po 12 týdnech nevrátila na původní hladinu před začátkem intervence. **Závěr**: Na počátku dietně-fyzické intervence osob s nadváhou a obezitou dochází nejen k poklesu koncentrace LDL-cholesterolu, ale i k statisticky významnému poklesu HDL-cholesterolu.

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

48PS Plazmocelulární myelom jako příčina těžké smíšené dyslipidemie doprovázené hyperviskózním syndromem

M. Šatný[1], J. Franeková[2], S. Vaingátová[2], J. Kovář[3], M. Vrablík[1]
[1]*Centrum preventivní kardiologie III. interní kliniky – kliniky endokrinologie a metabolizmu 1. LF UK a VFN v Praze*
[2]*Oddělení klinické biochemie IKEM, Praha*
[3]*Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha*

Úvod: Mnohočetný myelom bývá v některých případech doprovázen alterací metabolizmu lipidů a lipoproteinových částic (tzv. hyperlipidemický myelom, někdy řazen do skupiny „autoimunitních“ DLP), přičemž nejčastěji popisovanou odchylkou je těžká smíšená DLP, která špatně reaguje na zavedená režimová opatření a zvyklou hypolipidemickou léčbu (kombinace statin + fibrát + omega 3 mastné kyseliny), ale naopak se promptně upravuje adekvátní léčbou hematoonkologickou. Mechanizmus jejího vzniku zůstává nejasný. Těžká smíšená DLP může být spojena až se vznikem hyperviskózního syndromu doprovázeného řadou typických komplikací – např. vertigem, epistaxí, retinopatií atd. **Popis klinického případu**: Uvádíme případ 55letého muže s anamnézou dilatační KMP (v.s. etylické etiologie), DM2T, dále chronické pankreatitidy (v minulosti vyloučen možný spolupodíl hypertriglyceride-

proLékaře.cz | 19.5.2024

mie na jejím vzniku), který byl přijat pro několik dní trvající vertigo, tinnitus a těžkou smíšenou DLP. Neurologem a ORL lékařem vstupně vyloučena neurologická etiologie obtíží. Těžká smíšená DLP vyvolaná akumulací VLDL a IDL při současném poklesu LDL trvala i přes terapii statinem, fenofibrátem, omega 3 mastnými kyselinami a zlepšení kompenzace DM2T. Vzhledem ke snížené systolické funkci a nejednoznačnému nálezu na ECHO doplněna CT koronarografie s hemodynamicky nevýznamnými změnami, vedlejším nálezem byla v.s. osteolytická ložiska hrudních obratlů. Pro hyperviskozitu krve nebylo možné laboratorně stanovit paraprotein; provedena biopsie z lopaty kosti kyčelní, ve které zachyceny plazmocyty kappa – uzavřeno jako plazmocelulární myelom. Následným vyšetřením séra stanoven paraprotein typu IgA kappa a konstatována kryoglobulinemie. Těsně před zahájením hematoonkologické léčby se stav zkomplikoval vznikem oční symptomatologie; oftalmology konstatována oboustranná okluze centrální retinální arterie i žíly v terénu hyperviskózního syndromu. Opakovaně provedena plazmaferéza s částečným efektem. Hematology zahájena zvyklá léčba s následnou autologní transplantací kmenových buněk. Během této léčby došlo k rychlé úpravě lipidogramu; pacient zůstává nadále v pokračující hematologické léčbě. **Závěr**: U každého pacienta se zachycenou dyslipidemií by měla být v úvodu vyloučena možná sekundární etiologie; u smíšené dyslipidemie je třeba pomýšlet nejen na obvyklé příčiny – DM či hypotyreózu, ale také vzácnější případy jako například námi diskutovaný plazmocelulární myelom.

49US Systémově biologická analýza steatózy u transplantovaných jaterních štěpů

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

Transplantace jater vede až u 40 % příjemců k rozvoji nealkoholické steatózy a steatohepatitidy (NAFLD/NASH). Cílem studie bylo stanovit transkriptomické profily transplantovaných jaterních štěpů a detekovat rozdíly v genové expresi mezi pacienty s a bez NAFLD. Z biopticky získané tkáně jaterního štěpu od 92 pacientů (46 mužů, 46 žen) byla izolována celková RNA, ze které byl stanoven kompletní transkriptomický profil pomocí technologie microarray na přístroji Affymetrix GeneAtlas s použitím čipů Affymetrix® HuGene2.1ST Array Strip. Nejvýznamnější rozdílně exprimované transkripty byly následně validovány pomocí 48.48 Gene Expression Dynamic Chip (Fluidigm Corporation) na zařízení Fluidigm Biomark. Získaná data byla normalizována (RMA – robust multi-array average) a statisticky analyzována v programu Partek Genomics Suite 6.6 a následně IPA (Ingenuity Pathway Analysis) sadou standardizovaných metod včetně hierarchického shlukování, genové ontologie, analýzy „upstream" regulátorů a analýzy mechanistických a kauzálních sítí. Při binárním porovnání transkriptomů nesteatotických a steatotických vzorků jsme identifikovali přes 880 signifikantně odlišně exprimovaných transkriptů, FDR < 0,05. Následná analýza ukázala významné obohacení drah souvisejících s koagulací, oxidačním stresem, metabolizmem žlučových kyselin a aktivací nukleárních receptorů FXR, PXR a LXR. „Kauzální" síť s nejvyšším skóre pro propojení signifikantních „upstream regulátorů" a fyziologických procesů prostřednictvím signifikantně odlišně exprimovaných transkriptů obsahovala v úrovni regulátorů geny *NR1H4, HNF1A, RXRA* a *FXR* působící snížení exprese sady transkriptů: *GC, ABCG1, PPARA, ABCB11, ABCC2, SERPINA7, ABCG2, SLC27A5, IGF1, INSR* a *SLC7A2*. Analýzou hierarchického shlukování jsme dále identifikovali 133 transkriptů signifikantně korelujících s histologicky stanovenou závažností steatózy (0–3), FDR < 0,05. Charakterizovali jsme na úrovni signalizačních a metabolických sítí transkriptomické profily transplantovaných jaterních štěpů, ve kterých se vyvíjí steatóza, v kontrastu s transplantáty bez steatózy. Zjištěné moduly důležité pro rozvoj steatózy mohou být podkladem pro vytvoření a následnou validaci prediktivní transkriptomické signatury.

Podpořeno grantem AZV ČR 15–26906A.

50PS Interaktom Nme7 jako prostředník dyslipidemie, obezity a ciliomu

L. Šedová[1,2], E. Školníková[1,2], D. Křenová[2], V. Křen[2], O. Šeda[2]
[1]*Ústav molekulární genetiky AV ČR, v. v. i.*
[2]*Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK Praha*

Obezita, dyslipidemie, inzulinová rezistence a související poruchy metabolizmu jsou komplexní znaky s výraznou úlohou genetických a environmentálních faktorů a jejich interakcí. Ačkoli je řada genetických variant ovlivňujících patofyziologii zmíněných procesů známá, zdaleka nevysvětlují celou genetickou složku jejich variability. Ve dvou

proLékaře.cz | 19.5.2024

nezávislých lidských kohortách jsme identifikovali několik variant v genu pro *NME7*, které ovlivňovaly inzulinovou senzitivitu, obezitu a hladiny lipidů. Cílem studie bylo porovnat expresi Nme7 a jeho interaktomu v sadě PXO rekombinantních inbredních kmenů potkana kombinujících genomy 2 modelů metabolického syndromu (kmenů SHR a PD) a kmene Brown Norway, který známky metabolického syndromu nevykazuje. Z jater dospělých samců 16 kmenů PXO včetně progenitorů BXH2 a SHR-Lx byla izolována celková RNA, ze které byl stanoven kompletní transkriptomický profil s použitím čipů Affymetrix® RatGene2.1ST Array Strip v kvadruplikátu. Získaná data byla normalizována (RMA – robust multi-array average) a statisticky analyzována (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, genové ontologie, analýzy „upstream" regulátorů a analýzy mechanistických a kauzálních sítí. 3 kmeny PXO6a, PXO6b a PXO6c vykázaly nejnižší expresi Nme7 v porovnání s oběma progenitory i ostatními kmeny sady. Analýzou více než 20 000 SNPs jsme prokázali genetickou odlišnost těchto 3 kmenů nepřesahující 4,3 % genomu. Tyto 3 kmeny sdílely 1 633 transkriptů signifikantně rozdílně exprimovaných oproti progenitorovému kmeni SHR-Lx. Pro posuny transkriptomu v PXO6 oproti SHR-Lx jsme identifikovali 3 zásadní regulační uzly – Hnf4a (p = 1,15E-11), Ppara (p = 1,28E-07) a Nr1h4 (p = 2,34E-06). Mezi výrazně obohacené signální a metabolické dráhy patřily dráhy se vztahem k lipidovému metabolizmu (p = 2,13x10–7) a k ciliární stavbě a funkci (nejvyšší skóre mezi mechanistickými sítěmi). Zároveň měly kmeny PXO6a, 6b a 6c nejnižší koncentrace cholesterolu a triacylglycerolů v hlavních lipoproteinových frakcích a nejnižší adipozitu v rámci celé PXO sady. V sadě PXO modelů metabolického syndromu jsme identifikovali interaktom Nme7 jako významného prostředníka mezi aspekty metabolického syndromu a geny podílející se na ciliárních funkcích.

Podpořeno granty GAČR 17–13491S, AZV ČR 15–26906A.

51PS Mitochondriální genom zvyšuje kardioprotektivní účinek chronické hypoxie u spontánně hypertenzních potkanů aktivací Akt/GLUT/HK signalizační dráhy

J. Šilhavý[1], J. Neckář[1], A. Svatoňová[1], Z. Drahota[1], R. Weissová[2], I. Nedvědová[2], K. Tauchmannová[1], L. Červenka[3], J. Žurmanová[2], J. Novotný[2], M. Pravenec[1], F. Kolář[1]
[1]*Fyziologický ústav AV ČR, Praha*
[2]*Přírodovědecká fakulta UK, Praha*
[3]*IKEM, Praha*

Úvod: Mitochondrie pravděpodobně hrají zásadní roli ve zlepšení srdeční ischemické tolerance při chronické hypoxii. V této studii jsme analyzovali účinky kontinuální normobarické hypoxie na mitochondriální funkce u spontánně hypertenzních potkanů (SHR) a konplastického kmene SHR-mtBN, u kterého jsme nahradili mitochondriální genom SHR genomem kmene Brown Norway (BN), který je rezistentní k ischemii. **Metodika**: Polovina zvířat z SHR a SHR-mtBN kmenů byla adaptována na chronickou hypoxii a druhá polovina byla chována jako normoxické kontroly. V levé srdeční komoře byly změřeny standardní ukazatele mitochondriální aktivity a u všech zvířat byl proveden infarkt myokardu 20 minutovou okluzí koronární arterie následovanou 3 hodinami reperfuze. Dále byla sledována aktivita enzymů, poškození mitochondrií a měřena diferenciální exprese vybraných genů v myokardu. **Výsledky**: Velikost infarktu měřená jako procento z „area at risk" byla u normoxických zvířat podobná u obou kmenů (68 ± 3 % u SHR a 65 ± 5 % u SHR-mtBN). Chronická hypoxie statisticky významně snížila velikost infarktu u kmene SHR (46 ± 3 %) a ještě menší velikost infarktu jsme zaznamenali u kmene SHR-mtBN (33 ±2 %). Mitochondrie izolované z hypoxických srdcí obou kmenů měly zvýšenou aktivitu cytochrom C oxidázy (COX) a sníženou citlivost k otevírání MPT pórů. Poškození mitochondrií bylo významně menší u hypoxických SHR-mtBN konplastických potkanů v porovnání s SHR kontrolami a pozitivně korelovalo s velikostí infarktu u všech skupin. U obou kmenů adaptovaných k hypoxii bylo zaznamenáno zvýšení aktivity hexokinázy 2 (HK2) a glukózových přenašečů GLUT1 a GLUT4 v srdci. U SHR-mtBN konplastických potkanů byla pozorována významně vyšší aktivita Akt2 (AKT serine/threonine kinase 2) v porovnání s SHR. Tyto výsledky byly potvrzeny i měřením diferenciální exprese genů. **Závěr**: Výsledky této studie ukazují, že adaptace na chronickou hypoxii snižuje vnímavost srdce kmene SHR k ischemicko-reperfuznímu poškození. Tento efekt byl ještě výraznější u SHR-mtBN konplastického kmene, což dokazuje důležitou úlohu mitochondriálního genomu v ochraně srdce před ischemickým poškozením. Významnou roli zde má signální dráha Akt/GLUT/HK, jejíž geny jsou cílem transkripčního faktoru HIF1 (hypoxia inducible factor1). Kardioprotektivní účinek této dráhy je pravděpodobně ovlivněn působením na zvýšení příjmu glukózy a glykolýzu.

proLékaře.cz | 19.5.2024

52US Vrozené srdeční vady a ateroskleróza

Z. Urbanová[1], M. Šamánek[2]
[1]*Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze*
[2]*Dětské kardiocentrum 2. LF UK a FN Motol, Praha*

Autoři se zaměřují na stále aktuálnější problematiku dospělých pacientů s vrozenou srdeční vadou (VSV), protože na rozdíl od situace před 50 lety, kdy se u nás děti s VSV operovaly ojediněle a dožilo se jich dospělého věku jen 20 %, v dnešní době se dožívá dospělého věku, a tedy i věku kardiovaskulárních komplikací 85 % pacientů s VSV. Dospělých s vrozenou srdeční vadou je v ČR asi 30 000, v Evropě 1,2 milionů a v USA 1,5 miliónů s 5% nárůstem každý rok. Vzniká tedy nově velká skupina pacientů, u kterých je morbidita a mortalita sice nejčastěji způsobena kardiálním selháním pro reziduální nálezy (ventrikulární dysfunkce, chlopenní vady, shunty a arytmie), ale rizikové faktory aterosklerózy (obezita, hypertenze, dyslipidemie, diabetes, kouření, snížená fyzická aktivita) zhoršují jejich prognózu. Autoři prezentují recentní průzkumy a doporučení, z nichž vyplývá, že se u pacientů s VSV v dospělosti vyskytují častěji rizikové faktory aterosklerózy a že jsou ohroženi předčasnou aterosklerózou. Nejzávažnější je kombinace VSV a familiární hypercholesterolemie. Na závěr autoři prezentují kazuistiku 10leté pacientky s familiární hypercholesterolemií a aortální stenózou.

53PS Endoglin role in oxysterol induced endothelial dysfunction in human aortic endothelial cells

M. Vicen[1], R. Havelek[2], E. Dolezelova[1], A. Prasnicka[1], I. Najmanova[1], P. Nachtigal[1]
[1]*Department of Biological and Medical Sciences, Faculty of Pharmacy, Charles University, Hradec Kralove, Czech republic*
[2]*Department of Medical Biochemistry, Faculty of Medicine, Charles University, Hradec Kralove, Czech republic*

Objectives: Endoglin (CD105, TGF-RIII receptor), acts as auxiliary partner protein in TGF- receptor complex being essential for proper function of endothelium, but might also participate in inflammatory infiltration of leukocytes. We hypothesized that membrane endoglin participates in 7-ketocholesterol (7K) induced development of endothelial dysfunction. Thus, we tested the effects of 7K on the expression and regulation of endoglin expression and its effects on monocyte transmigration in aortic endothelial cells (HAEC). **Methods**: HAECs were exposed to 7K (5, 10 µg/mL) for 12 hours. Gene expression (endoglin, *KLF6, RELA* (NF-B p65), *NR1H3* (LXR), ICAM-1) was evaluated using qRT-PCR. Protein levels of endoglin, ICAM-1 and Selectins were evaluated by immunofluorescence flow cytometry analysis. Protein expression and intracellular localization of RELA was evaluated using confocal fluorescent microscopy. Transfection with scRNA, KLF6 siRNA, and endoglin siRNA was carried out with Lipofectamin 3000 (siKLF6) or Lipofectamin RNAiMAX (siENG). Adhesion and transmigration experiments were evaluated using flow cytometer. **Results**: Gene expression and protein levels of endoglin and cell adhesion molecules (ICAM-1, E/P--selectin) were significantly increased after 12h premedication with 7K compared to non-treated cells. *KLF6, RELA* and *NR1H3* transcription genes regulating endoglin expression were increased after 12h premedication with 7K in dose 10 ug/ml. Inhibition of either *KLF6* (siRNA), *RELA* (PHA-408) or *NR1H3* (2-hydroxypropyl--cyclodextrin) results in inhibition of 7K induced increase of endoglin expression. 7K was able to increase adhesion and transmigration of THP-1 monocytes, trough endothelial cells monolayer (HAECs). Silencing of endoglin in HAECs by siENG inhibited adhesion and transmigration of THP-1 monocytes trough endothelial monolayer. **Conclusions**: In this study, we demonstrated that 7K is able to induce inflammation and increase endoglin expression in endothelial cells via *KLF6, RELA* and *NR1H3* transcription genes. We also demonstrated that 7K induced adhesion and transmigration of monocytes trough endothelial monolayer depends on the expression of endoglin suggesting that endoglin might play crucial role in cholesterol (oxysterol) induced endothelial dysfunction.

This work was supported by project EFSA-CDN (No. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/0000841) co-funded by ERDF, GAUK 1158413C, 1216217, SVV/2017/260414 and AZV CR 17–31754A.

proLékaře.cz | 19.5.2024

54PS Solubilní endoglin u pacientů s homo/heterogyzotní familiární hypercholesterolemií při léčbě lipidaferézou

J. Víšek[1], M. Bláha[2], M. Lánská[2], V. Blaha[1], M. Lášticová[1], E. Doleželová[3], P. Nachtigal[3]

[1]*III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové*
[2]*IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové*
[3]*Katedra biologických a lékařských věd, Farmaceutická fakulta UK, Hradec Králové*

Úvod: Endoglin je transmembránový glykoprotein exprimovaný zejména v buňkách endotelu. Solubilní forma tkáňového endoglinu (sEng) se do cirkulace uvolňuje během poškození endotelu, jeho zvýšení bylo popsáno u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním (KVO) a aterosklerózou, hypercholesterolemií, hypertenzí a diabetes mellitus 2. typu. Ačkoliv je u pacientů s familiární hypercholesterolemií (FH) riziko KVO vysoké, úlohu sEng jako markeru dysfunkce endotelu včetně jeho změn při léčbě lipidaferézou u homozygotů resp. heterozygotů FH je nutno teprve řešit. **Metodika**: Soubor tvoří 15 pacientů s FH ve věku průměrně 54,6 let (rozsah: 37–75 let), léčených lipidaferézou 2–25 let. Jedná se o homozygoty FH (HoFH, n = 4,3 ženy a 1 muž) a heterozygoty FH (HeFH, n = 11,3 ženy a 8 mužů). K léčbě jsme použili vlastní modifikaci klasické LDL-aferézy dle Borberga nebo Klingelovy reoferézy (při současné hyperfibrinogenemii). Lipidaferéza je velmi dobře snášena, nežádoucí účinky se vyskytly jen v 5,1 % a byly charakteru „mild“ nebo „moderate“ dle CTCAE verze 4.03/2009. Hladina sEng byla stanovena komerčním sandwich ELISA kitem Quantikine® human endoglin assay (R & D Systems, Minneapolis, MN, USA). **Výsledky**: Léčba lipidaferézou vedla k signifikantnímu snížení celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a apoB100 ($p < 0,05$). Hladina sEng se u pacientů s HoFH a HeFH signifikantně nelišila (6,02 + 1.58, resp. 6,37 + 1,70 ng/ml), ale byla signifikantně vyšší než u zdravých subjektů (dle literárních údajů 4,7–4,8 ng/ml). Po lipidaferéze došlo k signifikantnímu snížení sEng jak u pacientů HoFH, tak HeFH ($p < 0,05$). Po lipidaferéze byly hodnoty sEng vyšší u HeFH (5,45 + 1,68 ng/ml) než u HoFH (4,60 + 1,68 ng/ml), podobně jako MCP-1 (284,7 + 92,3, resp. 223,1 + 69,8 pg/ml) a CD40L (5378,9 + 3203,9, resp. 4 180 + 1 942 pg/ml). Výskyt nežádoucích příhod je lehce pod úrovní celkového počtu nežádoucích příhod ve WAA registru (5,8 %), v němž výsledky všech procedur registrujeme. **Závěr**: sEng se velmi pravděpodobně uplatňuje v poškození a dysfunkci endotelu u pacientů s FH. Léčba lipidaferézou, která je spojena rychlým a výrazným snížením aterogenních lipoproteinů, vede navíc k příznivému ovlivnění dysfunkce endotelu. Zda je terapie lipidaferézou spojena i se zásahem do kaskády TGF1/endoglinu a případně zda a jak souvisí s vývojem ateroskleroaterosklerotických změn karotických tepen bude předmětem dalšího sledování pacientů v rámci tohoto projektu.

Podpořeno AZV ČR reg. č. 17–31754A.

55PS Membrane and soluble endoglin role in early onset of endothelial dysfunction

B. Vitverova, K. Blazickova, J. Rathouska, M. Vicen, P. Nachtigal
Department of Biological and Medical Sciences, Faculty of Pharmacy, Charles University, Hradec Kralove, Czech Republic

Introduction: Endothelial dysfunction represents a key step in atherogenesis and it is mainly characterized by disruption of nitric oxide (NO) metabolism. Expression of membrane endoglin (Eng) is linked to regulation of eNOS expression in endothelial cells via Smad2/3 signaling. On the other hand, high levels of soluble endoglin (sEng) have been found in patients with various cardiovascular diseases including atherosclerosis. We hypothesized that early onset of endothelial dysfunction is related to altered membrane Eng/Smad2/3/eNOS signaling and increased levels of sEng before the formation of atherosclerotic plaques. **Methods**: Two-month-old hypercholesterolemic ApoE/LDLR-deficient (ApoE/LDLR- /-) female mice and wild type C57BL/6J mice were fed chow diet. Plasma samples were used for biochemical profile and Luminex analysis. Vascular reactivity was measured by wire myograph and expressions of NO-related markers were assessed by Western blot. **Results**: ApoE/LDLR- /- mice demonstrated hypercholesterolemia accompanied by significantly increased levels of sEng, pro-inflammatory P-selectin and a disruption of NO metabolism that is reflected by decreased values of NO3-. Functional data indicated that ApoE/LDLR- /- mice have reduced relaxation capability of smooth muscle cells and activated compensatory mechanism generating NO from eNOS-independent pathway sources. Western blot analysis showed significantly reduced expression of membrane Eng, eNOS and its active form p-eNOS as well as phosphorylated Smad2/3 in ApoE/LDLR- /- mice. The expression of heme oxygenase 1, an enzyme leading to higher NO release via interaction with soluble guanylate cyclase, was significantly lower in ApoE/LDLR- /- group. Further, the expression of phosphorylated myosin light chain, a major regulatory component in smooth muscle contraction, was significantly decreased in aorta of

proLékaře.cz | 19.5.2024

ApoE/LDLR- /- mice. **Conclusion**: Early onset of endothelial/vascular dysfunction is related to altered membrane Eng/Smad2/3/eNOS signaling and increased levels of sEng, suggesting important role of membrane and soluble Eng in vascular function/dysfunction and making them interesting target for potential treatment.

The study was supported by grant from The Grant Agency of Charles University in Prague number 884216/C and grant SVV/2017/260414. This work was supported by project EFSA-CND (No. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/0000841) co-funded by ERDF and grant from Czech Health Research Council AZV CR number 17–317.

56US Cévní glykokalyx – nový hráč v patogenezi aterosklerózy?

Z. Zadák[1], R. Hyšpler[1,2], A. Tichá[1,2], D. Čížková[3], A. Bezrouk[4]
[1]*Centrum pro výzkum a vývoj, FN Hradec Králové*
[2]*Ústav klinické biochemie a diagnostiky LF UK a FN Hradec Králové*
[3]*Ústav histologie a embryologie LF UK, Hradec Králové*
[4]*Ústav lékařské biofyziky LF UK, Hradec Králové*

Úvod: Ateroskleróza je multifaktoriální onemocnění, které zahrnuje v prvé řadě patologické interakce mezi cévním endotelem a četnými mechanizmy, jako jsou poruchy složení a metabolizmu lipoproteinů, inflamatorní reakce, mechanický a oxidační stres a porucha projektivních struktur na povrchu endotelu. Hlavním reprezentantem této složité a evolučně velmi staré struktury je glykokalyx (GCX). Tento složitý útvar na vnitřním povrchu všech cév nemá charakter chemicky definované struktury. GCX se skládá z glykoproteinů, kyseliny hyaluronové, heparansulfátu, syndekanu, glypikanu, perlekanu a dalších komponent. Zásadní význam v etiopatogenezi aterosklerózy má interakce aterogenních frakcí lipoproteinů s poškozeným GCX. **Metody stanovení**: Přes velkou důležitost GCX v patogenezi aterosklerózy a současně i dalších patologických stavů, jako je sepse, systémová inflamatorní reakce a poruchy náplně cévního řečiště, jsou možnosti hodnocení stavu GCX, poškození i reparace metodicky omezené. Pro klinické zhodnocení GCX prezentujeme porovnání, možnosti a zkušenosti s využitím následujících metod: (1) stanovení syndekanu metodou ELISA (metoda klinicky využitelná a dostupná), (2) stanovení pomocí vazby lektinu označeného fluorescenčním barvivem na GCX (klinicky využitelná), kvantifikace digitalizací obrazu, (3) ověření rozsahu poškození GCX elektronovou mikroskopií pomocí označení Fe. **Závěr**: Cílem prezentace je porovnání uvedených metod, zhodnocení jejich klinické využitelnosti a dostupnosti při hodnocení rizika rozvoje aterosklerózy. Studium i praktické využití stanovení poškození a reparace buněčného GCX tak rozšiřuje pohled na rizikové faktory aterosklerózy a indikuje možnosti farmakologické protekce této mimořádně důležité a dosud málo prozkoumané buněčné struktury.

Podpořeno grantem MPO FV10454, MZ ČR – RVO (FNHK, 00179906).

57US Léčba dyslipidemie u pacientů ve vysokém a velmi vysokém kardiovaskulárním riziku

L. Zlatohlávek[1], M. Šnejdrlová[1], I. Bridges[2]
[1]*III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolizmu 1. LF UK a VFN v Praze*
[2]*Cambridge, United Kingdom*

Úvod: V období od května 2016 do srpna 2017 byla provedena retrospektivní a prospektivní observační studie současné léčby dyslipidemie u pacientů ve vysokém a velmi vysokém kardiovaskulárním (KV) riziku ve střední a východní Evropě. Uvádíme analýzu české subpopulace pacientů z této studie. **Metody**: Do studie byli zařazeni dospělí pacienti s 2 zaznamenanými návštěvami lékaře, 2 stanovenými hodnotami LDL-cholesterolu (LDL-C) a dokumentovanou hypolipidemickou terapií v 11 centrech (fakultních/ specializovaných/ u praktických lékařů) v České republice. Údaje byly získány ze zdravotní dokumentace z období 12 měsíců před zařazením do studie a následného až šestiměsíčního prospektivního sledování. **Výsledky**: Česká subpopulace zahrnovala 201 pacientů, průměrný věk 67,3 ± 11,0 let; z toho 27 pacientů s familiární hypercholesterolemií (FH); 90 s diabetes mellitus; 32 se STEMI a 128 v sekundární prevenci. 28 pacientů (13,9 %) bylo podle definice ESC/ EAS klasifikováno ve vysokém riziku a 173 (86,1 %) ve velmi vysokém riziku. Doba od diagnózy byla 5 let u 135 pacientů (67,2 %). Téměř všichni pacienti užívali statiny (192; 95,5 %), buď samostatně (142; 70,7 %) nebo v kombinaci (50; 24,9 %). 82 pacientů (40,8 %)

proLékaře.cz | 19.5.2024

bylo léčeno vysokodávkovanými statiny. 40 (19,9 %) pacientů užívalo ezetimib v kombinaci se statiny nebo jinou hypolipidemickou terapií. Průměrná hodnota LDL-C při prvním testování retrospektivního období byla 2,55 ± 1,103 mmol/l a při posledním 2,24 ± 0,875 mmol/l. 46,4 % pacientů ve vysokém riziku dosáhlo během studie hodnoty LDL-C < 2,6 mmol/l. 56,1 % pacientů ve velmi vysokém riziku dosáhlo hodnoty LDL-C < 1,8 mmol/l. 25 % FH pacientů ve vysokém riziku dosáhlo hodnoty LDL-C < 2,6 mmol/l a 25 % FH pacientů ve velmi vysokém rizikudosáhlo hodnoty < 1,8 mmol/l. **Závěr**: Výsledky této studie jsou v souladu s předchozími zjištěními o nedostatečné léčbě a nedosahování cílových hodnot LDL-C definovaných v doporučeních ESC/ EAS u značné části pacientů s dyslipidemií, zvláště u pacientů s FH.