

# ÚSTNÍ SDĚLENÍ

## Doporučení ČDS pro výživu osob s diabetem 2025

Adamíková A, Horová E, Sochorová K, Eliášová J, Gojda J, Hásková A, Karbanová M, Neuman V, Seidlová A, Prázný M

Česká diabetologická společnost ČLS JEP

V letošním roce byla kolektivem autorů přepracována poslední Dietní doporučení pro pacienty s diabetem ČDS z roku 2012. Zcela se změnil pohled na doporučené zastoupení jednotlivých makronutrientů, nová Doporučení uvádí vhodné i méně vhodné potraviny a také hojně diskutované skupiny potravin a nutrientů jako jsou alkohol, káva, doplňky stravy, sladidla či „dia“ potraviny. Zařazeny jsou praktické kapitoly Výživa podle skupin osob s diabetem, ve kterých jsou specifiky výživy pro pacienty s různými komorbiditami, pro seniory, těhotné či pro osoby s diabetem v perioperační péči a za hospitalizace. Nově tato Doporučení uvádí i různé jiné způsoby stravování, které mohou být osobám s diabetem potenciálně přínosné, jako je nízkosacharidová strava, vegetariánství, půsty či náhrady jídel. Doporučení jsou koncipována primárně pro zdravotníky pečující o pacienty s diabetem, ale mohou poskytnout návod i pro jiné odbornosti či pro laickou veřejnost.

## LDL-cholesterol – měřit nebo počítat?

Cibulka R<sup>1,2</sup>, Šebesta Z<sup>1</sup>, Kovář J<sup>3</sup>, Rajdl D<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ústav klinické biochemie a hematologie FN Plzeň

<sup>2</sup>Fakulta zdravotnických studií ZČU v Plzni

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

Koncentrace LDL-cholesterolu (LDL-ch) v krvi pacienta je základním parametrem při léčbě poruch metabolismu lipidů. Dá se stanovit přímými metodami nebo nepřímou pomocí výpočtů, přičemž výsledky měření oběma způsoby mohou být diskrepantní. Referenční metodou pro stanovení LDL-ch je ultracentrifugace. Cílem práce bylo provést měření lipidogramu ultracentrifugací u pacientů, u kterých byl v minulosti zjištěn významný rozdíl mezi jeho hodnotou získanou přímým měřením metodou firmy Roche a výpočtem rovnicí dle Martina/Hopkinse (MH). Pomocí podmínkového exportu dat jsme vybrali z laboratorního informačního systému pacienty Ordinance pro poruchy metabolismu ÚKBH FN Plzeň, kteří v minulosti měli rozdíl LDL-ch získaného oběma výše zmíněnými způsoby 1 mmol/l. Některým z nich jsme při další návštěvě nabrali vzorek krve i pro stanovení lipidogramu ultracentrifugací. Získali jsme zatím kompletní výsledky 9 pacientů (7 mužů a 2 žen ve věku od 37 do 73 let), které jsme porovnali. Všichni měli smíšenou hyperlipidemii (se zvýšenou hladinou cholesterolu i triglyceridů). U každého z pacientů jsou uvedena 4 čísla: LDL-ch přímo měřený, vypočtený dle MH, vypočtený dle Friedewalda a stanovený pomocí ultracentrifugace (vše v mmol/l). **1. žena 51 let:** 1,86; 2,89; 1,87; 1,39; **2. muž 53 let:** 1,92; 3,27; nelze; 1,5; **3. žena 65 let:** 1,89; 3,14; 2,54; 0,89; **4. muž 73 let:** 0,77; 2,21; 1,03; 1,01; **5. muž 65 let:** 1,59; 2,66; 1,3; 1,29; **6. muž 43 let:** 2,17; 3,18; nelze; 1,54; **7. muž 52 let:** 0,64; 3,89; nelze; 0,5; **8. muž 72 let:** 1,51; 2,76; 1,96; 0,94; **9. muž 37 let:** 1,27; 2,23; nelze; 1,07. V porovnání s ultracentrifugací byly výsledky LDL-ch měřené přímou metodou u vybraných pacientů se smíšenou hyperlipidemii v průměru o 34 % vyšší. Stanovení LDL-ch pomocí výpočtů může být u pacientů se smíšenou hyperlipidemii nespolehlivé. Rovnice dle Martina/Hopkinse nadhodnotila hodnotu LDL-ch ještě více než přímé měření, zatímco rovnice dle Friedewalda v mnoha případech nebyla použitelná. U pacientů s dysbetalipoproteinemií (pacientka č. 3) je nepoužitelné jak přímé, tak i nepřímé stanovení LDL-ch. Výsledky byly oproti ultracentrifugaci výrazně nadhodnocené.

## Vliv konzumace vajec na hladinu sérových lipidů u pacientů se statinovou léčbou

Dudková T, Zlatohlávek L

Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

V minulosti prošel náhled na výživovou hodnotu vajec velkými změnami. Dlouhou dobu bylo zastoupení vajec v jídelníčku očeňováno, protože vysoký obsah cholesterolu ve vejcích vedl k přesvědčení, že při jejich konzumaci poroste i cholesterol v krvi. Tyto domněnky byly vědecky vyvráceny a ukázalo se, že primárním vlivem na hladinu cholesterolu v krvi má příjem nasycených mastných kyselin. Pacienti s vysokým cholesterolem jsou ale stále často poučovani, že mají omezit cholesterol ve stravě, jak proto, že osvěta na toto téma je pomalá, tak proto, že studie v této oblasti se provádí na participantech, kteří se neléčí s vysokým cholesterolem, takže jde o doporučení „pro jistotu“. Cílem prezentovaného výzkumu bylo zjistit, jak ovlivňuje konzumace vajec sérový cholesterol u pacientů se statinovou léčbou. Po předešlé analýze vajec různých výrobců bylo zjištěno, že složení hlavních mastných kyselin ve vejcích je stabilní. Změny ve složení byly zjištěny u vajec nosnic z volného chovu (roste zde ale primárně obsah omega 6 mastných kyselin, kterých konzumujeme nadbytek) a také u záměrně obohacovaných vajec, kde jsou do krmiv přidávána např. lněná semena pro zvýšení obsahu omega 3 mastných kyselin. Pro studii byla vybrána komerčně prodávaná nijak neobohacovaná slepičí vejce velikosti M typu 2 (halový chov) pro co největší přiblížení se tomu, co běžně spotřebitel konzumuje. Skupina 140 účastníků se statinovou léčbou (ale bez ezetimibu) a kontrolní skupina bez ní konzumovala 30 dní krom své běžné stravy navíc 1 vejce/den v jakékoliv úpravě. Byly provedeny odběry krve před a po experimentálním období a srovnány hodnoty celkového, HDL a LDL cholesterolu i triglyceridů. Účastníci také vyplnili stravovací dotazník. Stravovací návyky obou skupin byly podobné, polovina účastníků uvedla, že konzumuje cca 2 vejce několikrát týdně a druhá polovina uvedla, že nárazově či vůbec. U kontrolní ani u statinové skupiny nedošlo k významné změně v hladině sérových lipidů. Individuální změny budou dále zkoumány pomocí analýzy jednonukleotidových polymorfizmů, kdy bude vyhodnocena přítomnost alel genů, které ovlivňují citlivost na dietární cholesterol. Při změně designu studie a zvýšení na např. +3 vejce/den by neještě nebyla reflektována průměrná spotřeba vajec v ČR (potvrzená i ze stravovacích dotazníků), ale došlo by ke zvýšení hladiny cholesterolu už jen tím, že by přidání 3 vajec zvedlo denní příjem nasycených mastných kyselin u účastníků o 30 %.

### Zdroj financování

1. LF UK, Cooperatio

## Carotuximab (TRC105), an Anti-Endoglin Monoclonal Antibody, Mitigates Hepatic Inflammation in a Murine Model of Intrahepatic Cholestasis

Eissazadeh S, Nemeckova I, Fikrova P, Urbankova Rathouska J, Nachtigal P

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

Intrahepatic cholestasis (IC) is a condition marked by disrupted bile flow, resulting in liver inflammation, fibrosis, and, ultimately, progression to cirrhosis and hepatic failure. Endoglin (ENG), a co-receptor in the transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) signalling pathway, plays a critical role in regulating SMAD-dependent signalling and endothelial cell function. Carotuximab (TRC105), a monoclonal antibody targeting ENG, was investigated in this study to assess its potential to mitigate inflammatory responses in liver sinusoidal endothelial cells (LSECs) and hepatic tissue during IC progression by modulating ENG and SMADs signalling cascades. IC was induced in male C57BL/6J mice through a 4-week 3,5-diethoxycarbonyl-1,4-dihydrocollidine (DDC) diet. A total of 18 mice were assigned into three groups: a control group receiving a standard chow diet, an IC group fed the DDC diet, and a rescue group administered the DDC diet alongside TRC105 (15 mg/kg, twice weekly for 4 weeks). The study evaluated the expression of key inflammatory and endothelial markers in LSECs and liver tissue. In the IC group, inflammation was characterized by decreased expression of ENG and p-eNOS, coupled with elevated levels of nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, p65 subunit (p65 NF- $\kappa$ B), intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), Galectin-3, and endothelin-1. Treatment with TRC105 in the rescue group effectively preserved ENG and p-eNOS expression, suppressed the upregulation of proinflammatory markers, and restored balance to SMADs signalling pathways. These findings represent the first evidence that TRC105 can attenuate inflammatory responses in LSECs and hepatic tissue during IC by regulating ENG expression and SMADs signalling.

This positions ENG as a potential therapeutic target for reducing inflammation in cholestatic liver diseases. The results underscore the promise of TRC105 as a novel pharmacological intervention, paving the way for further translational studies to explore its clinical applicability in managing cholestatic liver conditions.

*This research was supported by grants from the Czech Science Foundation [GACR No. 22-14961S], Specific University Research [SVV 260 663], The project New Technologies for Translational Research in Pharmaceutical Sciences /NETPHARM, project ID CZ.02.01.01/00/22\_008/0004607, is co-funded by the European Union.*

## Kardiovaskulární riziko u nemocných s diabetem 1. typu

Karásek D

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc

Diabetes mellitus 1. typu je rizikovým faktorem řady kardiovaskulárních onemocnění, nicméně postižení jedinci mohou mít různou míru kardiovaskulárního rizika. Vzhledem k tomu, že se diabetes 1. typu často manifestuje v mladém věku, bývá zhodnocení kardiovaskulárního rizika opomíjeno, a tak některá preventivní opatření (zejména léčba dyslipidémie) zůstávají nevyužity. Sdělení se věnuje současným možnostem stanovení kardiovaskulárního rizika u nemocných s diabetem 1. typu a terapeutickým prostředkům, které jej mohou ovlivnit.

## Gray scale median jako ukazatel stability a imunitního profilu aterosklerotických plátů

Kauerová S<sup>1</sup>, Muffová B<sup>1,2</sup>, Paukner K<sup>1,2</sup>, Bartušková H<sup>1,2</sup>, Čermáková H<sup>3</sup>, Janoušek L<sup>3</sup>, Kollár M<sup>4</sup>, Marek Petrás<sup>5</sup>, Piřha J<sup>1,6</sup>, Poledne R<sup>1</sup>, Králová Lesná I<sup>1,7</sup>

<sup>1</sup>Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Centrum experimentální medicíny, IKEM, Praha

<sup>2</sup>Katedra fyziologie PŘF UK, Praha

<sup>3</sup>Klinika transplantační chirurgie IKEM, Praha

<sup>4</sup>Pracoviště klinické a transplantační patologie IKEM, Praha

<sup>5</sup>Ústav epidemiologie a biostatistiky 3. LF UK, Praha

<sup>6</sup>Klinika kardiologie IKEM, Praha

<sup>7</sup>Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 1. LF UK a ÚVN Praha

Stenóza karotid je významným rizikovým faktorem pro cévní mozkovou příhodu a často zůstává asymptomatická i při těžkém postižení. Gray scale median (GSM) získaný ultrazvukem představuje neinvazivně získaný parametr echogenity plátu. Přičemž nízké hodnoty odrážejí nestabilní pláty, zatímco vysoké hodnoty ukazují na více fibrotizované a kalcifikované a stabilní léze. Cílem této studie bylo posoudit biologický význam GSM u pacientů podstupujících karotickou endarterektomii a propojit echogenitu se složením plátu z hlediska imunitně-zánětlivých procesů. Pacienti byli rozděleni do tří skupin: nízký GSM (GSM < 45, vysoce rizikový plát), střední GSM (45–90, plát se středním rizikem) a vysoký GSM (GSM > 90, nízkorizikový plát). Antropometrické parametry se mezi skupinami významně nelišily. Pacienti s nízkým GSM však vykazovali vyšší hladiny celkového, LDL a non-HDL cholesterolu navzdory intenzivní hypolipidemické terapii. Analýza průtokovou cytometrií odhalila rozdílné vzorce makrofágů: v plátech s nízkým GSM převažovaly prozánětlivé subtypy, zatímco u vysokého GSM se projevil posun k méně zánětlivým fenotypům. Kalcifikace plátů rostla úměrně s GSM, což podporuje její roli jako strukturálního ukazatele stability. Naše výsledky ukazují, že GSM odráží jak strukturální, tak imunitně-zánětlivé charakteristiky aterosklerotických plátů. Potvrzují tak jeho využitelnost jako dostupného zobrazovacího biomarkeru s potenciálem zlepšit neinvazivní stratifikaci rizika a přispět k personalizovanému řízení karotické aterosklerózy.

*Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NU22020051 a MZ ČR-RVO („Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001). Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.*

*podporovaná přednáška spol. NOVARTIS*

## Studie RAFAEL: Regrese aterosklerózy navozená život měnící zkušeností s psilocybinem – zkušenosti s prvními pacienty

Kovárník T<sup>1</sup>, Páleníček T<sup>2</sup>, Horáček J<sup>2</sup>

<sup>1</sup>II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup>Psyon – Psychedelická klinika, Praha

Studie RAFAEL je unicentrická, dvojitě zaslepená, randomizovaná klinická studie (EudraCT: 2022-003381-21) zkoumající regresi koronární aterosklerózy u pacientů s hemodynamicky nevýznamnými stenózami koronárních tepen při psychotherapeutické léčbě potencované psilocybinem. Kontrolní skupina podstupuje psychotherapii s midazolamem. Jedná se o první studii tohoto druhu na světě, která vychází ze známých dat ohledně příznivého efektu psychotherapie u nemocných s ischemickou chorobou srdeční i u pacientů bez psychiatrického onemocnění. Jedná se především o zpracování pracovních, rodiných či vztahových traumat. Problémem tohoto přístupu je však nízká dostupnost psychotherapeutů a potřeba delší psychotherapie. Studie RAFAEL testuje vliv psychotherapie, která je potencována podáním psychedelika psilocybinu, což vede k posunu jak intenzity psychotherapie, tak zejména jejího obsahu. Dochází ke zpřístupnění traumat uložených v podvědomí (s možností jejich následného řešení při integračních sezeních) a možnosti otevření nevědomých archetypálních motivů, které mohou rovněž přinášet nové možnosti pro terapii. Studie probíhá na II. interní klinice VFN v Praze a na klinice Psyon s.r.o. Ve sdělení budou referovány první zkušenosti s podáním psilocybinu u nemocných s ICHS, jeho možná rizika a rovněž budou diskutována indikační kritéria studie a její možné benefity pro klinickou praxi.

grant MŠMT (LUAS24162) a privátní sponzoring

## Fat Attenuation Index koronárních arterií: od konceptu nového projektu k pilotním datům

Králová Lesná I<sup>1,6</sup>, Kauerová S<sup>1</sup>, Ivák P<sup>2</sup>, Muffová B<sup>1,3</sup>, Paukner K<sup>1,3</sup>, Kollár M<sup>5</sup>, Petráš M<sup>4</sup>, Rečičárová S<sup>2</sup>, Nedoroščík A<sup>5</sup>, Kováč L<sup>2</sup>, Netuka I<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

<sup>2</sup>Klinika transplantační chirurgie IKEM, Praha

<sup>3</sup>Přírodovědecká fakulta UK, Praha

<sup>4</sup>Ústav epidemiologie a biostatistiky 3. LF UK, Praha

<sup>5</sup>Pracoviště klinické a transplantační patologie IKEM, Praha

<sup>6</sup>Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 1. LF UK a ÚVN Praha

**Úvod:** Je známo, že aterosklerotické změny jsou spojeny se zánětem v perivaskulární tukové tkáni přiléhající k postižené arterii. Není ale zřejmé, co je primární zdroj tohoto zánětu. Původní představa, tzv. outside-in theory, předpokládala, že primárně vzniká zánět v perivaskulární tukové tkáni. Zcela recentně byla zavedeno využití CT k určení zánětlivých změn (vyhodnocením změn velikostí adipocytů, tzv. fat attenuation index) v perivaskulární tukové tkáni obklopující koronární arterie. Data získaná touto metodou svědčí spíše pro opačnou hypotézu, vycházející z šíření zánětu primárně z ateroskleroticky změněné cévní stěny (tzv. inside out hypothesis). Přímé určení gradientu velikosti adipocytů perivaskulární tukové tkáně, daného rozdílem velikostí adipocytů bezprostředně přiléhajícími k cévní stěně a adipocytů vzdálenými od cévní stěny, je spolehlivou a dostupnou metodou detekce směru šíření imunometabolických změn v perivaskulární tukové tkáni. **Metoda:** Prezentace představuje nový rozsáhlý projekt s předběžnými výsledky. Budou využity vzorky koronárních arterií a přilehlého tuku ze srdcí explantovaných pro dilatační kardiomyopatii budou využita jako kontrolní skupina. Bude určen gradient velikosti adipocytů a zastoupení subpopulací makrofágů mezi tukovou tkání bezprostředně přilehlé k arterii a tkání vzdálenější (~2 mm). V cévní stěně i perikoronární tukové tkáni budou analyzovány počty imunocytů a subpopulací makrofágů. **Výsledky:** pilotní data – byly analyzovány vzorky odebrané ze srdcí z kontrolní skupiny (n=5), velikost a průměr adipocytů bezprostředně přiléhajících k cévní stěně ( $1\,557 \pm 360\text{ m}^2$ ) se nelišila od velikosti adipocytů ve vzdálenosti cca 2 mm od cévní stěny ( $1723 \pm 369\text{ m}^2$ ). **Závěr:** Výsledky analýz cévních stěn koronárních arterií a přiléhající perikoronární tukové tkáně přispějí k objasnění kontradikcí v publikované literatuře ohledně směru šíření zánětu v procesu atherogeneze.

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

## Časné ukazatele aterosklerotického poškození u pacientů s HIV pozitivitou na antiretrovirové terapii

Kraml P<sup>1</sup>, Riško P<sup>2</sup>, Jilich D<sup>3</sup>, Potočková J<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Klinika pracovního a cestovního lékařství 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

<sup>3</sup>Klinika infekčních nemocí 1., 2., a 3. LF UK a FN Bulovka, Praha

**Úvod:** Prevalence kardiovaskulárních onemocnění (KVO) na podkladě aterosklerózy u pacientů s HIV je celosvětově 2krát vyšší ve srovnání se zdravými jedinci. V patogenezi se kromě chronického zánětu, oxidačního stresu a přímého vlivu HIV na arteriální stěnu výrazným způsobem uplatňuje antiretrovirová terapie (ART) způsobující sekundární hyperlipoproteinemii a/nebo inzulinovou rezistenci. **Cíl studie:** Srovnání ukazatelů časných aterosklerotických změn, metabolických a inflamatorních parametrů u pacientů primární kardiovaskulární prevence léčených antiretrovirovou terapií pro HIV s kontrolním souborem zdravých probandů. **Metody:** Bylo vyšetřeno 22 mužů v primární prevenci s HIV pozitivitou na ART, průměrný věk 31,35 ± 3,036 let, průměrná doba ART 5,23 ± 2,494 let, a 24 jedinců kontrolního souboru stejného průměrného věku. Nikdo z probandů se neléčil pro hyperlipoproteinemii, hypertenzi či diabetes. U všech účastníků byla odebrána podrobná anamnéza, provedeno fyzikální vyšetření a antropometrické měření a odebrána žilní krev nalačno na běžné biochemické ukazatele, podrobný lipidogram, glykemie, inzulinemie a kalkulován HOMA-IR a QUICKI. Z inflamatorních parametrů byl sledován CRP, feritin, transferin a počet leukocytů. Na ultrasonografickém přístroji Philips IU20 pak byla standardně měřena šířka intimy/medie společné karotické tepny (IACC) a parametry tuhosti arteriální stěny-index pulzatility (PI), index rezistence (IR) a kalkulován Youngův elastický modul (YEM). **Výsledky:** Pacienti s HIV pozitivitou vykazovali oproti kontrolnímu souboru vyšší ukazatele tuhosti arteriální stěny společné karotické tepny – PI ( $p < 0,001$ ), RI ( $p < 0,001$ ), přičemž v hodnotách IACC se oba soubory ještě nelišily. Pacienti měli překvapivě lehce nižší hodnoty celkového i LDL-cholesterolu (oba  $p < 0,05$ ), zatímco v parametrech metabolismu glukózy (glykemie, C-peptid, HOMA-IR, QUICKI) se nelišili. Statisticky významný rozdíl nebyl zaznamenán ani v jednom ze sledovaných markerů akutní fáze (CRP, feritin, transferin, leukocytóza). Z antropometrických ukazatelů měli pacienti s HIV nižší hodnotu WHR. **Závěr:** V naší studii jsme prokázali, že pacienti s HIV pozitivitou vykazují oproti kontrolnímu souboru vyšší ukazatele arteriální tuhosti společné karotické tepny, přičemž v tloušťce intimy se oba soubory nelišily. Předpokládaný negativní vliv ART na sledované parametry lipidogramu či inzulinové rezistence po 5 letech léčby zjištěn nebyl.

COOPERATIO 37

## Blokovat endoglin, a komu tím prospějete?

Nachtigal P, Eissazadeh S, Fikrová P, Tripská K, Rathouská J, Němečková I, Igreja e Sá IC, Mohammadi S, Vašinová M

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

**Introduction:** Membrane endoglin (ENG) Endoglin is a 180 kDa transmembrane glycoprotein expressed by endothelial cells (EC) in large blood vessels, liver sinusoidal endothelial cells (LSECs), hepatic stellate cells, and Kupffer cells in the liver. Increased ENG expression was demonstrated to be related to the oxysterol-induced endothelial activation, adhesion, and transmigration of monocytes via the endothelium and during metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH). Carotuximab (TRC105, M1043) is an anti-endoglin therapeutic monoclonal antibody that binds to the endoglin's orphan domain and blocks its effects. We hypothesized that blockage of ENG expression and signaling would prevent the development of endothelial dysfunction/activation in aortic EC, LSECs, in vivo and in vitro. In addition, we hypothesized that an anti-ENG antibody would prevent the development of LSED, fibrosis, and MASH. **Material and Methods:** In the 7-ketocholesterol (7K) study, human aortic endothelial cells (HAECs) were treated with TRC105 (300 µg/mL) for 1 hour, followed by the addition of 7K (10 µg/mL) for another 12 hours. Experimental mice were fed a choline-deficient L-amino acid-defined high-fat diet (CDAA-HFD) simulating MASH, and LSECs were treated with ox LDL. Anti-ENG antibodies were used to block ENG effects both in vivo and in vitro. **Results:** 7K treatment increased protein levels of ENG, as well as adhesion and transmigration of monocytes through the HAECs monolayer. TRC105 pretreatment reduced the 7K ENG protein levels, and despite increased protein levels of cell adhesion molecules (P-selectin and VCAM-1), TRC105-mediated blockage of ENG prevented 7K adhe-

sion and transmigration of monocytes through endothelial monolayers. Similarly, TRC105 treatment demonstrated reduced ENG and VCAM-1 expression and decreased monocyte adhesion in ox-LDL-activated LSECs. Anti-ENG treatment prevented the overexpression of ENG, VCAM-1, and ICAM-1, as well as the progression of fibrosis in the liver during MASH. **Conclusion:** In conclusion, we demonstrate that anti-ENG antibody treatment can prevent oxysterol-induced adhesion of monocytes in aortic EC, and LSECs, and LSECs inflammation and fibrosis in a MASH animal model. Thus, direct targeting of ENG might represent an interesting pharmacological approach concerning endothelial dysfunction/activation and fibrosis during various pathological conditions.

*The study was supported by GACR 22-14961S.*

## Mikrovaskulární postižení jako původce a akcelerační faktor kardiovaskulárních příhod

Piřha J<sup>1</sup>, Mrázková J<sup>2</sup>, Nováková Š<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Laboratoř pro výzkum aterosklerózy CEM IKEM, Praha

Preklinické i klinicky manifestní postižení větších tepen – makrovaskulární postižení – je relativně snadno detekováno řadou ověřených metodik, především pomocí ultrazvuku, detekce rychlosti šíření pulzní vlny a dalších převážně neinvazivních vyšetření. Karotické tepny, abdominální aorta a tepny dolních končetin jsou pro většinu těchto vyšetření dobře dostupné. V současnosti je využíváno i vyšetření koronárních tepen u asymptomatických osob pomocí výpočetní tomografie (CT). Při těchto vyšetřeních lze nalézt změny obstrukční, funkční změny i změny v poddajnosti sledovaných tepenných řečišť. Při manifestaci cévních příhod v oblasti srdce, mozku a dolních končetin však rozsah postižení větších tepen klinickou symptomatologií často zcela nevysvětluje. Vysvětlení může být v oblasti fungování a stavu velmi drobných cév – mikrocirkulace. Přitom znalost stavu mikrocirkulace u konkrétní osoby může hrát důležitou úlohu zejména v kardiologii a neurologii; konkrétně při klinické manifestaci ischemické choroby srdeční a následného srdečního selhání, při manifestaci a terapii ischemických cévních mozkových příhod, případně při postižení dalších orgánů. Z tohoto pohledu je na experimentální úrovni intenzivně zkoumána role pericytů, doposud méně sledované skupiny buněk, které kromě endotelu, buněk hladké svaloviny a buněk imunitního systému mohou být velmi důležité pro vznik a závažnost klinických příhod v oblasti cirkulace. Z pohledu klinické praxe je studována možnost nepřímého stanovení mikrovaskulární (dys)funkce pomocí technologií zahrnujících jednak zcela nové přístupy typu laseru, jednak zdokonalené metody již dříve zavedených metod (foto)pletyzografie schopné detekovat i drobné změny cirkulace na periférii. Navrhované sdělení bude zaměřeno na stručný souhrn této problematiky.

*Podpořeno Ministerstvem zdravotnictví ČR ve spolupráci s Agenturou pro zdravotnický výzkum ČR v rámci projektu č. NW24-02-00116. Podpořeno projektem Národní institut pro výzkum metabolických a kardiovaskulárních onemocnění (Program EXCELES, ID: LX22NPO5104) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU.*

## Vztah lipoproteinu(a) a cévního systému je modifikován subklinickým postižením jater v ženské populaci.

Piřha J<sup>1</sup>, Nováková Š<sup>1</sup>, Mrázková J<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Laboratoř pro výzkum aterosklerózy CEM IKEM, Praha

**Úvod:** Lipoprotein(a) (Lp(a)) je v současnosti často diskutovaným rizikovým faktorem cévních onemocnění. Dalším nově diskutovaným rizikovým faktorem je FIB-4 skóre jako parametr rizika nejen jaterní fibrózy, ale i vaskulárního postižení. Zda se negativní vlivy Lp(a) a jaterního postižení na cévní systém mohou potencovat, není jasné. V průřezové studii jsme se zaměřili na možnost modifikace vztahu Lp(a) s cévními faktory jaterním postižením vyjádřeným jako FIB-4 skóre. **Metodika:** Analyzována byla data populačního vzorku žen z Prahy 4. Sledovali jsme souvislost Lp(a) s poměrem tlaků kotník/paže (ABI);

s poměrem tlaků palec/paže (TBI) a s parametrem snížené tepenné poddajnosti vyjádřené jako CAVI (Cardio-Ankle Vascular Index). Tyto analýzy byly provedeny i z hlediska přítomnosti rizikových hodnot FIB-4 skóre: (věk\*AST) / (trombocyty\*ALT). Konkrétně byly provedeny analýzy žen s FIB-4 > 1,3 a < 1,3. Byly stanoveny korelační koeficienty a statistická významnost byla hodnocena metodou lineární regrese (STATA). Vzhledem k abnormálnímu rozložení byly použity logaritmy hodnot Lp(a). **Výsledky:** Byla analyzována skupina 104 žen (průměrný věk 69,8 ± 2,8 let). V celém souboru nebyla zjištěna významná korelace Lp(a) s ABI ( $r = -0,09$ ;  $p = 0,42$ ), s TBI ( $r = -0,08$ ;  $p = 0,52$ ) ani s CAVI ( $r = 0,001$ ;  $p = 0,73$ ). Hodnoty Lp(a) významně nekorelovaly s cévními parametry ani ve skupině žen s FIB-4 skóre < 1,3 ( $n = 52$ ). Nicméně, u žen s FIB-4 skóre > 1,3 ( $n = 52$ ) byla nalezena významná negativní korelace Lp(a) s ABI ( $r = -0,33$ ;  $p = 0,005$ ); s TBI ani s CAVI významné korelace nalezeny nebyly. **Závěr:** V průřezové studii populačního vzorku žen byl nalezen významný vztah mezi Lp(a) a postižením větších tepen vyjádřeným poměrem tlaků kotník/paže pouze v případě známek subklinického postižení jater vyjádřeného jako vyšší hodnoty FIB-4 skóre.

Podpořeno Ministerstvem zdravotnictví ČR ve spolupráci s Agenturou pro zdravotnický výzkum ČR v rámci projektu č. NW24-02-00116. Podpořeno projektem Národní institut pro výzkum metabolických a kardiovaskulárních onemocnění (Program EXCELES, ID: LX22NPO5104) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU.

## Základní vzdělání jako nezávislý rizikový faktor dlouhodobé mortality

### Poledne R

Laboratoř pro výzkum aterosklerózy CEM IKEM, Praha

**Úvod a metodika:** Vzhledem k dlouhodobému dopadu kardiovaskulárních onemocnění (KVO) na celkovou mortalitu v České republice bylo cílem této studie analyzovat vztah mezi rizikovými faktory KVO a dlouhodobým přežíváním. V roce 1992 Laboratoř pro výzkum aterosklerózy IKEM realizovala 3. fázi projektu WHO MONICA. Ze 2 351 vyšetřených osob (respondence 73 %) jich do 31. 12. 2024 (údaje ÚZIS) zemřelo 1 436. Tato mortalitní data byla recentně analyzována ve vztahu k výchozím rizikovým faktorům. **Výsledky:** V multifaktoriální analýze se jako nezávislé rizikové faktory celkové mortality prokázaly hodnoty BMI, poměru pas-boky, koncentrace celkového cholesterolu, výše krevního tlaku, kouření a dosažené vzdělání. Statisticky významně kratší délka dožití byla zaznamenána u osob, které byly k vyšetření pozvány, ale nedostavily se. Pouze základní vzdělání mělo negativní vliv i po adjustaci na ostatní rizikové faktory. Tento vliv byl výraznější u mužů než u žen a u osob ve věku 60 let znamenal snížení očekávané délky života o 6 let. **Závěr:** Studie potvrzuje dlouhodobý vliv klasických rizikových faktorů na mortalitu v české populaci a zároveň podtrhuje význam socioekonomických determinant, zejména vzdělání, navzdory fungujícímu systému jednotného zdravotního pojištění.

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

## Adherence pacientů s diabetem 2. typu k antihypertenzivům: komplexní studie založená na analýze krevní plazmy

Škop V<sup>1,2</sup>, Laňková I<sup>3</sup>, Antalová S<sup>4,5</sup>, Míšková I<sup>5</sup>, Pavlovičová R<sup>1</sup>, Franková Š<sup>3</sup>, Malá K<sup>4</sup>, Malý J<sup>4</sup>, Pelikánová T<sup>3</sup>, Čajka T<sup>6</sup>, Haluzík M<sup>3,1</sup>

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

<sup>2</sup>Ústav biochemie a mikrobiologie VŠCHT Praha, Praha

<sup>3</sup>Centrum diabetologie IKEM, Praha

<sup>4</sup>Katedra sociální a klinické farmacie FF UK v Hradci Králové

<sup>5</sup>Ústavní lékárna IKEM, Praha

<sup>6</sup>Fyziologický ústav AV ČR, v. v. i., Praha

**Úvod:** Adherence k léčbě je klíčovým faktorem pro dosažení terapeutických výsledků. Přesto se odhaduje, že přibližně 25 % pacientů neužívá předepsané léky, což představuje značnou zátěž pro zdravotní systém a může vést ke zhoršení zdravot-

ního stavu. Jednou z komplikací při hodnocení adherence je nespolehlivost údajů získaných z dotazníků. Větší vypovídací hodnotu mají přímé metody založené na sledování přítomnosti farmak v krvi. Taková data jsou však v České republice stále nedostatečná. Cílem této studie bylo sledovat adherenci pacientů s diabetem 2. typu k antihypertenzivům pomocí přímé metody. **Metodika:** V rámci průřezové studie ENIGMA jsme analyzovali přítomnost 40 farmak, z nichž 13 patří mezi antihypertenziva, v krvi 641 pacientů. Pacienti byli na stabilní farmakoterapii po dobu nejméně 3 měsíců před odběrem. Krevní vzorky byly odebírány během pravidelných ambulantních kontrol, při nichž pacienti rovněž vyplnili dotazník týkající se demografie a životního stylu. Non-adherence byla definována jako množství předepsaného léčiva v plazmě nižší než detekční limit metody. **Výsledky:** Studie zjistila významnou variabilitu v míře nonadherence u různých antihypertenziv. Léky první volby včetně inhibitorů angiotenzin-konvertujícího enzymu, blokátorů receptorů pro angiotenzin II a blokátorů kalciových kanálů obecně vykazovaly nízkou nonadherenci, přičemž amlodipin měl 6,4 %, perindopril 7,9 % a telmisartan 7,0 %. Naproti tomu léky druhé volby, jako jsou centrálně působící látky moxonidin a rilmenidin, měly mnohem vyšší míru, a to 68,4 % a 32,5 %. Výjimečně vysoká míra nonadherence byla zaznamenána u felodipinu (82,6 %), který je často spojován s vedlejšími účinky, například periferním edémem. Jako hlavní příčina nonadherence se ukázalo komplikované schéma léčby – nonadherentní pacienti užívají kromě antihypertenziv ještě léky na diabetes a další metabolická onemocnění. **Závěr:** Studie prokázala relativně vysokou míru adherence k inhibitorům angiotenzin-konvertujícího enzymu, zatímco adherence k felodipinu byla extrémně nízká. Ačkoli mohou být výsledky částečně ovlivněny například užitím farmak těsně před odběrem krve, metodikou detekce a farmakokinetikou jednotlivých léčiv, naznačují, že pacienti jsou ochotni užívat některé druhy léků více než jiné a že jim činí potíže komplikovaná schémata léčby.

*Studie byla podpořena programem EXCELES (LX22NPO5104) – Next Generation EU, grantem Ministerstva zdravotnictví MZ ČR č. NU20-01-00186 a projektem MZ ČR-RVO (IKEM, IČ 00023001).*

## Funkční analýza sekvenčních variant v genu pro LDL receptor

Tichý L<sup>1,2</sup>, Konečná K<sup>1,2</sup>, Zapletalová P<sup>1</sup>, Musilová Vinohradská J<sup>1</sup>, Kováčová T<sup>3,2</sup>, Koutná J<sup>3,2</sup>, Freiburger T<sup>3,2</sup>

<sup>1</sup>Centrum molekulární biologie a genetiky, Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

<sup>2</sup>LF MU, Brno

<sup>3</sup>Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno

LDL-receptor je transmembránový protein, který hraje klíčovou roli v metabolismu cholesterolu. Skládá se z 860 aminokyselin, z čehož prvních 21 tvoří signální peptid. Tato signální sekvence směřuje protein do endoplazmatického retikula a poté je odstřižena. Mutace v genu pro LDL-receptor mají za následek hromadění cholesterolu v plazmě a vedou k familiární hypercholesterolemii (FH). Poznatky o dopadu mutací na strukturu a funkci proteinu LDLR jsou velmi důležité pro klasifikaci sekvenčních variant a následně i pro diagnostiku FH. Bohužel pro velkou část mutací tyto informace stále chybí. Ve své práci jsme se zaměřili na funkční analýzu 16 variant v genu *LDLR*. Z testovaných variant jsme u 14 z nich prokázali negativní efekt na funkci LDL-receptoru, 2 varianty dle provedených analýz jsou funkčně benigní.

*Supported by the project National Institute for Research of Metabolic and Cardiovascular Diseases (Programme EXCELES, ID Project No. LX22NPO5104) – Funded by the European Union – Next Generation EU, and by the Ministry of Health, Czech Republic, grant number NU20-02-00261.*

## Hereditární hemoragická teleangiektazie: více než jen endotelová dysfunkce, význam mezioborové spolupráce

Urbánková Rathouská J<sup>1</sup>, Gančarčíková M<sup>2</sup>, Nachtigal P<sup>1</sup>, Knížek Z<sup>3</sup>, Douda L<sup>4</sup>, Žák P<sup>5</sup>, Krajina A<sup>6</sup>, Raupach J<sup>6</sup>, Koblížek V<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Katedra biologických a lékařských věd FF UK v Hradci Králové

<sup>2</sup>Ústav klinické biochemie a diagnostiky FN Hradec Králové

<sup>3</sup>Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, Nemocnice Pardubického kraje, a.s., Pardubice

<sup>4</sup>II. Interní gastroenterologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

<sup>5</sup>IV. Interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

<sup>6</sup>Radiologická klinika FN Hradec Králové

<sup>7</sup>Plicní klinika LF UK a FN Hradec Králové

Hereditární hemoragická teleangiektazie (HHT) je autosomálně dominantní onemocnění s prevalencí přibližně 1 : 5 000, při kterém aberantní signalizace TGF narušuje homeostázu endotelu, proliferaci endotelových buněk a angiogenezi. To vede k abnormálnímu vývoji cév a vzniku cévních malformací. Klinicky tyto malformace mohou vést k život ohrožujícím hemoragickým komplikacím a ke zvýšené predispozici k žilním i arteriálním tromboembolickým příhodám. Včasný záchyt onemocnění může významně přispět k prevenci těchto komplikací a zlepšit kvalitu života pacientů. Dosud probíhající studie hodnotí 28 HHT pacientů (16 žen a 12 mužů; věk 54 ± 15 let). Hodnocenými parametry jsou splnění diagnostických kritérií (Curacao kritéria), genetický podklad onemocnění, přítomnost kožních/slizničních teleangiektazií, závažnost epistaxí a/ nebo gastrointestinálního krvácení, přítomnost anémie, přítomnost plicních, jaterních či mozkových arterio-venózních malformací, prodělané cévní mozkové příhody a absolvované ablativní terapie. Realizujeme odběr plazmy pro analýzu markerů endotelové dysfunkce a v rámci epidemiologického šetření je hodnocena kvalita života pacientů pomocí validovaného dotazníku (HHT-QOL). Dle aktuálních dat genetického šetření jsou naši pacienti v 60 % nosiči patogenní varianty genu ACVRL1, ve 40 % varianty genu ENG. 67,9 % pacientů má ve svém klinickém obrazu epistaxe různé frekvence a intenzity, 32,1 % gastrointestinální krvácení, 25 % je/bylo transfuze-dependentních. Z pohledu diagnostikovaných arterio-venózních malformací (AVM) jsou záznamy nekompletní, přesto je přítomnost plicních AVM potvrzena u 11 pacientů, jaterních AVM u 9 pacientů a mozkových AVM u 5 pacientů z naší kohorty, přičemž 5 pacientů prodělalo cévní mozkovou příhodu jako komplikaci HHT. 64,3 % pacientů podstoupilo některou z ablativních terapií, nejčastěji kauterizaci, koagulaci či embolizaci. Hodnocení kvality života pacientů odhalilo zhoršená skóre u aspektů fyzického omezení, obav z krvácení a vývoje onemocnění. Onemocnění HHT se aktuálně nedaří zachytit v populaci před rozvojem komplikací. V řadě zemí světa, včetně vyspělých států Evropy, existují expertní centra péče o pacienty s HHT. V České republice podobné centrum zásadně chybí. Fakultní nemocnice v Hradci Králové sestavila mezioborový tým, který má zájem realizovat aktivní screening těchto pacientů, poskytnout jim komplexní péči a zlepšit kvalitu života. Zvýšení osvěty a povědomí o této problematice mezi odbornou veřejností může významně přispět k dosažení tohoto cíle.

## DLCN kritéria u pacientů s geneticky prokázanou familiární hypercholesterolemií: vliv genetické variability na fenotypovou prezentaci

Zlatohlávek L<sup>1</sup>, Freiburger T<sup>2</sup>, Beňová Becherová J<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno

**Úvod:** Familiární hypercholesterolemie (FH) je nejčastější monogenně dědičné metabolické onemocnění, způsobené patogenními variantami v genech *LDLR*, *APOB* a *PCSK9*. Diagnostika v klinické praxi je často založena na Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) kritériích, jejichž senzitivita je však omezená, zejména u pacientů s mírnějším fenotypem. Cíl: Navázat na loňskou prezentaci, která ukázala omezenou výtěžnost DLCN kritérií u geneticky potvrzených pacientů s FH, a nově systematicky zhodnotit jejich diagnostickou výkonnost podle typu patogenní varianty (*LDLR* null, *LDLR* defektní, *APOB*) v multicentrickém českém souboru. **Metodika:** Retrospektivně bylo analyzováno 1 003 dospělých pacientů s heterozygotní FH ze 6 center projektu MEDPED. DLCN skóre bylo počítáno bez započtení bodů za genetické vyšetření. Diagnostický úspěch byl definován jako skóre 6 bodů. Výsledky byly porovnány mezi variantovými skupinami a jednotlivými centry. **Výsledky:** Celkově dosáhlo prahu 6 bodů pouze 31,9 % pacientů (průměrné skóre 4,54). Nejvyšší senzitivita byla zjištěna u nositelů *LDLR*

null variant (54,2 %, průměr 6,29; LDL-C  $4,57 \pm 2,05$  mmol/l), nižší u defektních variant LDLR (36,4 %, průměr 4,90; LDL-C  $4,12 \pm 2,01$  mmol/l) a nejnižší u variant APOB (18,4 %, průměr 3,54; LDL-C  $4,24 \pm 1,70$  mmol/l). Analýza jednotlivých variant ukázala široké fenotypové spektrum od vysoce rizikových null variant po mírnější defektní varianty. **Závěr:** Naše data potvrzují, že DLCN kritéria vykazují omezenou senzitivitu zejména u pacientů s APOB a defektními LDLR variantami, což vede k jejich poddiagnostikování. Oproti loňské analýze přináší tato studie nový vhled do vztahu mezi typem genetické varianty a fenotypovou závažností a zdůrazňuje nezbytnost začlenění genetického testování do diagnostických algoritmů FH.