

# Sborník abstrakt

## 23. kongres o ateroskleróze 5.-7. prosince 2019, Plzeň

**Vnitř Lék 2019; 65(12, Suppl 2)**  
(vydáno pouze elektronicky)

### Obsah | Content

Abstrakta (ústní i posterová sdělení) 01–40

2S2–2S23

Abstrakta jsou řazena v abecedním sledu podle příjmení prvního autora.  
(US) ústní sdělení  
(PS) posterové sdělení

## 01PS Genové varianty v oblastech FTO, ANRIL a 2q36.3 u pacientů po CABG

V. Adámková<sup>1,3</sup>, J. Pirk<sup>2</sup>, P. Kačer<sup>2,4</sup>, I. Králová Lesná<sup>2</sup>, V. Mrázová<sup>2</sup>, T. Červinková<sup>2</sup>, V. Adámek<sup>2</sup>, I. Houšková<sup>2</sup>, V. Lánská<sup>2</sup>, J. A. Hubáček<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pracoviště preventivní kardiologie IKEM, Praha

<sup>2</sup>Kardiocentrum IKEM, Praha

<sup>3</sup>Nefrologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>4</sup>3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

**Úvod:** Ovlivnění manifestace kardiovaskulárních chorob genovou výbavou jedince je stále diskutováno a intenzivně zkoumáno. Z genových variant, které jsou v poslední době v popředí zájmu, jsme k analýze vybrali tři, v genu pro FTO (fat mass and obesity associated protein), ANRIL (antisense noncoding RNA in the INK4 locus) a v oblasti 2q36.3. **Metodika:** Do studie bylo zahrnuto celkem 596 pacientů po CABG (provedených Klinikou kardiovaskulární chirurgie IKEM, v letech 1975–2014) a 2 559 kontrol (studie post-MONICA), muži, ženy, starší 18 let. Analyzovány byly genové varianty rs17817446 (FTO), rs10757274 (ANRIL) a rs2943634 (2q36.3). Laboratorní vyšetření byla provedena v rutinních spojených laboratořích IKEM a v laboratoři Oddělení molekulární biologie IKEM, klinická vyšetření na Pracovišti preventivní kardiologie IKEM. Statistická zhodnocení byla provedena analýzou ANOVA. **Výsledky:** Pacienti po CABG v porovnání s kontrolním souborem v závislosti na genové výbavě: (a) neměli rozdílné hodnoty ranní lačné glykémie, urey, sérového kreatininu, AST, ALT, ALP, GMT, CRP, CK, lipidů ani TSH. (b) měli signifikantně vyšší výskyt rizikové alely v genu pro ANRIL (rs10757274;  $p < 0,005$ ). (c) polymorfismus v genu pro FTO ovlivnil významně hodnotu systolického krevního tlaku ( $p = 0,0245$ ), CI ( $p = 0,0412$ ). (d) polymorfismus v genu pro ANRIL významně ovlivnil hodnotu EF LK ( $p < 0,01$ ). **Závěr:** Další intenzivní výzkum možnosti ovlivnění manifestace ischemické choroby srdeční je nezbytný a další znalosti mohou přispět k určení strategie primární i sekundární prevence ICHS.

Podpořeno grantem AZV MZ ČR 16–28352A.

## 02US Význam stanovení aterosklerózy v karotických a femorálních tepnách

J. Piňha<sup>3</sup>, O. Auzký<sup>1</sup>, M. Lejsková<sup>2</sup>, P. Stávek<sup>3</sup>, V. Lánská<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Pracoviště preventivní kardiologie IKEM, Praha

<sup>2</sup>IPVZ, Praha

<sup>3</sup>Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

<sup>4</sup>Statistické oddělení IKEM, Praha

**Úvod:** První manifestací aterosklerotického procesu je často náhlé úmrtí, většinou na koronární příhodu. To diskvalifikuje velkou část postižených z dalších možností moderní léčby. Proto se kromě tradičních rizikových faktorů pozornost upírá i na zátěž aterosklerotickými změnami stanovenou sonografickým vyšetřením karotických a femorálních tepen. Nicméně, obě řečiště mohou reagovat rozdílně na různé rizikové faktory. Analyzovali jsme proto, zda se liší vztah různých rizikových faktorů ke karotickým nebo femorálním arteriím v populaci žen v období okolo menopauzy. **Metody:** Bylo vyšetřeno 486 žen. V této populaci byly zachyceny aterosklerotické pláty buď pouze v karotických ( $n = 17$ ), nebo pouze ve femorálních arteriích ( $n = 18$ ) zjištěné ultrasonograficky (fokální zesílení tloušťky intimy média nad 1,2 mm). Žádné pláty nebyly nalezeny u 341 žen a pláty v obou řečištích byly detegovány u 110 žen. Porovnali jsme ženy s izolovaným postižením karotických tepen s ženami s izolovaným postižením femorálních tepen. **Výsledky:** Ženy s izolovaným postižením karotických tepen byly výrazně starší (51,2 vs 49,7 roku;  $p = 0,019$ ), byly častěji v menopauze (73 vs 45 %;  $p < 0,006$ ), méně často udávaly kouření (35,0 vs 80,0 %;  $p < 0,001$ ), měly významně vyšší systolický krevní tlak (127,0 vs 123,0 mm Hg;  $p = 0,04$ ), LDL-cholesterol měly naopak významně nižší (3,63 vs 3,94 mmol/l;  $p < 0,001$ ), a HDL-cholesterol vyšší (1,67 vs 1,43 mmol/l;  $p = 0,028$ ), v hladinách triglyceridů se obě skupiny nelišily (1,32 vs 1,46 mmol/l;  $p > 0,05$ ). **Závěry:** Byly nalezeny významné rozdíly v rizikových faktorech mezi ženami s izolovaným postižením karotických a femorálních tepen, které svědčí pro rozdílnou citlivost různých tepenných řečišť na různé rizikové faktory. Nicméně zastoupení žen s takto izolovaným postižením jednoho nebo druhého řečiště bylo velice malé.

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

### 03US Familiární hypercholesterolemie a diabetes mellitus – vzájemné vztahy

V. Blaha

*III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové*

Familiární hypercholesterolemie (FH) je charakterizována zhoršeným vychytáváním cholesterolu v periferních tkáních, včetně jater a slinivky břišní. Naproti tomu statiny inhibují 3-hydroxy-3-metylglutaryl-CoA reduktázu (HMGCR), zvyšují expresi LDL-receptorů (LDLR) v řadě tkání a posilují transmembránový transport cholesterolu. Léčba statiny je spojena se zvýšeným rizikem výskytu diabetes mellitus 2. typu (DM2T). V rámci FH, resp. při léčbě statiny tedy probíhají přesně opačné patofyziologické děje. Perturbace celulárního transportu cholesterolu může vést ke vzniku diabetes mellitus 2. typu při léčbě statiny, a naopak, prevalence DM2T může být u pacientů s FH snížena v důsledku sníženého vychytávání cholesterolu v B-buňkách pankreatu, což zlepšuje jejich funkce a životnost. Dle rozsáhlé holandské analýzy bylo skutečně prokázáno, že prevalence DM2T je u pacientů s FH signifikantně nižší, a že výskyt DM2T dále závisí i na konkrétním typu mutace (Besseling J et al. JAMA 2015; 313: 1029–1036). V rámci sdělení je zařazen rozbor kazuistiky 2 pacientů – sourozenců s familiární hypercholesterolemií a manifestním kardiovaskulárním onemocněním, které bylo u jednoho z nich provázeno současným výskytem diabetes mellitus 2. typu.

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

### 04PS Význam lipoproteinů pro predikci prognózy věkem podmíněné makulární degenerace

M. Blaha<sup>1</sup>, H. Langrová<sup>2</sup>, V. Blaha<sup>3</sup>, M. Lánská<sup>1</sup>, E. Vejražková<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IV. interní klinika LF UK a FN Hradec Králové

<sup>2</sup>Oční klinika LF UK a FN Hradec Králové

<sup>3</sup>III. interní klinika LF UK a FN Hradec Králové

**Úvod:** Posouzení prognózy je v klinické medicíně extrémně důležité. Určení ukazatelů, podle kterých by již v období záchytu onemocnění bylo možno určit budoucí osud nemocných, by umožnilo individuálně modifikovat způsob a intenzitu terapie – v rámci moderní metodiky „custom tailored medicine“. Věkem podmíněná makulární degenerace sítnice (VPMD) je nejčastější příčinou praktické slepoty lidí nad 60 let v industrializovaných zemích. Nemocní jsou dlouhodobě sledováni, takže jsou k dispozici klinické výsledky, na našem pracovišti za více než 10 let. **Cíl práce:** Najít úvodní ukazatele, pomocí nichž by bylo možno predikovat dlouhodobou prognózu. **Soubor nemocných a metodika:** 81 pacientů s VPMD bylo léčeno reoferézou (reofereza je metoda, při níž se plazmafiltrací odstraní definované spektrum vysokomolekulárních proteinů, a tím příznivě ovlivní průtok v mikrocirkulaci.) Hodnocený soubor tvořil 66 pacientů s dobou sledování delší než 5 let (28 mužů, 38 žen, průměrný věk 75,2 ± 6,6 let). Doba sledování 8,95 let. Pacienti byli rozděleni na 2 skupiny: klinicky úspěšně léčení a klinicky neúspěšní. **Výsledky:** Pro analýzu dat byla zvolena multivariátní statistická analýza (multivariate statistical analysis) pomocí diskriminační analýzy (Discriminant Analysis) Softwarem Systat 13 (Systat, Chicago, IL, USA). Systém z nabídnutých ukazatelů postupně vyřadil nevýznamné ukazatele, postoupily pouze: glykemie, kreatinin, celkový cholesterol, LDL-cholesterol, lipoprotein(a) a viskozita krve i plazmy. V závěru program provedl predikci. Předpověď byla správná u 79 % neúspěšných nemocných a u 60 % úspěšných, celkově v 64 %. Při použití kvadratického modelu byly výsledky optimističtější, předpověď byla správná dokonce u 100 % neúspěšných nemocných. **Diskuse:** Příčiny vzniku a rozvoje VPMD jsou sice dosud nejasné, ale jako jedna z teorií je diskutována porucha metabolismu lipoproteinů. Tomu odpovídá naše zjištění, že hladina základních ukazatelů možných poruch metabolismu lipoproteinů – celkový cholesterol, LDL-cholesterol a lipoprotein(a) – se ukázaly významnými při predikci úspěchu pomocí diskriminační analýzy. **Závěr:** Ačkoliv použití univariátních statistických metod neprokázalo možnost predikovat prognózu pacientů při léčbě suché formy VPMD, bylo použití diskriminační analýzy nadějně a ukazuje možnost předurčit prognózu pomocí skupiny vybraných ukazatelů, jež jsou poměrně běžně dostupné již na počátku léčby.

*Práce byla podporována grantem AZV 1729241A.*

## 05US Jak média ovlivňují spotřebitele při výběru tuků

J. Brát

*Vím, co jím a piju, o.p.s., Praha*

Tuky jsou mediálně zajímavé téma. V průměru vychází denně v tisku a na internetu více než jeden článek, který se zabývá třeba jen okrajově tematikou tuků. Často se stává, že informace nejsou podávány čtenářům v souladu s vědeckými poznatky. O tucích píše v dnešní době kdekdo. Do problematiky tuků se promítá řada oborů jako např. výživa a její dopady na zdraví, chemie, zbožiznalství nebo technologie výroby. Ne každý disponuje odpovídajícími znalostmi z jednotlivých oblastí. Proto jsou některé informace nesprávné, vytržené z kontextu, překroucené, opsané ze zahraničních zdrojů nerelevantních pro Českou republiku, neodborně formulované apod. Jako materiál k přednášce posloužil monitoring tisku za období leden až červen roku 2019. Bylo získáno celkem 272 článků zabývajících se problematikou tuků. V článcích se kromě objektivních informací v souladu s vědeckými poznatky objevují i informace zavádějící. Některé z nich představují tuky v horším světle, jiné se naopak snaží tuky představit v lepším světle, než odpovídá skutečnosti. Z tohoto pohledu byla zpracována statistika k dílčím tématům, která se v tisku v letošním roce objevila. V přednášce budou představeny i ukázky s komentáři, s čím se můžeme v článcích setkat. Běžný spotřebitel, který se setkává s mýty v tisku a na internetu, se přestává v problematice správně orientovat, což se projevuje ve vytváření nesprávných stravovacích návyků.

## 06US Metabolický syndrom v české populaci. Současný stav a časové trendy

J. Bruthans<sup>1</sup>, R. Cífková<sup>1</sup>, M. Jozífová<sup>1</sup>, P. Wohlfahrt<sup>1</sup>, P. Šulc<sup>1</sup>, A. Krajčoviechová<sup>1</sup>, V. Lánská<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centrum kardiovaskulární prevence 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

<sup>2</sup>Oddělení lékařské statistiky IKEM, Praha

**Úvod:** Klastř některých rizikových faktorů kardiovaskulárních (KV) onemocnění a poruchy metabolismu glycidů je označován jako metabolický syndrom (MS). Jeho skutečný význam pro vznik a pokračování aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění je nadále předmětem diskuse. **Cíl:** Zjistit prevalenci MS a jeho konstituujících faktorů v české populaci od roku 1998 do současnosti, porovnat ho s vývojem některých dalších KV rizikových faktorů a pokusit se zhodnotit, do jaké míry se MS podílí na celkovém kardiovaskulárním riziku populace. **Materiál a metodika:** Analyzovali jsme data 4 průřezových epidemiologických šetření studie Post MONICA v letech 1997/1998–2016/2018 (1 % reprezentativní vzorek populace 25–64 let, 6 okresů ČR). MS definován podle tzv. harmonizované definice (Circulation 2009; 120: 1640–1645) a podle definice NCEP ATP III. Porovnávali jsme časové trendy prevalence MS a jeho jednotlivých komponent a analyzovali trendy některých dalších rizikových KV faktorů a kardiovaskulární léčby. **Výsledky:** Podle harmonizované definice byl v letech 1997/1998 – 2016/2018 patrný pokles prevalence MS u žen (na 27,2 %,  $p < 0,0001$ ), ale po počátečním poklesu opět vzestup u mužů (na 47,5 %). Prevalence MS se výrazně zvyšovala s věkem (v roce 2016/2018 muži/ženy 25–34 let: 19,5/7,7 %, 35–44 let: 40,3/15,8 %, 45–54 let: 50,8/25,1 %, 55–64 let: 61,9/48,5 %), naopak klesala se stupněm dosaženého vzdělání, strměji u žen. Z jednotlivých konstituujících faktorů MS byl nejčastěji zastoupen zvýšený obvod pasu a zvýšený krevní tlak a jejich prevalence se zvyšovala u obou pohlaví. Podle definice NCEP ATP byla prevalence MS obecně nižší. Z hlavních rizikových KV faktorů se výrazně snižoval celkový a LDL-cholesterol, prevalence kouření – recentně i u žen, narůstal BMI mužů. Trend prevalence MS nekoreloval s poklesem KV mortality. **Závěr:** KV mortalitu v letech 1997/1998–2016/2018 dále snižovala zejména kontrola hypercholesterolemie a pokrok v KV léčbě. Diagnostika MS nenahrazuje kalkulaci KV rizika např. podle SCORE. Může však upozornit na rostoucí prevalenci centrální obezity, na nedostatečnou kontrolu hypertenze a na rostoucí prevalenci prediabetu a diabetu. Relativní podíl MS na populačním KV riziku se v důsledku nárůstu prevalence některých jeho komponent zřejmě zvyšuje.

## 07US Psoriáza a přidružená onemocnění

P. Cetkovská<sup>1</sup>, H. Rosolová<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dermatovenerologická klinika LF UK a FN Plzeň

<sup>2</sup>II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Psoriáza je chronické zánětlivé systémové onemocnění, které postihuje 2–3 % populace. Psoriáza je často sdružena s celou řadou dalších zánětlivých chorob, které vedou ke zkrácení průměrné délky života pacientů až o 5 let, a to především kvůli riziku kardiovaskulárních onemocnění (KVO) na podkladě aterosklerózy nebo diabetu a jeho komplikací. U pacientů s psoriázou je proto vhodné pravidelné vyšetřování základních kardiometabolických rizikových faktorů, které se většinou sdružují do metabolického syndromu. Metabolický syndrom (MS) pro svého nositele zvyšuje riziko vzniku diabetu 2. typu v průměru 5krát a riziko aterosklerotických KVO 2krát. Pacienti s MS jsou charakterizováni prozánětlivým, prokoagulačním a proaterosklerotickým stavem, který je zřejmě společným patofyziologickým mechanismem pro psoriázu, KVO i diabetes 2. typu. Přibývají důkazy, že včasná protizánětlivá systémová léčba psoriázy snižuje KV riziko v budoucnosti a současně je zřejmé, že včasná detekce a léčba MS zabrání nejen rozvoji KVO a diabetu 2. typu, ale mohla by zlepšit i závažnost kožních změn. Vzhledem k propojení řady zánětlivých onemocnění je třeba těsné spolupráce mezi dermatology, praktickými lékaři, internisty i dalšími odborníky, kteří se zabývají touto problematikou.

## 07PS MicroRNAs profiling identified molecular genetic changes in aortic tissue in LVAD patients

D. Dlouhá<sup>1,2</sup>, P. Ivák<sup>3,2</sup>, I. Procházková<sup>1,2</sup>, M. Koňářik<sup>3,2</sup>, Z. Tučanová<sup>3,2</sup>, J. Piřha<sup>1,2</sup>, I. Netuka<sup>3,2</sup>

<sup>1</sup>Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

<sup>2</sup>Etická komise IKEM, Praha

<sup>3</sup>Kardiocentrum IKEM, Praha

**Introduction:** Implantation of a left ventricular assist device (LVAD) improves survival and quality of life for patients with end-stage heart failure (HF) not responding to medical therapy. Studying the long-term use of LVAD offers an opportunity of complex understanding of the pathophysiology of vascular changes in patients with LVAD, which produce non-physiological blood flow pattern. MicroRNAs (miRNAs) are important post-transcriptional regulators of gene expression which could reflect individual biologic adaptation to exposures in the environment. In our study, we aimed influence of LVAD on changes of miRNAs expression in aortas. **Materials and methods:** We compared ten paired aortic samples (implant/explant) from patients supported with HeartMate 2 (N = 4) and HeartMate 3 (N = 6). Human miRNome profile (miRCURY LNA miRNA PCR panels) of 752 miRNAs using qPCR on QuantStudio6 RT-PCR instrument was performed. The statistics were calculated using GenEx SW. **Results:** The mean support duration was  $383.5 \pm 222.4$  days (range 162 to 887 days). We identified 25 differently expressed multifunctional miRNAs that contribute to the regulation of multiple signaling pathways. The most significant differences in miRNAs expression between implant/explant samples were found in miR-99b-5p; -144-3p; -23b-3p; -30e-3p and let-7d-5p (all  $P < 0.002$ ) which all play important role in differentiation of endothelial cells, vascular smooth muscle cells, or inflammation. **Conclusions:** We found differences predominantly in miRNAs participating in vascular tissue engineering during LVAD duration. Our results support previously reported morphologic changes in the aortic wall media. Moreover, the most up-expressed miR-99b which target ENO2 gene, a marker of neuronal injury, was detected after explant of LVAD. The further study focused on monitoring of miR-99b together with ENO2 plasma levels could serve to monitor risky patients for cerebrovascular injury after LVAD implantation.

## 08PS Analysis of flow-sensitive circulating microRNAs in response to exercise in menopausal women

D. Dlouhá<sup>1,2</sup>, I. Procházková<sup>1,2</sup>, J. Mesányová<sup>1,2</sup>, J. Mrázková<sup>1,2</sup>, T. Marek<sup>1,2</sup>, V. Lánská<sup>3,2</sup>, P. Suchánek<sup>1,2</sup>, J. Piřha<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

<sup>2</sup>Etická komise IKEM, Praha

<sup>3</sup>Oddělení informatiky IKEM, Praha

**Introduction:** MicroRNAs (miRNAs) are post-transcriptional regulators of gene expression which could reflect individual biologic adaptation to exposures in the environment. As women enter menopause at mid-life, the risk of cardiovascular disease is accelerated. One of the powerful approaches which could slow down this process is physical activity. Particularly in women around menopause, the timing of this intervention could be of critical importance. We analyzed pre-selected flow-sensitive circulating miRNAs and traditional cardiovascular risk factors changes before and after 8 weeks of standardized physical activity in women around menopause. **Materials and methods:** Blood samples from women (N = 37; 59.9 ± 4.6 years old; 32.4 % current smokers) were collected before and after 8 weeks of physical intervention. SYBR green-based real-time quantitative PCR (RT-PCR) for miRNA expression was performed. Relative quantities of miRNAs were calculated using the GenEx SW. MicroRNA LNA™ PCR primer sets used for the individual microRNA assays: hsa-miR-146a/b-5p; hsa-miR-10a/b-5p; hsa-miR-126a-3p; hsa-miR-663a/b; hsa-miR-155-5p; hsa-miR-21-5p. In subanalyses, women were divided as shorter time after menopause and as longer time after menopause (last menstrual bleeding in less and more 3 years before an examination, respectively). **Results:** After the intervention significantly decreased waist circumference (p < 0.05), systolic (p < 0.009) and diastolic (p < 0.002) blood pressure, but also HDL-cholesterol (p < 0.03) in the whole group. The decline of miR-10b was identified after the intervention (p < 0.007). Smokers (N = 17) had higher baseline levels of miR-126a/-663b (p < 0.005) and of miR-10a/b (p < 0.02) than non-smokers, these differences disappeared after the intervention. In addition, higher plasma levels of miR-146a were detected (p < 0.03) in women with the shorter period (N = 19) than in women with the longer period after menopause, however, no significant changes after the intervention were found. **Conclusions:** MicroRNAs, which play an important role in regulating vascular integrity and promoting angiogenesis, or inflammation, were differentially expressed in plasma according to the smoking and menopausal status. Moreover, selected flow-sensitive miRNAs measured in our study were strongly associated with plasma lipids.

## 09PS MicroRNA expression in plasma of patients with end-stage heart failure during LVAD support

D. Dlouhá<sup>1</sup>, P. Ivák<sup>2</sup>, I. Procházková<sup>1,2</sup>, J. Mesányová<sup>1</sup>, M. Koňářík<sup>3</sup>, Z. Tučanová<sup>3</sup>, J. Štěpánková<sup>3</sup>, T. Střelečková<sup>3</sup>, F. Volek<sup>3</sup>, V. Lánská<sup>4</sup>, J. Piřha<sup>1</sup>, I. Netuka<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Centre for Experimental Medicine, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague

<sup>2</sup>Department of Anthropology and Human Genetics, Faculty of Science, Charles University, Prague

<sup>3</sup>Department of Cardiovascular Surgery, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague

<sup>4</sup>Statistical Unit, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague

**Introduction:** Mechanical unloading by left ventricular assist devices (LVADs) in advanced heart failure (HF), in addition to improving symptoms and end-organ perfusion, is supposed to stimulate cellular and molecular responses. Short microRNAs (miRNAs) are important post-transcriptional regulators of gene expression in multiple biologic processes including the pathogenesis of HF. Flow-sensitive miRNAs are regulated by flow and are implicated in vascular dysfunction and atherosclerosis through regulating gene targets in endothelial cells (ECs), smooth muscle cells, and monocytes/macrophages are shown. In our study, we aimed influence of long-term LVAD support on changes of circulating flow-sensitive miRNAs expression in plasma. **Materials and methods:** Blood samples from patients with end-stage HF (N = 33; age 55.7 ± 11.6 years) were collected prior to LVAD implant and 3; 6; 9; and 12 months post-implant. Plasma expression of nine pre-selected miRNAs miR-10a/b; miR-146a/b; miR-663a/b; miR-21-5p; miR-155-5p; miR-126a-3p were measured using quantitative PCR on ABI7300 RT-PCR instrument. The statistics were calculated using GenEx SW. **Results:** Four down-regulated miRNAs (miR-21; miR-10a/b and miR-663a) were detected after LVAD implantation (all P < 0.02). Moreover, we identified the correlation between storage time

of plasma and miRNAs expression (all  $P < 0.04$ ). MiR-10a/b; and miR-663a/b remained significantly regulated after storage time adjustment but in inverse trend (all  $P < 0.02$ ). Differences in expression of miR-21 disappeared after adjustment. **Conclusions:** During one year of LVAD support, we found differences in flow-sensitive miRNAs that play a critical role in endothelial function and atherosclerosis. Low pulsatile flow up-regulates the expression of miR-10a/b that contribute to the anti-inflammatory endothelial phenotype. The opposite finding is over-expression of miR-663a/b that induce EC inflammation, suggesting its potential pro-atherogenic role.

*Supported by Ministry of Health of the Czech Republic, grant nr. 16–27630A. All rights reserved.*

## 10PS APOE4 allele is associated with increased risk of retinopathy in T2DM females, but not males

L. Dlouhá<sup>1</sup>, T. Pelikánová<sup>2</sup>, V. Adámková<sup>1</sup>, V. Lánská<sup>1</sup>, J.A. Hubáček<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

<sup>2</sup>Centrum diabetologie IKEM, Praha

**Introduction:** Common polymorphisms within the apolipoprotein E (APOE) gene is suggested to be associated with Type 2 Diabetes Mellitus development (T2DM), but the potential association with T2DM complications (nephropathies, neuropathies and retinopathies) remains unclear. **The aim of this study** was to analyze genetic polymorphism rs429358 in a T2DM patients and controls in Czech population. And determine the association with allele variants and T2DM complications. **Materials and methods:** APOE polymorphisms (rs429358 and rs7412) were genotyped by Taqman assay in T2DM patients (N = 1, 274; N = 913 with known complication – retinopathy, neuropathy and nephropathy status) and with PCR-RFLP in healthy nondiabetic controls (N = 2 025). **Results:** The comparison of subjects with genotypes associated with low plasma cholesterol (APOE2/E2 and APOE2/E3 carriers vs. others) did not suggest some association with type 2 diabetes (OR [95% CI] = 0.88 [0.71–1.08];  $P = 0.22$ ). The differences remains insignificant after adjustment for age and BMI. Carriers (females only) of at least one APOE4 allele (rs429358) are protected against T2DM related retinopathy ( $P = 0.006$ ; OR [95% CI] = 0.41 [0.22–0.78] and nephropathy ( $P = 0.03$ ; OR [95% CI] = 0.51 [0.27–0.94]). Protection against retinopathy remains in females significant after adjustment for age and BMI ( $P = 0.005$ ; OR [95% CI] = 0.57 [0.39–0.85]). No association between the APOE polymorphism and neuropathy was detected. **Conclusions:** We conclude that common APOE polymorphism is not associated with T2DM in Czech population. APOE4 allele seems to be protective against development of retinopathy and nephropathy in T2DM female patients.

*The study was supported by Ministry of Health of the Czech Republic, grant nr. NV18–01–00046; all rights reserved.*

## 11US Vliv podání glukózy a fruktózy na množství tuku v játrech u zdravých mužů a mužů s nealkoholickou jaterní steatózou (NAFLD)

T. Dusilová, J. Kovář<sup>1</sup>, P. Šedivý<sup>2</sup>, M. Dezortová<sup>2</sup>, M. Drobny<sup>2</sup>, M. Hájek<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddělení intervenční radiologie IKEM, Praha

<sup>2</sup>Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

**Úvod:** Nadměrná konzumace cukrů přispívá k epidemii obezity a nealkoholické jaterní steatózy. Cukry nepředstavují pouze zdroj energie, indukují také metabolickou odpověď, která se může v závislosti na typu cukru mírně lišit. Dosud však není známo, zda podání dvou nejběžnějších cukrů v naší dietě, glukózy a fruktózy, může bezprostředně ovlivnit obsah tuku v játrech (zdravých nebo steatotických). A pokud ano, zda je vliv obou monosacharidů na obsah tuku v játrech (HFC) stejný. Proto jsme zjišťovali, jak se změní HFC během 6 hod při podávání glukózy nebo fruktózy (podány 50g dávky 3krát v 2hodinových intervalech) u zdravých mužů a mužů s NAFLD. **Cíl:** Sledovat bezprostřední odpověď obsahu tuku v játrech na podávání glukózy a fruktózy u zdravých mužů a mužů s NAFLD. **Materiál:** Triglyceridy (TG) byly stanoveny kitem Roche Diagnostics (Mannheim, Německo); glukóza kitem PLIVA Lachema Diagnostika (Brno), neesterifikované mastné kyseliny (NEMK) kitem Wako Chemicals GmbH (Neuss, Německo); inzulin IRMA kitem (Beckman Coulter, Praha). **Metodika:** 10 zdravých dobrovolníků (BMI: 26,9 ± 2,7 kg/m<sup>2</sup>; HFC 1,8 ± 0,8 %)

a 7 dobrovolníků se steatózou jater (BMI:  $27,4 \pm 2,3$  kg/m<sup>2</sup>; HFC  $12,3 \pm 5,7$  %) absolvovalo 3 experimenty trvající 8 hod. HFC byl stanoven magnetickou rezonanční spektroskopií (3T Trio, Siemens) 3krát během každého experimentu – ráno nalačno (T = 0 hod) a 3 (T = 3 hod) a 6 (T = 6 hod) hod po 1. dávce cukru. Během experimentu byly odebírány vzorky krve pro stanovení plazmatických TG, NEMK, glukózy a inzulínu. Experimenty se odlišovaly dietní zátěží: 3krát 50 g glukózy (T = 0 hod, T = 2 hod, T = 4 hod), 3krát 50 g fruktózy (T = 0 hod, T = 2 hod, T = 4 hod) a lačnění. **Výsledek:** Zatímco se u zdravých dobrovolníků po podání glukózy snížil HFC na  $85 \pm 13$  % ( $p = 0,0271$ ), u mužů s jaterní steatózou tento protektivní efekt glukózy chybí – HFC se neměnil. Po podání fruktózy ani při lačnění se HFC nezměnil ani v jedné skupině mužů. Podání obou cukrů vedlo v obou skupinách k poklesu NEMK. **Závěr:** U mužů s jaterní steatózou nevede podávání glukózy ke snížení obsahu tuku v játrech.

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

## 12PS Gen pro APOL1 neovlivňuje riziko infarktu myokardu v české populaci

J. A. Hubáček, J. Mesányová, V. Šimková, V. Staněk, M. Gebauerová, V. Adámková, J. Piřha

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 (APOL1), zvyšující riziko infarktu myokardu v černošských populacích. Gen je exprimován (nejen) v srdeční a v renální tkáni, v cirkulaci je APOL1 součástí HDL částic. **Cíl:** Zjistit, zda je variability genu pro APOL1 odlišná mezi pacienty s infarktem myokardu a zdravými kontrolami. **Materiál a metodika:** V naší studii jsme analyzovali 4 APOL1 varianty – rs136147 (haplotyp S1), rs13056427 (S2), rs9610473 (S4), a rs10854688 (S4 a S5, na pozadí rs9610473); celkem u 1 527 pacientů po infarktu myokardu a u 1 191 zdravých kontrol (do studie byli zahrnuti pouze dospělí muži ve věku do 65 let). **Výsledek:** Žádná z APOL1 variant nebyla signifikantně asociována s infarktem myokardu (u všech  $P > 0,47$ ). Konkrétní OR (95% CI) byly – rs136147: 1,12 (0,95–1,32), rs13056427: 1,32 (0,90–1,96), rs9610473: 1,05 (0,89–1,24), a rs10854688: 1,07 (0,92–1,25). **Závěr:** Varianty genu pro apolipoprotein L1 nejsou v české bělošské populaci spojeny se zvýšeným rizikem infarktu myokardu. Výsledky tak ukazují na existenci etnicky specifické genetické determinace infarktu myokardu genem pro APOL1.

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

## 13PS Soluble endoglin, cholesterol and bile acids metabolism in NASH mouse model

I.C. Igreja e Sá<sup>1</sup>, A. Prašnická<sup>2</sup>, H. Laštůvková<sup>3</sup>, M. Hroch<sup>4</sup>, R. Hyšpler<sup>5</sup>, E. Doleželová<sup>2</sup>, S. Mičuda<sup>3</sup>, P. Nachtigal<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Biological and Medical Sciences, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University

<sup>2</sup>Department of Biological and Medical Sciences, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University

<sup>3</sup>Department of Pharmacology, Faculty of Medicine in Hradec Králové, Charles University

<sup>4</sup>Department of Biochemistry, Faculty of Medicine in Hradec Králové, Charles University

<sup>5</sup>Department of Research and Development, University Hospital Hradec Králové

**Introduction:** Plasma concentrations of soluble endoglin (sEng) are increased in cardiovascular and metabolic diseases associated with hypercholesterolemia, which affect liver functions. Previously we showed in mice fed with chow diet that high plasma levels of sEng increased systemic plasma concentrations of bile acids (BA), increased uptake of BA into hepatocytes, and biliary secretion coupled with BA-dependent choleric activity. Moreover, increased sEng levels reduced plasma concentrations of total and LDL cholesterol by increasing its uptake to hepatocytes, conversion to BA, and secretion into bile. **Aim:** To investigate effects of high levels of sEng on cholesterol and BA metabolism in liver during the high fat diet based (HFD) induction of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). **Methods:** Three-months-old transgenic male mice overexpressing human sEng and their wild type littermates

were fed for 6 months either with high fat diet enriched with cholesterol and fructose or chow diet and underwent in vivo study with plasma and bile collection. Plasma biochemical analysis, LC/MS of plasma BA and histology were performed. Expression of enzymes and transporters in liver were assessed by qRT-PCR and Western blot. **Results:** HFD significantly increased body and liver weight and induced steatosis and fibrosis in both experimental groups. Analysis of liver tissue confirmed NASH by presence of fibrosis (Col1a1, Tgfb), oxidative stress (Hmox), increased activity of ALP and ALT, and hypercholesterolemia in mice fed with HFD. However, high plasma levels of sEng did not modulate course of NASH development and also did not affect BA homeostasis and the expression of Scrab1 and Ldlr (transporters for intake of cholesterol from plasma to hepatocytes), Hmgcr (synthesis de novo of cholesterol), Abcg5/Abcg8 (biliary efflux of cholesterol) or Abca1 (efflux transporter of cholesterol to plasma); Ntcp (bile acids uptake from plasma to hepatocytes), Cyp7a1, Cyp8b1 and Cyp27a1 (enzymes involved in synthesis of BA from cholesterol), Bsep (BA biliary secretion), Mrp2 (biliary secretion of glutathione responsible for BA-independent bile flow), Mrp4 (efflux of BA to plasma). **Conclusion:** High sEng levels did not significantly modulate development of diet-induced non-alcoholic steatohepatitis and associated changes in cholesterol and bile acid metabolism in mice.

*Supported by Ministry of Health of Czech Republic grant [AZV; 150/52/75201], Grant Agency of Charles University [GAUK No.1166119].*

#### 14US Evaluation of the effect of artificial pulsatility in continuous flow assist device on peripheral vascular reactivity

P. Ivák, J. Piřha, P. Wohlfahrt, I. Králová Lesná, Z. Tučanová, M. Kořařík, I. Netuka

*Institute for Clinical and Experimental Medicine IKEM, Prague*

**Purpose:** Heart failure with reduced ejection fraction is associated with impaired endothelial function including peripheral vessels. A pulsatility decrement caused by implantation of continuous flow left ventricular assist device (CF-LVAD) has been consistently corroborated as an additive factor further compromising peripheral vascular function. Endo-PAT 2000 is a FDA approved, operator independent device for assessment of endothelial function allowing for serial examination of reactive hyperemia index (RHI; as a measure of endothelial responsiveness; cutoff < 1.67 indicative of an endothelial dysfunction) and peripheral augmentation index (AI; as a measure of arterial stiffness). We hypothesized that a documented detrimental impact of a pulsatility deficit may be mitigated by a presence of speed modulated artificial pulse wave in fully magnetically levitated CF-LVAD HeartMate 3. **Methods:** Thirty-two patients implanted with HeartMate 3 LVAS (5 females; mean age  $55 \pm 13.8$  years, ischemic cardiomyopathy 43.75 %) were longitudinally examined by EndoPAT 2000 prior to the procedure and subsequently at 3<sup>rd</sup> and 6<sup>th</sup> month after LVAD implantation. **Results:** Mean RHI was substantially impaired and below the norm already at a baseline ( $1.33 \pm 0.63$ ). Temporal analysis revealed highly significant worsening at 3<sup>rd</sup> (RHI =  $0.5 \pm 0.64$ ) and 6<sup>th</sup> (RHI =  $0.67 \pm 0.59$ ) month post implantation (both  $p < 0.0001$ ). Additionally, the arterial stiffness expressed as AI significantly increased at 3<sup>rd</sup> [ $-3.4 \pm 27.1$ ] and 6<sup>th</sup> [ $0.9 \pm 34.5$ ] month after implantation relative to baseline [ $-32.2 \pm 25.2$ ]; ( $p = 0.003$  and  $p < 0.0001$  respectively). Additive functional worsening was most prominent within the first time interval and plateaued within a pre-specified follow up (RHI  $p = 0.58$ ; AI  $p = 0.55$ ). **Conclusion:** The study provides additional evidence on a negative effect of suppressed physiologic pulsatility amplitude in CF-LVAD patients. Despite improved central hemodynamics, peripheral vascular function after HeartMate3 LVAS implantation is further compromised based on serial assessment by EndoPAT2000. Our observations suggest that a novel feature of a programmed artificial pulsatility in HeartMate 3 does not provide a sufficient pulse amplitude to avert further progression of peripheral vascular dysfunction due to continuous flow circulatory pattern. Larger scale adverse events matched clinical trials are warranted.

*Supported by the Ministry of Health, Czech Republic – conceptual development of research organization (“Institute for Clinical and Experimental Medicine – IKEM, IN 00023001”). Supported by Ministry of Health of the Czech Republic, grant No. 16–27630A. All rights reserved.*

## 15 US Nový adipokin WISP-1 u žen s gestačním diabetem a diabetem 2. typu, jeho vztah k ukazatelům zánětu a cévního poškození

D. Karásek<sup>1</sup>, V. Kubíčková<sup>2</sup>, D. Goldmannová<sup>1</sup>, O. Krystyník<sup>1</sup>, L. Cibičková<sup>1</sup>, J. Schovánek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>III. interní klinika – nefrologie, revmatologie a endokrinologie LF UP a FN Olomouc

<sup>2</sup>Oddělení klinické biochemie FN Olomouc

**Úvod:** WISP-1 (Wnt1-inducible signaling pathway protein 1) je relativně nový adipokin, asociovaný s inzulinovou rezistencí. Jeho možná role v poškození cévní stěny je zatím málo prostudovaná. Cílem studie bylo porovnat hladiny WISP-1 u žen s diabetem 2. typu, s gestačním diabetem a u zdravých kontrol, a dále zjistit jeho vztah k markerům zánětu a cévního poškození. **Metodika:** V průřezové studii byly kromě WISP-1 vyšetřeny také hladiny dalších adipokinů – adiponektinu a adipocytárního proteinu vázajícího mastné kyseliny (A-FABP), lipidové parametry, ukazatele zánětu a inzulinové rezistence. Jako markery poškození endotelu sloužily von Willebrandův faktor (vWF), tkáňový aktivátor plazminogenu (t-PA) a inhibitor aktivátoru plazminogenu 1 (PAI-1). **Výsledky:** Ve srovnání se zdravými kontrolami (n = 35) a s ženami s gestačním diabetem (n = 50) měly ženy s diabetem 2. typu (n = 50) signifikantně vyšší hladiny WISP-1 [35,6 (29,0–61,1) vs 39,0 (28,8–49,4) vs 54,4 (32,8–82,9) pg/ml]. WISP-1 signifikantně koreloval pozitivně s C-reaktivním proteinem (hs-CRP), C-peptidem, t-PA, A-FABP a negativně s adiponektinem. V multivariační regresní analýze byl jeho jediným nezávislým prediktorem zjištěn hs-CRP. **Závěr:** Na rozdíl od žen s gestačním diabetem mají ženy s diabetem 2. typu signifikantně vyšší hladiny WISP-1. Korelace WISP-1 s tkáňovým aktivátorem plazminogenu ukazuje, že by mohl hrát roli i v cévním poškození, primární se však zdá jeho asociace se zánětlivou reakcí.

Podpořeno grantem AZV NV18–01–00139.

## 16 US Obsah tuku v játrech vzrůstá po vysokotukové zátěži výrazněji u pacientů s NAFLD než u zdravých osob

J. Kovář, T. Dusilová, P. Šedivý, M. Dezortová, M. Drobný, M. Hájek

Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

**Úvod a cíl práce:** Nadměrná konzumace tuku přispívá k současné epidemii nealkoholického tukového jaterního onemocnění (NAFLD). Úloha dietního tuku v patogenezi hepatosteatózy však nebyla dosud zcela objasněna. Proto jsme pomocí 3H-magnetické rezonanční spektroskopie (MRS) studovali bezprostřední odpověď obsahu tuku v játrech (HFC) na podání vysokotukové zátěže u zdravých kontrolních osob a u neobézních jedinců s NAFLD. **Metodika:** Do studie bylo zařazeno 10 zdravých neobézních mužů (BMI: 26,9 ± 2,7 kg/m<sup>2</sup>; HFC 1,8 ± 0,8 %) a 7 neobézních mužů s NAFLD (BMI: 27,4 ± 2,3 kg/m<sup>2</sup>; HFC 12,3 ± 5,7 %), u kterých byly provedeny 2 experimenty trvající asi 8 hod. V prvním z nich jim bylo podáno 150 g tuku (smetana na šlehání, 30 % tuku), ve druhém kontrolním experimentu lačnili. HFC byl v těchto experimentech stanoven pomocí MRS (3T Trio, Siemens) 3krát – před podáním a 3 a 6 hodin po podání vysokotukové zátěže. V průběhu experimentů byly monitorovány plazmatické hladiny triglyceridů (TG), neesterifikovaných mastných kyselin (NEMK), glukózy, inzulinu a glukagonu. **Výsledky:** Mezi oběma skupinami nebyl žádný rozdíl ve výchozích koncentracích TG, NEFA a glukózy. HFC se zvýšil 6 hod po konzumaci 150 g tuku v obou skupinách, přičemž vzestup HFC byl asi 5krát vyšší u pacientů s NAFLD než u zdravých kontrol: 1,26 ± 0,42 % (od 12,60 ± 8,13 % do 13,85 ± 8,92 %, p = 0,046) oproti 0,26 ± 0,27 % (od 1,99 ± 1,28 % do 2,25 ± 1,34 %, p = 0,013), p = 0,034. Obě skupiny se nelišily v odpovědi triglyceridemie a glykemie na tukovou zátěž, ale pacienti s NAFLD měli významně zvýšenou odpověď NEMK hodnocenou jako oblast pod křivkou přírůstku (NEMK AUC). Zbývá objasnit, zda defektní regulace koncentrace NEMK přispívá k vyššímu vzestupu HFC u osob se steatózou. **Závěr:** Po podání tukové zátěže dochází u pacientů s NAFLD k výrazně vyššímu přírůstku obsahu jaterního tuku než u zdravých kontrol.

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 6–28427A a z MZ ČR – RVO („Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001“). Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.

## 17US Kardiovaskulární biomarkery u pacientů s psoriasis vulgaris a jejich ovlivnění adalimumabem

P. Kraml<sup>1</sup>, S. Gkalpakiotis<sup>2</sup>, M. Arenbergerová<sup>2</sup>, P. Gkalpakioti<sup>2</sup>, J. Potočková<sup>1</sup>, P. Arenberger<sup>2</sup>

<sup>1</sup>II. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

<sup>2</sup>Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

**Úvod:** Psoriasis vulgaris je chronické autoimunitní inflamatorní onemocnění kůže provázené řadou komorbidit. Z epidemiologických studií vyplývá, že u těchto pacientů existuje přibližně 2násobné riziko vzniku kardiovaskulárních onemocnění na podkladě aterosklerózy (ASKVO). **Cíle studie:** (1) srovnání vybraných mediátorů oxidačního stresu, zánětu a endotelové dysfunkce u pacientů se středně těžkou až těžkou formou psoriázy oproti zdravým jedincům kontrolního souboru a (2) sledovat vliv 3měsíční terapie adalimumabem (antiTNF $\alpha$ ) na tyto ukazatele. **Metody:** Do studie bylo zařazeno 21 pacientů se středně těžkou/těžkou formou psoriázy (9 mužů a 12 žen, průměrný věk  $43,0 \pm 9,088$  let, medián PASI 25,5) a 21 kontrolních jedinců (9 mužů a 12 žen, průměrný věk  $42,3 \pm 9,392$  let). Všichni probandi absolvovali fyzikální a antropometrické vyšetření a po nočním lačnění byla odebrána venózní krev na stanovení hsCRP, IL-22, oxLDL, oxLDL/ $\beta$ 2GPI, VCAM-1 a E-selektin. Další analýza uvedených parametrů byla provedena po 3 měsících léčby adalimumabem (80 mg s.c. iniciačně, po 1 týdnu 40 mg s.c. a dále 40 mg s.c. každé 2 týdny). **Výsledky:** Ve srovnání se zdravým souborem měli jedinci s psoriázou významně vyšší koncentrace hsCRP, oxLDL/ $\beta$ 2GPI, E-selektinu a IL-22. Po terapii adalimumabem došlo k signifikantnímu snížení E-selektinu a IL22. **Závěr:** Terapie adalimumabem vede u pacientů s psoriasis vulgaris nejen ke zmírnění klinických příznaků choroby, ale může i významně snižovat jejich kardiovaskulární riziko. Je však třeba vyčkat výsledků dlouhodobých intervenčních studií.

Podpořeno výzkumným záměrem PRVOUK (ONC P27 a P31) Univerzity Karlovy v Praze.

## 18PS Vztah subpopulací makrofágů k sonografickým ukazatelům (ne)stability karotického plátu

H. Kubátová, H. Čermáková, S. Kauerová, I. Králová Lesná, J. Froněk, L. Janoušek, R. Poledne, J. Piřha

Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

**Úvod:** U asymptomatických pacientů i s významnou stenózou karotických arterií je indikace k revaskularizačním zákrokům problematická. Stabilitu plátu lze s různou spolehlivostí odhadovat pomocí neinvazivních zobrazovacích metod. Jedním z ukazatelů nestability je i nízká hodnota gray scale median (GSM) stanovená sonografickým vyšetřením. Dalším z faktorů určujících nestabilitu plátu může být i výskyt různých typů imunitních buněk. Analýza morfologie plátu, výskytu různých subpopulací imunitních buněk a tradičních rizikových faktorů aterosklerózy by mohla přispět k lepšímu odhadu (ne)stability plátu. **Cíl:** Cílem tohoto projektu je zavedení metody analýzy imunitních buněk, konkrétně makrofágů, v karotických plátech pomocí průtokové cytometrie. Dalším cílem je vyhodnocení vlivu klinických parametrů a GSM na výskyt různých populací makrofágů v karotickém plátu. **Materiál a metodika:** Pro analýzu na průtokovém cytometru byly použity vzorky aterosklerotických plátů od pacientů indikovaných ke karotické endarterektomii. Pacienti podstoupili před zákrokem sonografické vyšetření, při kterém byl vyhodnocen stupeň stenózy karotické arterie a vypočtena hodnota GSM. Přítomnost kardiovaskulárních rizikových faktorů byla hodnocena standardizovaným dotazníkem. V rámci analýzy na průtokovém cytometru byl analyzován výskyt různých subpopulací makrofágů pomocí markerů CD14, CD16, CD36, CD163 a CD206. Získaná data byla korelována s hodnotou GSM a klinickými parametry pacientů. **Výsledky:** Do studie bylo zařazeno 16 pacientů (10 mužů, průměrný věk  $66 \pm 4$  roky). 15 pacientů trpělo hypertenzí a 14 dyslipidemií, 6 pacientů se léčilo s diabetem a 8 pacientů aktivně kouřilo. Hodnoty GSM se pohybovaly od 0 do 146 (2 pacienti s extrémní hodnotou GSM  $\leq 1$  byli vyřazeni z analýzy). Zastoupení CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> makrofágů pozitivně korelovalo s hodnotou GSM ( $r = 0,669$ ,  $p < 0,01$ ) a tato korelace se ještě mírně zvýraznila po upřesnění fenotypu CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD206<sup>-</sup> ( $r = 0,696$ ,  $p < 0,01$ ). Naopak zastoupení CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup> makrofágů s hodnotou GSM korelovalo negativně. Na sledovaném vzorku nebyl nalezen vztah mezi GSM a rizikovými faktory aterosklerózy. **Závěr:** Byl nalezen významný vztah mezi polarizací makrofágů v aterosklerotickém plátu a hodnotou GSM. Kvůli nižšímu počtu pacientů není prozatím možné tyto nálezy považovat za definitivní.

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

**19US Kazuistika – pacient s tuberózní xantomatózou**

J. Lacko

*Lipidová poradna Nemocnice Třebíč*

Mladý muž ve věku 35 let je odeslán do lipidové poradny pro výraznou smíšenou dyslipidemii. Pacient se dosud neléčil, neužívá žádné léky, rodinná anamnéza kardiovaskulárních onemocnění je negativní. Při vyšetření jsou objektivně patrna xantelazmata víček a tuberózní xantomy na loktech. V laboratoři dále mírná hepatopatie. Nález spolu s relativně nízkou hladinou apoB v séru vyvolává suspekci na dysbetalipoproteinemii – proveden odběr na genetické vyšetření s nálezem fenotypu e2/e3, po konzultaci s genetikem provedena podrobnější analýza s nálezem vzácné dominantní mutace apoE p.Arg163Cys. Pacientovi titrována hypolipidemická léčba rosuvastatinem v kombinaci s fenofibrátem se zlepšením dyslipidemie a regresí xantomů. Vzhledem k dominantnímu typu mutace apoE byl zahájen kaskádovitý screening v rodině. Na závěr jsou v tabulce zmíněni další 2 pacienti s dysbetalipoproteinemii zachycení v lipidové poradně.

**20PS Vliv léčby statiny na hladinu solubilního endoglinu/endotelovou dysfunkci u diabetes mellitus 2. typu a familiární hypercholesterolemie**M. Lášticová<sup>1</sup>, J. Víšek<sup>1</sup>, V. Blaha<sup>1</sup>, M. Blaha<sup>2</sup>, M. Lánská<sup>2</sup>, P. Nachtigal<sup>3</sup><sup>1</sup>III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové<sup>2</sup>IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové<sup>3</sup>Katedra biologických a lékařských věd Farmaceutické fakulty UK, Hradec Králové

**Úvod:** Solubilní endoglin (sENG), který má regulační roli v kaskádě TGF $\beta$ , je považován za indikátor endotelové dysfunkce (ED) a kardiovaskulárního postižení u řady aterogenních stavů, včetně diabetes mellitus 2. typu (DM2T). **Cíl:** Cílem práce bylo popsat změny hladin níže uvedených biomarkerů, které hrají roli v kaskádě TGF1/endoglin a případně v aterogenezi, a ověřit možnost jejich využití jako markerů k hodnocení vlivu léčebné intervence u pacientů s DM nebo s familiární hypercholesterolemií (FH) při terapii statiny. **Metodika:** Soubor tvoří pacienti s DM2T (n = 29, věk 58,7  $\pm$  4,8 let, 12 žen a 17 mužů, BMI 32,8  $\pm$  6,3 kg/m<sup>2</sup>), pacienti s FH bez DM (n = 29, věk 54,9  $\pm$  5,0 let, 16 žen, 13 mužů, BMI 26,2  $\pm$  1,5 kg/m<sup>2</sup>), a kontrolní zdravá skupina. Pacienti s DM2T a FH jsou léčeni atorvastatinem nebo rosuvastatinem 20–40 mg denně. Biochemická analýza je provedena metodami ELISA bez léčby statinem a za minimálně 4 týdny léčby (lipidogram, endoglin, CD40 Ligand, sP-selektin a MCP-1). Další hodnocení bude provedeno za rok léčby statinem, včetně vyšetření kaskády TGF1/endoglinu a ultrasonografického hodnocení aterosklerotických (AS) změn karotických tepen. **Výsledky:** Pacienti s DM2T i FH měli patologický lipidogram. Celkový cholesterol (T-C) byl u DM2T 5,8  $\pm$  1,2 mmol/l, LDL-C 4,0  $\pm$  1,0 mmol/l, po léčbě statinem došlo k signifikantnímu snížení TC na 3,9  $\pm$  0,8 mmol/l, LDL-C na 2,3  $\pm$  0,7 mmol/l. T-C byl u FH 7,5  $\pm$  1,4 mmol/l, LDL-C 5,6  $\pm$  1,2 mmol/l, po léčbě statinem došlo k signifikantnímu snížení T-C na 4,4  $\pm$  0,7 mmol/l, LDL-C na 2,5  $\pm$  0,6 mmol/l. Pacienti s DM2T měli signifikantně nižší HDL-C (1,2  $\pm$  0,3 mmol/l) než FH pacienti (1,5  $\pm$  0,4 mmol/l). Diabetici i pacienti s FH měli signifikantně vyšší endoglin, CD40 Ligand, sP-selektin a MCP-1. Krátkodobá léčba statinem po dobu 4 týdnů neovlivnila hladinu endoglinu u DM2T a FH, a u FH vedla k signifikantnímu snížení sP-selektinu a CD40L. **Závěr:** Dyslipidemie u DM2T a FH je spojena se změnami indikátorů ED. Krátkodobá léčba dyslipidemie statinem vede k zlepšení patologických hodnot a přispívá k zmírnění ED, hladina endoglinu není ovlivněna. Zda je dlouhodobější terapie statinem spojena i se zásahem do kaskády TGF1/endoglinu a příp. souvislost s vývojem AS změn karotických tepen bude předmětem dalšího sledování.

*Práce byla podporována projektem AZV ČR reg. č. 17–31754A.*

## 21US Desaturázy a elongázy mastných kyselin u osob s prediabetem

J. Macásek, M. Zeman, B. Staňková, M. Vecka, E. Tvrzická, A. Žák

*IV. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha*

**Úvod:** Nepříznivé změny složení vícenenasycených mastných kyselin (PUFA) v lidských tkáních jsou asociovány s rozvojem patologických stavů, jako jsou diabetes mellitus a kardiovaskulární i nádorová onemocnění. Složení PUFA je významnou měrou ovlivněno aktivitou enzymů desaturáz a elongáz (ELOVL 1–7) mastných kyselin. **Cílem** práce bylo analyzovat odhadované aktivity desaturáz a elongáz MK u pacientů s prediabetem. **Materiál a metodika:** Vyšetřili jsme MK v plazmatickém fosfatidylcholinu (PC) u 38 (20 M/18 F) dosud neléčených pacientů z lipidové ambulance s glykemií nalačno 5,6–6,9 mmol/l, u kterých byla navíc přítomna nejvíce jedna komponenta metabolického syndromu, průměrného věku 61,9 let, BMI 30,3 kg/m<sup>2</sup>, a skupinu 69 (30 M/39 F) zdravých osob (KS), věku 60,9 let, BMI 24,3 kg/m<sup>2</sup>. Lipidy, glukóza a kyselina močová byly analyzovány enzymaticko-kolorimetricky, apoB100 imunochemicky, MK plynovou chromatografií. Hodnoty desaturáz a ELOVL jsme získali výpočtem jako poměr produkt/substrát. **Výsledky:** Osoby s prediabetem měly ve srovnání se skupinou KS statisticky významně vyšší BMI, systolický i diastolický krevní tlak. Dále se významně lišily vyššími koncentracemi triacylglycerolů, apolipoproteinu B, glukózy, inzulinu ( $P < 0,001$ ) a neesterifikovaných MK ( $P < 0,05$ ); koncentrace HDL-C byly nižší ( $P < 0,01$ ). V profilu MK v plazmatickém PC měla skupina prediabetiků významně vyšší koncentrace ( $x \pm SD$ ; mol %) kyseliny stearové ( $14,7 \pm 1,6$  vs  $13,4 \pm 1,02$ ;  $P < 0,001$ ), palmitolejové ( $0,6 \pm 0,2$  vs  $0,5 \pm 0,1$ ;  $P < 0,05$ ), eikosadienové ( $0,4 \pm 0,16$  vs  $0,4 \pm 0,1$ ;  $P < 0,01$ ) a celkových nasycených MK ( $45,6 \pm 3,3$  vs  $43,5 \pm 2,0$ ;  $P < 0,001$ ). Prediabetici měli významně nižší zastoupení kyseliny cis-vakcénové ( $1,4 \pm 0,2$  vs  $1,6 \pm 0,2$ ;  $P < 0,001$ ), linolové ( $21,7 \pm 2,7$  vs  $24,3 \pm 2,2$ ;  $P < 0,001$ ), adrenové ( $0,2 \pm 0,10$  vs  $0,3 \pm 0,1$ ;  $P < 0,05$ ), dokosahexaenové ( $2,6 \pm 1,4$  vs  $3,3 \pm 1,2$ ;  $P < 0,001$ ) a celkových PUFA n-6 ( $37,9 \pm 3,07$  vs  $38,8 \pm 2,5$ ;  $P < 0,001$ ). Skupina prediabetiků měla významně vyšší hodnotu ELOVL6 ( $P < 0,05$ ), významně nižší hodnotu ELOVL2 ( $P < 0,001$ ), ELOVL3 ( $P < 0,001$ ) a ELOVL5 ( $P < 0,001$ ). **Závěr:** V našem souboru nemocných s prediabetem jsme našli významně vyšší odhadovanou aktivitu  $\delta$ -9-desaturázy,  $\delta$ -6-desaturázy, elongázy ELOVL6 a nižší aktivitu elongáz ELOVL2/5. Je možné, že tyto změny mohou souviset s rizikem rozvoje poruchy glukózové homeostázy. Indexy ELOVL6 a ELOVL2/5 by mohly sloužit jako biomarkery tohoto rizika.

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

## 22PS Porovnání klinického efektu převodu z Warfarinu Orion 3 mg na Warfarin PMCS 2 mg/5 mg

P. Magrot

*Interní ambulance – Poliklinika Vaničkova, Ústí nad Labem*

**Úvod:** Terapie warfarinovými preparáty zůstává i v současnosti velmi významnou složkou antikoagulační léčby. V předchozí práci dokladovaná non-inferiorita Warfarinu PMCS 5 mg při převodu z Warfarinu Orion 5 mg nás vedla k prospekci, zda to platí i pro převod z Warfarinu Orion 3 mg na Warfarin PMCS 2 mg či na Warfarin PMCS 5 mg při zachování stejné taktiky při úpravě dávek i časování kontrol INR. **Metodika:** Převody byly prováděny postupně během roku 2017 do dubna roku 2018, vždy tak, že nová síla a dávka warfarinu byla ordinována po dobrání předchozího balení Warfarinu Orion 3 mg. Taktika časování kontrol INR i dozování po převodu byla stejná jako u předchozího užívání. Většina převedených byla z Warfarinu Orion 3 mg na Warfarin PMCS 2 mg. Převod z Warfarinu Orion 3 mg na Warfarin PMCS 5 mg byl proveden v těch případech, v nichž dávka předchozího preparátu byla významně nedostačující. Jako porovnávací kritérium jsme použili index výchylek (Iv) jako poměr počtu výchylek INR mimo požadované terapeutické rozmezí k celkovému počtu kontrol provedených ve sledovaném období jak pro Warfarin Orion (Ivo), tak pro Warfarin PMCS (Ivp). Preparát s nižším Iv byl pak vyhodnocen jako lepší, v případech rovnosti indexů byly preparáty vyhodnoceny jako stejný klinický efekt. Pro každého převedeného byl pořízen grafický záznam průběhu INR s komentářem. **Výsledky:** Ve skupině převodu z Warfarinu Orion 3 mg na Warfarin 2 mg byl Warfarin Orion lepší ve 22 případech (t. j. 40,7 % z celkového počtu převedených 14 žen a 8 mužů), Warfarin PMCS byl lepší ve 30 případech (55,6 % z celkového počtu převedených, 13 žen a 17 mužů), ve 2 případech byl efekt stejný (3,7 % z celkového počtu převedených, oba muži). Ve skupině převodu z Warfarinu Orion 3 mg na Warfarin PMCS 5 mg byl Warfarin Orion lepší ve 3 případech (33,3 % z celkového počtu převedených, 2 ženy a 1 muž), Warfarin PMCS byl lepší v 9 případech (66,6 % z celkového počtu převedených, 2 ženy a 7 mužů) a nevyskytl se žádný případ

stejného efektu. **Závěr:** Klinický efekt převodu z Warfarinu Orion 3 mg na Warfarin PMCS 2 mg, resp. na Warfarin PMCS 5 mg byl příznivý, v obou skupinách převodu byla zjištěna převaha lepšího efektu Warfarinu PMCS.

### 23PS Účinky kyseliny palmitolejové na parametry metabolického syndromu a diabetu

H. Malínská<sup>1</sup>, M. Hüttl<sup>1</sup>, I. Marková<sup>1</sup>, D. Mikláňková<sup>1</sup>, B. Staňková<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

<sup>2</sup>IV. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

**Úvod:** V prevenci a terapii komplikací spojených s metabolickým syndromem a diabetem jsou sledovány také účinky některých mononenasyčených mastných kyselin. Recentní výsledky ukazují na možný příznivý vliv podávání kyseliny palmitolejové (POK) na glukózovou toleranci, sekreci inzulínu a zánět. Naproti tomu zvýšené hodnoty POK v séru byly spojeny se zvýšeným rizikem dyslipidemie, inzulinové rezistence a jaterní steatózy, které brání možnému terapeutickému uplatnění. **Cílem studie** bylo sledovat vliv podávání kyseliny palmitolejové na metabolismus glukózy, lipidů, parametry inzulinové senzitivity a zánětu u experimentálního modelu metabolického syndromu a prediabetu. **Metodika:** Ve studii byl použit kmen hereditárně hypertriglyceridemických potkanů (HHTg) s dyslipidemií, jaterní steatózou a inzulinovou rezistencí, kterým byla intragastricky podána kyselina palmitolejová (cis 16:1n7) nebo olejová v dávce 100 mg/kg tělesné hmotnosti/den po dobu 4 týdnů spolu se standardní dietou. **Výsledky:** Podávání POK v porovnání s kyselinou olejovou neovlivnilo tělesnou hmotnost ani hmotnost viscerální tukové tkáně. Sérové hladiny celkového cholesterolu a NEMK ovlivněny nebyly, ale po podání POK došlo k výraznému zvýšení sérových hladin triacylglycerolů (+ 35 %;  $p > 0,001$ ), snížení HDL-C (-10 %) a k ektopické akumulaci triacylglycerolů v játrech (+ 25 %;  $p > 0,05$ ). Naopak POK v porovnání s kyselinou olejovou příznivě ovlivnila senzitivitu svalové i tukové tkáně k účinku inzulínu, měřené jako inkorporace <sup>14</sup>C-glukózy do glykogenu nebo lipidů. Ke zlepšení inzulinové senzitivity mohou přispívat také zvýšené hladiny adiponektinu (+23 %;  $p > 0,05$ ). Glukózová homeostáza – glykemie ani inzulinemie nebyla podáváním POK ovlivněna. Ke zmírnění komplikací mohou přispívat také protizánětlivé účinky – hladiny MCP-1 (-10 %;  $p > 0,01$ ) a hsCRP (-19 %;  $p > 0,05$ ) byly podáváním POK sníženy. **Závěr:** Podání kyseliny palmitolejové u modelu metabolického syndromu a prediabetu zlepšilo inzulinovou senzitivitu tkání a snížilo zánětlivé faktory, ale prohloubilo dyslipidemii a akumulaci lipidů v játrech. Naše výsledky ukazují, že kyselina palmitolejová může příznivě ovlivnit jen některé z komplikací metabolického syndromu a diabetu.

Podpořeno projektem MZ rozvoje výzkumné organizace 0023001 IKEM.

### 24PS Kombinované podávání atorvastatinu se silymarinem zvyšuje hypolipidemické, antioxidační a protizánětlivé účinky u modelu metabolického syndromu

I. Marková<sup>1</sup>, H. Malínská<sup>1</sup>, M. Hüttl<sup>1</sup>, D. Mikláňková<sup>1</sup>, O. Oliyarnyk<sup>1</sup>, L. Kazdová<sup>1</sup>, M. Poruba<sup>2</sup>, R. Večeřa<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

<sup>2</sup>Ústav farmakologie LF UP Olomouc

**Úvod:** Hypolipidemické a kardioprotektivní účinky statinů mohou být asociovány s rozvojem myopatií a poruchami sekrece inzulínu. Na jejich rozvoji se může podílet zvýšený oxidační stres v důsledku snížené syntézy koenzymu Q10 po léčbě statiny. Rostlinný extrakt silymarinu obsahuje směs flavolignanů a polyfenolů s antioxidačními, protizánětlivými a hepatoprotektivními účinky. **Cíl:** Cílem studie bylo zjistit, zda kombinace atorvastatinu (ATV) se silymarinem (SM) může příznivě ovlivnit oxidační stres a metabolické poruchy u modelu geneticky podmíněné hypertriglyceridemie spojené s metabolickým syndromem. **Metodika:** Pětiměsíční samci kmene hereditárně hypertriglyceridemického potkana (HHTg) byli krmeni 4 týdny standardní dietou (a) bez suplementace, (b) suplementovanou ATV v dávce 5 mg/kg tělesné hmotnosti/den (Mylan, UK) nebo (c) kombinací ATV s 1% mikro-nizovaného SM (ATV + SM) – Favea, Kopřivnice, ČR. **Výsledky:** Léčba statinem neovlivnila příjem potravy ani tělesnou hmotnost. ATV zvýšil hladinu HDL-cholesterolu a snížil koncentrace triacylglycerolů (TAG) v séru (-56 %;  $p < 0,001$ ), v kombinaci se SM byl hypolipidemický účinek zvýšen (-62 %). ATV mírně zvýšil glykemii a inzulinemii, ale kombinace ATV + SM hladinu inzulínu snížila (-48 %;  $p < 0,05$ ) a mírně zlepšila glukózovou toleranci měřenou OGTT. ATV zvýšil ektopické ukládání TAG v kosterním svalů (+ 49 %;  $p < 0,05$ ), ale kombinace ATV se SM tento

negativní efekt výrazně zmírnila. Zatímco samotný ATV neovlivnil bazální ani inzulinem stimulovanou senzitivitu tukové tkáně, kombinovaná intervence ATV + SM inzulinovou senzitivitu zvýšila ( $p < 0,05$ ). ATV mírně zvýšil hladinu MCP-1 a hsCRP v cirkulaci (+ 28 %;  $p < 0,05$ ), ale jeho kombinace se SM tento negativní efekt potlačila. V játrech HHTg potkanů pouze kombinace ATV + SM zvýšila aktivity antioxidantních enzymů superoxidodismutázy a katalázy a snížila množství produktů lipidové peroxidace (TBARS; -40 %;  $p < 0,001$ ). V průběhu studie jsme nepozorovali negativní účinky léčby statinem na kosterní sval, aktivita kreatinkinázy se mezi skupinami nelišila. **Závěr:** Kombinace ATV + SM v porovnání se samotným ATV potencovala hypolipidemický vliv, snížila ektopickou akumulaci TAG ve tkáních, zvýšila antioxidantní a protizánětlivé účinky. Výsledky naznačují, že SM může příznivě ovlivnit vedlejší účinky statinové terapie.

Studie byla podpořena grantem GAČR 17–08888-S.

## 25PS Kazuistika mladého kardiaka ve světle doporučených postupů

V. Mrázová, V. Adámková

Pracoviště preventivní kardiologie IKEM, Praha

**Úvod:** V roce 2018 byly vydány Doporučené postupy ESC/EACTS pro revaskularizaci myokardu, souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností, Českou asociací intervenční kardiologie a Českou společností kardiiovaskulární chirurgie ČLS JEP. **Cíl:** Tato kazuistika je příkladem, jak je někdy složité aplikovat doporučení do praxe. **Materiál:** 33letý pacient se závažnou rodinnou anamnézou pro akutní formu ischemické choroby srdeční byl přijat do péče 15 měsíců po prodělaném non STEMI spodní stěny v roce 2018. Koronarografický nález mnohočetného postižení tepen řešen parciální revaskularizací angioplastikou a implantací tří lékem potahovaných stentů do ACD. Další řešení doporučeno elektivně, k tomu ale nedošlo, asymptomatický pacient byl bez trvalé kardiologické péče. **Výsledky:** Pacient přijat do naší ambulantní kardiologické péče s nasazenou duální antiagregační léčbou (kyselina acetylsalicylová 100 mg denně + tikagrelor 2krát 90 mg denně) celých 15měsíců od PCI. Tento postup neodpovídá výše zmíněným doporučením. V naší ambulanci stanoveno riziko krvácení PRECISE DAPT: < 25 – malé riziko krvácení. Se souhlasem pacienta pokračováno v duální antiagregační terapii s redukovanou dávkou tikagreloru na 2krát 60 mg denně, ASA ponechána ve stejné dávce. Pacient po první intervenci roku 2018 měl doporučenou kompletní revaskularizaci cestou elektivní PCI, ta však neproběhla. Proto indikována rekonarografie. Ta ukázala postižení 3 tepen nad 50 %, RIA pak s 60–70% stenózou. Indikováno k elektivnímu řešení za hospitalizace. Do té doby bude ponechána duální antiagregační terapie bez změn. **Závěr:** Prezentovaná kazuistika je příkladem toho, že doporučené postupy pomáhají lékařům vybrat nejlepší strategii léčby, ale konečné rozhodnutí musejí učinit spolu s pacientem individuálně sami.

## 26US Endoglin participation on endothelial dysfunction; yes, or no?

P. Nachtigal, M. Vácn, K. Tripská, B. Vitverová, I. Najmanová

Department of Biological and Medical Sciences, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University

**Introduction:** Endoglin (CD105, TGF – receptor III, Eng) is a transmembrane glycoprotein affecting function of vascular endothelium. However, there are controversial data about possible role of Eng in the protection or development of endothelial dysfunction. **Aim:** We aimed to proceed with couple of experiments to demonstrate the role Eng in the development of endothelial dysfunction with respect to its expression, regulation and function both in vivo and in vitro. **Material and Methods:** In vivo experiments were performed in two-month-old ApoE-/-/LDLR-/- female mice and their wild type C57BL/6J littermates. In in vitro experiments, Human Aortic Endothelial Cells (HAECs) were treated with 7-ketocholesterol (7K) and/or tumour necrosis factor alpha (TNF-). **Results:** ApoE-/-/LDLR-/- mice developed hypercholesterolemia accompanied by increased levels of sP-selectin, sEng and a disruption of NO metabolism. Functional analysis of aorta demonstrated impaired vascular reactivity and Western blot analysis revealed downregulation of membrane Eng/Smad2/3/eNOS signaling in ApoE-/-/LDLR-/- mice. On the contrary, 7K increased endoglin expression via KLF6, LXR and NF- $\kappa$ B in HAECs. Moreover, 7K induced ICAM-1, P-selectin expression and increased adhesion and transmigration of monocytic THP-1 cells, via endothelium, which was

prevented by endoglin inhibition. On the other hand, TNF- treatment decreased Eng and eNOS levels but increased protein levels of ICAM-1, VCAM-1 and P/E-selectins. Inhibition of inflammation (by PHA-408) prevented TNF- induced decrease of protein levels of Eng and eNOS, as well as prevented increase of ICAM-1, VCAM-1 and P/E-selectins. **Conclusion:** Hypercholesterolemia altered endoglin expression and signaling, followed by endothelial/vascular dysfunction before the formation of atherosclerotic lesions in ApoE-/-/LDLR-/- mice. In addition, TNF-treatment of HAECs resulted in similar effects on endoglin eNOS expression. By contrast, 7-ketocholesterol increased endoglin and eNOS expression, and induced inflammation in HAECs, which was followed by an increased adhesion and transmigration of monocytes via endothelium, which critically depends on endoglin expression. Thus, we propose a relevant role for endoglin in endothelial/vascular dysfunction when exposed to cholesterol and/or inflammation.

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

## 27PS Změny tělesného složení u pacientů s idiopatickou zánětlivou myopatií a asociace s aktivitou nemoci, parametry lipidogramu a nutričního stavu

S. Oreská<sup>1,2</sup>, M. Špiritovič<sup>3</sup>, H. Štorkánová<sup>1,2</sup>, P. Česák<sup>3</sup>, O. Mareček<sup>3</sup>, H. Šmucrová<sup>1</sup>, B. Heřmánková<sup>3</sup>, K. Kubínová<sup>1,2</sup>, M. Klein<sup>1,2</sup>, L. Vernerová<sup>1,2</sup>, O. Růžičková<sup>1,2</sup>, K. Pavelka<sup>1,2</sup>, L. Šenolt<sup>1,2</sup>, J. Vencovský<sup>1,2</sup>, M. Tomčík<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Revmatologický ústav, Praha

<sup>2</sup>Revmatologická klinika 1. LF UK, Praha

<sup>3</sup>Fakulta tělesné výchovy a sportu UK, Praha

**Úvod:** Zánět a atrofie kosterního svalstva spolu s dalším postižením u idiopatických zánětlivých myopatií (IZM) mohou mít negativní dopad na mobilitu, výživu, změny lipidogramu a tělesné složení. **Cíl:** Cílem naší práce bylo analyzovat tělesné složení u IZM a zdravých kontrol (ZK) a asociaci s parametry nutriční a lipidogramu a s vybranými cytokiny/chemokiny u IZM. **Metody:** U 54 pacientů (45 žen; průměrný věk 57,7 let; trvání nemoci 5,8 let; DM/PM/IMNM = 25/22/7) a 54 ZK s identickým věkem a pohlavím jsme hodnotili tělesné složení (pomocí denzitometrie – iDXA Lunar, a bioimpedance – BIA 2000M), fyzickou aktivitu (dotazník HAP), svalové postižení (MMT-8, FI-2), aktivitu nemoci (MITAX, MYOACT) a sérové hladiny parametrů lipidogramu a nutriční pomoci komerčně dostupných kitů pro rutinní biochemickou analýzu a plazmatické koncentrace 27 cytokinů/chemokinů pomocí komerčně dostupného ELISA kitu (Bio-Rad Laboratories, Inc). **Výsledky:** Oproti ZK byl u IZM vyšší podíl tuku (BF%), nižší hmotnost aktivní tělesné hmoty (LBM), nižší BMD a vyšší poměr ECM/BCM (horší nutriční a fyzická kondice). Trvání choroby negativně korelovalo s BMD a LBM. BF% pozitivně korelovalo s CRP, negativně s HAP a svalovou vytrvalostí (FI-2). Svalová síla (MMT-8) negativně korelovala s ECM/BCM. Aktivita nemoci (MITAX, MYOACT) pozitivně korelovala s LBM, hladinou metabolismu (BMR) a hmotností tukuprosté hmoty (FFM). Sérové koncentrace některých zánětlivých cytokinů/chemokinů, parametrů nutriční a lipidogramu korelovaly se změnami tělesného složení. **Závěr:** U IZM jsme prokázali negativní změny tělesného složení oproti ZK, které souvisejí s trváním onemocnění, závažností svalového postižení a mají významný dopad na fyzickou aktivitu, nutriční stav a mohou odrážet míru postižení v rámci IZM. Z výsledků je patrná souvislost změn tělesného složení se změnami lipidogramu a s koncentracemi některých zánětlivých cytokinů/chemokinů.

Podpořeno AZV NV18–01–00161A, MHCR 023728 a GAUK 312218.

## 28PS Asociace tělesného složení pacientů se systémovou sklerodermií se změnami lipidogramu, nutričním stavem a zánětlivými cytokiny/chemokiny

S. Oreská<sup>1,2</sup>, M. Špiritovič<sup>3</sup>, H. Štorkánová<sup>1,2</sup>, P. Česák<sup>3</sup>, M. Česák<sup>3</sup>, H. Šmucrová<sup>1</sup>, B. Heřmáňková<sup>3</sup>, O. Růžicková<sup>1,2</sup>, K. Pavelka<sup>1,2</sup>, L. Šenolt<sup>1,2</sup>, J. Vencovský<sup>1,2</sup>, R. Bečvář<sup>1,2</sup>, M. Tomčík<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Revmatologický ústav, Praha

<sup>2</sup>Revmatologická klinika 1. LF UK, Praha

<sup>3</sup>Fakulta tělesné výchovy a sportu UK, Praha

**Úvod:** Tkáňová fibróza kůže, trávicího traktu a další postižení u pacientů se systémovou sklerodermií (SSc) může mít negativní dopad na mobilitu, výživu a tělesné složení. **Cíl:** Cílem bylo analyzovat tělesné složení u SSc a zdravých kontrol (ZK) a asociaci s parametry lipidogramu, nutrice a vybranými zánětlivými cytokiny/chemokiny u SSc. **Metodika:** U 59 pacientů se SSc (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, jsme hodnotili tělesné složení (pomocí denzitometrie – iDXA Lunar, a bioimpedance – BIA 2000M), fyzickou aktivitu (dotazník HAP), sérové hladiny parametrů lipidogramu a nutrice pomocí komerčně dostupných kitů pro rutinní biochemickou analýzu a plazmatické koncentrace 27 cytokinů/chemokinů pomocí komerčně dostupného ELISA kitu (Bio-Rad Laboratories, Inc). **Výsledky:** U SSc byly oproti ZK nižší hodnoty BMI, podíl celkového tuku (BF%) i hmotnost viscerálního tuku, menší hmotnost aktivní tělesné hmoty (LBM), vyšší poměr ECM/BCM (odpovídající horší nutriční a fyzické kondici) a nižší BMD i fyzická aktivita (HAP). Vyšší ECM/BCM u SSc pozitivně korelovalo s aktivitou nemoci (ESSG), zánětem a mRSS a negativně s kvalitou života (HAQ, SHAQ), únavou (FSS) a HAP. BF% negativně korelovala s ESSG. HAP pozitivně koreloval s BMD. Sérové koncentrace některých vybraných cytokinů/chemokinů, parametrů výživy a lipidogramu u SSc byly asociovány s negativními změnami parametrů tělesného složení. **Závěr:** Naše výsledky prokázaly významné negativní změny tělesného složení u SSc oproti ZK, které souvisí s trváním a aktivitou nemoci, fyzickou aktivitou, nutričním stavem a mají dopad na mobilitu. Zároveň vyplývá potenciální vliv některých zánětlivých cytokinů/chemokinů na negativní změny tělesného složení u SSc.

Podpořeno AZV NV18–01–00161A, MHCR 023728 a GAUK 312218

## 29US Mechanismus dramatické změny mortality na infarkt myokardu v Čechách na začátku 90. let

R. Poledne, Z. Škodová, H. Malínská, P. Stávek, S. Kauerová, I. Králová Lesná

Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

**Úvod:** Mortalita na IM v naší populaci už čtvrt století klesá, je hlavním důvodem výrazného prodloužení průměrné délky života. Tento pokles začal v roce 1991. **Metody:** Data standardizované úmrtnosti a terapie jsou získána z ÚZIS; spotřeba mastných kyselin z dat Ústavu zemědělské ekonomiky a tabulek složení potravin. Koncentrace non-HDL-cholesterolu jsou z dat WHO MONICA. Proporce inflamačních makrofágů je analyzována v tukové tkáni živých dárců ledvin (n = 42) a složení mastných kyselin fosfolipidů celulární membrány téhož vzorku plynovou chromatografií. **Výsledky:** Po peaku mortality na IM českých mužů v roce 1990 došlo k dramatickému poklesu v následujících několika letech. V tomto období se ale zásadně neměnila ani terapie akutního IM, ani léčení hypercholesterolemie a hypertenze. Došlo ale k výraznému poklesu spotřeby nasycených a vzestupu nenasycených mastných kyselin po zrušení dotace cen některých potravin od 1. 1. 1991. Důsledkem těchto změn klesla koncentrace non-HDL-cholesterolu v celé populaci o 14 %, časově související se změnou mortality. Překvapivé bylo, že ke změně došlo už bezprostředně v roce 1991. Naše současné výsledky ukazují možnost synergního působení změny proinflamačního stavu. Zjistili jsme, že proporce proinflamačních makrofágů v lidské tukové tkáni klesá s klesající koncentrací non-HDL-cholesterolu a BMI. Dále jsme zjistili, že proporce těchto makrofágů a celkový proinflamační stav (koncentrace TNF) vzrůstá s proporcí nenasycených mastných kyselin v celulární membráně tukové tkáně a naopak klesá s proporcí kyseliny  $\alpha$ -linolenové a celkových 3-mastných kyselin. Tyto změny molekulární struktury současně souvisejí s akutně konzumovanou dietou. **Závěr:** Pokles úmrtnosti na IM na počátku 90. let je výsledkem synergního působení poklesu aterogenních lipoproteinů v séru a snížením proinflamačního stavu způsobeného změnou diety v celé populaci.

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

### 30US Aortální stenóza, skleróza a ateroskleróza

H. Rosolová<sup>1</sup>, K. Linhartová<sup>2</sup>

<sup>1</sup>III. interní klinika LF UK a FN Plzeň

<sup>2</sup>Kardiologické oddělení FN Plzeň

Přehledová přednáška o shodách i rozdílech v patofyziologii a rizikových faktorech kalcifikace aortální chlopně a aterosklerózy. Bude prezentován kalcifikační paradox, ve kterém mohou hrát roli faktory ovlivňující kalcifikační proces ve stěnách tepen i na aortální chlopně. Na základě výsledků současných studií bude analyzován vztah mezi aortální stenózou a lipidovým metabolizmem, resp. lipoproteinem(a). Zatímco statiny nemají pozitivní vliv na rozvoj aortální stenózy, pozitivní asociace mezi vyššími hladinami lipoproteinu(a) a aortální stenózou by mohla být východiskem pro indikaci PCSK9 inhibitorů k možné prevenci nebo redukci aortální sklerózy a především k prevenci rozvoje aortální stenózy.

### 31US Fenotypový projev a genetická příčina FH v rodinách homozygotů

L. Schwarzová<sup>1,2</sup>, L. Zlatohlávek<sup>1</sup>, V. Todorovová<sup>1</sup>, A. Hořínek<sup>1,2</sup>, M. Vrablík<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centrum preventivní kardiologie III. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup>Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK, Praha

**Úvod:** Familiární hypercholesterolemie (FH) je nejčastější autosomálně dominantní onemocnění lipidového metabolismu způsobující zvýšení hladin LDL-cholesterolu (LDL-C). Přibližně 85–90 % případů je způsobeno mutací genu pro LDL receptor, u jedinců s mutovanými oběma kopiemi LDLR genu obvykle pozorujeme extrémně vysoké hodnoty hladin LDL-C. Diskutovány budou 3 případy rodin se známým homozygotním členem a vztah fenotypových projevů FH k dokumentované genetické podstatě onemocnění. **Materiál a metodika:** Celkem 14 příslušníků tří rodin se známými homozygotními probandy bylo cíleně vyšetřeno na přítomnost mutace v LDLR genu. DNA pacientů byla izolována standardní vysolovací metodou. U všech vyšetřovaných byla vyloučena přítomnost mutace R3500Q v *apoB* genu (FDB mutace). Mutace LDL-receptorového genu byly analyzovány Sangerovou metodou na genetickém analyzátoru 3130, u části z nich byla analýza provedena sekvenací nové generace (Illumina). **Výsledky:** Ve 3 rodinách byla v jednom případě identifikována homozygotní probandka, nesoucí v obou alelách záměnu Gly592Glu, avšak do současnosti bez klinických příznaků kardiovaskulárního či cerebrovaskulárního onemocnění. Zbýlé 2 rodiny představují případy složené heterozygocie, které nám umožňují analýzu efektu jednotlivých mutací na relativně geneticky homogenním vzorku individuí v rámci rodokmenu. Diskutovány budou i podobnosti a rozdíly fenotypového projevu nositelů stejné mutace s různým rodinným původem.

Podporováno granty MZ ČR – RVO VFN6416 a MZ ČR – RVO VFN64165.

### 32US Rizikový profil pacientů s akutním koronárním syndromem a hodnotou LDL-cholesterolu < 1,4 mmol/l

J. Piřha<sup>2</sup>, V. Staněk<sup>1</sup>, M. Gebauerová<sup>1</sup>, J. Kettner<sup>1</sup>, P. Stávek<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika kardiologie IKEM, Praha

<sup>2</sup>Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

**Úvod:** V současnosti jsou doporučovány hladiny LDL-cholesterolu u vysoce rizikových pacientů < 1,4 mmol/l. V této práci jsme hodnotili rizikový profil pacientů s těmito hladinami LDL-cholesterolu přijatými na koronární jednotku Kliniky kardiologie IKEM v letech 2005–2017 s akutním koronárním syndromem. **Metodika:** Byly porovnány rizikové faktory mezi pacienty s hladinou LDL-cholesterolu < 1,4 mmol/l a pacienty s LDL-cholesterolem > 1,8 mmol/l při přijetí. Rozdíly byly testovány  $\chi^2$  testem (Pearson) a nepárovým t-testem (STATA). **Výsledky:** Byly analyzovány údaje 2 038 mužů a 724 žen; 116 (5,7 %) mužů a 44 (6,0 %) žen mělo při přijetí hladiny LDL-cholesterolu < 1,4 mmol/l. V porovnání se skupinou s LDL-cholesterolem > 1,8 mmol/l tyto pacienti výrazně častěji udávali diabetes mellitus (31,0 vs

19,0 %;  $p < 0,001$ ), měli vyšší průměrnou glykemii ( $7,0 \pm 2,9$  vs  $6,5 \pm 2,5$  mmol/l;  $p = 0,04$ ), méně často uváděli výskyt kardiovaskulárních onemocnění v rodinné anamnéze (15,0 vs 22,0 %;  $p = 0,033$ ), méně často před příhodou kouřili (51,0 vs 58,0 %;  $p = 0,035$ ) a užívali častěji statiny (69,0 vs 62,8 %;  $p = 0,077$ ). Nelišili se zastoupením mužů a žen, věkem, anamnézou hypertenze, obvodem pasu, hladinou HDL-cholesterolu, triglyceridů a koncentracemi C-reaktivního proteinu. **Závěry:** Pacienti s akutním koronárním syndromem a s LDL-cholesterolem  $< 1,4$  mmol/l udávali výrazně častěji diabetes mellitus, menší genetickou zátěž, méně kouřili, a častěji užívali statiny než pacienti s LDL-cholesterolem  $> 1,8$  mmol/l; v dalších rizikových faktorech se nelišili.

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

### 33US Výživová doporučení v prevenci kardiovaskulárních onemocnění – modifikace pro pacienta?

T. Starnovská, V. Boháčová

*Fórum zdravé výživy, Sekce výživy a nutriční péče IKEM, Praha*

V rámci prevence kardiovaskulárních onemocnění se napříč odbornými guidelines řeší v rámci režimových zásad problematika množství (a zejména složení) tuků, obsah soli, cukru a vlákniny ve stravě. Tyto požadavky však není možné v rámci úpravy stravování řešit izolovaně bez dalších souvislostí. Nesprávné pochopení doporučení vedou ke stravování v řadě parametrů velice problematické. Často pacient neví, jak požadavky do svého stravování zabudovat. Pak je logickým závěrem jeho „nonkompliance“, ale fakticky jde o neznalost. Zásadní roli proto sehrává správná interpretace doporučení směrem k pacientům s přesahem do praktického života. Je při ní třeba zohlednit řadu parametrů, od možností pacienta (finančních, logistických), až po jeho kulinární gramotnost. Výživová doporučení by proto měla být nástrojem pro výživové odborníky (nutriční terapeuti), kteří je následně pacientům interpretují v potřebných individualizovaných souvislostech, nikoli sloužit jako základní režimové doporučení pro pacienta.

### 34PS Významné změny v lipidových parametrech v prvních týdnech 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 jejímu ovlivnění se v rámci nefarmakologické intervence využívá i dietně-fyzická intervence. Oba parametry intervence musí být podrobně monitorovány. Efekt dietně-fyzické intervence se pozitivně projevuje především v poklesu antropometrických parametrů a parametrů lačné glykemie. Lipidové parametry ovšem v průběhu intervence výrazně kolísají. **Soubor:** Intervenovaný soubor tvoří 306 žen, věkové rozmezí 25–65 let, s  $BMI \geq 25$  kg/m<sup>2</sup> s tendencí k abdominálnímu typu obezity. 110 žen mělo  $BMI$  v rozmezí 25–29,9 kg/m<sup>2</sup>, 196 mělo  $BMI > 29,9$  kg/m<sup>2</sup>. **Metodika:** Intervence souboru probíhala 12 týdnů, v rámci intervence jsme každých 14 dní analyzovali antropometrické, glykemické a lipidové parametry, byly analyzovány i změny v koncentraci CRP a NEMK. Dodržování doporučení týkající se pohybové aktivity byly po celou dobu studie sledovány telemetricky, příjem energie byl sledován formou jednodenních dietních záznamů. **Výsledky:** Kromě očekávaných staticky významných poklesů antropometrických parametrů na úrovni  $p \leq 0,001$  a to v obou po sobě jdoucích stanoveních (14 i 28 dní), byly pozorovány v obou skupinách i statisticky významné poklesy na úrovni  $p \leq 0,001$  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 ( $p \leq 0,001$ ). 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 HDL-cholesterolu 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“).*

### 35PS Charakteristika pacientů s nekontrolovanou arteriální hypertenzí anebo nekontrolovanou dyslipidemií v běžné klinické praxi v České republice

M. Šatný M.<sup>1</sup>, M. Šnejdrová<sup>1</sup>, E. Tůmová<sup>1</sup>, T. Altschmiedová<sup>1</sup>, J. Laštůvka<sup>2</sup>, J. Mašková<sup>3</sup>, M. Vrablík<sup>1</sup>

<sup>1</sup>III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup>Interní oddělení Masarykovy nemocnice, Ústí nad Labem

<sup>3</sup>NEOX Clinical Research, Praha

**Úvod a cíle:** I přes pokroky v terapii se v běžné lékařské praxi nedaří u určité části pacientů dosáhnout doporučených cílových hodnot krevního tlaku anebo lipidů. Cílem observační, prospektivní, multicentrické studie bylo zmapovat úroveň kontroly kardiovaskulárních (KV) rizikových faktorů a charakterizovat populaci pacientů, u kterých se v každodenní praxi nezdařilo dosáhnout doporučených cílových hodnot krevního tlaku anebo lipidů. Dalším významným výstupem této studie by mělo být zachycení pacientů splňující kritéria familiární hypercholesterolemie (FH) definovaná podle projektu MedPed (Make early diagnosis to Prevent early deaths) zaměřeného na včasné vyhledání a správnou léčbu těchto pacientů. **Metodika:** Studie probíhala na pracovištích praktických lékařů, kteří zaznamenávali data z běžné klinické praxe. Účast ve studii byla nabídnuta všem konsekutivním pacientům s diagnózou arteriální hypertenze (AH) a zároveň dyslipidemie, u kterých AH anebo dyslipidemie nejsou kontrolované (krevní tlak > 140/90 mm Hg, dyslipidemie dle doporučení dle ČSAT 2017 (ESC/EAS Guidelines for dyslipidemia management 2016). Známá diagnóza FH byla vylučovacím kritériem. **Výsledky:** Z 3 769 zařazených pacientů (muži 55,3 % – medián věku 61 let, ženy 44,6 % – medián věku 64 let) bylo 28,3 % kuřáků a 17,0 % bývalých kuřáků. Lipidový profil – průměr (směrodatná odchylka – SD) [mmol/l] – byl znám u 3 752 pacientů: celkový cholesterol 5,81 (1,32), LDL-C 3,52 (1,12), HDL-C 1,44 (0,58), non-HDL-C 4,37 (1,32), triglyceridy 2,11 (1,37). Hodnoty krevního tlaku (TK) – průměr (SD) [mm Hg] – byly známy u 3 768 pacientů: systolický TK 143,9 (16,3) a diastolický TK 85,4 (10,5). Průměr (SD) body mass index (BMI) [kg/m<sup>2</sup>] byl 29,93 (5,33) u celkem 2 954 pacientů a obvod pasu [cm] 101,82 (15,71) u celkem 1 773 pacientů. Ze zastoupení kategorií KV rizika v celé populaci vyplynulo, že více než 50 % vyšetřených spadalo do kategorie vysokého či velmi vysokého KV rizika, zatímco u pacientů hodnocených dle SCORE se jednalo převážně o kategorie nízkého či středního KV rizika. Z 2 184 pacientů, u kterých byla hodnocena MedPed kritéria pro FH, jich 218 (9,9 %) tato kritéria splňovala. Podezření na FH měl lékař u 256 (10,6 %) z 2356 pacientů, u kterých bylo toto riziko posuzováno. **Závěr:** Velká část pacientů hodnotitelných podle modelu SCORE má střední a nízkou kategorii KV rizika, nicméně většina pacientů z cílové populace spadá do kategorie s velmi vysokým a vysokým rizikem pro již přítomné KV onemocnění, nebo přítomnost diabetu, či renálního onemocnění. V rámci studie se podařilo rozšířit povědomí o problematice FH a zachytit 256 pacientů s podezřením na FH.

Tento projekt byl podpořen KRKA ČR, s.r.o.

### 36PS OPERATION – definování fenotypu monocytů umožňující predikci zánětlivého poškození cévní stěny

M. Šatný<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup>Deutsches Herzzentrum München, Deutschland

**Úvod:** Až 70 % kardiovaskulárních (KV) příhod nelze předcházet navzdory adekvátní hypolipidemické léčbě. V praxích zabývajících se tímto reziduálním rizikem se diskutuje především imunálně zprostředkovaný zánět cévní stěny, respektive role monocyto-makrofágového systému. Postupně se upustilo od stanovování jednotlivých biomarkerů, ale přešlo se k myšlence stanovování biomarkerových vzorů, které mají lepší výpovědní hodnotu o zánětlivém poškození cév, respektive eventuálním KV riziku. **Cíle:** Projekt OPERATION si klade za cíl stanovení biomarkerových vzorů korelujících se zánětlivým poškozením cévní stěny, a to na základě kombinování metabolického modelování dat získaných z experimentů s monocyty a plazmatickou proteomikou. Tato data by v budoucnu měla být nápomocna k vytvoření optimálního biomarkerového vzoru schopného predikovat KV riziko, a to jak v primární, tak sekundární prevenci. **Metodika:** Stimulační experimenty s monocyty vycházely z dat získaných nizozemskou vědeckou skupinou (součást projektu OPERATION), jež cíleně vybrala skupinu 208 KV rizikových pacientů, jejichž plazma byla odeslána do firmy OLINK stanovující široké spektrum prozánětlivých a dalších biomarkerů asociovaných s KVO. Analýza výsledků vedla k jasnému závěru, že lze vyčíst biomarkerové vzory a současně potvrdila

zcela zásadní roli monocyto-makrofágového systému v procesu rozvoje i destabilizace aterosklerotickým plátů. Stimulační experimenty s monocytů mají ověřit data z „in vivo“ studií v podmínkách „in vitro“, tj. zda stimulace monocytů (respektive jejich derivátů – THP-1 buněk) hlavními aterogenními stimuly [lipoprotein(a), oxidovaný LDL-cholesterol, oxidované fosfolipidy izolované z povrchu Lp(a) či remnantní cholesterol] skutečně vede k produkci monocyt-specifických cytokinů a definování obdobných biomarkerových vzorů, jaké byly získány v „in vivo“ studiích. Postupně byly provedeny stimulace THP-1 buněk všemi výše zmíněnými stimuly; získaný materiál byl analyzován metodou ELISA. V současnosti probíhá analýza výsledků, jež budou prezentovány na výročním kongresu ČSAT. **Závěr:** Předpokládá se, že určení fenotypu cirkulujících monocytů by mohlo posloužit nejen jako indikátor tíže aterosklerotického postižení, ale také jako prognostický ukazatel v rámci primární i sekundární KV prevence.

### 37PS Snížené množství mitochondriální acyl-koenzym A syntetázy (Acsm3) může přispívat k hypertriglyceridemii u polydaktilního kmene laboratorního potkana

J. Šilhavý<sup>1</sup>, F. Liška<sup>2</sup>, L. Šedová<sup>2</sup>, K. Junková<sup>2</sup>, P. Mlejnek<sup>1</sup>, M. Šimáková<sup>1</sup>, M. Pravenec<sup>1</sup>, O. Šeda<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fyziologický ústav AV ČR, Praha

<sup>2</sup>Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN v Praze

**Úvod:** Inbrední polydaktilní kmen laboratorního potkana (PD/Cub) je nejčastěji využíván jako model teratogeneze a v poslední době i diety indukovaného metabolického syndromu. Po podávání vysokosacharidové nebo vysokotukové diety u něho dochází k rozvoji hypertriglyceridemie a poruchám funkce inzulínu. **Metodika:** V této studii byl kmen laboratorního potkana PD (n = 7) porovnáván s kmenem SHR (n = 6), který je modelem hypertenze a metabolického syndromu a s kmenem BN (n = 8), který je normotenzní se standardními hodnotami metabolických parametrů. Po dosažení 6 měsíců věku byla všem potkanům podávána vysokotuková dieta po dobu 4 týdnů a následně změřeny vybrané metabolické parametry v séru a tkáních. Dále byla provedena analýza jaterního transkriptomu pomocí Affymetrix čipů pro odhalení možných molekulárních mechanismů. **Výsledky:** U kmene PD jsme během podávání vysokotukové diety zaznamenali statisticky významný nárůst hmotnosti v porovnání s oběma dalšími kmeny. Stejný trend byl pozorován i u spotřeby krmiva, která byla u kmene PD signifikantně zvýšena. Kmen PD vykazoval i zvýšenou relativní hmotnost epididymálního a retroperitoneálního tuku v porovnání s kmeny SHR a BN. Před nasazením diety nebyl během orálního glukózového tolerančního testu (OGTT) mezi kmeny žádný rozdíl v glykemii, významný rozdíl v hodnotách sérové glukózy jsme však zaznamenali u kmene PD v porovnání s oběma dalšími kmeny po dietě. Vysokotukovou dietou indukovaná inzulínová rezistence u těchto zvířat byla potvrzena zvýšenou hladinou sérového inzulínu v porovnání s kmeny SHR a BN. Kmen PD dále vykazoval výraznou hypertriglyceridemii charakterizovanou vysokým zastoupením chylomikronů a VLDL částic ve srovnání s dalšími dvěma kmeny. Analýza jaterního transkriptomu s následnou qPCR odhalila absenci Acsm3 (acyl-CoA synthetase medium chain family member 3) transkriptu u kmene PD, zatímco kmeny SHR a BN měly srovnatelnou hladinu mRNA Acsm3 kódující mitochondriální acyl-koenzym A syntetázu, která aktivuje mastné kyseliny pro β-oxidaci. **Závěr:** V naší studii bylo potvrzeno, že inbrední kmen laboratorního potkana PD/Cub je modelem diety indukovaného metabolického syndromu charakterizovaného hypertriglyceridemií a hyperinzulinemií. Analýza jaterního transkriptomu odhalila u tohoto kmene absenci Acsm3, která může vést ke zhoršené aktivaci mastných kyselin, a tím k jejich snížené utilizaci s výskytem výrazné hypertriglyceridemie.

### 38PS Endoglin role in endothelial dysfunction after the induction of inflammation

K. Tripská, M. Vicen, B. Vitverová, P. Nachtigal

Department of Biological and Medical Sciences, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University

**Introduction:** Membrane endoglin (Eng) expression is linked to regulation of eNOS in endothelial cells via Smad2/3 signaling resulting in proper function of endothelium. On the other hand, it was proposed that Eng participates in inflammatory infiltration of leukocytes through endothelium and thus considered to play negative role in endothelial dysfunction. Our previous in vitro experiments showed that stimulation of human aortic endothelial cells (HAECs) with 7-ketocholesterol (simulating oxLDL) led to increased endoglin expression showing crucial role of endoglin on the development of endothelial dysfunction. **Aim:** We wanted to evaluate endoglin expression and

regulation related to endothelial dysfunction simulating proinflammatory conditions by tumour necrosis factor alpha (TNF-) in HAECs. **Material and methods:** HAECs, passage 5, were cultured on petri dishes coated with gelatine in endothelial growth media with adequate supplements and 10% fetal bovine serum. After reaching 80% confluence, cells were treated with 10 ng/ml TNF – for 12 h with or without 10 µM PHA-408 (10 min before TNF-). The mRNA expression of Eng, eNOS, ICAM-1, VCAM-1, KLF6, RELA (NF-B p65) and NR1H3 (LXR-) was measured with qRT-PCR. Protein levels of membrane Eng and ICAM-1 were quantified by indirect flow cytometry and VCAM-1 and P/E-selectin levels were measured by direct flow cytometry. **Results:** Stimulation of HAECs with TNF- led to decrease in mRNA expression and protein levels of Eng and eNOS. At the same time the mRNA expression and protein levels of ICAM-1, VCAM-1 and P/E-selectins were significantly increased. Interestingly, meanwhile mRNA expression and protein levels of KLF6 and NF-B were increased; mRNA expression and protein levels of LXR- were decreased. Pre-treatment with PHA-408 (selective IKK-2 inhibitor of inflammation) prevented TNF- induced decrease of protein levels of Eng and mRNA expression of eNOS, as well as prevented increase of mRNA expression and protein levels of ICAM-1, VCAM-1 and P/E-selectins. **Conclusion:** Even though both 7-ketocholesterol (LDL-cholesterol) and TNF- are known to be proatherogenic agents, there is a difference in Eng expression and regulation in HAECs under these conditions. We propose that endoglin participates on the regulation of endothelial dysfunction during inflammation and hypercholesterolemia, but to which extent must be further investigated.

### 39US Tangierská nemoc v rodině s fenotypem familiární hypercholesterolemie

R. Urbánek<sup>1</sup>, L. Tichý<sup>2</sup>, T. Freiburger<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Lipidová a obezitologická ambulance, Zlín

<sup>2</sup>Centrum molekulární biologie a genové terapie Interní hematologické a onkologické kliniky LF MU a FN Brno

<sup>3</sup>Centrum kardiiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno

**Úvod:** Tangierská nemoc (TN) je enormně vzácné vrozené onemocnění charakterizované extrémně nízkými hodnotami HDL-C, apoA-I a akumulací esterů cholesterolu v makrofázích. Příčinou onemocnění je mutace v genu pro ABCA1. **Cíl:** V lipidové poradně byla vyšetřována rodina s typickým fenotypem FH. U jednoho probanda však byly zjištěny extrémně nízké hodnoty HDL-C a apoA-I. Cílem práce bylo zjistit jejich příčinu. **Materiál:** Matka (T-C 8,2 mmol/l, LDL-C 6,2 mmol/l, HDL-C 1,0 mmol/l, TG 2,1 mmol/l). První dcera (T-C 10,3 mmol/l, LDL-C 8,0 mmol/l, HDL-C 1,3 mmol/l, Tg 2,2 mmol/l). Druhá dcera měla lipidový profil v normě. Při vyšetření třetí dcery byly zjištěny tyto hodnoty: T-C 2,8 mmol/l, LDL-C 1,4 mmol/l, HDL-C 0,13 mmol/l, TG 4,0 mmol/l, apoA-I 0,16 g/l, apoB 1,35 g/l. Měli jsme 2 probandy s těžkou hypercholesterolemií (HCH) a jednoho s extrémně nízkými hodnotami HDL-C a apoA-I. **Metodika a výsledky:** V diferenciální diagnostice u probanda s HDL-C 0,13 mmol/l, apoA-I 0,16 g/l jsme se zaměřili nejdříve na sekundární příčiny. Tyto byly postupně vyloučeny. Poté jsme se soustředili na primární, genetická onemocnění. V metabolismu HDL částic hrají klíčovou úlohu geny pro apoA-I, ABCA1 a LCAT. Klinicky i laboratorně sejevila málo pravděpodobná onemocnění spojená s defekty genu pro LCAT a apoA-I. Bylo vysloveno podezření na mutace v genu pro ABCA1 a raritní TN. U pacientky byla provedena kompletní molekulární analýza. Diagnóza TN byla potvrzena nálezem 2 patogenních mutací v genu pro ABCA1. Pacientka je složeným heterozygotem s doposud nepopsanými sekvenčními variantami c.1789C>T; p.(Gln597\*) a c.4449delG; p.(Leu1484Cysfs\*17). Obě varianty jsou dle ACMG kritérií patogenní. Její osobní anamnéza byla kromě tonzilektomie v dětství negativní. Somatický nález byl bez větších pozoruhodností. Vzhledem k těžké HCH byla provedena molekulární analýza také u její matky a sestry. Při ní nebyly nalezeny žádné typicky patogenní, sekvenční varianty. Pouze u matky byla nalezena doposud nejasná varianta v genu pro APOB (c.7615G>A p.(Val2539Ile)). **Závěr:** Nálezem patogenních variant v genu pro ABCA1 jsme u probanda potvrdili TN. Jedná se o enormně raritní onemocnění. Celosvětově bylo popsáno jen několik desítek případů. Poprvé se podařilo prokázat TN i u nás. Koincidence TN s těžkou HCH v jedné rodině můžeme rovněž považovat za velmi vzácnou.

**40PS Sledování dlouhodobého vlivu léčby lipoproteinovou aferézou na kompenzaci lipidogramu, biomarkery zánětu a solubilní endoglin**J. Víšek<sup>1</sup>, M. Lášticová<sup>1</sup>, V. Blaha<sup>1</sup>, M. Blaha<sup>2</sup>, M. Lánská<sup>2</sup>, P. Nachtigal<sup>3</sup><sup>1</sup>III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové<sup>2</sup>IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové<sup>3</sup>Katedra biologických a lékařských věd Farmaceutické fakulty UK, Hradec Králové

**Úvod:** Endoglin je TGF-receptor III, který je významný pro funkci cévního endotelu a jeho tkáňová a solubilní forma je asociována s aterosklerózou. Solubilní forma je považována za potenciální biomarker související s hypercholesterolemií a endotelovou dysfunkcí. **Cíl:** Sledování vlivu dlouhodobé léčby lipoproteinovou aferézou (LA) na vybrané parametry lipidového metabolismu, biomarkery zánětu a solubilní endoglin. **Metodika:** 14 pacientů, 8 mužů a 6 žen (věk  $55,6 \pm 13,2$ , rozmezí 28–70 let), 10 heterozygotů familiární hypercholesterolemie (HeFH) a 4 homozygoti FH (HoFH) bylo léčeno dlouhodobou LA. Všichni pacienti byli léčeni statiny (rosuvastatin 40 mg nebo atorvastatin 80 mg) a ezetimibem (10 mg), 1 pacient v kombinaci s fenofibrátem (160 mg), 2 pacienti v kombinaci s resiny (6 mg), a 9 pacientů inhibitory PCSK9 (evolokumab 140 mg, alirokumab 150 mg). Pacienti byli léčeni LA metodou imunoadsorpce (10 pacientů) nebo reohemaferézou (kaskádová filtrace – 4 pacienti) celkem 4–20 let (průměrně  $11,3 \pm 5,3$  let), medián 10,5 let. 12 pacientů je dlouhodobě bez progresu kardiovaskulárního onemocnění (KVO), 2 HoFH zemřeli na KVO. Lipidy byly vyšetřeny rutinními metodami, biomarkery zánětu a solubilní endoglin metodou ELISA. Byl proveden výpočet korelace (Gottwaldova regrese) mezi počtem dní, kdy jsou pacienti léčeni LA s výše uvedenými parametry. **Výsledky:** Léčba LA vedla k postupnému dlouhodobému poklesu celkového cholesterolu (TC) a LDL-cholesterolu (LDL-C) u HeFH (signifikantnímu u 80, resp. 60 % pacientů) a HoFH (signifikantnímu u 75, resp. 25 % pacientů). Biomarkery zánětu a endotelové dysfunkce se dlouhodobě signifikantně snižovaly u HeFH (CD40L u 30 %, MCP-1 u 30 %, sP-selektin u 50 % pacientů) a HoFH (CD40L u 50 %, hsCRP u 75 %, MCP-1 u 25 % pacientů). Hladiny solubilního endoglinu v závislosti na čase signifikantně klesaly u 30 % HeFH a 25 % HoFH pacientů. **Závěr:** Léčba dlouhodobou lipoproteinovou aferézou vede u HeFH i HoFH pacientů k poklesu TC a LDL-C. Vedle toho příznivě působí na parametry endotelové dysfunkce a hladiny solubilního endoglinu, a tím se nejspíše podílí na dlouhodobém zlepšení kardiovaskulární prognózy u většiny nemocných.

Práce byla podporována projektem AZV MZ ČR reg. č. 17–31754A.

