



Česká společnost pro aterosklerózu ve spolupráci s Českou gynekologickou a porodnickou společností ČLS JEP uspořádaly

XIV. KONGRES O ATEROSKLERÓZE

9.–11. prosince 2010, hotel Harmony Club, Špindlerův Mlýn

SBORNÍK ABSTRAKT

Prošlo redakční úpravou.

Za obsahovou stránku abstrakt zodpovídají autoři.

Sazba byla provedena z příspěvků dodaných autory.

A) PŘEDNÁŠKY

STATIN DROP AFTER EXTRACORPOREAL LDL-CHOLESTEROL ELIMINATION: THE CAUSE, CLINICAL SIGNIFICANCE AND PREVENTION

BLÁHA M¹, NOVÁKOVÁ L², BLÁHA V³, VLČKOVÁ H², SOLICHOVÁ D³, SOLICH P⁴, LÁNSKÁ M¹, MALÝ J¹

¹ 2nd Department of Internal Medicine – Division of Clinical Hematology,

² University Hospital Hradec Králové and Faculty of Medicine in Hradec Králové,

³ Department of Gerontology and Metabolism, University Hospital Hradec Králové and Faculty of Medicine in Hradec Králové, Charles University in Prague,

⁴ Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University in Prague

Background: Using our statin analysis method, it was possible to uncover a significant drop in statin levels (atorvastatin, simvastatin, and metabolites) after extracorporeal LDL-cholesterol elimination (EE) in severe familial hypercholesterolemia (FH). The purpose of this work was to identify the mechanism underlying this drop and its clinical significance as well as to propose measures to optimize a pharmacotherapeutic regimen that can prevent the loss of statins.

Methods: Ultra High Performance Liquid Chromatography (UHPLC) connected to the triple quadrupole MS/MS system was used.

Patients: A group of long-term treated patients (3–12 years of treatment) with severe FH (12 patients) and treated regularly by LDL-apheresis (immunoadsorption) or hemopheresis (cascade filtration) were included in this study.

Results: After EE, the level of statins and their metabolites decreased (atorvastatin before/after LDL-apheresis: 8.83/3.46 nmol/l; before/after haemopheresis: 37.02/18.94 nmol/l). A specific loss was found (concentration of atorvastatin for LDL-apheresis/haemopheresis: 0.28/3.04 nmol/l in washing fluids; 11.07 nmol/l in filters). To prevent substantial loss of statin concentrations, a pharmacotherapeutic regimen with a longer time interval between the dose of statins and EE is recommended (15 hours).

Conclusions: A specific loss of statins was found in adsorbent columns and filters, especially during hemopheresis. The decrease can be prevented by the suggested dosage scheme.

Supported by the research tasks: Ministry of Health CZ No. MZO 00179906, IGA No. NS/9743–4, NS/9738–4 and Ministry of Education, Youth and Sports No. 0021620820.

NENASYCENÉ TUKY – NASYCENÍ INFORMACEMI?

BRÁT J

Unilever ČR – PTZ Nelahozeves

Diskuse o významu a užitečnosti tuků jsou často zavádějící. Běžný spotřebitel, ale často i odborná veřejnost jsou ovlivňováni novými – často zkreslenými – informacemi, které nejsou vždy podávány v širších souvislostech. Vytrhávání z kontextu často přispívá k ještě větším zmatkům v této tematice.

V tomto roce byla publikována řada prací týkajících se vlivu konzumace tuků na lidské zdraví. Některé z nich byly navíc ne zcela správně komentovány i v laických médiích. Rok 2010 byl dále významný i tím, že došlo k vydání nových výživových doporučených dávek pro jednotlivé mastné kyseliny z několika renomovaných světových pracovišť. V rámci těchto doporučení nedošlo k převratným změnám, nicméně určité posuny v názorech je třeba zaznamenat. V oblasti legislativy byly rozšířeny přílohy k „Nařízení o výživových a zdravotních tvrzeních“, kdy se řada z nich týkala právě i tuků a souvisela se snahou o zlepšení životního stylu a stravovacích zvyklostí evropské populace.

OVLIVŇUJE CENTRÁLNÍ DOPAMINERGNI TONUS RIZIKOVÉ FAKTORY ATEROSKLERÓZY?

BRUNEROVÁ L¹, POTOČKOVÁ J¹, HORÁČEK J², ANDĚL M¹

¹ Diabetologické centrum, II. interní klinika, FNKV a 3. LF UK, Praha,

² Psychiatrické centrum, Praha a 3. LF UK, Praha

Úvod: Dopaminergní agonisté zlepšují kompenzaci diabetu a lipidogram. Centrální dopaminergní aktivitu lze měřit pomocí apomorfínového testu – po podání apomorfínu dochází ke zvýšení růstového hormonu a snížení prolaktinu úměrně k centrálnímu dopaminergnímu tonu. Cílem této studie bylo zhodnotit centrální dopaminergní aktivitu ve vztahu k vybraným rizikovými faktory aterosklerózy u zdravých mužů.

Metody: 42 zdravých mužů (průměrný věk 43,5 ± 7,4 roku, BMI 27,4 ± 5,7 kg/m²) jsme vyšetřili antropometricky (poměr pas/boky, krevní tlak, složení těla pomocí bioimpedance) a metabolicky (glykemie, lipidogram, glykovaný hemoglobin, index HOMA, euglykemický hyperinzulinemický clamp). Před podáním sublingválního apomorfínu a po něm (v dávce 0,033 mg/kg) byly v intervalech –30, –15, 0, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150, 180 minut odebrány krevní vzorky na stanovení prolaktinu (PRL) a růstového hormonu (GH), ze kterých byla pomocí pravidla lichoběžníků kalkulována plocha pod křivkou (AUC). Ke statistickému zpracování jsme použili lineární regresi.

Výsledky: Zjistili jsme negativní korelaci mezi AUCPRL, resp. AUCGH a celkovým cholesterolem ($r = -0,52, p = 0,001$; resp. $r = -0,34, p = 0,04$), triglyceridy ($r = -0,42, p = 0,009$; resp. $-0,36, p = 0,03$), indexem HOMA ($r = -0,33, p = 0,043$; resp. $r = -0,5, p = 0,001$),

procentem tuku v těle ($r = -0,44$, $p = 0,009$; resp. $r = -0,45$, $p = 0,007$), BMI ($r = -0,36$, $p = 0,013$; resp. $r = -0,56$, $p = 0,0001$), dále mezi AUCGH a glykovaným hemoglobinem ($r = -0,55$, $p = 0,0001$), AUCGH a diastolickým krevním tlakem ($r = -0,35$; $p = 0,039$), poměrem pas/boky ($r = -0,46$; $p = 0,006$) a věkem ($r = -0,53$; $p = 0,001$). Po adjustaci na věk a BMI zůstala statisticky významná negativní korelace mezi AUCGH a glykovaným hemoglobinem ($r = -0,37$, $p = 0,016$), indexem HOMA ($r = -0,34$, $p = 0,025$) a AUCPRL a celkovým cholesterolem ($r = -0,41$, $p = 0,007$).

Závěr: Nižší centrální dopaminergní tonus je po adjustaci na věk a BMI spojen s vyšším celkovým cholesterolem, vyšším glykovaným hemoglobinem a indexem HOMA.

Podpořeno VZ MSM 0021620814.

SNÍŽENÍ CHOLESTEROLEMIE A POKLES MORTALITY NA ICHS V LETECH 1985–2007

BRUTHANS J¹, CÍFKOVÁ R^{1,2,3}, LÁNSKÁ V⁴, ŠKODOVÁ Z¹, ADÁMKOVÁ V¹, WOHLFAHRT P¹, O'FLAHERTY M⁵, CAPEWELL S⁵

¹ Pracoviště preventivní kardiologie, IKEM, Praha, ² Centrum kardiiovaskulární prevence, FTN, Praha, ³ II. interní klinika kardiologie a angiologie, VFN a 1. LF UK Praha, ⁴ Oddělení lékařské statistiky, IKEM, Praha, ⁵ Division of Public Health, University of Liverpool, UK

Úvod: Mortalita na ICHS v ČR od roku 1985 soustavně a výrazně klesá. Zahraniční studie prokázaly, že zlepšení rizikových faktorů vysvětluje 45–75 % poklesu mortality na ICHS, zbývajících 25–55 % poklesu mortality je přičítáno zvýšené aplikaci medikamentózní a intervenční léčby. Sekulární pokles cholesterolemie se podle těchto studií podílí na poklesu mortality 24–40 %, léčba hypolipidemiky 6–9 %. Předpokládali jsme, že pokles mortality na ICHS byl v ČR ovlivněn obdobně.

Metodika: V mortalitním IMPACT modelu jsme analyzovali trendy rizikových faktorů a data o spotřebě a účincích léčby ICHS v ČR v letech 1985–2007 u osob ve věku 25–74 let. Vstupní data jsme získali ze studie Czech MONICA a post-MONICA a z národních mortalitních statistik, registru hospitalizací a dalších registrů, přehledů spotřeby léků, publikovaných studií a metaanalýz.

Výsledky: Mezi roky 1985 a 2007 se standardizovaná mortalita na ICHS v ČR ve věkové skupině 25–74 let snížila o 66 % u mužů a o 65 % u žen. Změny rizikových faktorů ICHS vysvětlovaly 55 % poklesu mortality. Průměrné hodnoty celkového cholesterolu v populaci poklesly z 6,1 mmol/l v roce 1985 na 5,1 mmol/l v roce 2007 a vysvětlovaly přibližně 38 % poklesu mortality na ICHS.

Zlepšení léčby ICHS vysvětluje cca 40 % poklesu mortality. Léčba hypolipidemiky se podílela na poklesu mortality 6,9 %, z toho v primární prevenci 4 %, v sekundární prevenci 2,9 %.

Závěr: Pokles cholesterolemie ovlivnil snížení mortality na ICHS v ČR v letech 1985–2007 více než z jedné třetiny. Léčba hypolipidemiky v primární a sekundární prevenci se podílela na snížení mortality na ICHS dalšími 7 %. Výsledky analýzy potvrzují význam primární prevence ICHS.

DYSLIPIDEMIE U MEDIKAMENTÓZNĚ LÉČENÝCH HYPERTONIKŮ V ČESKÉ REPUBLICE V ODOBÍ 1997/1998–2007/2009

JOZÍFOVÁ M¹, CÍFKOVÁ R^{1,2,3}, ŠKODOVÁ Z¹, ADÁMKOVÁ V¹, BRUTHANS J¹, PROCHÁZKA J¹, BĚLOHOUBEK J¹, GALOVCOVÁ M¹, WOHLFAHRT P¹, KRAJČOVIECHOVÁ A¹, LÁNSKÁ V⁴

¹ Pracoviště preventivní kardiologie, IKEM, Praha, ² Centrum kardiiovaskulární prevence, FTN, Praha, ³ II. interní klinika kardiologie a angiologie, VFN a 1. LF UK Praha, ⁴ Oddělení lékařské statistiky, IKEM, Praha

Systémová hypertenze a dyslipidemie jsou nejrozšířenější rizikové faktory kardiiovaskulárních onemocnění v populaci a podstatně přispívají ke kardiiovaskulární nemoci a úmrtnosti. Cílem naší práce je analyzovat vývoj léčby a kontroly hypertenze a dyslipidemie ve třech nezávislých průřezových šetřeních v období 10 let u náhodně vybraného vzorku populace ČR.

Metodika: V letech 1997/1998, 2000/2001 a 2007/2009 byl v devíti okresech ČR vyšetřen 1 % náhodně vybraný populační vzorek ve věku 25–64 let (celkem vyšetřeno 3 209, 3 325 a 3 612 osob). Pro účely této analýzy bylo vybráno 512, 623 a 883 medikamentózně léčených hypertoniků.

Výsledky: V posledních 10 letech se zvýšila prevalence hypertenze (33,4 % vs. 36,6 % vs. 40,5 %; $p < 0,001$). Úspěšné kontroly hypertenze (TK < 140/90 mm Hg) bylo dosaženo u 39,8 % vs. 39,6 % vs. 51,4 % ($p < 0,001$) medikamentózně léčených hypertoniků.

Dyslipidemie je nejčastějším rizikovým faktorem u hypertenze 93,1 % vs. 96,4 % vs. 88,3 % ($p < 0,01$) u mužů a 88,4 % vs. 94,7 % vs. 85,6 % (NS) u žen. Během sledovaného období se významně zvýšil počet hypertoniků s LDL cholesterolem < 3,0 mmol/l: 22,1 % vs. 13,5 % vs. 47,2 % u mužů a 23,2 % vs. 11,2 % vs. 40,1 % u žen. V šetření v roce 2007/2009 došlo k poklesu průměrných hodnot AIP u mužů z vysokého do středního KV rizika, u žen ze středního do nízkého KV rizika. Zvýšil se počet medikamentózně léčených hypertoniků (47,8 % vs. 51,3 % vs. 60,4 %; $p < 0,001$). Během sledovaného období se významně zvýšil počet medikamentózně léčených hypertoniků užívajících statiny (2,6 % vs. 5,6 % vs. 25,0 % mužů a 1,4 % vs. 2,5 % vs. 22,1 % žen).

Závěr: V období 10 let se významně zlepšil lipidový profil medikamentózně léčených hypertoniků.

PSEUDOHYPERTRIGLYCERIDEMIE – NOVÉ MUTACE V GENU PRO GLYCEROLKINÁZU

KOVÁŘ J^{1,2}, HIEBSCHOVÁ L¹, RUSNÁKOVÁ H³, HAMZOVÁ P⁴, RAŠLOVÁ K⁵, ZIMOLOVÁ M^{1,2}

¹ Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, IKEM, Praha, ² Centrum výzkumu chorob srdce a cév, Praha, ³ Ústav klinické biochemie a hematologie, ⁴ Dětská klinika, FN Plzeň, ⁵ Metabolické centrum, Bratislava

Při pseudohypertriglyceridemii je koncentrace triglyceridů falešně zvýšena kvůli výraznému vzestupu koncentrace glycerolu v plazmě. Hyperglycerolemie je výsledkem deficitu glycerolkinázy (GK) (EC 2.7.1.30), enzymu, který zajišťuje návrat glycerolu do metabolismu lipidů a sacharidů v játrech. Gen pro GK má 21 exonů a je lokalizován na chromosomu X. Deficit GK se vyskytuje ve dvou formách – jako součást mikrodelečního syndromu Xp21.3 nebo jako izolovaný deficit, který může zhruba u poloviny postižených probandů vyvolat v dětském věku charakteristické symptomy podobné hypoglykemii. Hyperglycerolemii, a tedy suspektní deficit GK jsme prokázali u tří probandů odeslaných na naše pracoviště s hypertriglyceridemií neznámé etiologie. U 14letého chlapce s asymptomatickým průběhem choroby byla identifikována mutace v exonu 10 (833C>A; Thr278Lys). U 46letého muže s asymptomatickou pseudohypertriglyceridemií byla zjištěna rozsáhlá delecce šesti exonů (14–19). Symptomy charakteristické pro deficit enzymu se projeví pouze u třetího probanda, 4letého chlapce, který byl opakovaně hospitalizován pro abdominální koliky. Diagnostika deficitu GK může přispět k prevenci a účinné léčbě komplikací u pediatrických pacientů a zabránit zbytečné léčbě hypertriglyceridemie u postižených osob. Tuto abnormalitu je třeba vyloučit u dětských i dospělých pacientů mužského pohlaví se středně až výrazněji zvýšenou koncentrací triglyceridů (4–8 mmol/l), která nereaguje na dietní a léčebná opatření.

Podpořeno 1M0510 MŠMT ČR.

KOMPLEX oxLDL/β₂GPI V DIAGNOSTICE ČASNÉ ATEROSKLERÓZY U MUŽŮ S ABDOMINÁLNÍ OBEZITOU

KRAML P¹, SYROVÁTKA P², POTOČKOVÁ J¹, VEJRAŽKA M³, ANDĚL M¹

¹ II. interní klinika, FNKV a 3. LF UK, Praha, ² Klinika kardiologie, IKEM, Praha, ³ Ústav lékařské biochemie, 1. LF UK, Praha

Úvod: Sérové koncentrace komplexu oxidovaných LDL s β₂-glykoproteinem I (oxLDL/β₂GPI) v plazmě byly tradičně asociovány s autoimunitními onemocněními (systémový lupus erythematosus, antifosfolipidový syndrom). V posledních letech však byly zaznamenány zvýšené koncentrace tohoto komplexu také u pacientů s diabetes mellitus 2. typu, ICHS, ICHDK, CMP a renální insuficiencí. Cílem práce bylo zjistit, zda u zdravých mužů v primární prevenci bez diabetu, ale s abdominální obezitou existuje vztah mezi oxLDL/β₂GPI a inzulinovou rezistencí, zánětem, ukazateli oxidačního stresu a endotelové dysfunkce.

Metodika: Soubor 72 zdravých mužů v primární prevenci, nediabetiků byl rozdělen podle kritérií IDF pro abdominální obezitu (obvod pasu > 94 cm) na podskupiny obézních ($n = 31$, prům. věk $47,6 \pm 9,37$ roku) a neobézních jedinců ($n = 41$, prům. věk $51,5 \pm 7,80$ roku; $p = \text{NS}$). Ukazatele oxidačního stresu v plazmě zahrnovaly: oxLDL, thioredoxin a produkty pokročilé oxidace proteinů (AOPP) a komplex oxLDL/β₂GPI. Z imunologických markerů byly stanoveny hodnoty hsCRP, IL-1 β, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, TNFα, MPO a MMP-1. Jako markery endotelové dysfunkce jsme měřili hodnoty von Willebrandova faktoru (vWf), E-selektinu, VCAM-I, ICAM-I, PAI-I, nitrotyrosinu a ADMA. Uvedené parametry byly stanovovány ze žilní krve (odběr ráno po 10 hodinách lačnění) metodou ELISA. Ultrasonograficky byla měřena šířka intimy-medie (IMT) společné karotické tepny.

Výsledky: Podskupina mužů s abdominální obezitou měla oproti kontrolnímu souboru signifikantně širší IMT a vyšší parametry oxidačního stresu: oxLDL ($p < 0,001$), AOPP ($p < 0,0001$) a oxLDL/β₂GPI ($p < 0,0001$). Z těchto ukazatelů však pouze oxLDL/β₂GPI významně koreloval s ukazatelem endotelové dysfunkce – PAI-I ($p < 0,01$). Ve srovnání s ostatními markery oxidač-

ního stresu koreloval oxLDL/ β -GPI s nejvíce ukazateli asociovanými s inzulinovou rezistencí: HOMA-IR ($p < 0,01$), triglyceridy ($p < 0,001$), ApoB ($p < 0,001$), feritinem ($p < 0,05$), WHR ($p < 0,05$), BMI ($p < 0,001$) a inverzně s HDL cholesterolem ($p < 0,001$) a adiponektinem ($p < 0,05$), dTK ($p < 0,01$). V multivariální regresní analýze pak vyšla významná korelace oxLDL/ β -GPI s triacylglyceroly ($\beta = 0,555$, $p < 0,0001$).

Závěr: Komplex oxLDL/ β -GPI se zdá být časným ukazatelem iniciace aterosklerózy u mužů primární prevence s abdominální obezitou.

Studie podpořena výzkumným záměrem MŠMT ČR č. MSM0021620814.

TROMBOFILNÍ MUTACE A CÉVNÍ PŘÍHODY

KUKLÍK M^{1,2}, KRKAČOVÁ M³, VAVRUŠKOVÁ K^{1,2}, BACIGÁLOVÁ M³

¹ Genetická a pediatriká ambulance, 1. a 3. LF UK, Praha, ² Katedra antropologie a genetiky člověka, PFF UK, Praha, ³ Laboratoř GENVIA, s. r. o., Praha

Úvod: Trombofilními stavy se nazývají získané nebo vrozené poruchy hemostázy, statisticky a patofyziologicky asociované se zvýšeným rizikem trombotické příhody. Jde o zvýšenou tendenci ke vzniku trombózy, na které se mohou podílet další etiologické faktory. Trombofilie patří k onemocněním multifaktoriální povahy a různé patogenese. K trombofilii inklinují pozitivní rodinná anamnéza, trombotické příhody v žilním řečišti do 45 let věku, opakované potrácení u žen, mrtvorozenost, některé vrozené vady či nosologické jednotky.

Metodika: Vyšetřovány byly klinicky významné leidské mutace faktoru V, MTHFR v typických mutačních místech a FII protrombinu. Do studie klinického významu trombofilních mutací bylo zařazeno 300 osob – 169 s nalezenými mutacemi a 131 rodinných příslušníků 1. stupně, u nichž byly nalezeny také. Jde o 206 žen ve věku 5–81 let a 94 mužů ve věku 5–75 let. Bylo použito metody polymerázové řetězové reakce v reálném čase.

Nálezy byly korelovány s klinickým stavem, osobní a rodinnou anamnézou.

Cíle: Určit klinické souvislosti trombofilních mutací, vyhodnotit mutace u rizikových pacientů, ověřit familiární výskyt, popsat výskyt u pacientek s opakovanými aborty.

Výsledky: Nejčastější typy mutací jsou MTHFR C677T (26 homozygotů a 58 heterozygotů) a MTHFR A1298C (30 homozygotů a 54 heterozygotů). Leidská mutace byla jedna v homozygotní sestavě a 27 heterozygotů. Mutace FII byla nalezena pouze v heterozygotní sestavě u 5 osob. Studovány byly též nálezy více mutací, zejména dvojítych heterozygotů MTHFR (46 osob) a kombinací MTHFR mutací a leidských mutací (36 osob). Byly nalezeny i složitější kombinace. Nebyl nalezen dvojíty homozygotní stav MTHFR považovaný za letální.

Závěr: Nejčastějším nálezem u žen nosiček trombofilních mutací jsou opakované časně spontánní aborty, cévní mozková příhoda, ischemická choroba srdeční anebo infarkt myokardu, cévní okluze, flebotrombóza, plicní embolie, Perthesova choroba, ateroskleróza. U žen, které prodělaly opakované spontánní aborty, byla nejčastější mutace MTHFR A1298C v homozygotním stavu a C677T v homo- i heterozygotním stavu. Mutace MTHFR C677T v homozygotním stavu byla zjištěna též u 4 pacientů s VVV (rozštěpy NTD). Všichni pacienti zdědili trombofilní mutace po jednom nebo obou rodičích, žádná čerstvá nebyla zaznamenána. Byly stanoveny zásady léčebné preventivní opatření.

ZMĚNY KARDIOVASKULÁRNÍCH RIZIK V MENOPAUZE

LEJSKOVÁ M¹, PÍTHA J^{2,3}, VALENTA Z⁴, ŽECOVÁ S⁵, ALUŠÍK Š¹

¹ I. interní klinika, FTN, IPVZ Praha, ² Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, IKEM, Praha, ³ Centrum výzkumu chorob srdce a cév, ⁴ Oddělení medicínské informatiky, ÚI AV ČR, ⁵ Angiologické oddělení, IKEM, Praha

Úvod: Celkově umírá více žen než mužů na kardiovaskulární onemocnění (KVO), přestože před menopauzou mají ženy výskyt KVO nižší. Cílem studie bylo odlišit vliv menopauzy a věku na změny a kumulaci kardiovaskulárních rizik.

Metodika: V populační studii žen ve věku 45–54 let byla pečlivě stanovena gynekologická a farmakologická anamnéza, parametry metabolického syndromu (MS) a aterogenní lipidemie ($n = 909$). V longitudinální fázi byly ženy opakovaně vyšetřeny po 6 letech (předběžné výsledky pro $n = 162$). Regresní analýza byla užita pro odlišení vlivu věku, menopauzálního stavu, chirurgické menopauzy, hormonální léčby na rizika KVO: jednak na celém souboru ($n = 909$), jednak po vyloučení žen endokrinologicky nejasně zařaditelných ($n = 791$).

Výsledky: V obou uspořádáních regresní analýzy byla postmenopauza (nikoli věk) prediktorem kumulace faktorů metabolického syndromu i růstu lipidových indexů ($p < 0,01$). Obvod pasu byl asociován s věkem ($p < 0,001$) i postmenopauzou ($p < 0,05$). Další jednotlivé faktory MS byly predikovány pouze věkem: (STK, TG, glykemie nalačno; $p < 0,05$). V longitudinálním sledování (předběžně) stoupaly lipidové parametry jen u skupiny původně premenopauzálních žen ($p \leq 0,01$ pro celkový a LDL cholesterol – rozdíl mezi skupinami žen původně přirozeně premenopauzálních [$n = 78$]/postmenopauzálních [$n = 21$]). Mezi těmito původně

premenopauzálními ženami měla polovina s výraznějším růstem obvodu pasu signifikantní růst nejen antropometrických parametrů a zhoršení dalších lipidových parametrů (růst koncentrace triglyceridů a apolipoproteinu B, pokles HDL cholesterolu), ale i růst CRP a systolického TK.

Závěr: Kumulace rizik KVO byla asociována s menopauzou, zhoršení jednotlivých faktorů MS s věkem i růstem obvodu pasu během menopauzy. Menopauza může pro ženy představovat riziko prostřednictvím kumulace kardiovaskulárních rizik. Screening rizikových žen by byl vhodný.

Studie byla podpořena grantem NS10511-3/2009 IGA MZCR.

LP-PLA2: NOVÝ MARKER KARDIOVASKULÁRNÍHO RIZIKA A LÉČEBNÝ CÍL

MOTYKOVÁ E, VRABLÍK M, HOŘÍNEK A, ČEŠKA R

Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika, VFN a 1. LF UK, Praha

Lp-PLA2, s lipoproteiny asociovaná fosfolipáza A2, je enzym produkovaný buňkami monocytů-makrofágového systému. Z hlediska aterosklerotického poškození jsou jejím nejvýznamnějším zdrojem makrofágy a pěnové buňky v subendoteliálním prostoru. Provedené studie poukazují na vyšší koncentraci Lp-PLA2 v nestabilních aterosklerotických plátech. Jde o kandidátní marker kardiovaskulárního rizika.

Lp-PLA2 se v cirkulaci z velké části váže na karboxylový konec ApoB-100 LDL částice (až 80 %), zbylá část je navázána na HDL, VLDL a Lp(a). Zdá se, že existuje větší asociace s malými denzními LDL částicemi.

Aktivita Lp-PLA2 se mění dle rozsahu glykosylace fosfolipázy, ta má také vliv na distribuci fosfolipázy mezi lipoproteinovými částicemi.

Lp-PLA2 v arteriální stěně katalyzuje hydrolyzu LDL částic oxidovaných působením volných radikálů, čímž vznikají dvě proinflamační a proaterogenní látky: lysofosfatidylcholin a oxidované mastné kyseliny. Jde o mohutné chemoatraktanty, které zapříčiňují rolling monocytů a jejich adhezenci k endotelu, vstup do subendoteliálního prostoru a diferenciaci na makrofágy (které jsou dalším zdrojem Lp-PLA2). Dochází k fagocytóze převážně oxidovaných LDL a k tvorbě pěnových buněk, výsledkem je vznik nestabilního aterosklerotického plátu. Zvýšené koncentrace nebo aktivity Lp-PLA2 souvisí se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem.

V současné době jsou k dispozici dvě metody stanovení Lp-PLA2: stanovení enzymatické aktivity a stanovení koncentrace. Princip stanovení aktivity fosfolipázy je založen na konverzi substrátu. Pro stanovení koncentrace lze použít sendvičovou enzymovou imunoanalýzu s využitím dvou specifických protilátek.

Terapeutické snížení aktivity Lp-PLA2 je možné pomocí specifického inhibitoru fosfolipázy darapladibu, snížení její aktivity statinovými terapiemi bylo dokumentováno ve více studiích.

Částečně podpořeno grantem IGA MZ ČR NS10579-3. AH podpořen grantem IGA MZ ČR NT11307-5.

ENDOGLIN (TYPE III TGF- β RECEPTOR) AND ITS RELATIONSHIP TO ATHEROGENESIS IN MICE MODEL OF ATHEROSCLEROSIS

NACHTIGAL P¹, VEČEŘOVÁ L¹, STRÁSKÝ Z¹, RATHOUSKÁ J¹, SLANAŘOVÁ M¹, KUDLÁČKOVÁ Z¹, BRČÁKOVÁ E², MIČUDA S²

¹ Department of Biological and Medical Sciences, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University in Prague, ² Department of Pharmacology, Faculty of Medicine in Hradec Králové, Charles University in Prague

In this study, we hypothesized whether endoglin (TGF- β receptor III) expression is related to atherogenesis including its interplay with TGF- β receptors and Smad proteins by pleiotropic effects of atorvastatin and/or cholesterol levels in ApoE $^{-/-}$ and LDLR $^{-/-}$ mice aorta.

Female ApoE $^{-/-}$ /LDLR $^{-/-}$ mice were divided into 3 groups ($n = 24$). 16 weeks old mice on chow diet (CHOW group), mice fed eight weeks with chow and another eight weeks with cholesterol rich diet (1%) (CHOL group), or with 50 mg/kg/day of atorvastatin (ATV group). Biochemical analyses of lipid profile, Oil Red area staining and western blot analysis of above mentioned proteins expression in aortas were performed.

Biochemical analysis of blood showed that the administration of ATV and/or cholesterol feeding resulted in a significant increase of cholesterol levels in comparison with CHOW mice. Quantitative analysis of plaques size in aorta indicated significant reduction in ATV mice when compared with CHOW mice and significant increase plaque size in CHOL mice when compared with CHOW mice. Western blot analysis revealed that ATV treatment significantly increased the expressions of TGF- β RIII, endoglin, ALK-1, 5, pSmad-1, 2, 3, when compared with CHOW mice. Furthermore cholesterol feeding significantly decreased endoglin, TGF- β RIII and pSmad-2 expression only, when compared with CHOW mice.

In conclusion, we suggest that atorvastatin is able to increase the expression of endoglin, TGF- β receptors and Smad proteins beyond its lipid lowering effects. Moreover cholesterol levels and decreased plaque size are related with endoglin, TGF- β RIL and pSmad-2 expression only in mice aorta suggesting its role in atherogenesis.

This work was supported by grant from The Grant Agency of Charles University in Prague number 129208/C, 137310/C, 136310/C, grant MSM 002162082, grant SVV-2010-261-00 and Research project MZO 00179906.

ÚLOHA DEPLECE GLUTATHIONU V ROZVOJI INZULINOVÉ REZISTENCE A OXIDAČNÍHO STRESU

OLIYARNYK O¹, MALÍNSKÁ I¹, KAZDOVÁ L^{1,2}

¹ Pracoviště experimentální medicíny, IKEM, ² Ústav biologie a lékařské genetiky, VFN a 1. LF UK, Praha

Úvod: V posledních letech přibývají důkazy o možném uplatnění oxidačního stresu v patogenezi inzulínové rezistence. Klíčovou komponentou intracelulárního antioxidantního systému je glutathion. Cílem studie bylo zjistit, zda podávání buthionin sulfoximinu (BSO), který je inhibitorem enzymu γ -glutamylcysteinilgázy zapojené v syntéze glutathionu, ovlivní parametry oxidačního stresu, glukózovou toleranci a senzitivitu tkání k účinku inzulínu.

Metodika: Samci neobézního kmene hereditárně hypertriglyceridemických potkanů (HHtg) byli krmeni vysokosacharóзовou dietou (70 kal% sacharózy). BSO byl podáván i.p. 50 mg/kg váhy dvakrát denně po dobu 4 dnů. Senzitivita tkání k účinku inzulínu byla sledována ex vivo podle bazální a inzulínem stimulované (250 μ U/ml inkubačního media) inkorporace ¹⁴C-glukózy do glykogenu kosterních svalů a lipidů v tukové tkáni. Glykemie, koncentrace triacylglyceridů, glutathionu a aktivita antioxidantních enzymů byly stanoveny pomocí komerčně dostupných analytických souprav.

Výsledky: Podávání BSO HHtg potkanům výrazně snížilo plazmatické koncentrace glutathionu ($0,37 \pm 0,02$ vs. $1,07 \pm 0,04$ mmol/l, $p < 0,001$) a sérové koncentrace triacylglyceridů ($1,90 \pm 0,42$ vs. $4,22 \pm 0,72$, $p < 0,05$). Aktivita glutathionreduktázy (437 ± 31 vs. 209 ± 21 μ M NADPH/min/ml, $p < 0,001$) a lipoperoxidace, měřená podle koncentrací konjugovaných diolů a TBARS byly zvýšeny. Deplece GSH zhoršila glukózovou toleranci sledovanou OGTT (AUC₀₋₁₂₀: 918 ± 24 vs. 778 ± 119 mmol/l, $p < 0,05$), senzitivitu tukové tkáně k účinku inzulínu (inkubace bez inzulínu: $22,8 \pm 1,5$ vs. $36,1 \pm 2,0$ nmol/mg bílk/2 hod, $p < 0,05$, s inzulínem: $32,2 \pm 1,8$ vs. $56,8 \pm 7,8$ nmol/mg bílk/2 hod, $p < 0,05$). Senzitivita svalové tkáně nebyla ovlivněna.

Závěr: Deplece glutathionu u HHtg potkanů nejen zvyšovala oxidační stres, ale také významně zhoršila glukózovou toleranci a senzitivitu tukové tkáně k účinku inzulínu. Výsledky podporují hypotézu, podle které oxidační stres může potencovat metabolické poruchy spojené s inzulínovou rezistencí.

Podpořeno grantem GAAV IAA 5001110805 a MZ 0002300.

CO PŘINÁŠÍ SROVNÁNÍ REGISTRU ALERT-CZ S DŘÍVĚJŠÍM PILOTNÍM REGISTREM AKUTNÍHO INFARKTU MYOKARDU?

PELEŠKA J¹, REISSIGOVÁ J¹, TOMEČKOVÁ M¹, GRÜNFELDOVÁ H^{1,2}, JANSKÝ P³, MONHART Z⁴, VOJÁČEK J⁵, WIDIMSKÝ P⁶, ZVÁROVÁ J¹

¹ Centrum biomedicínské informatiky, Ústav informatiky AV ČR, Praha, ² Interní oddělení, Městská nemocnice Čáslav, ³ Oddělení kardiiovaskulární chirurgie, Kardiiovaskulární centrum, FN Motol, Praha, ⁴ Interní oddělení, Nemocnice Znojmo, ⁵ I. interní klinika, FN Hradec Králové a LF UK, ⁶ III. interní-kardiologická klinika, FNKV a 3. LF UK, Praha

Cílem bylo srovnání vlivu akutní terapie na hospitalizační mortalitu (HM) na první akutní IM v registru ALERT-CZ (VII/2008–XII/2009) s již prezentovaným pilotním registrem akutního IM (PRAIM) z let 2003–2007. V každém bylo cca 2 000 primoinfarktů.

V ALERT-CZ bylo významně více mužů 62,0 vs. 56,2 %, významně méně pacientů s DM (muži 25,9 vs. 29,7 % a ženy 37,1 vs. 44,4 %), více kuřáků (muži 44,3 vs. 39,5 % a ženy 17,0 vs. 11,3 %), více STEMI (muži 42,3 vs. 40,2 %) s primární PCI (v 68,3 vs. 73,4 %), NSTEMI s PCI (muži 43,7 vs. 7,2 %) a obdobně i u žen. Registry se významně nelišily ve věku, frekvenci hypertenze (EH) a dyslipidemie (DLP). Vliv kouření byl kvůli asociaci s věkem nehodnotitelný, kuřáci však byli v průměru o 10 let mladší. V ALERT-CZ dostávali muži i ženy v prvních 24 hodinách významně častěji kyselinu acetylsalicylovou, clopidogrel, beta-blokátory, ACEI/ARB i statiny. HM se významně nelišila podle pohlaví v ALERT-CZ (8,1 %), v PRAIM (8,8 %) ani mezi registry.

Ztráta významnosti vlivu RF (EH, DLP, DM) na HM v ALERT-CZ oproti PRAIM patrně souvisí s výrazně vyšší frekvencí PCI u NSTEMI v ALERT-CZ (OR = 0,2), zčásti i častější léčbou pacientů

bez RF. Obdobně jako v PRAIM se riziko úmrtí snižovalo s narůstajícím počtem doporučených léků (kyselina acetylsalicylová anebo clopidogrel dohromady), nejvíce při současném použití všech čtyř léků (OR = 0,1), dohromady s PCI až 50krát. Komplexní léčba snižuje riziko úmrtí rizikových jedinců na úroveň osob bez RF.

S podporou projektu 1M06014 MŠMT ČR a všech spoluautorů registru PRAIM.

VLIV RODINNÉ ANAMNÉZY NA VĚK MANIFESTACE AKUTNÍHO KORONÁRNÍHO SYNDROMU V ZÁVISLOSTI NA POHLAVÍ

PIŤHA J^{1,5}, STANĚK V², GEBAUEROVÁ M², HUBÁČEK JA^{3,4,5}, POLEDNE R^{1,5}, ASCHERMANN M⁶, SKALICKÁ H^{1,7}, MATOUŠKOVÁ J⁸, KRÜGER A⁸, PĚNIČKA M⁹, HRABÁKOVÁ H⁹, VESELKA J¹⁰, HÁJEK P¹⁰

¹ Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, ² Klinika kardiologie, ³ Pracoviště experimentální medicíny, IKEM, ⁴ III. interní klinika, VFN a 1. LF UK, Praha, ⁵ Centrum výzkumu chorob srdce a cév, Praha, ⁶ II. interní klinika kardiologie a angiologie, VFN a 1. LF UK, ⁷ Kardiambulace, s. r. o., Praha 9, ⁸ Kardiologické oddělení, Kardiocentrum, Nemocnice Na Homolce, ⁹ III. interní-kardiologická klinika, FNKV a 3 LF UK, ¹⁰ Kardiologické oddělení, Kardiiovaskulární centrum, FN Motol, Praha

Úvod: Pozitivní rodinná anamnéza kardiiovaskulárních příhod je silný a nezávislý rizikový faktor ischemické choroby srdeční. Studovali jsme vliv rodinné anamnézy ze strany matky a otce na věk manifestace akutního koronárního syndromu (AKS) u mužů a žen přijatých na pět koronárních jednotek v Praze.

Metody: Hodnotili jsme věk manifestace AKS u 1 063 mužů a 415 žen s AKS. Pozitivní rodinná anamnéza ze strany matky byla definována jako fatální či nefatální infarkt myokardu před 65. rokem věku, pozitivní rodinná anamnéza ze strany otce byla definována jako fatální či nefatální infarkt myokardu před 60. rokem věku. Jako kontrolní soubor byli hodnoceni pouze pacienti se zcela negativní rodinnou anamnézou (n = 877 v případě mužů, n = 336 v případě žen). Rozdíly byly analyzovány nepárovým t-testem (STATA).

Výsledky: U mužů s pozitivní rodinnou anamnézou ze strany matky (n = 45) se AKS manifestoval o 2 roky dříve než u mužů s negativní rodinnou anamnézou ($53,1 \pm 7,4$ vs. $55,3 \pm 7,5$ roku, $p = 0,055$), u žen (n = 28) byl rozdíl opačný a nevýznamný ($64,0 \pm 8,0$ vs. $62,5 \pm 8,6$ roku, $p = 0,30$). U mužů s pozitivní rodinnou historií ze strany otce (n = 131) se AKS manifestoval o 3 roky dříve než u mužů s negativní rodinnou anamnézou ($52,4 \pm 8,5$ vs. $55,6 \pm 7,3$ roku, $p < 0,001$); v případě žen s pozitivní rodinnou anamnézou ze strany otce (n = 45) se AKS manifestoval o více než 5 let dříve ve srovnání s ženami s negativní rodinnou anamnézou ($57,9 \pm 11,3$ vs. $63,2 \pm 8,0$ roku, $p < 0,001$).

Závěry: Pozitivní rodinná anamnéza ze strany otce byla spojena s časnější manifestací akutního koronárního syndromu, a to především v ženské populaci.

REPRODUKČNÍ VĚK A KARDIOVASKULÁRNÍ ONEMOCNĚNÍ

PIŤHA J

Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, IKEM a Centrum výzkumu chorob srdce a cév, Praha

Vzhledem k ženským pohlavním hormonům a především jejich změnám v období kolem menopauzy může být ženská populace odlišná od mužské v citlivosti tepenné stěny na aterosenní inzulty. Doporučení k prevenci kardiiovaskulárních onemocnění jsou však stále převážně založena na studiích mužské populace a většinou se opírají o různé skupinové subanalýzy z větších randomizovaných kontrolovaných studií, ve kterých vždy většinu tvořila mužská populace.

Ačkoli před menopauzou jsou ženy proti kardiiovaskulárním onemocněním výrazně chráněny, po menopauze stoupá výskyt centrální obezity, krevní koncentrace LDL cholesterolu a triglyceridů, stagnuje či klesá ochranný HDL cholesterol. I když jsou tyto změny přisuzovány poklesu ženských pohlavních hormonů a přesto, že příznivé vlastnosti estrogenů na cévní systém byly opakovaně prokázány v experimentálních a observačních studiích, klinické studie neprokázaly příznivý účinek estrogenů na výskyt kardiiovaskulárních příhod. Jedním z vysvětlení je „hypotéza načasování“ (timing hypothesis). Jejím základem je předpoklad, že různá stadia aterosklerotických změn mohou na léčbu reagovat s odlišnou citlivostí. Hlavní důvod neúspěchu zmíněných studií může tedy být relativně vysoký věk žen, které byly do studií zařazeny. Dalším možným důvodem je způsob a druh hormonální substituční terapie.

Na základě současných znalostí je nutné intervenovat u žen všechny známé „tradiční“ kardiiovaskulární rizikové faktory. V obecných doporučeních by měla být zdůrazněna především abstinence od kouření a pohybová aktivita. Specifika ženské populace mohou být

v koncentraci ženských pohlavních hormonů a jejich změně v období reprodukčního stárnutí – menopauzy. Třebaže současné klinické studie příznivý účinek hormonální substituční terapie neprokázaly, mohly by mít příznivý vliv při vhodném načasování léčby a optimální formě podávání. Na rozdíl od mužů známe u žen poměrně dobře definované období (nepravidelné, ukončené menstruační krvácení), kdy lze cíleně zahájit pátrání po tradičních i specifických kardiovaskulárních rizikových faktorech, které tak můžeme příznivě ovlivnit. Zda je v tomto období – takzvané perimenopauze – kromě intenzivní intervence klasických rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění vhodná i hormonální substituční terapie, není jasné.

STIMULUJE EKTOPICKÝ PERIVASKULÁRNÍ TUK KORONÁRNÍ ATEROGENEZI?

POLEDNE R^{1,7}, TONAR Z¹, MATOUŠKOVÁ J², MÁLEK I³, HAČKAJLO D⁴, LÁNSKÁ V⁵, PÍRK J⁶, PÍTHA J^{1,7}

¹ Centrum výzkumu chorob srdce a cév, Praha, ² Kardiologické oddělení, Kardiocentrum, Nemocnice Na Homolce, ³ Klinika kardiologie, ⁴ Datové centrum, ⁵ Oddělení lékařské statistiky, ⁶ Klinika kardiovaskulární chirurgie, ⁷ Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, IKEM, Praha

Úvod: Je zcela prokázáno, že tuková tkáň, zejména viscerální, hraje významnou roli v rozvoji aterosklerózy. V minulém roce byl publikován nálezy, že perivaskulární tuková tkáň kolem koronárních tepen může ovlivňovat rozvoj koronární aterosklerózy přímo, neboť množství této ektopické tukové tkáně (stanovené dvojzdrojovou CT) souvisí s koronární aterosklerózou.

Metoda: Tento nálezy jsme ověřovali přímým měřením perivaskulárního tuku s využitím materiálu explantovaných srdcí při transplantaci. Přímou metodou jsme stanovili plochu perivaskulární tukové tkáně řezů pravé koronární arterie u 52 za sebou jdoucích Tx v minulém roce. **Výsledky:** Zjistili jsme, že množství perivaskulárního tuku ve skupině pacientů transplantovaných pro ICHS (n = 17) se neliší (98 ± 65 mm²) od skupiny bez koronární aterosklerózy transplantovaných po dilatační kardiomyopatii (68 ± 42 mm²). Množství perivaskulárního tuku ale mírně souviselo s BMI a signifikantně korelovalo se změnou hmotnosti pacientů v období šesti měsíců předcházejících transplantaci.

Závěr: Z našich výsledků nelze předpokládat přímou účast perivaskulárního tuku v rychlosti rozvoje aterosklerózy. Množství ektopické perivaskulární tukové tkáně ale odpovídalo celkovému energetickému stavu organismu.

Práce byla podpořena grantem MŠMT ČR č. 1M0510.

VÝZNAM GLYKOVANÉHO HEMOGLOBINU HbA_{1c} V DIAGNOSTICE A LÉČBĚ DIABETU

PRÁZNÝ M

III. interní klinika, VFN a 1. LF UK, Praha

Glykovaný hemoglobin je osvědčený parametr dlouhodobé kompenzace diabetu. Od dob studie UKPDS je používán jako prediktor rizika rozvoje pozdních diabetických komplikací. V roce 2009 Americká diabetologická společnost (ADA) doporučila používat glykovaný hemoglobin HbA_{1c} jako další diagnostický test pro diabetes mellitus. V souvislosti s tímto doporučením se začalo více diskutovat o spolehlivosti HbA_{1c} jako diagnostického testu a tato diskuse má určitý dopad i na použití HbA_{1c} jako ukazatele metabolického rizika.

HbA_{1c} má v diagnostice DM ve srovnání s použitím hodnot glykemie určité výhody. Patří mezi ně menší zatížení měření preanalytickou chybou a absence krátkodobých výkyvů a diurnální variability v hodnotách tohoto parametru. Dále lze jedním testem stanovit diagnózu DM a současně i zhodnotit kompenzaci DM. Mezi jeho nevýhody však patří kromě několika násobně vyšší ceny jeho stanovení (přibližně 16× vyšší cena než při stanovení glykemie) nutnost přesné standardizace měření (v USA byl zaveden národní standardizační program NGSP, který se v ostatních zemích nepoužívá), rozdílná míra glykace v různých populacích (např. běloši glykují při srovnatelných glykemiích přibližně o 0,4 % HbA_{1c} méně než černoši) a vysoká interindividuální variabilita glykace.

Interindividuální variabilita glykace je přibližně ze 70 % podmíněna geneticky. Vnější vlivy ovlivňují hodnotu HbA_{1c}, zejména díky faktorům, které se týkají erytrocytů. Udáváné fyziologické rozmezí přežívání erytrocytů je 90–120 dnů. Rozdíl v hodnotě HbA_{1c}, který může být způsoben různou průměrnou délkou života erytrocytů i u zdravých osob, může činit až 25–30 % (90 vs. 120 dnů přežívání erytrocytů). HbA_{1c} bývá nižší například u stavů spojených s kratší dobou života erytrocytů, jako jsou hemolytická anémie, renální insuficience nebo nedostatek železa. Kromě toho může docházet ke kolísání rychlosti transportu glukózy do erytrocytů a následná změna v hodnotě HbA_{1c} může být nesprávně přisouzena dekompenzací diabetu. Již delší dobu je diskutován koncept „pomalých glykátorů“ a „rychlých glykátorů“, který je založen na pozorování, že různí pacienti mohou mít při srovnatelných hodnotách

glykemie výrazně odlišné hodnoty HbA_{1c}. Nyní se stále více hovoří i o mechanismech enzymové deglykace, které mohou ovlivňovat riziko rozvoje pozdních diabetických komplikací. V praxi se ukazuje, že skupiny osob, u kterých je diagnostikován DM podle dosud používaných kritérií (glykemie nalačno nebo OGTT) a podle HbA_{1c}, se z velké části nepřekrývají. Míra shody je v některých kohortách překvapivě nízká a dosahuje podle různých autorů přibližně 35–65 %. Zdá se tedy, že HbA_{1c} identifikuje z větší části jinou skupinu pacientů než tradičně prováděné testy.

Je jisté, že má-li být HbA_{1c} použit jako diagnostický parametr pro DM, musí být jeho hodnota interpretována obezřetně. Navíc v souvislosti s udávanou vysokou interindividuální variabilitou HbA_{1c} a potenciálními mechanismy deglykace je nutno si položit otázku, do jaké míry můžeme považovat HbA_{1c} za spolehlivý ukazatel míry metabolického rizika.

Podpořeno výzkumným záměrem MSM0021620807 MŠMT ČR.

AKCELERACE REVERZNÍHO TRANSPORTU CHOLESTEROLU JE PRAVDĚPODOBNOU PŘÍČINOU REZISTENCE PHHC POTKANŮ K ATEROGENEZI

SCHMIEDTOVÁ M^{1,2,3}, POLEDNE R^{2,3}

¹ PíF UK, Praha, ² Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, IKEM, Praha, ³ Centrum výzkumu chorob srdce a cév, Praha

Úvod: Pražský hereditární hypercholesterolemický (PHHC) potkan je kmen vysoce citlivý na dietní cholesterol. Tento experimentální model i přes dlouhodobou hypercholesterolemii nevyvíjí žádné aterosklerotické změny v cévách.

Stanovení reverzního transportu cholesterolu u tohoto modelu hypercholesterolemie může objasnit přesun molekul cholesterolu mezi vaskulárním a intravaskulárním prostorem.

Cíl: Změřit reverzní transport cholesterolu u potkanů PHHC *in vivo*.

Metodika: Reverzní transport cholesterolu byl měřen pomocí 3H cholesterolu a jeho přesunu z předznačených intraperitoneálně aplikovaných homologních makrofágů do krve. Radioaktivita cholesterolu byla sledována v séru a ve stolici u potkanů PHHC a kontrolního kmene Wistar.

Výsledky a diskuse: Radioaktivita 3H cholesterolu v séru dosahuje maxima po 24 hodinách u obou skupin. U PHHC potkanů dosahuje radioaktivita cholesterolu trojnásobně vyšších hodnot než u potkanů Wistar a následně dochází k podobnému poklesu radioaktivity u obou skupin. U potkanů PHHC jsme našli paradoxně časový posun vylučování radioaktivního cholesterolu do stolice oproti potkanům Wistar.

Zvýšená radioaktivita cholesterolu v séru u potkanů PHHC je způsobena rychlejší uvolňováním 3H cholesterolu z makrofágů. Pravděpodobnou příčinou posunu vrcholu 3H cholesterolu ve stolici u potkanů PHHC je větší jaterní pool cholesterolu.

Závěr: Akcelerace reverzního transportu cholesterolu u potkanů PHHC pravděpodobně vede k rezistenci vůči ateroskleróze.

Podpořeno projektem MŠMT 1M0510.

KARDIOVASKULÁRNÍ REHABILITACE, SEKUNDÁRNÍ PREVENCE ATEROSEKLERÓZY V PODMÍNKÁCH AMBULANTNÍ KARDIOLOGIE

SKALICKÁ H^{1,2}, KAREL I², KOHLEROVÁ M², JIREŠOVÁ E², HRABÁNEŠOVÁ J², MOHYLÁKOVÁ M², ŠUBRTOVÁ P²

¹ Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, IKEM, Praha, ² Kardioambulance, s. r. o., Praha 9

Úvod: Kardiovaskulární chirurgie a invazivní kardiologie v České republice (ČR) patří ke špičce v evropském měřítku. Následná odborná kardiorehabilitační péče však zahrnuje velmi malé procento všech pacientů po kardiokirurgickém nebo invazivním kardiologickém výkonu. II. fáze kardiorehabilitace se účastní 15–20 % nemocných a III. fáze kardiorehabilitace jen 5–8 % pacientů. Na této léčbě participuje jen malá část nemocných a lůžkových zařízení.

Soubor: V létě 2009 vznikl ve spolupráci se zdravotními pojišťovnami pilotní projekt na ambulantně vedenou kardiorehabilitaci v podmínkách „malé“ kardiologické ambulance. V první fázi se zatím zúčastnilo 68 pacientů (54 mužů a 14 žen) průměrného věku 68 let. Třetina nemocných byla do 6 měsíců po akutním onemocnění/výkonu, všichni s relativně dobrou ejekční frakcí levé komory (EFLK) srdeční, průměrná hodnota byla 56 % (30–70 %).

Metodika: Všichni pacienti podstoupili klinické kardiologické vyšetření včetně echokardiografie (echo) a bicyklové ergometrie (BE), dále byl proveden 6minutový test chůze (6MWT). Následně byli pacienti rozřazeni do skupin dle EFLK a odstupu od onemocnění/výkonu. Byl jim stanoven plán kardiorehabilitace dle doporučení České kardiologické společnosti (ČKS). Zúčastňovali se rehabilitace 2–3× týdně dle časových možností, vždy pod vedením zkušě-

ného fyzioterapeuta vyškoleného v problematice kardiovaskulární rehabilitace a neodkladné srdeční resuscitace. Lékař kardiolog byl přítomen na pracovišti. Po absolvování 20 hodinových lekcí (dle podmínek zdravotních pojišťoven) bylo provedeno kontrolní vyšetření. U všech jsme sledovali toleranci zátěže dle BE – zátěž ve watttech, ale i délku tolerance zátěže a dosažené % $\dot{V}O_{2max}$ byl proveden kontrolní 6MWT.

Výsledek: V souladu s literárními údaji byl pozorován vzestup fyzické kondice na základě zvýšené tolerance zátěže ve všech skupinách (BE vzestup o 16 %, $p = 0,0077$, 6MWT vzestup o 8 %, $p = 0,015$), rovněž časový interval, po který nemocní tolerovali zátěž, se prodloužil (o 17 %, $p = 0,0009$). Ne ve všech parametrech byla zaznamenána statistická významnost, ale to je dáno prozatím nízkým počtem probandů. V současnosti pokračuje tento projekt u dalších asi 50 nemocných (a každý týden jsou zařazováni další). Nebyly pozorovány žádné klinicky významné komplikace. Rovněž psychická kvalita života nemocných se zlepšila (zatím není statisticky zpracováno).

Závěr: Projekt aktivního vedení kardiorehabilitace ambulantní formou, v souladu s vedením nemocného kardiologem je účinná, bezpečná a finančně nepřilíš náročná metoda s ohledem na pokles mortality a morbiditu na kardiovaskulární onemocnění tak, jak je již prokázáno na větších souborech.

ZVÝŠENÉ POSTPRANDIÁLNÍ TRIGLYCERIDY JAKO RIZIKOVÝ FAKTOR KARDIOVASKULÁRNÍCH ONEMOCNĚNÍ

SOŠKA V

Oddělení klinické biochemie a II. interní klinika, FN u sv. Anny a LF MU, Brno

Úvod: Zvýšená koncentrace triglyceridů nad 1,7 mmol/l, vyšetřena nalačno, je považována za nezávislý rizikový faktor kardiovaskulárních onemocnění. Podle výsledků starších meta-analýz epidemiologických studií znamenalo zvýšení triglyceridů nalačno o 1 mmol/l zvýšení rizika ischemické choroby srdeční o 15 % u mužů a o 37 % u žen.

Metodika: Rešerše nových klinických studií zabývajících se vztahem zvýšených triglyceridů k riziku kardiovaskulárních onemocnění.

Výsledek: Postprandiální zvýšení triglyceridů je sdruženo se zvýšeným rizikem infarktu myokardu, ischemické choroby srdeční, ischemické cévní mozkové příhody a také celkové mortality u mužů i u žen, větší riziko však přináší ženám (Copenhagen City Heart Study). Postprandiálně vyšetřené triglyceridy jsou u žen sdruženy s rizikem kardiovaskulárních příhod nezávisle na tradičních rizikových faktorech a na koncentraci ostatních lipidů, zatímco u triglyceridů vyšetřených nalačno je tento vztah jen slabý. Lepší předpovědní hodnotu pro kardiovaskulární příhody u žen má celkový cholesterol a LDL cholesterol při odběru krve nalačno, zatímco triglyceridy mají lepší předpovědní hodnotu při odběru krve postprandiálně (Women's Health Study). Příčinou lepší výpovědní hodnoty triglyceridů stanovených postprandiálně oproti odběru nalačno je zřejmě zohlednění přítomnosti remnantních lipoproteinů, které mají výrazný atherogenní potenciál.

Závěr: Zvýšená koncentrace triglyceridů, vyšetřená postprandiálně, je pravděpodobně lepším ukazatelem budoucího rizika kardiovaskulárních onemocnění než triglyceridy stanovené nalačno.

KOURENÍ A TĚLESNÁ HMOTNOST: S KOURENÍM ŽIVOT VYHOŘÍ DŘÍVE, S OBEZITOU JE TĚŽŠÍ

SUCHARDA P

III. interní klinika, VFN a 1. LF UK, Praha

Zatímco kouření především zkracuje život, obezita, zvláště abdominální, jako nejčastější konstituent metabolického syndromu zvyšuje kardiovaskulární morbiditu cestou inzulinorezistence a endotelální dysfunkce. Kouření a obezitu nespojuje jen postavení nejzávažnějších ovlivnitelných zdravotních rizik současnosti. Kouření ovlivňuje tělesnou hmotnost, a to jak přímým účinkem nikotinu na energetický metabolismus, tak působením na motilitu trávicího ústrojí. Podstatnou roli hraje také stravování a vůbec životní styl kuřáků. Zvýšení hmotnosti po zanechání kouření představuje komplikaci, jejíž závažnost lze léčbou omezit. Několik studií z poslední doby ukázalo, že riziko nadváhy a obezity potomků zvyšuje nejen kouření matek v těhotenství, ale i před ním, a dokonce i kouření otců. Celoživotní nekuřáci mají v dospělosti vyšší BMI, pokud jejich rodiče kouřili, než když pocházejí z nekuřáckých rodin.

MOŽNOSTI LÉČBY NÍZKÉHO HDL CHOLESTEROLU

ŠTULC T

III. interní klinika, VFN a 1. LF UK, Praha

Nízké koncentrace HDL cholesterolu jsou spolu se zvýšením LDL cholesterolu a triglyceridů jednou ze tří hlavních poruch lipidového spektra a představují nezávislý rizikový

faktor rozvoje aterosklerózy. Lze proto předpokládat, že zvýšení HDL cholesterolu různými léčebnými prostředky povede ke snížení kardiovaskulárního rizika. Možnosti léčby nízkého HDL cholesterolu jsou však poměrně omezené (zvláště ve srovnání s léčbou hypercholesterolemie). Většina léčebných postupů zvyšuje HDL cholesterol jen omezeně, a navíc většinou ovlivňují i další parametry – obvykle především triglyceridy. Důkazů pro to, že zvýšení HDL cholesterolu skutečně vede ke snížení kardiovaskulárního rizika, máme proto poměrně málo, opírají se především o subanalýzy velkých klinických studií a často jde o důkazy nepřímé.

Ke zvýšení koncentrací HDL cholesterolu máme k dispozici nefarmakologické prostředky a farmakoterapii. Z nefarmakologických postupů je to především redukce hmotnosti a dále pravidelná fyzická aktivita, zanechání kouření u kuřáků a do určité míry umírněný příjem alkoholu. Všechny uvedené postupy zvyšují HDL cholesterol obvykle o 5–20 %, větší efekt bývá u pacientů, kteří současně mají hypertriglyceridemii. Z dostupných léků zvyšují HDL cholesterol především fibráty a niacin, v průměru opět o 10–20 %. Také zde účinek záleží na vstupních hodnotách – při nízkém HDL a hypertriglyceridemii je vzestup obvykle výraznější. Statiny zvyšují HDL cholesterol méně, obvykle přibližně o 5 %.

Prekvapivou zkušenosť jsou výsledky studií s inhibitory CETP torcetrapidem, který zvyšoval HDL cholesterol více než jakýkoli z dosud dostupných prostředků – o 70 %. Léčba však neměla očekávané příznivé účinky, a naopak vedla k výraznému zvýšení kardiovaskulárního rizika i celkové mortality. Tyto výsledky ukazují, že protektivní vlastnosti HDL cholesterolu nezávisí jen na jeho koncentraci, ale možná ještě více na kvalitativních vlastnostech HDL částic.

ÚSKALÍ FARMAKOLOGICKÉ LÉČBY HYPERLIPOPROTEINEMIÍ U DĚTÍ

URBANOVÁ Z¹, ČEŠKA R², ŠAMÁNEK M³

¹ *Klinika dětského a dorostového lékařství,* ² *Centrum preventivní kardiologie,* ³ *III. interní klinika, VFN a 1. LF UK, Praha,* ³ *Dětské kardiocentrum, FN Motol, Praha*

Přes velké možnosti farmakologické léčby hyperlipidemií u dospělých zůstává stále léčba u dětí problematická. V současné době máme k dispozici k farmakologické léčbě u dětí v České republice jen statiny a ezetimib. Obě skupiny léků mají obecně známé nežádoucí účinky, které v dětství, zejména při dlouhodobosti léčby, komplikují rozhodování, kdy farmakologickou léčbu zahájit. I když se řídíme doporučením České společnosti pro aterosklerózu (vycházejícím z recentních doporučení Evropské i Americké kardiologické společnosti), jsou vzácné případy, kdy musíme zahájit farmakologickou léčbu dříve, tedy před desátým rokem věku dítěte, protože riziko vzniku ireverzibilních aterosklerotických lézí je větší než rizika léčby.

Autoři na třech komplikovaných kasuistikách dětí s familiární hypercholesterolemií ukazují, jak obtížné je vybrat vhodný přípravek ve vhodném věku, minimalizovat frekvenci nežádoucích účinků a získat compliance dětí i rodičů k dlouhodobé léčbě.

HDL A RIZIKO KARDIOVASKULÁRNÍCH ONEMOCNĚNÍ. KVANTITA VS. KVALITA

VAVERKOVÁ H, NOVOTNÝ D, KARÁSEK D, JACKULIAKOVÁ D

III. interní klinika, FN Olomouc a LF UP

Celá řada epidemiologických prospektivních studií prokázala negativní asociaci mezi koncentracemi HDL cholesterolu a rizikem aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění. Nicméně nedávno publikovaná velká metaregresní analýza ukázala, že pouhé zvýšení koncentrace HDL cholesterolu nevede ke snížení rizika koronárních příhod, kardiovaskulární ani celkové mortality. Navíc existuje značná diskrepance mezi genetickou predikcí HDL cholesterolu a aterosklerózou. Jako příklad může sloužit genetická mutace ApoA-I^{Milano}, která je provázena nízkými koncentracemi HDL cholesterolu, malým výskytem aterosklerózy a dlouhověkostí. Studie posledních let pak ukazují, že funkční ateroprotektivní vlastnosti HDL jsou důležitější než koncentrace HDL cholesterolu. Dysfunkční HDL částice se vyskytují u celé řady systémových prozánětlivých a prooxidačních stavů, jako jsou např. diabetes mellitus a metabolický syndrom, akutní infarkt myokardu, infekce, revmatická onemocnění, chronické onemocnění ledvin, závažnější operace i syndrom spánkové apnoe. Počet funkčních HDL částic schopných zajistit reverzní transport cholesterolu a příznivé účinky na arteriální stěnu hraje pravděpodobně větší roli než koncentrace HDL cholesterolu. V léčebném ovlivnění aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění prostřednictvím HDL cholesterolu tedy bude hrát roli nejen hodnota HDL cholesterolu, ale především jejich funkční vlastnosti.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR NS/10284.

FARMAKOGENETIKA LÉČBY STATIN: JAK DLOUHÁ JE CESTA OD LABORATOŘE KE KLINICKÉMU VYUŽITÍ?

VRABLÍK M¹, HUBÁČEK JA^{1,2,3}, ADÁMKOVÁ V⁴, PRUSÍKOVÁ M¹, ŠNEJDRLOVÁ M¹, MOTYKOVÁ E¹, ZLATOHLÁVEK L¹, LÁNSKÁ V⁵, ČEŠKA R⁶

¹ III. interní klinika, VFN a 1. LF UK, Praha, ² Pracoviště experimentální medicíny, IKEM, Praha, ³ Centrum výzkumu chorob srdce a cév, Praha, ⁴ Pracoviště preventivní kardiologie, ⁵ Oddělení lékařské statistiky, IKEM, ⁶ Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika, VFN a 1. LF UK, Praha

Statin jsou široce používanou lékovou skupinou u vysoce rizikových pacientů v primární i sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění (KVO). Variabilita vlivu statinů na koncentrace aterogenních lipidů i jejich účinku na riziko aterosklerotických cévních komplikací má pravděpodobně genetický základ. Probíhá intenzivní výzkum genů determinujících farmakodynamiku a farmakokinetiku statinů k odhalení genových variant rozhodujícím vlivem na výsledný účinek statinové léčby. V této souvislosti jsou zkoumány varianty genových lokusů ovlivňujících absorpci cholesterolu ze střeva (např. ApoE, ABCG5 a G8 transportéry), produkci cholesterolu (např. HMG-CoA-reduktáza) a lipoproteinový katabolismus (např. ApoB, LDL receptor). Kromě toho jsou v centru pozornosti geny modulující metabolismus samotných statinů (např. varianty genů komplexu izoenzymů CYP450).

K pochopení genetického podkladu citlivosti na léčbu statiny je zapotřebí studium množství genových lokusů, v nichž je nutné sledovat větší počty variant identifikovaných jako kandidátní geny nebo v rámci celogenomových asociačních studií. Výsledky takových studií umožní konstrukci haplotypů (skupin genových variant) s významným modulujícím vlivem na hypolipidemickou účinnost statinů. Vyšetření těchto haplotypů s využitím technologií genových čipů v budoucnu umožní výběr takového typu statinu, který bude pro daného pacienta nejvhodnější – tedy maximálně účinný při minimálním riziku nežádoucích účinků.

Podpořeno projekty IGA MZ ČR 10579-3 a NT 11307-5.

JAK NUTRIČNÍ VÝZKUM PŘÍSPĚL K POZNÁNÍ PATOGENEZE ATEROSKLERÓZY – STUDIE, METAANALÝZY, FAKTA

ZADÁK Z¹, HYŠPLER R², TICHÁ A²

¹ Centrum pro výzkum a vývoj, ² Klinika gerontologická a metabolická, FN Hradec Králové a LF UK

Výzkum ve výživě, který se týká patologie aterosklerózy, se soustřeďuje na několik oblastí:

1. role tuků a cholesterolu ve výživě a možnost jejich ovlivnění;
2. působení nutričních substrátů a jejich metabolitů v roli mediátorů (n-3 PUFA);
3. role mikroelementů a antioxidantů – sporné, vesměs negativní výsledky studií;
4. vláknina a fyto látky (polyfenoly, fyto steroly, fyto stanoly) – sporné nálezy u fyto sterolů;
5. důležitost interakce výživy s léčbou hypolipidemiky.

Cestu dalšího poznání patologie aterosklerózy nabízejí také novější studie:

1. Solubilní vláknina, galaktomanany, fruktomanany a na trávení rezistentní škrob
Metaanalýza 67 studií se solubilní vlákninou ukazuje mírné, avšak signifikantní snížení LDL cholesterolu (–7 %). Přidání solubilní vlákniny ke statinu vede k dvojnásobnému zvýšení jeho hypolipidemického účinku.
2. Účinky sójového proteinu a sójových peptidů
Sójový protein v dávce 10–20 g denně vede ke snížení rizika kardiovaskulárních chorob. Aminokyselinová formulace sójových proteinů omezuje exces některých aminokyselin, které významně zvyšují syntézu cholesterolu (leucin a jeho metabolity, beta-hydroxy-beta-methylbutyrát v dietě).
3. Polikosanol
Randomizované a placebem kontrolované studie neprokázaly účinek polikosanolů v léčbě hypercholesterolemie.
4. Arginin
Arginin jako prekursor NO upravuje ve farmakologických dávkách endoteliální dysfunkci spojenou s hypercholesterolemií. V patologii aterosklerózy je důležitá role argininu jako antiinflatorního působku. Probíhající kontrolované studie ukazují na vztah mezi příjmem argininu, úrovní inflamatorního procesu a rizikem kardiovaskulárních chorob.
5. Hypovitaminóza D
Studie založená na výsledcích NHANES prokazuje těsný vztah deficitu vitamínu 25(OH) D a ischemické choroby srdeční (OR 1,48 pro ischemickou chorobu srdeční a OR 3,52 pro ischemickou chorobu srdeční spojenou se srdečním selháním).

Závěr: Nové přístupy k nutriční farmakologii odhalují další mechanismy ve vztahu výživy a etiopatogeneze aterosklerózy.

LIPIDY, ADIPONEKTIN A LEPTIN U ŽEN S DEPRESIVNÍ PORUCHOU

ZEMAN M¹, JIRÁK R², VECKA M¹, ŽÁK A¹, VAŘEKA T¹, TVRZICKÁ E¹, STAŇKOVÁ B¹, JÁCHYMOVÁ M³

¹ IV. interní klinika, ² Psychiatrická klinika, ³ Laboratoř molekulární kardiologie, VFN a 1. LF UK, Praha

Východisko: Deprese je komplexní heterogenní onemocnění, jehož patofyziologie dosud nebyla plně objasněna. Význam deprese spočívá mimo jiné také v tom, že je spojena se zvýšeným rizikem diabetes mellitus 2. typu, se zvýšenou mortalitou na kardiovaskulární onemocnění i se zvýšenou celkovou mortalitou. V současné době jsou proto analyzovány vztahy deprese k parametřům lipidového metabolismu, inzulinové rezistenci i dalším faktorům. Výsledky provedených studií zatím nejsou konzistentní.

Materiál a metody: V pilotní studii jsme vyšetřili parametry lipidového metabolismu u skupiny 41 žen, u kterých byla diagnostikována depresivní porucha, a výsledky srovnali se 41 ženami kontrolní skupiny, stejného věku a hmotnostního indexu. Ženy obou skupin se nelišily ani obvodem pasu, hodnotami krevního tlaku a zastoupením kuřáček.

Výsledky: Ženy s depresivní poruchou měly ve srovnání s kontrolami statisticky významně vyšší koncentrace plazmatických triglyceridů ($1,60 \pm 1,06$ vs. $1,19 \pm 0,28$ mmol/l), dále sérového inzulinu ($13,38 \pm 8,0$ vs. $7,8 \pm 3,8$), C-peptidu ($0,84 \pm 0,3$ vs. $0,66 \pm 0,19$), obě $p < 0,01$. Našli jsme u nich také významně vyšší koncentrace sérového leptinu ($21,80 \pm 13,28$ µg/l), vyšší hodnoty indexu inzulinové rezistence (HOMA-IR) ($3,22 \pm 3,85$ vs. $1,69 \pm 0,92$) a poměru leptin/adiponektin ($1,80 \pm 1,12$ vs. $1,04 \pm 0,72$), vše $p < 0,05$.

Závěr: V naší pilotní studii měly depresivní ženy ve srovnání s kontrolními osobami významně vyšší koncentrace sérového leptinu, triglyceridů a ukazatele inzulinové rezistence. Výsledky podporují hypotézu, že deprese je provázána některými rysy metabolického syndromu a že u obou stavů mohou působit stejné neuroendokrinní mechanismy.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MSM 0021620820.

ANALÝZA JATERNÍHO TRANSKRIPTOMU PRAŽSKÉHO HEREDITÁRNĚ HYPERCHOLESTEROLEMICKÉHO POTKANA – NOVÉ KANDIDÁTNÍ GENY PRO POLYGENNÍ HYPERCHOLESTEROLEMIU

ZIMOLOVÁ M^{1,2}, HECKOVÁ M¹, SCHMIEDTOVÁ M^{1,2,3}, POLEDNE R^{1,2}, JIRSA M¹, KOVÁŘ J^{1,2}

¹ Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, IKEM, Praha, ² Centrum výzkumu chorob srdce a cév, Praha, ³ PŘF UK, Praha

Úvod: Pražský hereditárně hypercholesterolemický (PHHC) potkan představuje model polygení hypercholesterolemie, která je vyvolána podáním cholesterolu v dietě. Hypercholesterolemie je způsobena tvorbou VLDL bohatých na cholesterol v játrech a jejich hromaděním v cirkulaci; její genetická podstata však nebyla dosud objasněna.

Cíl: Nalézt geny, které se podílejí na rozvoji hypercholesterolemie u PHHC potkana.

Metodika: Samci PHHC a Wistar potkanů byli po tři týdny krmeni standardní (C) nebo 1% cholesterolovou (CHOL) dietou. Na konci pokusu byly stanoveny cholesterol a triglyceridy (TG) v séru i játrech a izolována celková RNA z jater. Expres genů byla studována na čipech (Affymetrix) a výsledky byly ověřeny qPCR. Sekvence ApoE byla provedena na ABI 3130 (Applied Biosystems) pomocí kitu výrobce.

Výsledky: Podání cholesterolu v dietě vedlo k akumulaci cholesterolu a TG v játrech u PHHC i Wistar potkanů, zatímco cholesterolemie vzrostla významně pouze u PHHC potkana. Odpověď genové exprese na podání cholesterolu byla u obou linií shodná: exprese genů biosyntézy cholesterolu byla snížena. Mezi PHHC a Wistar potkany (nezávisle na dietě) bylo nalezeno několik odlišně exprimovaných genů (*Aldh1a7*, *Yc2*, *ApoE*, *Ugt2b*, *Cdh17*, *Ltc4s*), které považujeme za kandidátní geny pro polygení hypercholesterolemii. *ApoE* jako jediný gen s předpokládanou úlohou v metabolismu lipoproteinů byl sekvenován a u všech PHHC potkanů byla nalezena homozygotní 17bp inzercie v kódující oblasti, která se u Wistar potkanů vyskytuje pouze s 12% alelickou frekvencí.

Závěr: Vznik hypercholesterolemie u PHHC potkana je spojen se změnou exprese nových kandidátních genů, jejichž exaktní role v metabolismu lipidů a lipoproteinů ještě musí být objasněna.

Podpořeno 1M0510 MŠMT ČR.

VLIV STANDARDIZOVANÉ DIETNÍ A POHYBOVÉ INTERVENCE NA PARAMETRY METABOLICKÉHO SYNDROMU U DĚTÍ A GENETICKÁ DETERMINACE JEJÍ ÚČINNOSTI

ZLATOHLÁVEK L¹, URBANOVÁ Z², VAŠÍČKOVÁ L³, VRABLÍK M¹, PRUSÍKOVÁ M¹, STRAKOVÁ E¹, KASALOVÁ E¹, PROCHÁZKOVÁ R¹, KVASILOVÁ M¹, ČEŠKA R⁴

¹ III. interní klinika, ² Klinika dětského a dorostového lékařství, VFN a 1. LF UK, Praha, ³ Léčebna Dr. L. Filipa, s. r. o., Poděbrady, ⁴ Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika, VFN a 1. LF UK, Praha

Úvod: Stoupající prevalence rizikových faktorů aterosklerózy se dotýká nejen dospělé populace, ale stále častěji i dětského věku. V Léčebně Dr. L. Filipa, s. r. o., v Poděbradech probíhají redukční a edukační pobytů zaměřené na pohybovou aktivitu u dětí s obezitou, dyslipidemií, arteriální hypertenzí.

Cíl: Cílem našeho projektu je monitorace rizikových faktorů aterosklerózy u selektované populace dětí, sledování jejich dynamiky, případně vzájemných vazeb a sledování genetických faktorů podmiňujících vznik obezity a aterosklerózy.

Soubor a metodika: Během tříletého sledování bude do projektu zapojeno 300 dětí. Délka jednotlivých pobytů je jeden měsíc. Kalorická hodnota denního příjmu potravin, dieta a pohybová aktivita je volena dle věku a laboratorních výsledků konkrétního dítěte. Na začátku pobytu a jeho konci jsou sledovány antropometrická data, laboratorní parametry, je monitorován krevní tlak, jsou provedeny odběry na genetická vyšetření.

Závěr: Cílená a individualizovaná úprava životního stylu je u dětí s metabolickým syndromem a rizikovými faktory aterosklerózy základem intervence. Genetické faktory jsou spoluzodpovědné za interindividuální variabilitu účinnosti režimové léčby.

Projekt je podpořen grantem IGA MZ ČR číslo NS 10589-3.

HYPOLIPIDEMICKÁ MEDIKACE A KONCENTRACE KOENZYMU Q10 U PACIENTŮ S KARDIOVASKULÁRNÍM ONEMOCNĚNÍM

ŽÁKOVÁ P¹, KANDÁR R¹, SKALICKÝ J², VOJTÍŠEK P³

¹ Katedra biologických a biochemických věd, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, ² Oddělení klinické biochemie a diagnostiky, ³ Oddělení kardiologie, Pardubická krajská nemocnice

Úvod: V literatuře lze najít informace o tom, že koenzym Q10 je důležitý pro antioxidační ochranu LDL částic a jeho suplementace může mít pozitivní vliv vzhledem ke zmírnění rozvoje aterosklerózy. Statiny by měly snižovat nejen koncentraci cholesterolu, ale také koenzymu Q10 vzhledem k propojení biochemických cest. Fibráty dle literárních údajů naopak zvyšují koncentraci koenzymu Q10 v krvi, ale mechanismus nebyl dosud uspokojivě objasněn. Cílem bylo ověřit literární údaje u naší skupiny pacientů s kardiovaskulárním onemocněním.

Charakteristika souboru pacientů: Začlenění byli pacienti s kardiovaskulárním onemocněním a rozdělení byli do skupin podle typu hypolipidemické léčby.

Metodika: Koncentrace koenzymu Q10 byly v EDTA plazmě pacientů stanoveny pomocí vysoce účinné kapalinové chromatografie s coulometrickou detekcí.

Výsledky a závěry: Mezi skupinami pacientů užívajících statiny ($n = 36$) a pacientů bez hypolipidemické léčby ($n = 35$) nebyl v koncentraci koenzymu Q10 zjištěn statisticky významný rozdíl ($627,2 \pm 330,5$ a $541,9 \pm 236,9$ nmol/l, $p = 0,215$). Pacienti užívající fibráty ($n = 12$) měli v porovnání s pacienty bez hypolipidemické medikace signifikantně vyšší koncentraci koenzymu ($893,6 \pm 369,7$ a $541,7 \pm 236,9$ nmol/l, $p = 0,032$).

Tyto výsledky tedy podporují hypotézu, že fibráty zvyšují koncentraci koenzymu Q10. Avšak pacientů, kteří užívali pouze fibráty, bylo ve studii poměrně malé množství. Snižování koncentrace koenzymu Q10 u pacientů užívajících pouze statiny oproti pacientům bez hypolipidemické medikace se v našem souboru pacientů nepotvrdilo.

Práce byla podpořena grantem MSM0021627502.

B) POSTEROVÁ SDĚLENÍ

VARIANTA V GENU PRO SCL01B1 TRANSPORTÉR A ÚČINNOST LÉČBY STATINY

DLOUHÁ D^{1,2}, ADÁMKOVÁ V¹, ŠNEJDERLOVÁ M³, ČEŠKA R⁴, VRABLÍK M³, HUBÁČEK JA^{2,3,4}

¹ Pracoviště preventivní kardiologie, IKEM, ² Centrum výzkumu chorob srdce a cév,

³ III. interní klinika, VFN a 1. LF UK, ⁴ Pracoviště experimentální medicíny, IKEM,

⁵ Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika, VFN a 1. LF UK, Praha

Úvod: Statiny jsou lékem první volby u nemocných s dyslipidemií a se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. U různých pacientů se srovnatelnou terapií je však prokázána značná

variabilita účinku statinů, která může mít svůj genetický podklad. Jedním z kandidátních genů, které mohou ovlivnit účinnost léčby statiny, je gen pro SCL01B1. Gen kóduje organický anionický transportní polypeptid, jenž zprostředkovává rozpoznávání a absorpci (nejen) statinů hepatocytem.

Soubor a metodika: Varianta rs4149056 genu pro SCL01B1 byla sledována na heterogenní skupině celkem 310 (141 mužů) pacientů s dyslipidemií indikovaných k léčbě statiny (~ 90 % na simvastatinu a atorvastatinu a v dávkách 10 nebo 20 mg). Polymorfismus byl analyzován pomocí PCR a restrikční analýzy. U všech jedinců byly známy hodnoty lipidových parametrů před léčbou a po 8–12 týdnech léčby.

Výsledky: Frekvence jednotlivých genotypů se nelišila (TT = 62 %, CT = 32 %, CC = 6 %) výrazně od frekvencí popsanych v západoevropských populacích. Pokles jak celkového (29 % vs. 24 %), tak LDL cholesterolu (34 % vs. 30 %) byl nesignifikantně vyšší u nositelů genotypu CC oproti běžným TT homozygotům. Změny v hodnotách HDL cholesterolu a triglyceridů nebyly polymorfismem nijak ovlivněny.

Závěr: Výsledky pilotní studie naznačují, že varianta rs4149056 v oblasti genu pro SCL01B1 by mohla být jednou z genetických determinant účinnosti léčby statiny v české populaci. Výsledky je však vzhledem k nízkému výskytu potenciálně výhodného genotypu nutné získat na rozsáhlejší souboru pacientů.

Podpořeno projekty č. NS 11-307 (IGA MZ ČR) a 00023001 (IKEM).

NOVÁ METODA PRO KVANTITATIVNÍ STANOVENÍ MALÝCH DENZNÍCH LDL ČÁSTIC, VLIV STATINOVÉ LÉČBY NA KONCENTRACE SLDL

DVOŘÁKOVÁ J, DUBSKÁ L, TÁBORSKÝ L, HYÁNEK J

Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie, Nemocnice Na Homolce, Praha

Úvod: Kvantitativní stanovení malých denzních LDL částic (sdLDL) na automatickém analyzátoru je novým parametrem, který rozšiřuje spektrum analýz vhodných pro diagnostiku a monitorování poruch metabolismu lipidů.

Metodika: Byla vyvinuta nová diagnostická souprava „sLDL-EX Seiken“ (v ČR zajišťuje firma Randox), která nahradila starší, časově náročnější metodu vyšetření koncentrace sdLDL. Stanovení probíhá ve 2 krocích a je založeno na použití přesně definovaných surfaktantů a enzymů, které selektivně reagují s konkrétními skupinami lipoproteinů. Nejprve se surfaktantem a sfingomyelinázou rozruší non-sdLDL lipoproteiny. Cholesterol, který se z nich uvolní, je rozložen enzymaticky na vodu a kyslík. Ve druhém kroku jiný surfaktant uvolní cholesterol pouze z sdLDL částic a ten se pak stanoví enzymaticky. Katalýza z první reakce je inhibována azidem sodným a v reakci vzniklý peroxid vodíku reaguje s 4-aminoantipyrinem a TOOS na barevný produkt. Analýza trvá asi 10 min. Referenční rozmezí činí 0,13–1,67 mmol/l (firemní údaje).

Výsledky: U 39 dosud hypolipidemiky neléčených pacientů (19 žen, 20 mužů) s hypercholesterolemií či kombinovanou hyperlipoproteinémií jsme zahájili statinovou léčbu (atorvastatin $n = 26$, simvastatin: $n = 7$, jiné: $n = 6$). Před začátkem medikace a po třech měsících užívání jsme provedli odběr krve. Kromě koncentrace sdLDL jsme hodnotili koncentrace celkového cholesterolu, HDL a LDL cholesterolu (přímé měření), non-HDL cholesterolu výpočtem, triglyceridů, apolipoproteinů A a B.

Po léčbě došlo ke statisticky významnému poklesu sdLDL (před: $1,78 \pm 0,74$ mmol/l, po: $0,89 \pm 0,48$ mmol/l, $p < 0,0001$). Statisticky významný pokles byl i u celkového cholesterolu, LDL cholesterolu, non-HDL cholesterolu, apolipoproteinu B ($p < 0,0001$) a triglyceridů ($p = 0,0496$). Po rozdělení souboru dle hodnoty mediánu sdLDL ($1,78$ mmol/l) na dvě části jsme zaznamenali výraznější pokles ve skupině s vyššími počátečními hodnotami sdLDL (o 48,2 %) než ve skupině s původně nižšími hodnotami (37,5 % původní průměrné hodnoty).

Závěr: Statinová léčba vedla k významnému poklesu vysoce aterogenních malých denzních LDL částic. Pro hodnocení účinku jednotlivých typů, případně dávek statinů na pokles sdLDL bude nutno soubor dále rozšířit.

VÝSKYT METABOLICKÉHO SYNDROMU MEZI VOJÁKY Z POVOLÁNÍ

HLÚBÍK P, ŠTRÍTECKÁ H

Katedra vojenské hygieny, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany, Hradec Králové

Úvod: Riziko prevalence metabolického syndromu se zvyšuje nejen u osob s již rozvinutým kardiovaskulárním onemocněním, ale i u osob s DM 2. typu a osob obezních. Podle světových odhadů bude v roce 2020 obezita a nadváha přičinou 5 milionů úmrtí oproti současným 3 milionům.

Tento prudký nárůst nejen v průmyslově rozvinutých státech je způsoben změnou životního stylu. Nadměrný příjem energeticky hodnotných potravin u bohatých neodpovídá energie-

tickému výdeji. Hodnocení zdravotního stavu populace je nezbytné pro vypracování racionálního plánu zaměřeného na eliminaci těchto rizikových faktorů.

Metodika: Hodnocena byla data z rozšířených preventivních zdravotních prohlídek vojáků z povolání probíhajících v letech 1999–2008. Konkrétně BMI, TG, TCHOL, HDL, LDL, GLU, hodnota krevního tlaku a obvodu pasu.

Výsledky: Přestože vojáci z povolání (VZP) jsou výběrovou skupinou, u které se předpokládá vysoká fyzická aktivita a dobrý zdravotní stav, také zde se postupně zvyšuje incidence rizikových faktorů neinfekčních onemocnění. V porovnání s civilní populací u VZP nacházíme obdobný trend, ale v nižší absolutní hodnotě.

Počet splněných kritérií MS	VZP do 25 let n = 904 (v roce 2008)	VZP nad 50 let n = 295 (v roce 2008)
0	62 %	25 %
1	27 %	36 %
2	8 %	23 %
3	2 %	13 %
4	1 %	3 %
5	0 %	1 %

Závěr: Od roku 1999 byl v rámci podmínek AČR zaveden komplexní program zahrnující sběr anamnestických údajů, fyzikální a biochemická vyšetření a antropometrická měření. Na základě analýzy získaných dat a vyhodnocení aktuálního zdravotního stavu vojáků z povolání může být realizován racionální projekt s cílem snížit incidence metabolických onemocnění a přidružených chorob.

Podpořeno: MO FVZ 0000502.

MARKER NA CHROMOSOMU 9 JAKO RIZIKOVÝ FAKTOR VZNIKU INFARKTU MYOKARDU V ČESKÉ REPUBLICE. GENDEMIP STUDIE

HUBÁČEK JA^{1,2,3}, ADÁMKOVÁ V⁴, STANĚK V⁵, POLEDNE R^{2,6}, MESANYOVÁ J¹, PÍTHA J^{2,6}

¹ Pracoviště experimentální medicíny, IKEM, ² Centrum výzkumu chorob srdce a cév, ³ III. interní klinika, VFN a 1. LF UK, Praha, ⁴ Pracoviště preventivní kardiologie, ⁵ Klinika kardiologie, ⁶ Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, IKEM, Praha

Úvod: Infarkt myokardu je nejčastější příčinou úmrtí v průmyslově vyspělých zemích. Všechny základní/klasické rizikové faktory infarktu myokardu jsou odpovědné za přibližně 50 % případů infarktu myokardu. Pozornost se tedy v poslední době obrací na ty genetické varianty, které nejsou nijak spojeny s těmito klasickými rizikovými faktory. Jedním z nich je i marker rs10757274 v bezgenové oblasti chromosomu 9, který byl opakovaně rozpoznán jako rizikový faktor rozvoje IM v západoevropských populacích. Analyzovali jsme vztah varianty rs10757274 na chromosomu 9 a riziko vzniku infarktu myokardu v české populaci.

Metodika: Rs10757274 (A → G) varianta byla úspěšně analyzována (CR = 96 %) pomocí PCR-RFLP u 1 162 reprezentativně vybraných mužů a 1 355 žen (věk do 65 let) kontrolní populace MONICA a konsektivně shromážděných 1 300 pacientů (1 019 mužů a 281 žen) s infarktem myokardu (věk do 65 let). ANOVA a χ^2 byly použity pro statistickou analýzu.

Výsledky: Rs10757274 polymorfismus nebyl spojen s hodnotami klasických rizikových faktorů (plazmatické lipidy, krevní tlak, obezita, kouření, diabetes) ani v české populaci. Potvrdili jsme ale, že GG homozygoti se častěji vyskytují mezi pacienty s infarktem myokardu než ve skupině kontrolní, a to jak u mužů (28,5 % vs. 22,0 %, $p = 0,0001$; OR 1,73; 95% CI 1,36–2,19), tak u žen (32,0 % vs. 24,6 %, $p = 0,02$; OR 1,62; 95% CI 1,13–2,34).

Závěr: R10757274 varianta na chromosomu 9 je významným rizikovým faktorem infarktu myokardu v české populaci. I zde je ale příčinná souvislost zcela nejasná.

Podpořeno projektem č. 00023001 (IKEM, Praha).

DEFICITNÍ ZASTOUPENÍ Ω -3 MASTNÝCH KYSELIN V MATEŘSKÉM MLÉČE ČESKÝCH ŽEN

HYŠPLER R¹, TICHÁ A¹, ŠMÍDOVÁ B², HRONEK M¹, ZADÁK Z¹

¹ Klinika gerontologická a metabolická, FN Hradec Králové a LF UK, ² Farmaceutická fakulta UK, Hradec Králové

Úvod: Dostatečný příjem ω -3 mastných kyselin, především eikosapentaenové (EPA) a dokosahexaenové kyseliny (DHA), v mateřském mléce je důležitým faktorem podmiňujícím zdraví

vývoje dítěte. Zvláště DHA (22:6 ω -3) je nezbytná pro vývoj mozku a sítnice. Její zásoby v tukových depozitech matky stoupají v první polovině těhotenství a následně jsou uvolňovány pro potřeby plodu ve druhé polovině těhotenství a potom i do mateřského mléka. Zastoupení této mastné kyseliny v mateřském mléce se liší v různých zemích dle dietních návyků a její deficit může vést k suboptimálnímu zásobování dětského organismu tímto esenciálním nutriem.

Metodika: Mateřské mléko bylo získáno od matek po jednom, třech, šesti a devíti měsících laktace. Spektrum mastných kyselin bylo stanoveno pomocí plynové chromatografie po transmethylyaci. Výsledky jsou prezentovány jako medián (interkvartilový interval) nebo průměr $\pm$ standardní odchylka molárního procenta dané mastné kyseliny (skupiny).

Výsledky: V průběhu sledovaného období laktace byl zjištěn pokles zastoupení kyseliny dihomu- γ -linolenové (z $0,382 \pm 0,065$ na $0,260 \pm 0,058$ %) a vzestup zastoupení kyseliny myristové (z $7,34 \pm 2,18$ na $11,0 \pm 2,16$ %). Saturované mastné kyseliny představovaly 51,7 (48,7; 55,4) %, mononenasycené 34,9 (32,6; 37,2) %, ω -6 polynenasycené 12,6 (10,5; 14,6) % a ω -3 polynenasycené mastné kyseliny s dlouhým řetězcem (EPA + DHA) pouze 0,20 (0,17; 0,25) %.

Závěr: Obsah ω -3 polynenasycených mastných kyselin ve zkoumaných vzorcích mateřského mléka byl nízký ve srovnání s jinými populacemi, což může vést k řadě negativních důsledků. Těhotným a kojícím ženám by měla být doporučována zvýšená konzumace výrobků z rybího masa, případně dietní suplementace rybím tukem.

Podpořeno výzkumným záměrem MZO 00179906.

ZÁNĚTLIVÉ MARKERY V RODINÁCH S FAMILIÁRNÍ KOMBINOVANOU HYPERLIPIDEMIÍ

JACKULIAKOVÁ D^{1,2}, VAVERKOVÁ H^{1,2}, KARÁSEK D^{1,2}, NOVOTNÝ D³

¹ III. interní klinika, FN Olomouc a LF UP, ² LF UP, ³ Biochemická laboratoř, FN Olomouc

Úvod: Familiární kombinovaná hyperlipidemie (FKH) je spjata s předčasnou manifestací aterosklerózy. Ateroskleróza představuje chronické zánětlivé onemocnění. Studovali jsme koncentrace zánětlivých markerů v rodinách s FKH.

Metodika: Podle definice FKH má proband celkový cholesterol (CH) a triglyceridy (TG) ≥ 90 . percentil (* dle věku a pohlaví) a v rodině se vyskytuje minimálně jeden prvostupňový příbuzný s CH anebo TG ≥ 90 . percentil* anebo ApoB $\geq 1,25$ g/l nebo jsou v dané rodině minimálně dva prvostupňoví příbuzní s TG $\geq 1,5$ mmol/l a ApoB $\geq 1,2$ g/l. Koncentrace lipidů a vybraných zánětlivých markerů (hsCRP a fibrinogen) byly stanoveny pro skupinu HL (probandi FKH a jejich hyperlipidemičtí příbuzní, $n = 76$), NL (normolipidemičtí příbuzní, $n = 55$) a KO (kontroly, $n = 60$). Statistická významnost rozdílů uvedených parametrů mezi skupinami byla určena po adjustaci na věk, pohlaví a BMI.

Výsledky: Byly zjištěny signifikantně vyšší hodnoty fibrinogenu a hsCRP u hyperlipidemických členů rodin FKH (zvláště u těch s TG $\geq 1,5$ mmol/l) než u kontrolních jedinců (fibrinogen: HL vs. NL $p = 0,123$; HL vs. KO $p = 0,005$; hsCRP: HL vs. NL $p = 0,594$; HL vs. KO $p = 0,029$). Normolipidemičtí jedinci z rodin s FKH se v koncentraci vybraných zánětlivých markerů signifikantně nelišili od skupiny kontrol.

Závěr: Vyšší zánětlivá aktivita v rodinách s familiární kombinovanou hyperlipidemií může přispívat k rozvoji aterosklerózy.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR NS/1028.

SOLUBILNÍ ADHEZIVNÍ MOLEKULY S-ICAM-1 A S-VCAM-1 U ASYMPTOMATICKÝCH DYSLIPIDEMICKÝCH JEDINCŮ

KARÁSEK D¹, VAVERKOVÁ H¹, HALENKA M¹, JACKULIAKOVÁ D¹, FRYŠÁK Z¹, NOVOTNÝ D², LUKEŠ J²

¹ III. interní klinika, ² Oddělení klinické biochemie, FN Olomouc a LF UP

Úvod: Cílem studie bylo stanovit solubilní adhezivní molekuly – solubility intercellular cell adhesion molecule-1 (s-ICAM-1) a solubility vascular cell adhesion molecule-1 (s-VCAM-1) – u asymptomatických jedinců s dyslipidemií.

Metodika: Soubor 234 asymptomatických osob s dyslipidemií a jejich prvostupňových příbuzných byl rozdělen do 4 dyslipidemických fenotypů (DLF) dle hodnot apolipoproteinu B (ApoB) a triglyceridů (TG): DLF1 ($n = 58$, ApoB $< 1,2$ g/l a TG $< 1,5$ mmol/l), DLF2 ($n = 47$, ApoB $< 1,2$ g/l a TG $\geq 1,5$ mmol/l), DLF3 ($n = 31$, ApoB $\geq 1,2$ g/l a TG $< 1,5$ mmol/l) a DLF4 ($n = 98$, ApoB $\geq 1,2$ g/l a TG $\geq 1,5$ mmol/l). Byly také stanoveny asociace mezi s-ICAM-1, resp. s-VCAM-1 a rizikovými faktory aterosklerózy, markery inzulinové rezistence a tloušťkou intimy-medie společné karotidy (IMT).

Výsledky: Při srovnání jednotlivých skupin po adjustaci na věk, BMI a pohlaví byl zjištěn signifikantní rozdíl v koncentracích s-ICAM-1 mezi DLF1 (502,0 [457,1–568,2] ng/ml) a DLF4 (567,9 [502,8–692,1] ng/ml, $p < 0,001$). V koncentracích s-VCAM-1 nebyl v jednot-

livých skupinách nalezen žádný významný rozdíl. S-ICAM-1 byla nezávisle asociována s HDL cholesterolem, non-HDL cholesterolem, proinzulinem, C-peptidem, obvodem pasu, systolickým a diastolickým krevním tlakem. S-VCAM-1 byla asociována pouze s věkem a systolickým krevním tlakem. Obě adhezivní molekuly byly nezávislými prediktory IMT, která byla signifikantně silnější u jedinců s DLF4.

Závěr: Ve srovnání s normolipidemickými jedinci je signifikantní zvýšení koncentrací s-ICAM-1 patrné pouze u osob se simultánně zvýšenou koncentrací TG a ApoB (DLF4). Tito jedinci mají taky silnější IMT, která je nezávisle predikována s-ICAM-1 i s-VCAM-1. Nález identifikují pacienti s DLF4 jako jedince s nejvyšším rizikem časné manifestace aterosklerózy.

Podpořeno grantem IGA MZČR NS/10284-3.

ZMĚNY ANTIOXIDAČNÍCH ENZYMŮ ZA RŮZNÝCH PATOFYZIOLOGICKÝCH STAVŮ

KODYDKOVÁ J, VÁVROVÁ L, TVRZICKÁ E, NOVÁK F, KRECHLER T, ŽÁK A

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

Úvod: Při metabolických procesech v organismu vzniká řada reaktivních forem kyslíku a dusíku, které hrají významnou roli v patogenezi celé řady chorobných stavů. Volné radikály přispívají významně ke vzniku aterosklerózy, ischemické choroby srdeční, diabetes mellitus, vzniku zánětů a septických stavů. Oxidační rovnováha v organismu je zajišťována antioxidanty jak enzymové, tak neenzymové povahy. K nejdůležitějším antioxidačním enzymům patří superoxid dismutáza (CuZnSOD), kataláza (CAT), glutathionperoxidáza (GPX1) a glutathionreduktáza (GR) a paraoxonáza (PON1). Cílem této studie bylo zhodnotit ovlivnění oxidační rovnováhy organismu různými patofyziologickými stavy.

Metodika: Během studie byly sledovány 3 skupiny pacientů – pacienti v sepsi (SP), s chronickou pankreatitidou (CHP) a s diabetes mellitus 2. typu (DM) – z hlediska parametrů antioxidační ochrany organismu a lipidových parametrů ve srovnání se skupinou zdravých kontrol. Do každé skupiny bylo zařazeno 29 osob (M/Z = 12/17), skupiny byly spárovány na základě věku a pohlaví.

Výsledky: Ve všech sledovaných skupinách byly aktivity PON1 ($p < 0,01$) a koncentrace Apo A-I ($p < 0,01$) sniženy, zatímco aktivity CuZnSOD ($p < 0,01$) zvýšeny ve srovnání s kontrolní skupinou. Aktivity GPX1 ($p < 0,05$) a CAT ($p < 0,001$) byly sniženy a aktivity GR ($p < 0,01$) zvýšeny u septických pacientů v porovnání s kontrolami. Pacienti s CHP a SP měli zvýšené koncentrace CD v precipitovaných LDL ($p < 0,001$).

Závěr: Výsledky naší studie potvrzují hypotézu, že oxidační stres může hrát důležitou roli v patogenezi mnohých nemocí.

Podporováno grantem IGA NS 9769-4, MZ ČR a výzkumným záměrem MSM0021620820, MŠMT ČR.

DETEKCE IMUNITNÍCH POPULACÍ V LIDSKÉ TUKOVÉ TKÁNI

KRÁLOVÁ LESNÁ I¹, SEKERKOVÁ A², JANOUŠEK L³, SAJDLOVÁ A², KRUŽIK P⁴, STRÍŽ I²

¹ Centrum výzkumu chorob srdce a cév, ² Laboratoř imunologické diagnostiky,

³ Klinika transplantací chirurgie, IKEM, Praha, ⁴ Beckman Coulter, Praha

Úvod: Obezita je spojena s infiltrací tukové tkáně makrofágy a je zřejmé, že tyto buňky jsou významným akcelerátorem zánětu v tukové tkáni. Vzhledem ke známým vazbám mezi inzulinovou rezistencí a zánětlivými procesy ve viscerálním tuku je pravděpodobné, že právě imunitní děje odehrávající se v tukové tkáni hrají zásadní roli v rozvoji patologických dějů vedoucích k rozvoji tzv. metabolického syndromu. Cílem experimentů bylo určit subpopulace imunitních buněk se zaměřením na monocyto-makrofágovou linii v podkožní a viscerální tukové tkáni.

Metoda: Při zavádění metodiky bylo provedeno celkem 6 experimentů, během nichž byla analyzována lidská podkožní a viscerální tuková tkáň. Peroperační vzorky viscerální a podkožní tukové tkáně byly exponovány působením kolagenázy, poté přefiltrovány a opakovaně přečištěny. Získaná buněčná populace pak byla označena monoklonálními protilátkami s navázanými fluorochromy CD 14 (PC7), CD 16 (ECD), CD 36 (FITC) (Beckman Coulter) a CD 163 (PE) (Biolenda) a následně analyzována metodou průtokové cytometrie.

Výsledek: Z viscerální i podkožní tukové tkáně byly izolovány a identifikovány imunitní buňky. Na detekovaných buňkách byly zjištěny CD znaky exprimované na monocyto-makrofágové řadě, tj. CD 14, CD 16, CD 163 a CD 36. Byl nalezen procentuální rozdíl v zastoupení monocytárních fagocytů mezi viscerální (11,52 %) a podkožní (2,88 %) tukovou tkání. Metoda umožňuje detekci subpopulací buněk monocytární řady na základě koexprese jednotlivých CD znaků.

Závěr: Metoda umožnila detekovat několik typů buněk nesoucích typické znaky mononukleárních fagocytů („macrophage like“). Byly zaznamenány rozdíly mezi zastoupením „macrophage-like“ buněk mezi viscerální a podkožní tukovou tkání.

Podpořeno z projektu MŠMT 1M0510, IGA MZ NS 10513-3/2009.

FARMAKOGENETICKÝ NEXUS MEZI MORFOGENEZÍ A METABOLICKÝM SYNDROMEM

KRUPKOVÁ M¹, JANKŮ M¹, ŠEDOVÁ L¹, KAZDOVÁ L^{1,2}, LIŠKA F¹, KŘENOVÁ D¹, KŘEN V¹, ŠEDA O^{1,2,3}

¹ Ústav biologie a lékařské genetiky, VFN a 1. LF UK, ² Pracoviště experimentální medicíny, IKEM, ³ Centre de Recherche, Centre Hospitalier de l'Université de Montreal (CRCHUM), Québec, Kanada

Úvod: Geneticky definované savčí modely jsou významným nástrojem pro analýzu genetické architektury multifaktoriálních onemocnění. Naším modelem je polydaktylní kmen potkana PD/Cub, u kterého dochází k souběhu metabolického syndromu se syndromem polydaktylie-luxace. Dosud provedené analýzy ukazují, že predispozice pro oba syndromy kolokalizuje na potkanní chromosom (chr.) 8. Naším cílem bylo testování hypotézy, zda spontánně hypertenzní kmen potkana SHR a kongenní kmen potkana SHR-Lx, který se liší 7genovým úsekem chromosomu 8 dárce kmene PD/Cub a u kterého již byla zaznamenána zvýšená citlivost k teratogennímu účinku kyseliny retinové, mohou sloužit jako farmakogenetický model metabolického účinku terapie retinoidů.

Metodika: Dospělým samcům kmene spontánně hypertenzního potkana SHR a kongenního kmene SHR-PD-(D8Rat42-D8Arb23)/Cub (SHR-Lx PD5) byla aplikována každodenně kyselina retinová v dávce 15 mg/kg po dobu 16 dní. Opakovaně jsme porovnávali metabolický a morfometrický profil (např. OGTT, koncentrace triglyceridů a cholesterolu ve 20 lipoproteinových frakcích) za podmínek standardní a vysokosacharózy diety. Statistické zhodnocení jsme provedli pomocí analýzy rozptylu pro opakovaná měření (repeated measures ANOVA).

Výsledky: Zaznamenali jsme významné rozdíly v působení kyseliny retinové mezi kmeny SHR a SHR-Lx PD5. U kmene SHR-Lx PD5 došlo k výraznějšímu zhoršení tolerance glukózy i k modifikaci lipidového spektra než u kmene SHR.

Závěr: Interakce kyseliny retinové se 7genovým diferenciálním segmentem chr. 8 PD/Cub původu ovlivňuje kromě morfogenetických procesů některé složky metabolického syndromu a napodobuje nežádoucí účinky terapie retinoidů u člověka, což činí z kmene SHR-Lx vhodný farmakogenetický model nexu mezi metabolickým syndromem indukovaným kyselinou retinovou a syndromem polydaktylie-luxace.

VLIV REDUKCE VÁHY NA CHOLESTEROLOVÝ METABOLISMUS DIABETIKŮ 1. TYPU

LESNÁ J, BLÁHA V, MUSIL F, TICHÁ A, HYŠPLER R, SOBOTKA L, ŠMAHELOVÁ A

Klinika gerontologická a metabolická, FN Hradec Králové a LF UK

Úvod: Obezita bývá spjata s poruchami cholesterolového metabolismu, zvýšenou endogenní syntézou cholesterolu a sníženou absorpcí. Cílem studie bylo zjistit vztah redukce tukové tkáně ke změnám v cholesterolovém metabolismu diabetiků 1. typu.

Metodika: Byly stanoveny plazmatické koncentrace cholesterolu, necholesterolových sterolů a skvalenu u obézních diabetiků 1. typu ($n = 14$, BMI > 30 kg/m², nulový C-peptid, 29–62 let) před týdenním hladověním, po týdenním hladověním a po 3 týdnech redukčního programu (150 g sacharidů/den). Stihli diabetici 1. typu byli vyšetřeni jednorázově ($n = 14$, BMI < 24 , nulový C-peptid, 21–57 let). Data jsou prezentována: jako průměr $\pm$ směrodatná odchylka.

Výsledky: V průběhu redukčního programu snížili obézní diabetici váhu v průměru o 7 kg (tj. 6,5 %), z toho 3 kg (8 %) tukové tkáně. Byly nalezeny signifikantní změny ($p < 0,05$) pro celkový cholesterol (před: $4,96 \pm 0,92$ mmol/l; po týdnu: $4,47 \pm 1,05$ mmol/l), campesterol (před: $12,69 \pm 5,14$ μ mol/l; po týdnu: $11,62 \pm 4,55$ μ mol/l) a poměr lathosterol/cholesterol (po týdnu: $1,49 \pm 0,7$ μ mol/mmol; po měsíci: $2,19 \pm 1,05$ μ mol/mmol). U obézních diabetiků byla nalezena pozitivní korelace mezi terapeutickou dávkou inzulinu a plazmatickou koncentrací celkového cholesterolu ($p = 0,007$).

Závěr: V průběhu krátkodobého hladovění došlo ke snížení endogenní syntézy cholesterolu, v následujících třech týdnech redukčního programu se plazmatická koncentrace markerů syntézy vrátila k původním hodnotám. Signifikantní pokles campesterolu je pravděpodobně výsledkem změn diety. Pozitivní korelace mezi terapeutickou dávkou inzulinu a plazmatickou koncentrací celkového cholesterolu u obézních diabetiků 1. typu svědčí pro úzký vztah inzulinové senzitivity a cholesterolového metabolismu.

Práce byla podpořena grantem IGA NS/9743-4.

GLUKÓZOVÁ HOMEOSTÁZA U KARCINOMU PANKREATU

MACÁŠEK J¹, ZEMAN M¹, KRECHLER T¹, VECKA M¹, JÁCHYMOVÁ M², ŽÁK A¹

¹ IV. interní klinika, VFN a 1. LF UK, ² Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky, 1. LF UK, Praha

Úvod: Inzulinová rezistence souvisí se vznikem některých nádorových onemocnění. Na našem pracovišti jsme sledovali poruchu glukózové homeostázy (PGH) u karcinomu pankreatu (KP).

Materiál a metodika: Bylo vyšetřeno celkem 204 pacientů, 69 kontrolních osob, 70 pacientů s diabetes mellitus 2. typu (DM2) a 65 pacientů s nově diagnostikovaným KP. Nemocní byli vyšetřeni klinicky a biochemicky, včetně ukazatelů homeostázy glukózy.

Výsledky: Ve skupině KP mělo 34 nemocných PGH (28 pacientů DM2 a 16 pacientů porušenou glykemii nalačno). U většiny pacientů s KP a PGH (68 %) byla přítomna PGH trvající kratší dobu než 3 roky (rozmezí 0–23 let). U 18 pacientů (41 %) byla PGH zjištěna v době stanovení dg. KP.

Statisticky významný byl pouze rozdíl mezi skupinou DM2 a ostatními skupinami ($p < 0,0001$). Lačná glykemie byla významně vyšší u skupiny DM a KP-PGH ve srovnání se skupinou kontrolní i KP bez PGH ($p < 0,0001$), skupiny KS a KP bez PGH a KP s PGH se mezi sebou nelišily. Při sledování ukazatele inzulinové rezistence (HOMA-IR) se skupina DM2 významně lišila vyššími hodnotami od všech ostatních skupin, nemocní skupiny KP s PGH měli index HOMA-IR významně vyšší ve srovnání s KS ($p < 0,006$) i KP bez PGH ($p < 0,023$). Výsledky shrnuje tabulka.

Závěr: Důležitým závěrem naší pilotní studie bylo zjištění, že 68 % sledovaných pacientů mělo poruchu glukózového metabolismu. Pacienti s KP měli vyšší stupeň inzulinové rezistence než osoby v KS. Je zřejmé, že inzulin hraje velmi důležitou roli v patogenezi karcinomu pankreatu.

Tabulka Klinické a diagnostické charakteristiky vyšetřovaných skupin

Parametr	KS	KP bez PGH	KP s PGH	DM2	p
Stadium nádoru (N)		21	44		
T1		0	0		
T2		4 (19 %)	6 (14 %)		
T3		9 (43 %)	22 (50 %)		
T4		8 (38 %)	16 (36 %)		0,8049*
Lokalizace nádoru (N)		21	44		
hlava		18 (86 %)	27 (61 %)		
tělo		3 (14 %)	11 (25 %)		
ocas		0 (0 %)	6 (14 %)		0,0890*
Trvání PGH (N)			44	60	
méně než 3 roky			30 (68 %)	26 (43 %)	
déle než 3 roky			14 (32 %)	34 (57 %)	0,0208*
Laboratorní vyšetření					
CRP (mg/l)	4,7 (2,6) ^a	9,0 (25,4) ^{bb}	12,6 (38,7) ^{bb}	4,6 (3,6) ^a	0,0001**
glykemie (mmol/l)	5,0 (0,5) ^a	5,2 (1,0) ^a	7,8 (3,9) ^{bbbbb}	7,2 (3,2) ^{bbbbb}	0,0001**
celkový bilirubin (μmol/l)	10,9 (7,2) ^a	11,5 (44,7) ^{bb}	19,8 (51,6) ^{bb}	10,9 (6,8) ^a	0,0001**
alkalická fosfatáza (μkat/l)	0,9 (0,4) ^a	3,1 (3,5) ^{bbbbb}	2,9 (3,6) ^{bbbbb}	1,0 (0,5) ^a	0,0001**
leukocyty (10 ⁹ /l)	6,3 (1,9)	7,6 (2,5)	8,0 (2,3)	7,5 (2,3)	0,0002**
inzulin (mIU/l)	6,8 (6,0) ^a	5,9 (4,9) ^a	7,5 (7,0) ^a	11,7 (10,5) ^{bbbbb}	0,7927**
C-peptid (nmol/l)	0,69 (0,29) ^a	0,76 (0,51) ^{ac}	0,79 (0,46) ^a	1,08 (0,62) ^{cbbbb}	0,0175**
HOMA-IR (poměr)	1,55 (1,35) ^a	1,61 (1,72) ^a	2,76 (4,66) ^c	3,87 (4,96) ^{bbbbb}	0,0019**
CEA (μg/l)	0,8 (0,9) ^a	3,9 (3,9) ^{bbbbb}	3,0 (5,2) ^{bbbbb}	1,0 (1,2) ^a	0,0001**

CA 19-9 (kIU/l)	8,1 (8,9) ^a	254 (1706) ^{bbbbb}	287 (2335) ^{bbbbb}	7,3 (12,3) ^a	0,0001**
CA 72-4 (kIU/l)	1,4 (3,2) ^{bd}	3,1 (18,3) ^{ae}	2,3 (5,6) ^{ab}	1,1 (0,6) ^{dccc}	0,0001**

Hodnoty jsou ve formátu průměr ± standardní odchylka nebo medián (interkvartilové rozpětí uvedeno v závorce). Zkratky: DM2 – diabetes mellitus 2. typu, HOMA-IR (index inzulinové rezistence) = [glukóza (mmol/l) * inzulin (μU/ml)] / 22,5, KP – karcinom pankreatu, KS – kontrolní skupina, PGH – porucha glukózové homeostázy + IFG – porušená glykemie nalačno, ± standardizovaný příjem alkoholu: 1 sklenička = 20 g ethylalkoholu; použitý test: * – χ^2 test, ** – ANOVA s adjustací na věk, BMI a obvod pasu, Scheffého post hoc test: hodnoty se stejnými horními indexy nejsou rozdílné (při více indexech má přednost dále index s nižším počtem písmen), ^b – $p < 0,05$; ^{bb} – $p < 0,01$; ^{bbb} – $p < 0,001$; ^{bbbbb} – $p < 0,0001$

Tato studie byla podpořena výzkumným záměrem MŠMT ČR, MSM 0021620820.

ÚLOHA C-REAKTIVNÍHO PROTEINU V PATOGENEZI METABOLICKÉHO SYNDROMU A JEHO KOMPLIKACÍ

MALÍNSKÁ H¹, MAXOVÁ M¹, KAZDOVÁ L^{1,2}, PRAVENEC M³

¹ Pracoviště experimentální medicíny, IKEM, Praha, ² Ústav biologie a lékařské genetiky, VFN a 1. LF UK, ³ Fyziologický ústav, AV ČR, Praha

Úvod: Klíčovou roli v patogenezi metabolického syndromu a asociovaných poruch mají dyslipidemie, ektopické ukládání lipidů ve tkáních, oxidační stres a podle novějších poznatků i zánětlivé procesy. V současné době není známo, zda se zánětlivé procesy, pro které svědčí zvýšené koncentrace C-reaktivního proteinu (CRP), přímo podílejí na rozvoji metabolických poruch, nebo zda jsou jen ukazatelem jiných procesů.

Cíl: Cílem práce bylo sledovat vliv zvýšené exprese lidského CRP na inzulinovou rezistenci v periferních tkáních a další metabolické změny, které doprovázejí metabolický syndrom.

Metody: Pokusy byly provedeny na samcích kmene spontánně hypertenzních potkanů (SHR) s transgenní expresí lidského genu pro CRP v játrech pod kontrolou promotoru ApoE. Kontrolní skupinu tvořili SHR potkani bez přítomnosti transgenu. Senzitivita svalové tkáně byla sledována podle bazální a inzulinem stimulované inkorporace 14C-U-glukózy do glykogenu.

Výsledky: Transgenní exprese mírně zvýšila glykemii během OGTT, významně však indukovala hyperinzulinemii (AUC: $p < 0,001$). Potkani s transgenní expresí CRP vykazovali zvýšené koncentrace triglyceridů v séru ($p < 0,05$) i játrech ($p < 0,05$), zatímco tělesná hmotnost ani hmotnost viscerální tukové tkáně nebyla v porovnání s kontrolní skupinou rozdílná. Zhoršená senzitivita svalové tkáně pozorovaná u transgenních zvířat byla spojena se sníženou sérovou koncentrací adiponektinu ($p < 0,05$). Závažným nálezem byla výrazně zvýšená mikroalbuminurie u CRP transgenních potkanů ($p < 0,001$), svědčící pro možné uplatnění CRP v patogenezi renálních dysfunkcí při inzulinové rezistenci.

Závěr: Zvýšená exprese lidského CRP u SHR potkanů zhoršuje inzulinovou senzitivitu ve svalích, snižuje sérové koncentrace adiponektinu, vede k jaterní steatóze a mikroalbuminurii. Výsledky podporují hypotézu o uplatnění CRP v patogenezi metabolických poruch při metabolickém syndromu.

Podpořeno grantem NS 10504-3 a MZ 0002300.

VLIV HYPERHOMOCYSTEINEMIE NA INZULINOVOU REZISTENCI A LIPIDOVÝ METABOLISMUS U SPONTÁNNĚ HYPERTENZNÍCH POTKANŮ

MAXOVÁ M¹, KAZDOVÁ L^{1,2}, PRAVENEC M³

¹ Pracoviště experimentální medicíny, IKEM, ² Ústav biologie a lékařské genetiky, VFN a 1. LF UK, ³ Fyziologický ústav, AV ČR, Praha

Úvod: Nálezy zvýšených koncentrací homocysteinu (Hcy) u pacientů s metabolickým syndromem a diabetem naznačují její možnou úlohu v patogenezi poruch asociovaných s inzulinovou rezistencí. Hcy je produkován při demethylaci methioninu a poruchy jeho metabolismu, vyvolané nedostatkem folátů, vitamínu B₁₂, B₆, negativně ovlivňují syntézu fosfatidylcholinu, nutného pro seskupování a sekreci VLDL z jater. Cílem studie bylo analyzovat vliv hHcy, indukované deficiencí folátů, na parametry lipidového a glukózového metabolismu a porovnat je s účinkem vysokosacharóvé diety.

Metodika: Dospělým spontánně hypertenzním potkanům byla 4 týdny podávána dieta s nízkým obsahem folátů, vysokosacharóvá nebo standardní dieta. Senzitivita svalové a tukové tkáně byla sledována podle bazální a inzulinem stimulované inkorporace 14C-U-glukózy do glykogenu a lipidů.

Výsledky: Potkani krmění nízkofolátovou dietou měli 6násobně nižší koncentrace folátu v séru a 3násobně zvýšené koncentrace homocysteinu v porovnání se zvířaty krměnými vysokosacharózovou dietou. Snížený příjem folátu zvýšil postprandiální glykemii, sérové triglyceridy (TG) na trojnásobné hodnoty v porovnání s vysokým příjmem sacharózy, což mohlo souviset s nadměrnou akumulací TG ve svalové a jaterní tkáni. Negativní vliv deficitu folátu na jaterní steatózu byl srovnatelný s negativním účinkem vysokosacharóзовé diety. Inzulínová senzitivita tukové tkáně byla po deficitu folátu v dietě nižší než po krmění vysokosacharózovou dietou. Glykogeneze byla zhoršena u obou diet srovnatelně.

Závěr: Nízkofolátová dieta zhoršovala u SHR potkanů senzitivitu periferních tkání a stimulovala steatózu jater i akumulaci TG v kosterních svaích podobně jako dieta se zvýšeným obsahem sacharózy. Výsledky potvrzují, že deficit folátů může přispívat k patogenezi metabolického syndromu stejně nepříznivě jako zvýšený příjem sacharózy.

Podpořeno granty 303/10/0505 a MZ 0002300.

REZIDUÁLNÍ KARDIOVASKULÁRNÍ RIZIKO U PACIENTŮ S ISCHEMICKOU CHOROBU SRDEČNÍ V AMBULANCI KARDIOLOGICKÉHO ODDĚLENÍ

NOVÁK A, DRAŽKA J, KUČEROVÁ I, HERMAN J, BĚHOUNEK M, KUBÍČKOVÁ M, JAKABČIN J, JÄGER J, ČERVINKA P

Kardiologická klinika, Masarykova nemocnice a Univerzita J. E. Purkyně, Ústí nad Labem

Úvod: Zhodnocení reziduálního rizika – sérových hodnot triglyceridů a HDL cholesterolu u pacientů na kombinované hypolipidemické léčbě po dosažení cílové hodnoty LDL cholesterolu 2,0 mmol/l v ambulanci kardiologického oddělení.

Metodika: Zpracovali jsme z retrospektivních dat dosažené hodnoty lipidů v séru u 150 pacientů se symptomatickou ischemickou chorobou srdeční na kombinované hypolipidemické léčbě statin + ezetimib a u pacientů s cílovou hodnotou LDL cholesterolu pod 2,0 mmol/l i jejich další reziduální kardiologické riziko dané hodnotou triglyceridů a HDL cholesterolu.

Výsledky: Z prvních retrospektivních dat u 61 pacientů na kombinované hypolipidemické léčbě u pacientů (průměrný věk pacientů 61 let) byla dosažena průměrná hodnota LDL cholesterolu 2,5 mmol/l, celkového cholesterolu 4,2 mmol/l, triglyceridů 1,87 mmol/l, HDL cholesterolu 1,3 mmol/l a 36 % dosáhlo hodnoty LDL 2,0 mmol/l. Průměrná hodnota ApoB lipoproteinu byla 0,53 g/l. Průměrná hodnota ApoA byla 1,09 g/l.

V retrospektivním sledování dat dále pokračujeme, nyní na rozšířeném souboru 150 pacientů. V práci prezentujeme výsledky u této skupiny pacientů. Data získaná z tohoto souboru jsou předmětem našeho posterového sdělení.

Závěr: V klinické praxi je dnes reálné dosáhnout cílových hodnot LDL cholesterolu vysokodávkovaným statinem nebo kombinací s ezetimibem. Tak je tomu i u většiny našich pacientů. I tyto pacienti s již přítomnou ischemickou chorobou srdeční jsou stále v riziku recidivy kardiologické příhody. Proto je nutné se dále zaměřit na reziduální riziko dané i hodnotou triglyceridů a HDL cholesterolu. U části pacientů je indikováno i farmakologické ovlivnění těchto složek lipidového spektra přidáním dalšího hypolipidika.

KARDIOVASKULÁRNÍ RIZIKO U NEMOCNÝCH S DIABETES MELLITUS 2. TYPU A MĚNĚ TRADIČNÍ RIZIKOVÉ FAKTORY

NUSSBAUMEROVÁ B¹, ROSOLOVÁ H¹, FERDA J², ŠEFRNA F¹, ŠÍFALDA P¹, ŠÍPOVÁ I¹

¹ II. interní klinika, ² Klinika zobrazovacích metod, FN Plzeň a LF UK

Úvod: Tradiční kardiologické (KV) faktory, jako jsou anamnéza KV příhod, arteriální hypertenze, kompenzace diabetu, dyslipidemie a kouření, nedokáží vždy předpovědět KV riziko osob s diabetes mellitus 2. typu (DM2). Reziduální riziko tvoří zejména aterogenní dyslipidemie.

Cíl a metody: Vyšetřili jsme CT srdce na kalciové skóre (CAC), kotníko-pažní index (KPI), C-reaktivní protein stanovený ultrasenzitivní metodou (hsCRP) a přítomnost metabolického syndromu (MS) v souboru 415 DM2 (219 mužů, 196 žen) a jejich anamnézu, antropometrické, hemodynamické a četné laboratorní parametry a zhodnotili výsledky standardními statistickými metodami. Určili jsme cost and benefit jednotlivých testů pomocí číselníku VZP a vztahu ke KV riziku.

Výsledky: U asymptomatických DM2 měla polovina CAC v pásmu vysokého a velmi vysokého rizika. Věk, systolický krevní tlak, trvání DM2 a fibrinogen byly v nezávislé pozitivní asociaci s CAC nad 100 (vysoké KV riziko). Snížený KPI $\leq 0,9$ byl ve významné asociaci s vyšším KV rizikem u DM2 a měl vysokou předpovědní hodnotu pro cévní mozkovou příhodu v budoucích 3 letech. Většina DM2 (80 %) splňuje kritéria MS. Nemocní s DM2 + MS mají vyšší hsCRP,

a tím i kardiometabolické riziko. Hypertriglyceridemický pas byl zjištěn jako významný nezávislý prediktor zvýšené koncentrace hsCRP.

Závěr: Všichni nemocní s DM2 mají mít vyšetřeny a léčeny tradiční rizikové faktory. Velký přínos a nízké náklady mají pouze změněné obvodu pasu ($\rightarrow$ hypertriglyceridemický pas) a KPI. HsCRP je vhodné stanovit vždy v kombinaci s předchozími a CAC vždy v kombinaci s předchozími vč. hsCRP. Vhodné jsou i eventuelní další markery.

HYPOCHOLESTEROLEMIE U NEMOCNÝCH S MNOHOČETNÝM MYELOMEM

ORSÁG J¹, VAVERKOVÁ H¹, MINAŘÍK J¹, PIKA T¹, BAČOVSKÝ J¹, LANGOVÁ K², ŠČUDLA V¹

¹ III. interní klinika, FN Olomouc a LF UP, ² Ústav lékařské biofyziky, LF UP, Olomouc

Úvod: U pacientů s některými malignitami (hematologickými i solidními tumory) byly prokázány snížené koncentrace sérových lipidů (především cholesterolu). Vysvětlením těchto pozorování je zvýšená spotřeba cholesterolu maligními buňkami pro tvorbu lipidové složky membrán a pro replikaci DNA.

Cíle: Srovnání koncentrací celkového cholesterolu (CHOL), HDL, LDL cholesterolu (HDL, LDL) a triglyceridů (TG) mezi skupinou nemocných s mnohočetným myelomem (MM) a zdravými kontrolami a dále ve skupině nemocných s MM dle pokročilosti onemocnění (stadium dle Durieho-Salmona [D-S], a International Prognostic Index [IPI]) a dle typu produkovaného monoklonálního imunoglobulinu [Mlg]).

Metodika: Do retrospektivní studie vybráno 91 pacientů s MM (55 mužů a 36 žen s průměrným věkem $64,2 \pm 10,2$ roku). Vyloučeni byli pacienti s chorobami a medikací ovlivňující lipidemii. Kontrolní skupinu tvořilo 25 zdravých jedinců párováných dle pohlaví, věku a BMI. U studovaných jedinců byly změřeny koncentrace sérových lipidů. Získaná data byla statisticky zpracována dvouvýběrovým t-testem a analýzou ANOVA.

Výsledky: Ve skupině pacientů s MM byly zjištěny signifikantně nižší koncentrace CHOL, HDL a LDL oproti kontrolám ($p < 0,001$). Rovněž byly prokázány signifikantně nižší koncentrace CHOL, HDL, LDL v pokročilém stadiu onemocnění (III. dle D-S i IPI [$p < 0,05$]) oproti stadiím I a II. Naopak nebyla potvrzena souvislost mezi koncentrací sérových lipidů a typem Mlg, ani mezi koncentrací TG u nemocných a kontrol a mezi nemocnými v různých stadiích onemocnění.

Závěr: Prokázali jsme signifikantně nižší koncentrace CHOL, LDL, HDL u nemocných MM oproti zdravým jedincům a také korelaci koncentrace CHOL, LDL a HDL s pokročilostí onemocnění (dle D-S i IPI).

Práce vznikla v rámci VVZ MSM 619 89 592 05.

JE HYPOTROFIE PLODU DEFINOVÁNA METABOLISMEM HOMOCYSTEINU A VITAMINŮ B?

PALYZOVÁ D¹, RIEDLOVÁ J², ZIKMUND J¹, JANOŠÍKOVÁ B³, KOŽICH V³

¹ Klinika dětí a dorostu, FNKV a 3. LF UK, ² Ústav anatomie, 3. LF UK,

³ Ústav dědičných metabolických poruch, 1. LF UK, Praha

Komplikovaná mozaika příčin hypotrofie plodu zahrnuje mimo jiné disharmonii metabolismu, případně poruchy výživy v kritické fázi růstu plodu. Abnormální metabolismus folátu, kobalamínu (Cob) a homocysteinu (Hcy) se tak může podílet na rozvoji intrauterinní růstové retardace (IURR) jako riziku časné manifestace KVO v dospělosti.

Metodika: V průběhu let 2005–2009 byly vyšetřeny soubory donošených fyziologických a hypotrofičtých novorozenců a jejich matek (A – kontrola, $n = 98$, B – hypotrofie, $n = 92$). Identický vyšetřovací program zahrnoval parametry biochemické (Hcy, Cob, B₁₂, folát) a somatické (délky, obvody, šířky, kožní řasy). Genetická část analyzovala varianty v genu pro syntézu methylenetetrahydrofolátreduktázy (MTHFR). U kojenců starších než 3 měsíce bylo doplněno vyšetření sonografické (podkožní a viscerální intraabdominální tuk, velikost ledvin).

Výsledky: Na základě korelační statistické analýzy dostupných dat lze konstatovat, že určujícími faktory pro hypotrofii novorozence je hmotnost matky, hodnota mateřské kreatininemie, gestační stáří dítěte, hmotnost placenty, fetoplacentární kvocient pro kreatinin.

Matky a děti cílového souboru (B) vykazují významně vyšší plazmatickou koncentraci kreatininu a kobalamínu než probandi kontrolního souboru.

Antropometrická data dokumentují statisticky významně vyšší hodnoty hmotnosti matky fyziologických novorozenců.

Analýza DNA nevylučuje příčinou souvislost mezi genotypem matky (změna frekvence alel nesoucích variantu 677T a 1298C v genu pro MTHFR) a růstem plodu.

Závěr: Dosavadní výsledky nepotvrdily původní předpoklad abnormality homocysteinového metabolismu u hypotrofičtých novorozenců a jejich matek. Dosud zůstávají nevysvětlené rozdíly koncentrací kobalamínu, které pravděpodobně souvisejí s obvyklou dynamikou

změn jeho plazmatických koncentrací v průběhu těhotenství. Prezentovány jsou výsledky korelační analýzy sledovaných parametrů v novorozeneckém věku se zvláštním zřetelem na IURR. Studie probíhá v rámci řešení VZ MSM002160814.

V.I.P. DIET

PÁVEK P

Obezitologická ambulance, Nové Město na Moravě

V.I.P. Diet obsahuje aktivní látky, vhodné pro snížení a udržení tělesné hmotnosti, rozložené do celého dne.

Denní část obsahuje: zelený čaj 730 mg, kofein 160 mg, L-karnitin tartrát 100 mg. Extrakt ze zeleného čaje a kofein stimulují metabolismus a přispívají k odbourávání tuků.

Noční část obsahuje: aktivní látky s příznivými účinky na nervovou soustavu, tj.: extrakt z *Garcinia cambogia* 500 mg, kozlík lékařský 240 mg, L-tryptofan 100 mg, zinek 12 mg, chrom 80 µg. Kozlík lékařský a aminokyselina tryptofan mají uklidňující účinky, pomáhají navodit klidný spánek a duševní rovnováhu. Chrom stimuluje metabolismus. Zinek příznivě ovlivňuje psychický stav, podporuje růst svalů.

Koktejl: na bazi syrovátkového, sójového a pšeničného proteinu s obsahem rozpustné vlákniny a maltodextrinem, obohacený o karnitin, extrakt z gázi, taurin a vitamínový premix.

Sacharidy – ve formě maltodextrinu dodávají energii. Rozpustná vláknina – inulin a guarová guma podporují funkci střev a celkově trávicí trakt. Karnitin – podporuje odbourávání tuku v průběhu fyzické námahy. Taurin – aminokyselina energetického metabolismu, udržuje energetickou hladinu při námaze. Přidané vitamíny – podporují fyzickou a psychickou aktivitu.

Syrovátka 13,3 g, maltodextrin 7,5 g, inulin 5,0 g, pšeničná bílkovina 4,2 g, sójový izolát 3,5 g, L-karnitin tartrát 350 mg, guarová guma 350 mg, extrakt z *Garcinia cambogia* 280 mg, taurin 80 mg, sójový lecitin 50 mg, vitamin B₁ 0,49 mg, vitamin B₂ 0,56 mg, niacin 6,3 mg, vitamin B₅ 2,1 mg, vitamin B₆ 0,7 mg, vitamin B₁₂ 0,35 mg, kyselina listová 70 µg, vitamin C 21 mg, vitamin E 3,5 mg, biotin 52,5 µg, 1 sáček – 35 g = 455 kJ, bílkoviny 8 g, sacharidy 17,9 g, tuky 0,3 g, rozpustná vláknina 5,4 g.

1 sáček denně do 200 ml vody mezi hlavními jídly.

Výsledky vlastního použití: Do studie bylo zapojeno 100 osob, tj. 50 mužů a 50 žen. Doba trvání: 6 měsíců. Věkové rozmezí: muži 22–62 let, ženy a dívky 18–65 let. Studie sestávala z dodržování pitného režimu, (tj. váha × 30 ml neperlivého nebo jemně perlivého nápoje), pravidelného stravovacího režimu (tj. 5× denně), pohybové aktivity (tj. 5× týdně 30 minut chůze, eventuálně mladší ročníky jízda na kole), pravidelné návštěvy obezitologa (tj. jednou za 2 měsíce).

Výsledky: Váhový úbytek: muži průměrně 11,7 %, ženy průměrně 11,1 %. Obvod pasu: muži průměrně 11,2 cm, ženy průměrně 10,9 cm. Pokles TK statisticky nevýznamný. Pokles TF statisticky nevýznamný. U 12 pacientů s diabetes mellitus 2. typu zlepšení kompenzace – pokles HbA_{1c} v průměru o 1,8 %.

Pokles koncentrace triglyceridů v průměru o 11 %.

U všech zlepšení psychického stavu, zlepšení spánku, zmenšení střevního diskomfortu (tj. plynatosti a zácpy).

Závěr: 92 účastníků chodí dále na kontroly každé 2 měsíce, snaží se dodržovat pitný, stravovací a pohybový režim s tím, že 76 i nadále používá V.I.P. Diet. Zhodnocení dalšího profitu bude po 1 roce.

EXPRESSION OF VARIOUS MARKERS OF TGF-β₁ CASCADE IN AORTA OF NORMOCHOLESTEROLEMIC C3H/HEJ AND C57BL/6J MICE

RATHOUSKÁ J, STRÁSKÝ Z, VEČEŘOVÁ L, BRČÁKOVÁ E, SLANAŘOVÁ M, NACHTIGAL P

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

In general, mice are highly resistant to atherosclerosis. On a low-fat diet they do not develop atherosclerotic lesions. It was demonstrated that C57BL/6J mouse strain is the most susceptible to atherosclerosis, while C3H/HeJ is the most resistant. In our previous study, we demonstrated that TGF-β₁ cascade proteins, including TGF-β₁ receptor III (endoglin), affect eNOS expression via Smad2 dependent pathway in hypercholesterolemic mice. In this study, we aimed to determine, whether these proteins are changed in mice with different predisposition to atherosclerosis.

Female normocholesterolemic mice were divided into two groups (n = 16); C3H/HeJ and C57BL/6J group. Both groups were fed with chow diet for 12 weeks after the weaning. Biochemical analysis of lipid profile, immunohistochemical and western blot analysis of endoglin, phosphorylated Smad-2 and eNOS expression in aortas were performed.

Cholesterol levels were significantly higher in C3H/HeJ mice, including HDL, when compared with C57BL/6J. However, atherogenic index did not differ between these strains. Western blot analysis showed no significant differences in endoglin, p-Smad2 and eNOS expression in aortic sinus in C3H/HeJ and C57BL/6J mice.

In conclusion, we suggest that endoglin/p-Smad2/eNOS might not be involved in different predisposition of C3H/HeJ and C57BL/6J mice strains to atherosclerosis.

This work was supported by grant from The Grant Agency of Charles University in Prague number 129208/C, 137310/C, 136310/C and grant SVV-2010-261-00.

RŮST ČESKÝCH KOJENÝCH DĚTÍ – POROVNÁNÍ S DOSUD POUŽÍVANÝMI RŮSTOVÝMI GRAFY

RIEDLOVÁ J, VIGNEROVÁ J, PAULOVÁ M

Ústav anatomie, 3. LF UK, Oddělení hygieny dětí a mládeže, Státní zdravotní ústav, Praha

Úvod: Kojení je Světovou zdravotnickou organizací (WHO) doporučováno jako nejvhodnější způsob výživy v prvních šesti měsících života a je uváděno mezi významnými preventivními faktory vzniku obezity v pozdějším věku. Základní pomůckou pro hodnocení tělesného růstu dítěte jsou růstové grafy. Nedostatkem dosavadních grafů je jejich nedostatečná schopnost specificky hodnotit růst kojených dětí, což může vést k předčasnému zavedení umělé výživy a ukončení výhradního kojení. WHO uveřejnila v roce 2006 nové růstové standardy, které byly konstruovány na základě růstových dat dětí kojených minimálně čtyři měsíce.

Cíl: Porovnat průběh růstu souboru českých dlouhodobě kojených dětí ve věku od narození do 1,5 roku s růstovými grafy používanými pro hodnocení růstu české dětské populace.

Materiál a metodika: K porovnání byla použita data o 1 165 dětech výhradně kojených minimálně 4 měsíce (v souboru bylo 61 % dětí výhradně kojeno 6 měsíců, 63 % dětí kojeno s dokrmováním minimálně 12 měsíců a 26 % 18 měsíců). Sběr dat proběhl v roce 2009 a 2010. České grafy jsou konstruovány na základě dat získaných v průběhu 5. a 6. celostátního antropologického výzkumu (1991 a 2001).

Výsledky: Podle prvních výsledků je průběh růstu dětí sledovaného souboru odlišný od používaných růstových grafů pro českou populaci. V prvních 4 měsících mají kojené děti vyšší hmotnost, v dalších měsících naopak nižší oproti referenčním údajům. Do 5 měsíců věku jsou děti mírně delší s maximem ve 2 měsících, od 6 do 10 měsíců nepatrně menší, pak se hodnoty téměř vyrovnávají. Tento průběh růstu odpovídá trendu, který naznačují růstové standardy WHO.

Závěr: Současné růstové grafy nepostihují dokonale specifický růst kojených dětí v nejnižších věkových třídách. Konečná doporučení pro hodnocení růstu kojených dětí budou stanovena na základě podrobné analýzy získaných dat.

Podporováno grantem IGA MZ ČR NS9974-4/2008.

SONOGRAFICKÉ ZNÁMKY ATROSKLERÓZY KAROTID U OBÉZNÍCH MUŽŮ V PRIMÁRNÍ PREVENCÍ

RIŠKO P¹, SYROVÁTKA P², POTOČKOVÁ J¹, KRAML P¹

¹ II. interní klinika, FNKV a 3. LF UK, ² Kardiocentrum, IKEM, Praha

Úvod: Abdominální obezita je jedním ze základních rizikových faktorů aterosklerózy. Kritéria jsou však nejednotná. Cílem naší práce bylo zjistit, zda u mužů s abdominální obezitou (při použití evropských kritérií metabolického syndromu dle IDF 2005) lze již v primární prevenci detekovat ve srovnání s kontrolním souborem zdravých neobézních jedinců významné rozdíly v sonografických ukazatelích aterosklerotických změn na karotických tepnách.

Metodika: Vyšetřili jsme 72 zdravých mužů v primární prevenci bez diabetu; průměrný věk 49,8 ± 8,67. Tento soubor byl rozdělen na skupinu obézních podle obvodu pasu ≥ 94 cm (n = 41; průměrný věk 51,5 ± 7,80) a skupinu kontrol (pas < 94 cm; průměrný věk 47,6 ± 9,37; p = 0,27). U všech respondentů bylo provedeno základní fyzikální vyšetření, odebrán vzorek žilní krve po minimálním 10hodinovém lačnění kvůli stanovení základních biochemických parametrů, ukazatelů oxidačního stresu (AOPP, oxLDL, oxβ₂GPI), zánětlivých markerů (CRP_{us}, TNFα), inzulinové rezistence (HOMA-IR), endotelové dysfunkce (VCAM-1, ICAM-1, E-selectin, PAI-1). Duplexní sonografie extrakraniálního úseku karotických tepen zahrnovala detekci přítomnosti plátu, šířku intimy-médie (IMT) ACC, indexu elasticity (YEM, PI, RI, SI, CAC).

Výsledky: Skupina obézních mužů vykazovala oproti kontrolnímu souboru významně vyšší hodnoty IMT (0,685 ± 0,132 vs. 0,592 ± 0,104; p = 0,002), indexu pulsatility (1,965 ± 0,354 vs. 1,782 ± 0,312; p = 0,025) a PAI-1 (11,836 ± 9,666 vs. 6,807 ± 11,524; p = 0,049).

Závěr: U mužů s abdominální obezitou lze již v primární prevenci detekovat iniciální aterosklerotické změny v extrakraniálním úseku karotických tepen. Zvolené kritérium abdominální obezity se tedy zdá plně relevantní v našich podmínkách.

Projekt byl podpořen Výzkumným záměrem 3. LF UK MSM 0021620814.

VARIANTA GENU PRO FTO A RIZIKO SPONTÁNNÍCH ABORTŮ

RYNEKROVÁ J¹, FAJT T², DLOUHÁ D¹, HUBÁČEK JA^{1,3}

¹ Pracoviště preventivní kardiologie, IKEM a Centrum výzkumu chorob srdce a cév,

² Gynekologicko-porodnická klinika, ³ III. interní klinika, VFN a 1. LF UK, Praha

Úvod: Podle odhadů končí v prvním trimestru až 20 % těhotenství spontánním potratem. I přesto, že známe řadu vnějších faktorů majících negativní vliv na vývin plodu, genetická determinace hraje rovněž důležitou roli. Jedním z kandidátů je i gen FTO (primárně spojený s BMI, diabetem a kardiovaskulárním onemocněním), který je exprimován v placentě a jeho exprese koreluje s velikostí plodu. Cílem naší studie bylo sledování vztahu polymorfismu genu FTO a rizika spontánních potratů.

Metodika: Ze 457 vzorků spontánních potratů (max. stáří jeden trimestr) byla izolována DNA (vysolovací metoda). Varianta rs17817449 v genu pro FTO byla genotypizována pomocí PCR-RFL metody (5'-GGT GAA GAG GAG GAG ATT GTG TAA CTG G-3'; 5'-GAA GCC CGT AGA AGT TTA GAG TAA ATT GGG-3'; restriční enzym AlwNI). Frekvence jednotlivých genotypů byly porovnány s frekvencemi kontrolní populace (studie MONICA, n = 2 467), odchylky od Hardyho-Weinbergovy rovnováhy byly hodnoceny pomocí χ^2 testu.

Výsledek: Rozdělení jednotlivých genotypů u obou sledovaných skupin odpovídá Hardyho-Weinbergově rovnováze ($p = 0,32$ pro aborty a $0,38$ pro kontrolní populaci). Frekvence genotypů u sledované a kontrolní skupiny se signifikantně nelišily ($p = 0,38$; OR, 95% CI = 1,15, 0,86–1,52 pro TT vs. GG; spontánní aborty: GG – 91 [19,9 %], GT – 214 [46,8 %], TT – 152 [33,3 %]; kontrolní skupina: GG – 426 [17,3 %], GT – 1 224 [49,6 %], TT – 817 [33,1 %]).

Závěr: Výsledky naší studie naznačují, že genotyp FTO není důležitým rizikovým faktorem pro výskyt spontánních potratů.

Studie byla podpořena projektem číslo 00023001 (IKEM, Praha).

ATORVASTATIN EFFECTS ON LIPID PROFILE IN APOE/LDLR DOUBLE KNOCKOUT MICE

SLANAŘOVÁ M¹, BRČÁKOVÁ E¹, VEČEŘOVÁ L¹, STRÁSKÝ Z¹, RATHOUSKÁ J¹, HYŠPLER R², TICHÁ A², NACHTIGAL P¹

¹ Department of Biological and Medical Sciences, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University in Prague, ² Department of Gerontology and Metabolism, University Hospital Hradec Králové and Faculty of Medicine in Hradec Králové

Statins are hypolipidemic drugs used in humans; however, their effects in animal models of atherosclerosis are not consistent. Therefore we wanted to determine whether atorvastatin possess hypolipidemic effects in ApoE/LDLR double knockout mice fed either chow or cholesterol diet.

Two-month-old female ApoE/LDLR-deficient mice were randomly subdivided into 4 groups. Two control groups were fed with either cholesterol diet (1%) or chow diet and in other two groups atorvastatin was added to the cholesterol diet or chow diet at the dosage of 50 mg/kg/day for 2 months. Serum lipoproteins were prepared using ultracentrifugation. Total concentration of cholesterol was measured spectrophotometrically. The cholesterol syntetic flux was assessed by means of GC-MS system. The expression of HMG-CoA-reductase was detected by means of western blot.

The administration of atorvastatin resulted in a significant increase in a total cholesterol and VLDL in blood and cholesterol content in the liver in mice fed by chow diet. Moreover, atorvastatin treatment did not affect the expression of HMG-CoA-reductase, but increased synthetic flux of cholesterol into the liver, and decreased its concentration in liver mice fed by chow diet. In mice fed by cholesterol diet, atorvastatin significantly decreased levels of total cholesterol, VLDL and LDL in blood, cholesterol content in the liver, induced expression of HMG-CoA-reductase, and increased the synthesis of cholesterol, but decreased cholesterol content in liver.

These data suggest that administration of cholesterol in diet markedly affect atorvastatin effects on cholesterol metabolism in ApoE/LDLR double knockout mice.

This work was supported by grant from The Grant Agency of Charles University in Prague number 137310/C, and Research project MZO 00179906.

STRAVOVACÍ A POHYBOVÉ NÁVYKY ŠKOLNÍCH DĚTÍ

STŘÍTECKÁ H, PEREGRINOVÁ J, HLÚBÍK P

Katedra hygieny, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany, Hradec Králové

Úvod: Prevalence nadváhy a obezity v dětské populaci se za posledních deset let téměř zdvojnásobila, přestože některé země začínají vykazovat stagnaci, v celosvětovém měřítku dětí s nadměrnou váhou přibývá. Tento trend je spojován jak s nevhodnými stravovacími návyky přebíranými dětmi od dospělých, tak i nedostatečnou pohybovou aktivitou.

Metodika: V rámci projektu podpory zdraví č. 9985 byly dotazníkovou formou zjišťovány pohybové a stravovací návyky žáků základních škol, a to v 2., 4., 6. a 8. ročníku. Do projektu bylo zapojeno 1 386 dětí, bohužel použitelných dotazníků bylo pouze 849 (61 %).

Výsledky:

2. třída		4. třída		6. třída		8. třída	
Dívky	Chlapci	Dívky	Chlapci	Dívky	Chlapci	Dívky	Chlapci
Kladná odpověď na pravidelnou fyzickou aktivitu? (TV, běhání venku po škole atd.)							
52 %	73 %	81 %	68 %	69 %	45 %	56 %	10 %
Kladná odpověď na denní užití PC déle než 2 h							
14 %	40 %	29 %	43 %	27 %	57 %	67 %	85 %
Kladná odpověď na denní sledování TV							
63 %	71 %	79 %	82 %	65 %	85 %	83 %	100 %

2. třída		4. třída		6. třída		8. třída	
Dívky	Chlapci	Dívky	Chlapci	Dívky	Chlapci	Dívky	Chlapci
Denní konzumace ovoce							
62 %	53 %	65 %	57 %	65 %	64 %	50 %	45 %
Denní konzumace zeleniny							
52 %	47 %	47 %	57 %	57 %	55 %	58 %	35 %
Denní konzumace sladkých nápojů (Fanta, kola, sladké šátky...)							
3 %	7 %	9 %	14 %	15 %	18 %	24 %	55 %

Závěr: Ve skupině školních dětí (8–14 let) bylo 12,6 % obézních a 19,8 % s nadváhou. Ve skupině obézních se mimoškolní pohybové aktivitě nevěnovalo žádné z oslovených dětí. Při bližším zkoumání typu pohybové aktivity s věkem dívky upřednostňovaly organizované pravidelné cvičení typu aerobik a tanec před cvičením ve škole na rozdíl od chlapců, kde organizovaná mimoškolní pohybová aktivita klesala se souběžným nárůstem počtu hodin strávených u PC a televizoru a jediným zdrojem pohybové aktivity se stávaly hodiny tělocviku. Denní konzumace ovoce a zeleniny je u obou pohlaví stejná a pohybuje se mezi 50–60 %. Konzumace sladkých nápojů typu Coca-Cola, Fanta aj. stoupá s věkem z cca 10 % až na 50 %, u chlapců je preference těchto sladkých nápojů větší než u dívek.

Podpořeno grantem PPZ 9985.

VLIV MENOPAUY NA VÝSLEDKY DIETNĚ FYZICKÉ INTERVENCE U OBÉZNÍCH ŽEN

SUCHÁNEK P, KRÁLOVÁ LESNÁ I, STÁVEK P, POLEDNE R

Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, IKEM, Centrum pro výzkum chorob srdce a cév, Praha

Úvod: Obezita patří mezi velmi závažné a svou frekvencí v populaci i mezi nejrychleji rostoucí rizikové faktory vzniku aterosklerózy. Je známo, že prevalence obezity se zvyšuje s věkem a nejohroženější skupinou jsou v české populaci ženy nad 50 let, kde prevalence obezity dosahuje hranice okolo 50 %.

Cíl studie: Cílem naší studie bylo prokázat, že dlouhodobá pozitivní změna životního stylu může vést nejen k výrazné změně v zastoupení svalové a tukové tkáně, ale zejména ke zlepšení lipidového a glykemického profilu rizikových obézních patientek.

Sledovaný soubor: Studie zahrnovala 10týdenní intenzivní dietní a pohybovou intervenci. Soubor byl rozdělen na dvě skupiny, a to skupinu pre- a skupinu postmenopauzálních žen. Obě skupiny zahrnovaly vždy 35 žen, rozdíl v BMI nebyl mezi oběma skupinami statisticky významný.

Metodika: V rámci studie byly sledovány změny nejen v antropometrických parametrech, ale i změny v glykemii, lipidových parametrech a také ve složení těla. Změny složení těla byly měřeny bioimpedančně (Bodystat 1500).

Výsledky: V obou skupinách (pre- i postmenopauzální ženy) došlo ke statisticky významným poklesům tělesné hmotnosti ($p < 0,001$), pokles obvodu pasu byl výraznější u skupiny postmenopauzálních žen ($p < 0,001$ vs. $p < 0,01$). V rámci sledování lipidových parametrů u skupiny premenopauzálních žen nedošlo ke statisticky významné změně v koncentraci triglyceridů, LDL a celkového cholesterolu, statisticky významně na úrovni $p < 0,05$ se naopak zvýšil podíl svalové hmoty, pokleslo množství tělesného tuku a zvýšil se bazální metabolismus, to vše měřeno bioimpedančně. Ve skupině postmenopauzálních žen došlo naopak ke statisticky významnému poklesu jak LDL a celkového cholesterolu, tak i koncentrace triglyceridů ($p < 0,05$). Výrazněji než u skupiny premenopauzálních žen se zvýšil jak podíl svalové hmoty, tak došlo k poklesu množství tělesného tuku ($p < 0,01$) a zvýšil se bazální metabolismus ($p < 0,05$), to vše měřeno bioimpedančně.

Závěr: Z výsledků studie jednoznačně vyplývá, že postmenopauzální ženy reagují na změnu životního stylu výrazněji, a to již po deseti týdnech intervence, než premenopauzální ženy. Tato reakce zahrnuje zejména výraznější pozitivní změnu lipidových parametrů a změny v tělesném složení než u srovnatelné skupiny premenopauzálních žen.

Práce byla podpořena grantem IGA – NS 10513–3/2009.

VLIV AROMATIZOVATELNÝCH A NEAROMATIZOVATELNÝCH STEROIDŮ NA ANTROPOMETRICKÉ PARAMETRY

ŠIMŮNKOVÁ K¹, POSPÍŠILOVÁ H², DUŠKOVÁ M², HILL M², VAŇKOVÁ M², BENDLOVÁ B², STÁRKA L²

¹ III. interní klinika, VFN a 1. LF UK, ² Endokrinologický ústav, Praha

Úvod: V literatuře jsou popisovány zajímavé vztahy mezi parametry metabolického syndromu a nearomatizovatelnými metabolity testosteronu. V některých pracích jsou tyto metabolity popisovány jako jedna z možných příčin mužského typu obezity. Z jiných studií naopak vyplývá protektivní vliv dihydrotestosteronu na rozvoj obezity. Cílem studie byla analýza vztahu mezi antropometrickými parametry a steroidním spektrem u skupiny zdravých neobézních mužů-nekuřáků.

Metody: Vyšetřili jsme soubor 20 mužů, u nichž jsme stanovili steroidní spektrum (69 steroidů), luteotropin, folitropin, SHBG, lipidové spektrum, parametry glukózového metabolismu a orální glukózový toleranční test, dále byly změřeny antropometrické parametry (hmotnost, výška, obvod pasu, obvod boků, poměr pas/boky, 14 kožních řas), tělesné složení bylo vypočteno programem Antropo (Bláha, 1991). O2PLS byl použit pro statistické zpracování.

Výsledky: Porovnáním koncentrací hormonů a antropometrických údajů jsme našli mezi hmotností, kožními řasami, obvodem pasu a boků, poměrem pas/boky a BMI, celkovým, LDL cholesterolem a inzulínorezistencí negativní korelaci ke koncentraci testosteronu (T), dihydrotestosteronu (DHT5a), alopregnanolonsulfátu (P3a5aS), pregnanolonsulfátu (P3a5bS), androsteronsulfátu (A3a5aS), epiandrosteronsulfátu (A3b5aS), etiocholanolonsulfátu (A3a5bS), epietiocholanolonsulfátu (A3b5bS), 5a-androstane-3a, 17b-triolsulfátu (A3a5a17bS), 5a-androstane-3b,17b-triolsulfátu (A3b5a17bS) a SHBG. Dále pak pozitivní korelaci ke koncentraci volného testosteronu.

Závěr: Nalezli jsme negativní vztah mezi antropometrickými parametry a testosteronem, ale i dihydrotestosteronem a jeho metabolity. Nenalezli jsme rozdíl mezi aromatizovatelnými a nearomatizovatelnými steroidy. V naší studii byli vyšetřováni muži mladí, zdraví a neobézní, u obézních mužů by vztahy mohly být odlišné. Změny v expresi enzymů v tukové tkáni u obézních a neobézních mužů byly v literatuře popsány.

Podpořeno grantem IGA MZČR 10215–3 a NS 9831–4.

LIPIDOVÉ PARAMETRY PO APLIKACI AMARANTOVÉHO OLEJE BOHATÉHO NA SKVALEN

TICHÝ A, HYŠPLER R, SVOBODOVÁ I, HAVEL E, ZADÁK Z

Klinika gerontologie a metabolismu, FN Hradec Králové a LF UK

Úvod: Složení amarantového oleje je mimořádné v obsahu kyseliny olejové a linolové, dále obsahuje 5 % skvalenu. V tomto směru je hlavní aplikací amarantového oleje jako dietního suplementu možné snížení plazmatického cholesterolu a prevence kardiovaskulárních onemocnění. Vliv amarantového oleje na snížení koncentrace cholesterolu byl a je zkoumán na různých zvířecích modelech. U člověka však byly získány nejednotné výsledky vlivu skvalenu v amarantovém oleji na snížení plazmatického cholesterolu.

Metodika: Do studie bylo zařazeno 17 pacientů z lipidologické poradny, kteří neměli aplikována žádná hypolipidemika a dosud byli léčeni pouze dietou. Intervencí bylo podávání kapslí s amarantovým olejem (3,6 g denně) po dobu 4 týdnů. Před začátkem aplikace amarantového oleje a po jejím ukončení byly stanoveny celkový cholesterol, LDL a HDL v krevním séru, dále prekursor syntézy a markery absorpce cholesterolu a celkové masné kyseliny v krevní plazmě. Získaná data byla statisticky zhodnocena a výsledky porovnány párovým t-testem. Data jsou prezentována jako průměr $\pm$ směrodatná odchylka.

Výsledky: V získaných datech byly nalezeny signifikantní změny ($p > 0,05$) v plazmatickém skvalenu (před $1,35 \pm 0,5$ μ mol/l; po $1,89 \pm 0,5$ μ mol/l), poměru skvalenu/celkového cholesterolu (před $0,26 \pm 0,1$ μ mol/mmol; po $0,4 \pm 0,1$ μ mol/mmol) a HDL (před $1,29 \pm 0,4$ mmol/l; po $1,4 \pm 0,4$ mmol/l) a HDL/celkového cholesterolu (před $0,25 \pm 0,08$; po $0,28 \pm 0,08$).

Závěr: Aplikovanou dávkou 220 mg skvalenu v amarantovém oleji za výše uvedených podmínek nebylo zjištěno statisticky významné snížení celkového cholesterolu.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MZO 00179906 a grantem MPO FI-IMS/098.

DIAGNOSTIKA FAMILIÁRNÍ HYPERCHOLESTEROLEMIE POMOCÍ DNA ČIPŮ – ROK PRVNÍ

TICHÝ L¹, KOPÉČKOVÁ L¹, DUŠKOVÁ L¹, ZAPLETALOVÁ P¹, FREIBERGER T², FAJKUSOVÁ L¹

¹ Centrum molekulární biologie a genové terapie, FN Brno, ² Genetická laboratoř, Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno

Úvod: V září roku 2009 přešla naše laboratoř na novou strategii při molekulárně-biologické diagnostice familiární hypercholesterolemie (FH). Současná strategie je založena na analýze sekvenčních změn v genu pro LDL receptor pomocí DNA čipů. Vzorky negativní po tomto kroku jsou podrobeny analýze na přítomnost rozsáhlých přestavb pomocí metody MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification). Nyní již máme delší než roční zkušenosti a lze novou strategii porovnat s dříve používaným postupem.

Metodika: DNA čipy využívají technologii APEX (Arrayed Primer EXtension). Pozitivní výsledky jsou verifikovány klasickými molekulárně-biologickými metodami (restrikční štěpení, sekvenování). Analýza rozsáhlých přestavb metodou MLPA.

Výsledky: Celkem bylo analyzováno 442 nezávislých probandů. U 12,2 % byla nalezena kauzální bodová mutace, u 1,9 % byla nalezena rozsáhlá přestavba.

Závěr: Nová strategie se ukazuje jako účinná pro rychlou a kvalitní diagnostiku familiární hypercholesterolemie.

VYSOKÉ KARDIOMETABOLICKÉ RIZIKO ŽEN V OBEČNÉ POPULACI

TOMEČKOVÁ M, GRÜNFELDOVÁ H, PELEŠKA J, HANUŠ P

EuroMISE Centrum, Ústav informatiky AV ČR, Praha a EuroMISE Centrum, Městská nemocnice Čáslav

Ateroskleróza a její komplikace jsou stále závažným problémem u mužů i u žen, a to nejen ze zdravotního hlediska. Přesto je ateroskleróza u žen oproti mužům dosud věnována výrazně menší pozornost.

Ve dvou ambulancích preventivní kardiologie EuroMISE Centra zaměřených na detekci rizika aterosklerózy jsme vyšetřili 980 osob, z toho bylo 563 žen (57,4 %) průměrného věku 49,3 roku. Kuřákem bylo v souboru 19,6 %, ve volném čase nemělo žádnou fyzickou aktivitu 43,4 % žen. Obézních žen bylo v souboru podle různých kritérií 24,0–53,2 % (BMI – IDF).

Z rizikových faktorů byly vyšší hlavně průměrné hodnoty lipidů (celkový cholesterol 5,72 mmol/l, LDL cholesterol 3,43 mmol/l, triglyceridy 1,42 mmol/l). Doporučené hodnoty lipidů překračovalo vysoké procento žen (celkový cholesterol ≥ 5 mmol/l mělo 75,3 % žen, LDL cholesterol > 3 mmol/l mělo 59,6 % žen, zvýšené oba parametry mělo 58,7 % žen). Vysoký byl podíl žen i s odvozenými rizikovými parametry: hypertri-glyceridemický pas (32,1 %), aterosklerotický index plazmy (ATP) > 0 u 26,4 % žen, RIC > 4 u 27,6 % žen. Metabolický syndrom podle kritérií NCEP-APT III jsme diagnostikovali u 14,9 %, podle IDF u 31,0 % žen. Riziko podle projektu SCORE ≥ 5 vykazovalo 10,54 % žen.

Prevence aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění není optimální celosvětově. Nedo-statečnou prevenci, včasnou detekci a léčbu rizikových faktorů aterosklerózy jsme prokázali i v našem souboru zdravých žen, které samy aktivně vyhledaly vyšetření v našich ambulancích.

Částečně podpořeno projektem 1M06014 MŠMT ČR.

OXIDAČNÍ STRES JAKO ZDROJ KARDIOVASKULÁRNÍHO RIZIKA U DEPRESE

VÁŘEKA T¹, KODYDKOVÁ J¹, VÁVROVÁ L¹, ZEMAN M¹, JIRÁK R², VECKA M¹, ŽÁK A¹, TVRZICKÁ E¹

¹ IV. interní klinika, ² Psychiatrická klinika, VFN a 1. LF UK, Praha

Východisko: Deprese je dnes považována za významný rizikový faktor kardiovaskulárních onemocnění, zejména ICHS. Je to způsobeno zvýšenou aktivitou sympatického nervového systému u depresivních jedinců, zvýšenou agregabilitou trombocytů, subklinickým zánětem a podle současných názorů také zvýšenou mírou oxidačního stresu.

Materiál a metody: Do pilotní studie jsme zařadili 35 žen s depresivní poruchou (DP) z ambulance Psychiatrické kliniky VFN a 35 zdravých kontrol stejného věku. Deprese byla klasifikována podle Americké psychiatrické společnosti. U všech osob jsme vyšetřili antropometrické parametry, ukazatele homeostázy glycidů a lipidů a změřili aktivitu CAT, PON1, GR, GPX1, CuZnSOD a redukováného glutathionu (GSH) v erytrocytech a koncentrace konjugovaných dienu (KD) v precipitovaných LDL.

Výsledky: Ženy s DP měly statisticky významně vyšší plazmatické koncentrace triglyceridů (1,32 [0,95–1,8] vs. 1,06 [0,87–1,46] mmol/l), glykemie (5,35 ± 1,12 vs. 4,73 ± 0,30 mmol/l), hodnotu indexu inzulínové rezistence HOMA-IR (2,32 [1,19–4,35] vs. 1,65 [1,19–1,95]). Nepozorovali jsme významné rozdíly v koncentracích HDL, LDL cholesterolu, CRP, ApoA-I a ApoB. Aktivita GR (7,88 ± 1,40 vs. 7,18 ± 1,42 U/g Hb) a CuZnSOD (2 376,4 ± 431,3 vs. 1 836,42 ± 527,5 U/g Hb) a koncentrace KD v LDL (64,3 ± 24,5 vs. 53,9 ± 12,4 mmol/l) byly u DP významně zvýšeny, zatímco aktivita GPX (55,4 ± 15,1 vs. 63,3 ± 13,1 U/g Hb) a koncentrace GSH byla významně nižší (568,75 [387,93–3484,01] vs. 2374,93 [515,16–5668,35] µg/g Hb).

Závěr: Naše nálezy jsou v souladu s hypotézou, že oxidační stres hraje významnou roli v patogenezi depresivní poruchy. Navíc zjištěné metabolické změny a ukazatele inzulínové rezistence (IR) u žen s depresí naznačují vztah DP k IR. Zvýšený oxidační stres by mohl být pojítkem mezi depresí, IR a zvýšeným rizikem diabetes mellitus 2. typu a kardiovaskulárních onemocnění.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MSM 0021620820.

ZMĚNY AKTIVIT ANTIOXIDAČNÍCH ENZYMŮ U ONEMOCNĚNÍ PANKREATU

VÁVROVÁ L, KODYDKOVÁ J, TVRZICKÁ E, KRECHLER T, ŽÁK A

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

Úvod: Oxidační stres je v současné době velmi aktuálním tématem. Byl prokázán vliv oxidačního stresu na vznik infekčních, endokrinních, gastrointestinálních a kardiovaskulárních onemocnění. Antioxidanty slouží jako ochrana organismu před vznikem oxidačního stresu. Mezi enzymové antioxidanty patří kataláza (CAT), glutathionperoxidáza (GPX1), glutathionreduktáza (GR), superoxid dismutáza (CuZnSOD) a paraoxonáza (PON1). Hlavním neenzymatickým antioxidantem je redukováný glutathion (GSH).

Metody: Do prospektivní observační studie bylo zařazeno celkem 45 pacientů s karcinomem pankreatu (KP; M/F = 28/17), 45 pacientů s chronickou pankreatitidou (CHP) a 45 zdravých kontrol (KON). Všechny skupiny byly spárovány na základě věku a pohlaví. Studie byla zaměřena na antioxidanty: i) enzymové: CAT, CuZnSOD, GPX1, GR a PON1; ii) neenzymové: GSH. Markerem oxidačního stresu byla koncentrace konjugovaných dienu v precipitovaných LDL (CD/LDL).

Výsledky: U obou skupin pacientů: KP ($p < 0,05$) i CHP ($p < 0,01$) byla zjištěna zvýšená koncentrace CD/LDL oproti KON. Pacienti s KP měli snížené koncentrace GSH ($p < 0,05$), sníženou aktivitu ($p < 0,001$) GPX1, CAT a PON1 a zvýšenou aktivitu CuZnSOD ($p < 0,01$) ve srovnání s KON. Pacienti s CHP ve srovnání s KON měli sníženou aktivitu GPX1 ($p < 0,001$) a PON1 ($p < 0,01$). Při srovnání pacientů s KP a s CHP byla u pacientů s KP zjištěna snížená aktivita ($p < 0,05$) CAT a PON1, zvýšená aktivita CuZnSOD ($p < 0,01$), snížená koncentrace GSH ($p < 0,01$).

Závěr: Výsledky ukazují na zvýšený oxidační stres u pacientů s onemocněním pankreatu, vyšší oxidační zátěží byli vystaveni pacienti s KP než CHP.

Podporováno grantem IGANS 9769-4, MZČR.

VLIV HYPERINZULINEMIE V PRŮBĚHU BLOKÁDY ANGIOTENSINU TYPU II RECEPTORU 1 NA VYBRANÉ PLAZMATICKÉ A PODKOŽNÍ ADIPOCYTOKINY U NEMOCNÝCH S METABOLICKÝM SYNDROMEM A PORUŠENOU GLYKEMIÍ NALAČNO

WOHL P, ŠVEHLÍKOVÁ E, KRATOCHVÍLOVÁ S, KLEMENTOVÁ M, KOPECKÝ J, PELIKÁNOVÁ T

Centrum diabetologie, IKEM, Praha

Úvod: Vliv inzulínu na adipocytokiny v průběhu blokady angiotensinu typu II receptoru 2 testovalo dosud jen několik studií. Cílem naší studie bylo testovat vliv hyperinzulinemie navozené clampem na vybrané hodnoty plazmatických a subkutánních adipocytokinů v průběhu podávání telmisartanu.

Metodika: 12 nemocných s metabolickým syndromem a porušenou lačnou glykemií bylo zařazeno do randomizované placebem kontrolované, cross-over 3týdenní studie s telmisartanem (T) (160 mg/den) nebo placebem (P). Akutní hyperinzulinemie byla navozena hyperinzulinovým euglykemickým clampem (120 min; 1 mU/kg/min, 5 mmol/l) na konci každé s testovaných period. Před a v průběhu clampu (0, 30, 1 20 min) byly stanoveny plazmatické koncentrace adiponektinu, tumor necrosis faktoru α (TNF α), resistinu a leptinu a byla provedena biopsie podkožní abdominální tukové tkáně v čase (0,30 min) k hodnocení jejich exprese metodou PCR.

Výsledky: Hyperinzulinemie neměla vliv na plazmatické koncentrace TNF, ale došlo k poklesu TNF exprese ($p < 0,001$). Plazmatická koncentrace a exprese adiponektinu nebyla za podmínek stimulovaných inzulínem změněna. Hyperinzulinemie neměla vliv na plazmatické koncentrace leptinu, zatímco došlo k poklesu exprese leptinu v podkožní tukové tkáni ($p < 0,001$). Plazmatická koncentrace resistinu se zvýšila během podmínek stimulovaných inzulínem ($p < 0,001$), ale došlo k poklesu jeho podkožní exprese ($p < 0,01$). Telmisartan snížil plazmatickou koncentraci TNF ($p < 0,05$) a zvýšil plazmatickou koncentraci leptinu ($p < 0,01$) a resistinu ($p < 0,001$) oproti placebu. Navíc telmisartan zvýšil plazmatickou koncentraci adiponektinu ($p < 0,05$), leptinu ($p < 0,05$) a resistinu ($p < 0,01$) během hyperinzulinemie.

Závěr: Akutně navozená hyperinzulinemie zvýšila plazmatické koncentrace resistinu a snížila expresi resistinu, leptinu a TNF v podkožní tukové tkáni. Telmisartan snížil plazmatickou koncentraci TNF a zvýšil plazmatickou koncentraci leptinu a resistinu a měl vliv na inzulínem indukované plazmatické změny adiponektinu, leptinu a resistinu. Naše výsledky podporují potenciálně pozitivní metabolický účinek telmisartanu u nemocných s metabolickým syndromem a porušenou glykemií nalačno.

Podpořeno grantem č. MZO 00023001.

Seznam firem inzerujících v tomto čísle

sanofi-aventis, s.r.o.	2. strana obálky
MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o.	3. strana obálky
SERVIER s.r.o.	4. strana obálky
AOP Orphan Pharmaceuticals AG – organizační složka	strana 171
Actelion Pharmaceuticals Ltd., organizační složka	strana 187