

# XV. KONGRES O ATEROSKLERÓZE

## 1.–3. PROSINCE 2011, ŠPINDLERŮV MLÝN

### ABSTRAKTA

#### Ovlivnění lipidového spektra konzumací masa kapra obecného změnou krmné formule

Adámková V.<sup>1</sup>, Hubáček JA.<sup>1</sup>, Mráz J.<sup>2</sup>, Picková J.<sup>2</sup>, Králová Lesná I.<sup>1</sup>, Kozák P.<sup>2</sup>, Suchánek P.<sup>1</sup>, Mařatka V.<sup>3</sup>, Skibová J.<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

<sup>2</sup>Jihočeská univerzita, Fakulta rybářství a ochrany vod

<sup>3</sup>Lázně Poděbrady

**Úvod:** Konzumace rybiho masa vede ke zlepšení lipidového spektra nemocných s vysokým rizikem možné komplikace aterosklerotického procesu. Kvalitu konzumovaného masa lze ovlivnit podáváním speciálních krmných formulí, obohacených hlavně semeny s vyšším obsahem omega 3 mastných kyselin.

**Metodika:** Pacienti po kardiorevaskularizační operaci ischemické choroby srdeční (57 nemocných) v rámci lázeňské léčby konzumovali 2x týdně 200 g filetu (ze speciálně krmeného kapra) po dobu 4 týdnů, skupina A 27 osob, průměrný věk 61,8 ± 10,61 roků a B 30 osob, 67,4 ± 6,83 roků). Kontrolní skupina nemocných („C“ 38 pacientů po stejném typu výkonu, na běžné dietě podávané v rámci sekundární prevence ICHS, srovnatelného věku). Hodnotili jsme celkový cholesterol, triglyceridy, high i low density cholesterol (HDL, LDL), krevní tlak a tepovou frekvenci. Laboratorní analýzy byly provedeny v rutinní biochemické laboratoři, měření krevního tlaku rtuťovým sphygmomanometrem, za standardních kautel. Parametry byly stanoveny na počátku lázeňské léčby a po 4 týdnech. Formule s vyšším obsahem semenných produktů je označena A. Mezi skupinami nebyl rozdíl v energetickém příjmu ani v jiném režimu lázeňské léčby.

**Výsledky:** Skupina A: celkový cholesterol: -0,44 ± 0,134, triglyceridy -0,7 ± 0,87, HDL + 0,3 ± 0,25 mmol/l, LDL n.s.

Skupina B: celkový cholesterol + 0,21 ± 1,0, triglyceridy: + 0,4 ± 0,55, HDL + 0,2 ± 0,17 mmol/l, LDL n.s.

Skupina C: celkový cholesterol + 0,32 ± 0,98 triglyceridy + 0,3 ± 0,31, HDL + 0,2 ± 0,21 mmol/l, LDL n.s.

Hodnoty krevního tlaku i tepové frekvence bez významného rozdílu mezi skupinami.

**Závěr.** Zvýšení obsahu nenasycených mastných kyselin v krmné směsi kapra (řepkové výlisky a lněné extrudované semínko určité odrůdy) příznivě ovlivňuje lipidové parametry nemocných po revaskularizační léčbě ischemické choroby srdeční.

Projekt byl podpořen grantem Ministerstva zemědělství ČR č. QH 92307.

#### Impact of long-term LDL-apheresis in familial hypercholesterolemia on pro- and antioxidative balance

Bláha M.<sup>1</sup>, Bláha V.<sup>2</sup>, Kašparová M.<sup>2</sup>, Lánská M.<sup>1</sup>, Plíšek J.<sup>2</sup>, Slanařová M.<sup>2</sup>, Svobodová I.<sup>2</sup>, Kučerová B.<sup>2</sup>, Solichová D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>2<sup>nd</sup> Department of Internal Medicine, Haematology and

<sup>2</sup>Department of Metabolic Care and Gerontology, Charles University, Medical Faculty and University Hospital, Hradec Kralove, Czech Republic

**Objective:** LDL-apheresis (LA) is an important part of the therapy in homozygous familial hypercholesterolemia (FH). Many details concerning LA are clear, some remain to be discussed. We hypothesized that antioxidative capacity of serum and lipoprotein fractions could drop after LA because of elimination of lipid soluble antioxidative molecules, and enhance lipoperoxidation.

**Methods and patients:** Ten patients with FH (4 women, 6 men), long-term treated (median: 7.20 ± 2.96 years) with LA (immunoabsorption method, adsorbers Lipopak, Moscow, Russia) were followed. Serum vitamin A and E and erythrocyte membrane (EM) vitamin E (as a model of biological membrane) have been examined in every patient four times in a year during a period of 5 years. Also the lipoprotein fractions (VLDL, LDL, HDL) were examined after ultracentrifugation (Optima Max XP, Beckman Coulter, USA) and vitamin E was analysed using high performance liquid chromatography (Prominence, Shimadzu, Japan). Analyses of all parameters before and after LA were done.

**Results:** VLDL, LDL, HDL cholesterol dropped significantly after LA, followed by the decrease of vitamin A in serum and vitamin E in lipoprotein fractions due to decrease of its lipid carrier, but the ratio of vitamin E/cholesterol in the lipoprotein fractions didn't decrease. Also another antioxidants - vitamin E in erythrocytes, and glutathione peroxidase didn't decrease significantly.

**Conclusions:** Extracorporeal LDL-cholesterol elimination does not have any negative impact on the oxidative stress and the capacity of examined antioxidants. LA is safe from this point of view.

*Acknowledgements:* Supported by the grant: IGA MH CZ, NT/12287-5.

#### Adrenalektomie snižuje intimo-mediální tloušťku společné karotidy u primárního hyperaldosteronizmu

Holaj R.<sup>1</sup>, Rosa J.<sup>1</sup>, Zelinka T.<sup>1</sup>, Štrauch B.<sup>1</sup>, Petrák O.<sup>1</sup>, Michalický D.<sup>2</sup>, Novák K.<sup>3</sup>, Widimský J. Jr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>III. interní klinika,

<sup>2</sup>I. chirurgická klinika,

<sup>3</sup>Urologická klinika VFN a 1. LF UK Praha

**Východisko:** Aldosteron výrazně přispívá k akumulaci různých typů kolagenních vláken a růstových faktorů do cévní stěny, což zvyšuje její intimo-mediální tloušťku (IMT). V předešlých studiích jsme zjistili, že IMT společné karotidy (CCA) měřena ultrazvukem u nemocných s primárním hyperaldosteronizmem (PA) je oproti nemocným se stejně závažnou esenciální hypertenzí zvýšená. Tato studie si dala za cíl zjistit dopad specifické léčby PA na snížení tloušťky cévní stěny vyjádřené pomocí IMT.

**Metoda:** Ultrazvukové vyšetření karotid jsme provedli 29 nemocným s potvrzeným PA v době stanovení diagnózy a za rok po specifické léčbě. Jednalo se o 15 nemocných s adenomem produkujícím aldosteron, kteří byli léčeni jednostrannou laparoskopickou adrenalektomií a o 14 nemocných především s idiopatickým hyperaldosteronizmem léčených spironolaktonem.

**Výsledky:** Kazuální krevní tlak (TK) se snížil z hodnoty 167 ± 18/96 ± 9 na hodnotu 136 ± 12/80 ± 7 mm Hg po adrenalektomii (P = 0,001) a z 165 ± 21/91 ± 13 na 151 ± 22/88 ± 8 mm Hg (n.s.) po roční léčbě spironolaktonem. Průměrný 24hodinový TK se snížil z hodnoty 150 ± 18/93 ± 11 mm Hg na hodnotu 126 ± 17/80 ± 10 mm Hg po adrenalektomii (P < 0,01) a z 155 ± 16/94 ± 12 na 139 ± 18/88 ± 8 mm Hg (n.s.) po roční léčbě spironolaktonem. Po adrenalektomii se IMT měřená v CCA významně snížila z hodnoty 0,925 ± 0,147 mm na hodnotu 0,864 ± 0,109 mm (P < 0,05), zatímco u nemocných léčených spironolaktonem jsme žádné změny IMT nenalezli (0,936 ± 0,154 mm vs. 0,937 ± 0,196 mm (n.s.)).

**Závěr:** U nemocných s PA jsme s odstupem jednoho roku po chirurgické léčbě registrovali ve společné karotidě významné snížení IMT, zatímco u nemocných léčených medikamentózně jsme žádné změny nepozorovali. Prokázaná regrese tloušťky cévní stěny u nemocných po adrenalectomii jako jedné ze známek subklinického orgánového poškození nám dovoluje favorizovat u nemocných s unilaterální nadprodukcí aldosteronu chirurgickou léčbu před medikamentózní.

### Kardiovaskulární biomarkery: cost-efektivita různých typů multimarkerových strategií

Jabor A., Franeková J.

Pracoviště laboratorních metod, IKEM Praha

**Screeningový panel** vykazuje zvýšení falešně pozitivních nálezů s růstem počtu testů podle vzorce  $K^n$  ( $K$  je 95% šíře referenčního intervalu,  $n$  je počet testů). Pět testů má 23% pravděpodobnost patologie. Korelovanost testů je příčinou malého vzestupu  $c$ -statistiky při zařazování nových testů. Přidaná hodnota k odhadu rizika (Framingham, Score, Reynolds): cystatin C, hsCRP, Lp-PLA2, troponin stanovený ultrasenzitivními metodami (hsTnT) a natriuretické peptidy (vlastní data).

**Panel diferenciální diagnostiky nebo prognózy** u akutního koronárního syndromu (ACS) pro rule-out diagnostiku tvoří copeptin + troponin. Stejně testy predikovaly délku bezpříznakové periody u pacientů s vyloučeným ACS na urgentním příjmu (pravděpodobnost periody 40 dnů bez kardiovaskulárních obtíží byla 90 % u pacientů s hsTnT a copeptinem pod cut-off, 60 % u pacientů s jedním markerem nad cut-off a 20 % u obou nad cut-off).

**Sekvenční testování** je nástroj pro zvýšení finanční efektivity testování při screeningových programech. Při postupném použití testů se dosáhne snížení nákladů při zařazení testu se zvýšenou specifíčností do první linie a zvýšenou senzitivitou do druhé linie.

**Reflexní testování** je automatické doordínování testu podle výsledku prvního vyšetření. IKEM ordinuje hsTnT při negativitě TnI u suspekčního ACS. Pozitivita hsTnT je 100 % u pacientů s ACS, nulová u pacientů bez kardiálních příčin bolestí na hrudi, 46 % u arytmií, 78 % u kardiální dušnosti, 45 % u onemocnění srdce v anamnéze.

**Klinické algoritmy a guidelines** představují další multimarkerové strategie. IKEM u pacientů s ACS využívá TnI, dále hsTnT v reflexním testování a standardní odběr BNP 2–3 den po přijetí pro odhad prognózy. Tento přístup eliminoval obsoletní vyšetření a snížil náklady na kardiomarkery.

### Patogeneze hypercholesterolemie a nové kandidátní geny pro hypercholesterolemii u Pražského hereditárně hypercholesterolemického (PHHC) potkana

Kovář J.<sup>1,2</sup>, Kazdová L.<sup>1</sup>, Poledne R.<sup>1,2</sup>, Vlachová M.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Institut klinické a experimentální medicíny, Praha,

<sup>2</sup>Centrum výzkumu chorob srdce a cév, Praha

PHHC potkan představuje unikátní model polygenní hypercholesterolemie indukované dietním cholesterolem; patogeneze hypercholesterolemie v tomto experimentálním modelu však dosud nebyla zcela objasněna. Po podání cholesterolu jsou u PHHC potkana v játrech syntetizovány částice VLDL nesoucí zvýšené množství cholesterolu a tyto částice jsou katabolizovány pomaleji a hromadí se v cirkulaci. Při analýze jaterního transkriptomu na čipech GeneChip®Rat Exon 1.0 ST (Affymetrix) bylo zjištěno, že genová exprese v játrech u PHHC potkana odpovídá na podání dietního cholesterolu stejně jako genová exprese u kontrolních potkanů Wistar. Bylo však identifikováno několik kandidátních genů, jejichž exprese není závislá na dietě a zásadně se liší mezi oběma kmeny potkana. V jednom z těchto

kandidátních genů, *ApoF*, který kóduje apolipoprotein F, byla u PHHC potkanů objevena inserce vedoucí ke změně čtecího rámce proteinu. Funkční význam této mutace je v současné době předmětem našeho studia. Několik dalších kandidátních genů (*Ugt2b*, *Aldh1a7*, *Cyp2d5*, *Yc2*, *LOC501110*, *Ltc4s*) by mohlo být zapojeno v regulaci oxidativní modifikace xenobiotik, oxidačního stresu či zánětlivé odpovědi. Proto byla u PHHC a kontrolních potkanů vyšetřena celá řada parametrů oxidačního stresu. Mezi oběma kmeny však nebyly zjištěny rozdíly v aktivitě katalasy, superoxididismutasy, glutathionreduktaasy, glutathionperoxidasy a glutathiontransferasy ani rozdíly v koncentraci GSSG, GSH nebo TBARS. Tyto nálezy tedy nevysvětlují patogenezi hypercholesterolemie u PHHC potkana. Přítom identifikace metabolických drah podílejících se na rozvoji hypercholesterolemie v tomto modelu by mohla v budoucnu přispět k pochopení patogeneze polygenní hypercholesterolemie i u člověka.

Podpořeno grantem č. MZO 00023001 z MZ ČR.

### Vztah metabolického syndromu a jeho komponent ke zvýšené albuminurii a renální insuficienci v obecné dospělé populaci ČR

Krajčoviciová A.<sup>1</sup>, Wohlfahrt P.<sup>1,2</sup>, Jozifová M.<sup>1</sup>, Adámková V.<sup>2</sup>, Galovcová M.<sup>2</sup>, Bruthans J.<sup>2</sup>, Petržilková Z.<sup>2</sup>, Procházka J.<sup>2</sup>, Bělohoubek J.<sup>2</sup>, Lánská V.<sup>2</sup>, Cífková R.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centrum kardiovaskulární prevence, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze a Fakultní Thomayerova nemocnice s poliklinikou

<sup>2</sup>Pracoviště preventivní kardiologie IKEM, Praha

**Úvod:** Metabolický syndrom (MS) je v různých populacích spojován se zvýšeným rizikem renální insuficience (RI) a mikroalbuminurie (MAU). Cílem naší analýzy bylo zjistit vztah MS a jeho komponent k MAU a RI, a riziko kardiovaskulárního onemocnění u osob s MS a MAU v reprezentativním vzorku obecné populace ČR.

**Metodika:** V průřezové studii byl v letech 2006–2009 vyšetřen reprezentativní populační vzorek ve věku 25–64 let ( $n = 3612$ , 1737 mužů, 1875 žen). Přítomnost metabolického syndromu byla definována pomocí společných kritérií IDF, AHA/NHLBI, WHF, IAS a IASO z roku 2009. Albumin byl stanoven imunoturbidimetrickou metodou ve vzorku ranní moče u 2250 probandů (tj. 70,6 %). Zvýšené vylučování albuminu močí bylo definováno jako poměr albumin/kreatinin  $\geq 1,9$  mg/mmol u mužů, a  $\geq 2,8$  mg/mmol u žen. Pro výpočet glomerulární filtrace (GF) byla použita rovnice CKD-EPI. RI byla definována jako pokles GF pod 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Na základě lékařem vyplněného dotazníku byla stanovena přítomnost kardiovaskulárního onemocnění v anamnéze.

**Výsledky:** Prevalence MS, MAU a RI byla 37,6 %, 11,4 % a 2,0 % u mužů, a 25,9 %, 8,0 % a 2,7 % u žen. Prevalence MAU a RI u osob s MS byla 15,8 % a 3,9 % u mužů, a 7,5 % a 1,3 % u žen. V logistické regresní analýze byl MS významně častěji spojen s MAU a RI i po adjustaci na věk, pohlaví a kouření (OR 1,503 [CI 1,130–2,000],  $p = 0,005$ ) a (OR 2,079 [CI 1,297–3,334],  $p = 0,002$ ). V zobecněném modelu logistické regrese byly zvětšený obvod pasu, zvýšené sérové triglyceridy a hypertenze nezávisle spojeny s poklesem GF pod 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i po adjustaci na věk, pohlaví a kouření (OR 1,818 [1,241–2,665],  $p = 0,002$ ), (OR 1,486 [1,052–2,098],  $p = 0,025$ ), (OR 2,230 [1,411–3,523],  $p = 0,001$ ); zatímco hypertenze byla nezávisle spojena s MAU (OR 1,359 [1,090–1,696],  $p = 0,006$ ). V porovnání s osobami bez MS a MAU měly v multivariační logistické regresní analýze pouze osoby s MS a MAU zvýšené riziko kardiovaskulárního onemocnění (OR 3,707 [CI 1,760–7,807],  $p = 0,001$ ), na rozdíl od osob pouze s MS (ns) a osob pouze s MAU (ns).

**Závěr:** Screening renálních funkcí a mikroalbuminurie u osob s MS a důsledné terapeutické ovlivnění komponent MS

mohou být účinným prostředkem vedoucím ke snížení prevalence kardiovaskulárního onemocnění v české populaci.

### **OxLDL/β2GPI je potenciálním spouštěcím mechanismem tzv. pomalého zánětu spojujícího aterosklerózu, inzulinovou rezistenci a autoimunitní onemocnění**

Kraml P.<sup>1</sup>, Syrovátka P.<sup>2</sup>, Potočková J.<sup>1</sup>, Anděl M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>2. interní klinika 3. LFUK a FNKV Praha,

<sup>2</sup>Klinika kardiologie IKEM Praha

**Úvod:** Abdominální obezita silně koreluje s celkovou mortalitou. Viscerální tuk je asociován s elevací TNF-α, IL-6 a CRP. Mechanismus, jakým viscerální tuková tkáň přispívá k etiologii metabolického syndromu a manifestaci aterosklerotických komplikací, pak může hrát roli chronický zánět. Spouštěcím mechanismem může být komplex β2GPI s oxLDL (oxLDL/β2GPI), který může spouštět inflamatorní kaskády vrozené i získané imunity.

**Cíl:** porovnat koncentrace oxLDL/β2GPI s abdominální obezitou s kontrolním souborem a dále provést korelace tohoto markeru s ukazateli zánětu, oxidačního stresu a endotelové dysfunkce.

**Metodika:** Soubor 72 zdravých mužů primární prevence, ne-diabetiků bez známek akutního či chronického zánětu ve věku 40–60 let. Všichni se podrobili fyzikálnímu a antropometrickému vyšetření (BMI, WHR), ultrasonografickému měření viscerálního tuku a intimy medie společné karotické tepny. Ukazatele oxidačního stresu v plazmě zahrnovaly: oxLDL, thio-redoxin, produkty pokročilé oxidace proteinů (AOPP) a komplex oxLDL/β2GPI. Z imunologických markerů byly stanoveny hodnoty CRP-US, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, TNF-α, MPO a MMP-1. Jako markery endotelové dysfunkce jsme měřili hladiny von Willebrandova faktoru, E-selektinu, VCAM-1, ICAM-1, PAI-1, nitrotyrosinu a ADMA. Parametry byly stanovovány ze žilní krve (po 10hodinovém lačnění) metodou ELISA.

**Výsledky:** Obézní muži měli signifikantně vyšší koncentrace oxLDL/β2GPI ( $p < 0,01$ ). V jednoduché regresní analýze koreloval oxLDL/β2GPI s více ukazateli inzulinové rezistence, než AOPP či oxLDL. OxLDL/β2GPI dále nezávisle signifikantně koreluje s PAI-1 ( $p < 0,001$ ). Kromě toho jsme pozorovali negativní korelaci s adiponektinem a IL-8 (oba  $p < 0,05$ ).

**Závěr:** Plazmatické koncentrace oxLDL/β2GPI reflektují kritéria obezity podle IDF u zdravých mužů s nadváhou. Korelace komplexu oxLDL/β2GPI s PAI-1 může indikovat časnou fázi chronického inflamačního zánětu na úrovni endotelu.

Podpořeno VZ MŠMT MSM0021620814.

### **Úloha lipotoxicity v patogenezi inzulinové rezistence a kardiovaskulárních komplikací**

Malínská H.<sup>1</sup>, Kazdová L.<sup>1</sup>, Maxová M.<sup>1</sup>, Zídek V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institut klinické a experimentální medicíny, Praha,

<sup>2</sup>Fyziologický ústav AV ČR, v.v.i., Praha

Metabolický syndrom je spojen s pěti- až devítinásobným rizikem rozvoje diabetu a dvoj- až trojnásobným zvýšením kardiovaskulární mortality.

Klíčovou úlohu v rozvoji metabolického syndromu a jeho komplikací má dyslipidémie a s ní spojené zvýšené ukládání triacylglycerolů a jejich metabolitů (diacylglycerolů, acyl CoA derivátů mastných kyselin s dlouhým řetězcem a ceramidů) mimo tukovou tkáň. Mechanizmy podmiňující asociaci dyslipidémie se zánětlivými procesy, oxidačním stresem a s inzulinovou rezistencí však zůstávají neobjasněny.

Cílem pokusů bylo sledovat vliv ektopické akumulace lipidů u experimentálního modelu metabolického syndromu s geneticky fixovanou hypertriglyceridémií (HHTg potkání) na orgánové komplikace spojené s metabolickým syndromem.

Výrazně zvýšené sérové hladiny triacylglycerolů u HHTg potkanů ( $4,94 \pm 0,27$  vs.  $1,49 \pm 0,25$  mmol/l,  $p < 0,001$ ) vedly k akumulaci triacylglycerolů v játrech ( $p < 0,001$ ), kosterních svalech ( $p < 0,01$  a aortě ( $p < 0,01$ ). V patogenezi lipotoxicity se rovněž mohou uplatnit chronicky zvýšené hladiny NEMK, pozorované u HHTg potkanů jak při OGTT, tak během 24hodinového denního profilu. Zvýšené hladiny NEMK mohou být důsledkem jejich zvýšené sekrece z adipocytů a nižšího antilipolytického účinku inzulinu.

K akumulaci lipidů může přispívat i jejich snížená oxidace sledovaná v kosterních svalech podle inkorporace <sup>14</sup>C-palmitátu do CO<sub>2</sub> ( $p < 0,01$ ) ve svalu. Dyslipidémie a ektopická akumulace triacylglycerolů u HHTg potkanů byla spojena se sníženými sérovými koncentracemi adiponektinu a zvýšenými hladinami prozánětlivých faktorů CRP, TNF-α, a IL-6, které mohou ve tkáňích indukovat zánětlivé procesy, oxidační stres, dysfunkci buněčných organel, a tím přispívat k rozvoji inzulinové rezistence a s ní asociovaných orgánových komplikací (jaterní steatózy, kardiovaskulárních poruch).

**Závěr:** Chronicky zvýšené hladiny NEMK a triacylglycerolů vedou k ektopické akumulaci lipidů, která se může uplatnit v rozvoji orgánových komplikací spojených s metabolickým syndromem.

Studie byla podpořena granty MZO 00023001, IAA 500110805 a P301/11/2418.

### **Efekt rychlé redukce hmotnosti na parametry oxidačního stresu u obézních jedinců s metabolickým syndromem**

Motýková E.<sup>1</sup>, Hoogeveen R. C.<sup>2</sup>, Sun W.<sup>2</sup>, Xydakis A. M.<sup>3</sup>, Case Ch. C.<sup>3</sup>, Jones P. H.<sup>3</sup>, O'Brian Smith E.<sup>4</sup>, Nelson K.<sup>5</sup>, Ballantyne Ch. M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centrum preventivní kardiologie, 3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

<sup>2</sup>Center for Cardiovascular Disease Prevention, Methodist DeBakey Heart Center; and Section of Atherosclerosis, Houston, Texas

<sup>3</sup>Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism; Department of Medicine, Baylor College of Medicine Houston, Texas

<sup>4</sup>Section of Nutrition, Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine, Houston, Texas

<sup>5</sup>Methodist Wellness Services, The Methodist Hospital, Houston, Texas

**Úvod:** Obezita je spojená se zvýšeným oxidačním stresem organismu, který se podílí na rozvoji aterosklerózy a diabetu 2. typu. V naší studii jsme hodnotili efekt rychlého poklesu hmotnosti na markery oxidačního stresu u obézních jedinců s metabolickým syndromem.

**Metodika:** Stanovovali jsme vybrané parametry oxidačního stresu – oxidovaný lipoprotein o nízké hustotě (ox-LDL), myeloperoxidázu (MPO) a fosfolipázu A<sub>2</sub> asociovanou s lipoproteiny (Lp-PLA<sub>2</sub>) u 40 obézních pacientů s metabolickým syndromem, 40 obézních bez metabolického syndromu a 20 kontrol na začátku a po třech měsících diety o velmi nízkém kalorickém příjmu. Současně byly stanoveny ostatní biochemické a antropometrické parametry.

**Výsledky:** U jedinců s metabolickým syndromem došlo současně s poklesem hmotnosti ke snížení hladiny ox-LDL o 12 % z 64,3 na 54,7 U/l ( $P < 0,001$ ), tato změna byla asociována s poklesem celkového cholesterolu i po adjustaci na věk a pohlaví ( $P = 0,019$ ). Snížení aktivity Lp-PLA<sub>2</sub> o 4,7 % z 136,6 na 127,7 nmol/ml/min ( $P = 0,024$ ) korelovalo s poklesem LDL cholesterolu, celkového cholesterolu a hladin inzulinu. Ačkoli snížení hladiny MPO nebylo statisticky signifikantní, změna byla asociována s poklesem hladin celkového cholesterolu, triglyceridů a glukózy.

**Závěr:** Tato studie demonstrovala signifikantní asociaci hladiny ox-LDL s aktivitou Lp-PLA<sub>2</sub>. Oba tyto markery také korelují s parametry dyslipidémie, zatímco MPO je asociována s markery metabolismu glukózy a inzulinové rezistence. Rychlým

hmotnostním poklesem došlo k redukci všech markerů oxidačního stresu, což naznačuje vyšší oxidační stres organismu u obézních, především u obézních s metabolickým syndromem.

*Eva Motyková je podporována grantem IGA MZ ČR NT12217-5/2011.*

### Existuje vývojový determinismus odlišných funkcí – rolí nenasycených mastných kyselin OMEGA-6 a OMEGA-3?

Mourek J.

*Fyziologický ústav 1. LF UK, Praha & Zdrav. soc. fakulta Jihočeské univerzity v Českých Budějovicích*

Předkládáme hypotézu o – na vývoji závislých – funkčních vyznamech nenasycených mastných kyselin řady OMEGA-6 a OMEGA-3. Vývoj savčího organismu a jeho CNS zvláště, je významně spojen s narůstajícím obsahem kyseliny dokosaheptaenové (DHA) a jak klinická praxe, tak experimentální údaje přinášejí širokou škálu důkazů o benefičním působení DHA, případně i eikosapentaenové kyseliny (EPA). DHA (i EPA) je-li uvolněna při des-integračních procesech do extracelulárního prostoru, pak se může projevit (viz dietní suplementace) jako molekula, která je schopna následně restrukturalizovat poškozenou membránu, a tak stabilizovat či dokonce obnovit funkčnost implantovaných proteinů. DHA může být uvolněna – nebo přestoupit – do intracelulárního prostoru, kde průkazně ovlivní řadu genových expresí (z nejznámějších je potlačení produkce proinflamačních cytokinů, ovlivnění buněčně zprostředkované imunity, zvýšení transkripce antioxidantních enzymů atd.). Benefiční a protektivní působení DHA zapadá nejen do strukturálně funkční oblasti (protektce kardiovaskulárních onemocnění, ochrany cévního epitelu atd.), ale především do oblasti imunity – rozumíme-li tím širší pojem ochrany života či přežití. Kyselina arachidonová (AA), je-li uvolněna z plazmatické membrány do extracelulárního prostoru, vykazuje rovněž plejádu účinků, které vykazují ale zcela odlišný charakter. Mimo inhibiční vliv na Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPázu se AA metabolizuje a její metabolity (Leukotrien LTB<sub>4</sub>, Tromboxan TXA<sub>2</sub>) či prostaglandiny (PGE<sub>2</sub>) vykazují ve větší či menší míře (závislost na koncentracích!) účinky, které spojujeme s proinflamatorními projevy nespecifického charakteru. Navíc samotná AA i LTB<sub>4</sub> naopak potencují produkci proinflamatorních cytokinů. Vysoká převaha v příjmu OMEGA-6 v dietě, je považována za signifikantně vysoce rizikový faktor pro řadu civilizačních onemocnění. Tak jako v savčím organismu existují ucelené cykly, tak lze účinky PUFA-OMEGA-6 a následně OMEGA-3 interpretovat analogickým způsobem.

### Endoglin, a possible marker of atherogenesis and statin treatment efficacy?

Nachtigal P.<sup>1</sup>, Vecerova L.<sup>1</sup>, Strasky Z.<sup>1</sup>, Rathouska J.<sup>1</sup>, Slanarova M.<sup>1</sup>, Dolezelova E.<sup>1</sup>, Andrys C.<sup>2</sup>, Micuda S.<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>Charles University in Prague, Medical School and Teaching Hospital in Hradec Kralove, Institute of Clinical Immunology and Allergology

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

Endoglin (CD105, TGFβ receptor III) affects TGFβ signaling pathway by interaction with TGFβRII, Smad2 and eNOS. Moreover, endoglin blood serum levels are increased in patients with hypercholesterolemia and atherosclerosis. We performed several experiments in order to evaluate hypercholesterolemia and/or atorvastatin effects on endoglin blood serum levels and on endoglin aortic expression and its downstream signaling markers in hypercholesterolemic mice.

Female ApoE/LDLR double knockout mice were divided into 4 groups (n=32). Mice were fed with either chow or cholesterol diet (with 1% cholesterol) for eight weeks. After that, mice in atorvastatin groups were treated for eight weeks with

atorvastatin (ATV) 50mg/kg/day together with chow or cholesterol diet. Biochemical analyses of lipid profile, ELISA analysis in blood serum and Western blot in mice aorta were performed.

Hypercholesterolemia increased endoglin blood serum levels, size of atherosclerotic plaques and decreased endoglin, TGFβRII, and p-Smad2 expressions in aorta. On the other hand, atorvastatin treatment decreased endoglin blood serum levels, decreased size of atherosclerotic lesions and simultaneously increased endoglin, TGFβRII, p-Smad2 and eNOS expression in mice aorta.

In conclusion, we propose that both hypercholesterolemia and atorvastatin treatment affect endoglin blood serum levels and its aortic expression/signaling, together with changes in the atherosclerotic plaque size. In addition, endoglin blood serum levels are conversely related to endoglin expression in aorta. We propose that monitoring of endoglin might represent interesting blood marker, which could reflect atherosclerotic process in the vessel wall and/or efficiency of statin treatment.

*This work was supported by grant from The Grant Agency of Charles University in Prague number 300811/C, 300911/C, 137310/C, grant SVV-2011-263-003, grant MSM 002162082 and Research project MZO 00179906.*

### Teloméry – nový (epi)genetický ukazatel rizika kardiovaskulárních onemocnění?

Piřha J., Hubáček JA., Dlouhá D., Stávek P., Poledne R.

*Institut klinické a experimentální medicíny, Praha*

**Úvod:** Teloméry jsou útvary lokalizované na koncích chromozómů a skládají se z krátkých nukleotidových repeatů (TTAGGG). Funkce telomér je protektivní – chrání konce chromozómů před degradací a jejich vzájemnou rekombinací a fúzí. Jejich délka se s počtem dělení buňky zkracuje a je tak ukazatelem biologického věku. V současnosti je diskutována souvislost délky telomér s aterosklerotickým procesem a jeho klinickými následky. Cílem naší práce bylo stanovit, jak délku telomér ovlivňuje reprodukční věk a tradiční i nově diskutované kardiovaskulární rizikové faktory.

**Metody:** Délku telomér jsme stanovili v populačním vzorku 889 žen (věk 45–54 let). Délka telomér byla analyzována z leukocytární DNA pomocí RT-PCR s použitím 36B4 jako referenčního genu a byla počítána jako poměr repeatů proti kopiím referenčního genu. Byl analyzován vztah délky telomér k reprodukčnímu věku a k rizikovým faktorům: kouření, tělesné váze, centrální obezité, krevnímu tlaku, plasmatickým lipidovým parametřům, lačné glykémii, C-reaktivnímu proteinu a dalším. Data byla statisticky hodnocena nepárovým t-testem a mnohočetnou lineární regresí (STATA).

**Výsledky:** Průměrná délka telomér byla 0,876 ± 0,430 (medián: 0,877). Délka telomér nebyla závislá na věku. Kuřačky měly významně kratší teloméry než nekuřačky (0,829 ± 0,36 vs. 0,921 ± 0,46; p = 0,015); nebyl nalezen rozdíl v délce telomér před a po menopauze (p = 0,26). Významná, inverzní a na ostatních rizikových faktorech nezávislá korelace byla nalezena mezi délkou telomér a apolipoproteinem B (r = -0,14, p < 0,001).

**Závěr:** V populaci žen v období kolem menopauzy byla délka telomér kratší u kuřaček a klesala se stoupající koncentrací apolipoproteinu B.

*Tento projekt byl podpořen z prostředků IGA MZ ČR/ NS 10511-3/2009.*

### Proinflamační stav a spotřeba mastných kyselin

Poledne R.<sup>1</sup>, Škodová Z.<sup>2</sup>, Králová-Lesná I.<sup>1</sup>, Cífková R.<sup>2</sup>, Suchánek P.<sup>1</sup>, Lánská V.<sup>3</sup>, Piřha J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Centrum výzkumu chorob srdce a cév IKEM, Praha<sup>1</sup>

<sup>2</sup>Pracoviště preventivní kardiologie IKEM, Praha<sup>2</sup>

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

Trend úmrtnosti na ischemickou chorobu srdeční (ICHS) v české populaci se dramaticky změnil v r. 1991. Prokázali jsme,

že významnou část v tomto poklesu – především v prvních letech – hraje změna životního stylu v celé populaci. Během 10 let (1988–1997) poklesla koncentrace non-HDL cholesterolu o 13 % se současným poklesem tělesné hmotnosti a obvodu pasu. Častou námitkou proti tomuto vysvětlení příčin změny trendu byla bezprostřednost efektu ihned po změně diety stimulované zrušením subvence cen mléka, mléčných výrobků, červeného masa a masných výrobků od 1. 1. 1991.

Z pohledu nových znalostí o možném přímém vlivu nasycených mastných kyselin (SAFA) na regulaci inflamačního procesu je možné hledat vysvětlení poklesu mortality nejen v pozitivní změně koncentrace aterogenních lipoproteinů, ale i v přímém vlivu na inflamaci. Po dramatickém snížení spotřeby SAFA, způsobené zvýšením cen masa, masných výrobků, másla a mléčných výrobků, poklesla kalkulovaná spotřeba SAFA v roce 1991 o 1/3.

Ověřovali jsme hypotézu možného přímého vlivu spotřeby SAFA na inflamační stav v modelovém experimentu. U 18 zdravých dobrovolníků byl v cross-over kontrolované studii porovnán vliv diety s vysokým a nízkým obsahem SAFA. Po 4 týdnech diety bohaté na SAFA koncentrace CRP poklesla z  $2,85 \pm 1,68$  mmol/l na  $2,03 \pm 1,19$  ( $p < 0,05$ ) po stejném období diety s nízkým obsahem SAFA a jejich nahrazení nenasycenými mastnými kyselinami (PUFA).

**Závěr:** lze vyslovit hypotézu, že záměna SAFA za PUFA v dietě české populace a následný pokles proinflamačního stavu mohou být odpovědné za bezprostřední pokles mortality na ICHS. Pokles koncentrace non-HDL cholesterolu může být do jisté míry jen průvodním markerem.

*Práce byla podpořena grantem MŠMT ČR č. 1M0510.*

### Skládačka jménem metabolický syndrom – co s ní?

Sucharda P.

3. interní klinika VFN & 1. LF UK, Praha; Český institut metabolického syndromu, o.p.s., Plzeň

Metabolický syndrom překonal fázi všeobecného nadšení, a jak se zdá, hledá si znovu své místo v klinické medicíně. Přes rozšířené mínění není metabolický syndrom nosologickou jednotkou, nýbrž konstruktem, jehož význam je závislý na definici. Na druhé straně existují zvířecí modely, zejména polydaktyliční potkani, u nichž je současný výskyt hypertenze, dyslipidémie a obezity geneticky exaktně podložen.

Pojem metabolického syndromu je všeobecně spojován se jménem Geralda M. Reavena, který ho však ani nedefinoval ani nepojmenoval. Společný výskyt hyperglykemie a hypertenze je znám přinejmenším od 20. let minulého století, význam abdominálního ukládání tuku – což je podstatou klinických definic metabolického syndromu (WHO, EGIR, ATP III, IDF) – dokonce od 18. století!

Na současné „harmonizované“ definici metabolického syndromu se shodly nejenom americké, evropské i mezinárodní vědecké společnosti, ale i ona skrývá 16 (!) různých kombinací pozitivních kritérií. Této skutečnosti se věnuje pozornost teprve v posledních letech. Řada studií dokazuje, že odlišné kombinace složek metabolického syndromu jsou nejen velmi různě frekventní, ale také různě významné.

Tyto poznatky snad umožní nalézt nové a reálné místo metabolického syndromu jako komplexního rizikového faktoru metabolických a oběhových onemocnění.

### Šlachové xantomy jako výběrové kritérium pro rozšířenou molekulárně-biologickou analýzu

Tichý L.<sup>1</sup>, Zapletalová P.<sup>1</sup>, Letocha O.<sup>1</sup>, Zapletalová E.<sup>1</sup>, Freiburger T.<sup>2</sup>, Fajkusová L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centrum molekulární biologie a genové terapie, FN Brno

<sup>2</sup> Genetická laboratoř, Centrum kardiologické a transplantační chirurgie, Brno

**Úvod:** Familiární hypercholesterolemie (FH) je autozomálně dominantní dědičné onemocnění charakterizované zvýšením

LDL cholesterolu v krvi pacientů. Mezi klinické příznaky FH kromě předčasné aterosklerózy může patřit i přítomnost šlachových xantomů, arcus lipoides corneae a kožních xantomů. Do současné doby bylo na pracovišti CMBGT a CKTCH vyšetřeno 2881 pacientů s podezřením na FH. Mutace v genu APOB byla zjištěna u 318 z nich a mutace v genu LDLR u 620. Jelikož genetická analýza probíhá již od roku 1998 použité metodické přístupy pro analýzu genů (v tomto případě LDLR) jsou odlišné – od použití screeningových metod (heteroduplexní analýza (HA), DHPLC) po přímou sekvenční analýzu. Cílem této studie bylo vybrat z již uzavřených negativních případů ty pacienty, kteří mají šlachové xantomy a vyšli bez mutace po provedení HA nebo DHPLC.

**Metodika:** Sekvenční analýza promotoru, exonů a přilehlých intronových LDLR; MLPA.

**Výsledky:** V databázi MedPed je zaregistrováno 103 pacientů se šlachovými xantomy, u 44 z nich byla detekována mutace v genu LDLR, u 7 mutace v APOB, u 22 pacientů bylo již vyšetření v minulosti uzavřeno jako negativní. Z důvodu závislosti výsledku vyšetření na použitém metodickém přístupu (HA, DHPLC) jsou vzorky došetřovány pomocí sekvenace. U 30 pacientů nebyl dostatek materiálu pro provedení kompletní analýzy. O nový materiál je požádáno, nebo již není možné materiál získat.

**Závěr:** Přítomnost šlachových xantomů se zdá být díky vysoké frekvenci záchytu mutací vhodným výběrovým kritériem pro rozšířenou molekulárně-biologickou analýzu.

### Sůl a rizikové faktory aterosklerózy

Urbanová Z., Šamánek M.

<sup>1</sup>Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN, Praha

<sup>2</sup>Dětské kardiocentrum FN Motol, Praha

Současný příjem soli výrazně převyšuje její skutečnou spotřebu. WHO doporučuje snížení dávky soli u zdravých dospělých na 5 g denně, u hypertoniků a dětí podle věku na max. 3 g denně. V České republice je tento limit až trojnásobně překračován už od 3 let věku u 100 % dětí. Recentní studie o příjmu soli ukazují přesvědčivě, že zvýšený příjem soli způsobuje vzestup krevního tlaku, což vede v dospělosti ke zvýšené mortalitě na cévní mozkovou příhodu nebo infarkt myokardu. A nejen to, větším příjmem soli vzniká pocit žízně, což zase vede k větší konzumaci tekutin s preferencí sladkých a kalorických nápojů a tím i k zvýšení výskytu obezity, zejména u dětí a mladých dospělých. Obezita pak zpětně podporuje výskyt hypertenze už od dětského věku. Autoři podávají přehled současných aktivit k snížení konzumace soli v České republice.

### Hypolipidemické účinky fluvastatinu ve vztahu k polymorfismu CYP2C9

Vařeka T.<sup>1</sup>, Buzková H.<sup>2</sup>, Pechandová K.<sup>2</sup>, Perlík F.<sup>2</sup>, Slanař O.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>IV. interní klinika I. LF UK a VFN, Praha

<sup>2</sup>Farmakologický ústav I. LF UK a VFN, Praha

**Východisko:** Bylo zjištěno, že alela CYP2C9\*3 u zdravých jedinců koreluje se zvýšenou koncentrací plazmatického fluvastatinu. V práci jsme zjišťovali vztahy mezi touto alelou a hypolipidemickou účinností fluvastatinu u nemocných s hypercholesterolemií. Nejčastěji se vyskytující alela v kavkazské populaci je CYP2C9\*2 (8–14%) a CYP2C9\*3 (4–11 %).

**Metody:** Šlo o prospektivní studii, kde nebyla zavedená léčba u nemocných měněna. Genotyp CYP2C9 byl stanoven metodou PCR–RFLP u 87 nemocných léčených fluvastatinem (z toho 48 pacientů na fluvastatinové monoterapii, ostatní v kombinaci) a u kontrolní skupiny 254 zdravých dobrovolníků české populace. Klinická a biochemická data byla získána před začátkem léčby fluvastatinem a po 12 týdnech léčby.

**Výsledky:** V našem souboru se frekvence alel CYP2C9 významně nelišila mezi hyperlipidemiky a zdravými dobrovolníky. Nejčastěji byla zastoupena alela CYP2C9\*2 (12,2 % u zdravých

a 9,8 % u léčených fluvastatinem), potom CYP2C9\*3 (5,9 vs. 5,7 %). Léčba 80 mg fluvastatinu denně v monoterapii vedla k průměrnému poklesu LDL-C o 25 %, celkového cholesterolu (TC) o 21,5 % a TG o 28 %. Genotyp CYP2C9\*1/\*3 koreloval s poklesem LDL-C o 40 %, ale CYP2C9\*1/\*1 jen 22,4 %, u TC to bylo 28,6% vs. 20,2 %.

**Závěr:** U pacientů s hypercholesterolémií byl pokles koncentrace LDL-C po léčbě fluvastatinem výraznější u genotypu CYP2C9\*1/\*3 v porovnání s genotypem CYP2C9\*1/\*1. To by mohlo částečně vysvětlit pozorovanou značně interindividuální variabilitu hypolipidemických účinků fluvastatinu, ale nelze vyloučit i vliv jiných faktorů.

### Adiponektin a markery hemostázy/endoteliální dysfunkce – nezávislá pozitivní asociace adiponektinu s von Willebrandovým faktorem, solubilním trombomodulinem a adhezivními molekulami sVCAM-1

Vavřková H., Karásek D., Novotný D., Jackuliaková D., Slavík L.  
LF UP a FN Olomouc

**Úvod:** Adiponektin je znám jako adipocytokín s insulin senzitivizujícími, protizánětlivými a ateroprotektivními vlastnostmi. Nicméně jak snížené, tak zvýšené kardiovaskulární riziko/mortalita byly popsány v řadě prospektivních studií s adiponektinem. To ponechává možnost, že adiponektin může mít i nežádoucí účinky, které by se mohly uplatňovat u některých specifických populací.

**Cílem studie** bylo posoudit vztah mezi celkovým adiponektinem, hemostatickými markery (fibrinogenem, vWF, PAI-1, t-PA, solubilním trombomodulinem (sTM)), adhezivními molekulami (sICAM-1, sVCAM-1), lipidy, a markery IR (insulin, HOMA, C-peptid) u asymptomatických dyslipidemických osob.

**Pacienti.** Vyšetřili jsme 308 osob (průměrný věk 45 ± 15 let): 218 hyperlipidemických pacientů dosud neléčených hypolipidemiky (TG ≥ 1,5 mmol/l a nebo ApoB ≥ 1,2 g/l) a 90 normolipidemických zdravých jedinců (TG < 1,5 mmol/l and ApoB < 1,2 g/l).

**Výsledky:** U dyslipidemických osob, adiponektin koreloval dle předpokladu inverzně s pasem, BMI, TG, inzulinem, HOMA, C-peptidem, a pozitivně s HDL-C a ApoA-1 (p < 0,001 u všech). Fibrinogen, PAI-1, t-PA a sICAM-1 korelovaly s markery IR, ale pouze t-PA koreloval inverzně s adiponektinem (p = 0,01). Překvapivě jsme našli pozitivní korelaci adiponektinu s vWF, sTM, a sVCAM-1 (p < 0,001 u všech). Žádný z těchto 3 parametrů nekoreloval s markery IR. V multivariační regresní analýze, vWF, sTM a sVCAM-1 zůstaly nezávisle asociovány s hladinami adiponektinu, zatímco asociace adiponektinu s t-PA ztratila signifikanci.

**Závěr:** U dyslipidemických jedinců jsme našli signifikantní pozitivní asociaci adiponektinu s vWF, sTM a sVCAM-1, nezávisle na markerech IR. Tyto výsledky napovídají, že námi sledované hemostatické/endoteliální markery jsou regulovány odlišnými cestami a jejich asociace s adiponektinem by měla být zhodnocena ve vztahu k riziku aterosklerózy.

Podpořeno grantem IGA MZCR NS/10284.

### Asociace hladin bilirubinu v krevním séru a promotorových variant genu *ugt1a1* s aterosklerózou

Vítek L.<sup>1,2</sup>, Jirásková A.<sup>1</sup>, Šmídová H.<sup>1</sup>, Dostálová G.<sup>3</sup>, Bělohávek J.<sup>3</sup>, Kadlčková L.<sup>3</sup>, Linhart A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK

<sup>2</sup>4. interní klinika 1. LF UK

<sup>3</sup>2. interní klinika 1. LF UK

**Úvod:** Oxidační stres se významně podílí na patogeneze aterosklerózy. Bilirubin patří mezi velmi silné endogenní antioxidanty a jeho zvýšené systémové hladiny jsou asociovány s ochranou před koronární i periferní aterosklerózou. Cílem naší

studie bylo posoudit vztah mezi sérovými hladinami bilirubinu a promotorovými variantami *UGT1A1*, genu regulujícího homeostázu bilirubinu, u pacientů s různými formami aterosklerózy.

**Metodika:** Studie byla provedena na pacientech s předčasnou aterosklerózou (AIM, n = 129, nemocní s infarktem myokardu před < 45 rokem u mužů a < 55 rokem u žen), chronickou ischemickou chorobou srdeční (ICHS, n = 43), ischemickou chorobou dolních končetin (ICHDK, n = 69), a zdravých jedincích (n = 228). U všech jedinců bylo provedeno standardní biochemické vyšetření a stanovení (TA), dinukleotidových variant v promotoru *UGT1A1* (fragmentační analýzou na automatickém kapilárním DNA sekvenátoru).

**Výsledky:** Ve srovnání s kontrolními jedinci měli pacienti se všemi formami aterosklerózy významně nižší hladiny bilirubinu v krevním séru (medián; IQ rozmezí: kontroly 12,1; 9–17,5 vs. AIM 10,03; 7,5–15,6 vs. ICHS 9,8; 7,8–11,5 vs. PAD 8,5; 6,3–11,3, p < 0,05 pro všechna srovnání mezi pacienty a kontrolami). Nejnížší hladiny bilirubinu v krevním séru byly překvapivě zjištěny u nemocných s ICHDK, a nikoli u nemocných s předčasnou aterosklerózou. Přítomnost (TA)<sub>7</sub> alely v promotoru *UGT1A1* (*UGT1A1*\*28), která je zodpovědná za vyšší hladiny sérového bilirubinu, byla asociována s významně nižším rizikem AIM (OR 0,48; 95%CI 0,29–0,82, p = 0,007), ICHD (0,49; 0,25–0,96, p = 0,037), stejně tak jako ICHDK (0,56; 0,32–0,98, p = 0,044).

**Závěr:** Nízké hladiny bilirubinu v krevním séru, stejně tak jako nepřítomnost alely *UGT1A1*\*28, představují důležitý rizikový faktor pro aterosklerózu.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR NS9770.

### Varianty genu *FTO* and *MC4R* určují změny BMI u dětí po režimových (dietních a pohybových) opatřeních

Zlatohlavek L.<sup>1</sup>, Ceska R.<sup>1</sup>, Dlouha D.<sup>3</sup>, Vrablík M.<sup>1</sup>, Vasickova L.<sup>2</sup>, Hubacek J.A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>III. interní klinika VFN, Praha

<sup>2</sup>Lázně Dr. Filipa, Poděbrady

<sup>3</sup>IKEM, Praha

**Úvod:** Cílem studie bylo zjistit, zda existuje vztah mezi variantami genu pro *FTO* (rs17817449) a *MC4R* (rs17782313) a váhovým úbytkem u dětí s nadváhou/obezitou po jednoměsíčním redukčním pobytu.

**Metody:** Byla provedena analýza DNA u 357 dětí (věk 13,7 ± 4,9 let, průměrný BMI na počátku 30,8 ± 4,6 kg/m<sup>2</sup>). Před a po 4 týdnech režimových opatření (omezení energetického příjmu dle věku, 5 pohybových aktivit denně, každá po 50 min.), byly prováděny biochemické, antropometrické měření a DNA analýza.

**Výsledky:** Průměrná redukce hmotnosti dětí byla 6,2 ± 2,1 kg (p < 0,001). Byly zjištěny statisticky významné korelace mezi poklesem BMI a variantami genů *FTO* a *MC4R*. U nositelů genotypu *FTO* GG a genotypu *MC4R* CC došlo ke statisticky významné redukci váhy oproti dětem bez těchto genových variant (p < 0,02 pro *FTO* a p < 0,004 pro *MC4R*).

**Závěr:** Varianty genu *FTO* a *MC4R* významně modifikují odpověď na režimová opatření během redukčního pobytu dětí s nadváhou / obezitou. Nositelé genotypů GG *FTO* a *MC4R* CC signifikantně více profitují z režimových opatření (vyjádřené jako změny v BMI a tělesného tuku).

Podpořeno grantem č. NS 10589-3.

**Základní antropometrická data pacientů s poruchami lipidového metabolismu**

Bernášková H., Hrdličková I.

*Metabolická ordinace ÚKBH FN Plzeň*

**Úvod:** Nadváha a obezita jsou celosvětovým problémem významně ovlivňujícím kardiometabolické riziko.

**Metodika:** V souboru 100 pacientů s poruchou lipidového metabolismu jsme hodnotili výsledky výpočtu BMI, měření obvodu pasu a viscerálního tuku bioimpedanční metodou.

**Výsledek:** Zjistili jsme, že 79 % pacientů má hodnotu BMI v pásmu nadváhy nebo obezity. 1,3× více bylo mužů než žen. Dvě pacientky se dostaly do pásma obezity III. stupně. Patologicky zvýšený objem pasu jsme zaregistrovali u 73 % pacientů stejné skupiny a vyšší hodnotu viscerálního tuku vykazovalo 58 % jedinců.

**Závěr:** Uvedená data několikanásobně převyšují literární údaje platné pro obecnou populaci. Na kazuistice demonstrujeme možnost ovlivnění nepříznivých antropometrických parametrů přísnými režimovými opatřeními v kombinaci s bazální hypolipidemickou léčbou u spolupracujícího pacienta.

**CEVA – nová generace vzdělávání**Cibulka R.<sup>1</sup>, Rajdl D.<sup>1</sup>, Klečková M.<sup>2</sup>, Trbušek J.<sup>3</sup>, Racek J.<sup>1</sup>, Pikner R.<sup>4</sup><sup>1</sup>Ústav klinické biochemie a hematologie LF UK a FN v Plzni<sup>2</sup>Děkanát LF UK v Plzni<sup>3</sup>Centrum Edukace a Výzkumu Abbott<sup>4</sup>Oddělení klinických laboratoří, Klatovská nemocnice, a.s.

Postgraduální kontinuální vzdělávání je povinností všech zdravotnických pracovníků. Elektronické vzdělávání (e-learning) nabízí moderní a efektivní cestu, jak pravidelně získávat odborné informace.

CEVA (Centrum Edukace a Výzkumu Abbott) je internetová aplikace dostupná z <http://ceva-edu.cz>, která poskytuje kvalitní zdroj pravidelně aktualizovaných odborných informací z oblasti laboratorní medicíny. Jde o společný projekt Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni, Klatovské nemocnice a.s. a firmy Abbott Laboratories s.r.o. Česká republika. Portál je zdarma přístupný všem zájemcům o klinické laboratorní výsledky – jejich indikaci, metody stanovení a interpretaci. Své posluchače proto CEVA nachází jak v pracovních laboratořích, tak i v lékařských klinických oborech. Každý týden je uživatelům k dispozici nový příspěvek - tzv. Novinka. Jde o krátké sdělení, které uživatelům nabízí novinky z literatury, komentář k doporučením odborných společností, příklady z klinické praxe (kazuistiky), záznam přednášky z kongresu atd. Jedinečnou součástí portálu CEVA jsou i odborná diskuzní fóra, kde uživatelé pokládají svoje dotazy a konzultanti z CEVA (nebo i ostatní uživatelé) odpovídají a diskutují. V portálu najdete různé druhy studijních materiálů – od klasických hypertextů přes ozvučené prezentace až po interaktivní testy. Mezi služby uživatelům patří i pravidelně aktualizovaný kalendář odborných akcí.

Na podzim roku 2011 plánujeme zveřejnění prvních e-learningových kurzů s přidělenými kredity celoživotního vzdělávání pro lékaře i nelékařské zdravotnické pracovníky.

**Polymorfismus v genu HNF1A a jeho souvislost s akutním koronárním syndromem**

Dlouhá D., Hubáček J. A., Lánská V., Piňha J.

*GENDEMIP studie**Institut klinické a experimentální medicíny; Praha*

**Úvod:** Cirkulující zánětlivé parametry, z nichž největší pozornost je stále věnována C-reaktivnímu proteinu (CRP), jsou považovány za možný ukazatel zvýšeného rizika kardiiovaskulárních

onemocnění (KVO). Hepatic nuclear factor (HNF1- $\alpha$ ), známý také jako transkripční faktor 1 se účastní různých metabolických procesů v játrech, v pankreatu, v ledvinách a ve střevech. HNF1- $\alpha$  nejen reguluje expresi některých jaterních genů, ale také transkripčně aktivuje proteiny akutní fáze, mezi které patří například CRP. HNF1- $\alpha$  významně ovlivňuje i metabolismus žlučových kyselin a cholesterolu a účastní se i metabolismu lipoproteinů.

**Soubor a metodika:** Varianta rs7310409 (A/G) genu pro HNF1- $\alpha$  byla sledována na skupině celkem 300 (mužů) pacientů s akutním koronárním syndromem (AKS) a u 275 kontrol (populace MONICA). Polymorfismus byl analyzován pomocí PCR a restriční analýzy a TaqMan SNP esejí.

**Výsledky:** Frekvence jednotlivých genotypů se u pacientů s AKS nelišila (AA = 13 %, AG = 53 %, GG = 34 %) významně od frekvencí kontrolní skupiny (AA = 16 %, AG = 52 %, GG = 32 %,  $p = 0,58$ , n.s.).

**Závěr:** Výsledky této pilotní studie nepotvrzují, že varianta rs7310409 v oblasti genu pro HNF1- $\alpha$  je významným genetickým determinantem rozvojem AKS. Zda se nejedná o falešně negativní nález je však nutné ověřit na rozsáhlejší souboru pacientů.

*Podpořeno projektem č. 00023001 (IKEM).***Změny ve steroidním spektru při odvykání kouření a predikce úspěšnosti**Dušková M.<sup>1</sup>, Hrušková H.<sup>1</sup>, Šimůnková K.<sup>1,2</sup>, Hill M.<sup>1</sup>, Velíková M.<sup>1</sup>, Kubátová J.<sup>1</sup>, Pospíšilová H.<sup>1</sup>, Králíková E.<sup>2,3</sup>, Stárka L.<sup>1</sup><sup>1</sup>Endokrinologický ústav<sup>2</sup>III. interní klinika, 1. LF UK a VFN<sup>3</sup>Centrum pro závislé na tabáku, III. interní klinika, 1. LF UK a VFN<sup>4</sup>Ústav hygieny a epidemiologie, 1. LF UK a VFN

**Úvod:** Kouření cigaret je ve světě nejrozšířenější závislostí na návykových látkách. Nikotinismus je jednoznačným rizikovým faktorem kardiiovaskulárních onemocnění. Dochází ke změnám lipidogramu spolu s dalšími negativními změnami hemokoagulačních parametrů. V řadě studií byla prokázána schopnost nikotinu měnit hormonální homeostázu ženy. Kuřačky mají během celého života vyšší koncentrace testosteronu a nižší hladinu estradiolu proti nekuřačkám.

**Metodika:** Sledovali jsme vliv přerušení kouření na steroidní spektrum u 60 postmenopauzálních žen kuřaček a zároveň zda je rozdíl v steroidním spektru u úspěšných a neúspěšných v odvykání kouření. Ženy byly vyšetřeny před zahájením odvykání kouření, po 6 týdnech nekuření, 12 týdnech nekuření, 24 týdnech nekuření a 48 týdnech nekuření. Při každém vyšetření bylo stanoveno steroidní spektrum pomocí GC-MS, LH, FSH, SHBG pomocí RIA, a změřena základní antropometrická data. Ke statistické analýze byla použita ANOVA s opakováním.

**Výsledky:** U postmenopauzálních žen došlo k postupnému zvyšování androgenů během odvykání kouření.

Vyšší hladina testosteronu, dihydrotestosteronu, dehydroepiandrosteronu a dalších androgenů korelovala s neúspěchem v odvykání kouření.

**Závěr:** Kuřačky mají vyšší hladinu androgenů. Přerušování kouření způsobuje její další zvýšení jak u fertálních, tak i u postmenopauzálních žen. Na elevaci hladiny androgenů se nepodílí ani nikotin z náhradní nikotinové terapie ani změna hmotnosti ani věk. Ženy úspěšné v odvykání kouření mají nižší androgeny vstupně i po přerušování kouření než neúspěšné kuřačky. Vyšší hladina androgenů zřejmě hraje roli v rozvoji závislosti. Otázkou tedy zůstává, jakou hladinu androgenů mají kuřačky před zahájením kouření.

*Studie byla podpořena GAUK 367511, IGA 10215-3 a 9831-4.*

**Hodnoty glykémie při užívání statinů**

Dvořáková J., Dubská L., Táborský L., Hyánek J.  
OKBHI, Nemocnice Na Homolce, Praha 5

**Úvod:** V poslední době se hodně hovoří o riziku rozvoje diabetu 2. typu při léčbě statiny, což potvrdily metaanalýzy velkých klinických studií. Nás zajímalo, jakých hodnot glykemií dosahují při statinové léčbě naši pacienti.

**Metodika:** Vybraný soubor obsahuje 88 pacientů (mužů a žen) ve věku 30–70 let v primární i sekundární prevenci aterosklerózy, kteří dosud neužívali žádná hypolipidemika a u nichž byla hypolipidemická léčba indikována. Byl jim nasazen atorvastatin nebo simvastatin a pacienti je užívali beze změny dávky alespoň po dobu 3 let. Před nasazením medikace, po třech a šesti měsících užívání, po roce a dále pak v ročních intervalech (max. po dobu 5 let) byly provedeny odběry krve. Zaměřili jsme se na sledování glykemií nalačno a hladin lipidových parametrů, které byly stanoveny běžnými metodami, LDL cholesterol byl stanoven přímou metodou. Vyloučení ze sledování byli pacienti s prokázaným diabetem a s hodnotou glykémie nalačno před nasazením léčby nad 6,5 mmol/l.

**Výsledky:** Ve skupině léčené atorvastatinem (n = 51, 25 M, 26 Ž) došlo po roce léčby ke statisticky významnému poklesu LDL cholesterolu (párový t-test:  $P < 0,0001$ ), cílových hodnot  $< 3$  mmol/l dosáhlo 78,5 % pacientů. Hodnota mediánu glykémie nalačno činila před léčbou 5,68 mmol/l, po 5 letech léčby 5,92 mmol/l, změna nedosáhla statistické významnosti.

Ve skupině léčené simvastatinem (n = 37, 16 M, 21 Ž) došlo po roce léčby ke statisticky významnému poklesu LDL cholesterolu (párový t-test:  $P < 0,0001$ ), cílových hodnot  $< 3$  mmol/l dosáhlo 62,2 % pacientů. Hodnota mediánu glykémie nalačno činila před léčbou 5,6 mmol/l, po 5 letech léčby 5,56 mmol/l, změna nedosáhla statistické významnosti.

**Závěr:** Dlouhodobá léčba atorvastatinem a simvastatinem nevedla v našem souboru ke statisticky významným změnám glykémie nalačno. Vzhledem k velikosti souboru nelze však naše výsledky srovnávat s výsledky velkých statinových studií.

**Energetický a substrátový metabolismus v iničiální fázi metabolického onemocnění**

Fajfrová J., Pavlík V., Husárová M., Bednarčík P., Hlúbik P.  
Katedra vojenské hygieny Fakulta vojenského zdravotnictví UO, Hradec Králové

**Úvod:** Výskyt nadváhy a obezity a s tím spojené metabolické komplikace je celosvětový problém. Cílem naší práce bylo změření energetického a substrátového metabolismu v iničiální fázi metabolického onemocnění a posouzení vlivu obezity na poruchu metabolických funkcí.

**Metodika:** Do sledování jsme zařadili 48 osob rozdělených do dvou skupin podle tělesné hmotnosti. Hodnocení tělesného složení bylo pomocí bioimpedanční analýzy. Dále jsme měřili klidový energetický výdej (REE) a utilizaci substrátů pomocí nepřímé kalorimetrie a biochemické vyšetření krve. Po změření klidových hodnot byla probandům podána přesně definovaná strava. Poté následovalo měření utilizace substrátů v průběhu 4 hodin.

**Výsledky:** Základní rozdíly mezi obézní skupinou a kontrolní: BMI  $32,0 \pm 3,6$  kg.m<sup>-2</sup> vs.  $23,1 \pm 2,2$  kg.m<sup>-2</sup>,  $p < 0,001$ , tělesný tuk  $33,3 \pm 8,4$  % vs.  $19,0 \pm 7,8$  %,  $p < 0,001$ , obvod pasu  $100,0 \pm 10,8$  cm vs.  $77,1 \pm 6,5$  cm,  $p < 0,001$ . Změny metabolických parametrů u obézní skupiny: REE v procentech náležitých hodnot (%REE) z  $90,5 \pm 12,4$  na  $97,5 \pm 11,5$  %,  $p = 0,002$ , utilizace sacharidů (%CHO) z  $37,3 \pm 19,5$  na  $52,2 \pm 15,3$  %,  $p < 0,001$ , oxidace tuků (%FAT) z  $36,8 \pm 22,1$  na  $27,0 \pm 16,8$  %,  $p = 0,003$ , utilizace bílkovin (%PRO) z  $25,9 \pm 8,1$  na  $20,8 \pm 7,4$  %,  $p = 0,006$ . Změny metabolických parametrů u kontrolní skupiny: %REE z  $88,3 \pm 9,7$  na  $95,9 \pm 11,1$  %,  $p < 0,001$ , %CHO z  $42,2 \pm 20,6$  na  $51,4$

$\pm 13,8$  %,  $p = 0,006$ , %FAT z  $28,3 \pm 18,0$  na  $24,3 \pm 13,6$  %,  $p = 0,025$ , %PRO z  $29,3 \pm 8,7$  na  $24,2 \pm 6,8$  %,  $p = 0,003$ .

**Závěr:** U obou skupin jsme našli snížené hodnoty REE, které byly silně ovlivněny tělesnou hmotností, resp. tukou prostou tkání u obézních jedinců. U obézní skupiny jsme našli častější odchylky od substrátového metabolismu, zejména časnou neolipogenezi. Získané výsledky mohou pomoci při sestavování výživových doporučení pro obézního jedince v riziku rozvoje metabolických komplikací.

**Deficit glycerolkinázy – nové mutace v genu**

Hlavínová L.<sup>1</sup>, Vlachová M.<sup>1,2</sup>, Rusňáková H.<sup>3</sup>, Hamzová P.<sup>3</sup>, Stožický Fr.<sup>3</sup>, Rašlová K.<sup>4</sup>, Kovář J.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

<sup>2</sup>Centrum výzkumu chorob srdce a cév, Praha

<sup>3</sup>Fakultní nemocnice, Plzeň

<sup>4</sup>Metabolické centrum, Bratislava

Glycerolkinasa (GK) (EC 2.7.1.30) je klíčový enzym, který zajišťuje návrat glycerolu do metabolismu lipidů a sacharidů v játrech. Její deficit se projevuje zvýšenou hladinou glycerolu v moči i krvi, kde se projevuje jako falešně zvýšená koncentrace triacylglycerolů. U poloviny postižených se v dětském věku mohou projevit charakteristické symptomy podobné hypoglykémii. Prvním indikátorem tohoto defektu často bývá nález hypertriglyceridémie v séru, které však při odběru nalačno není lipemické. Mezi pacienty referovanými na naše pracoviště s hypertriglyceridemií neznámé etiologie byli zachyceni tři pacienti s pseudohypertriglyceridemií, u kterých byl gen kódující GK sekvenován. Všichni tři byli nositeli nových, dosud nepopsaných mutací.

Gen pro GK má 21 exonů a je lokalizován na chromozomu X. U prvního z pacientů, 4letého chlapce, opakovaně hospitalizovaného s typickými symptomy deficiencie enzymu, byla identifikována mutace v exonu 10 (c.833A>C; Thr278Lys). U 14letého chlapce s asymptomatickým průběhem choroby byla zjištěna delece jednoho nukleotidu (c.1074delC) vedoucí ke změně čtecího rámce. U dalšího z probandů, 46letého muže s asymptomatickou pseudohypertriglyceridemií, byla zjištěna rozsáhlá delece exonů 14 až 19.

Diagnostika deficiencie GK může zásadně přispět k prevenci a účinné léčbě komplikací u pediatrických pacientů a zabránit zbytečné léčbě hypertriglyceridémie u postižených osob.

Podpořeno grantem č. MZO 00023001 z MZ ČR.

**Tělesné složení a jeho změny v průběhu nefarmakologické terapie obezity**

Hlúbik J.<sup>1</sup>, Hlúbik P.<sup>2</sup>, Sřítecká H.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>České vysoké učení technické v Praze Fakulta elektrotechnická Katedra kybernetiky, ČR

<sup>2</sup>Fakulta vojenského zdravotnictví Hradec Králové ČR

**Úvod:** Více než 50 % české dospělé populace trpí nadváhou nebo obezitou. Obezita s nadbytkem tělesného tuku je rizikovým faktorem vzniku metabolických onemocnění, metabolického syndromu. U osob s nadváhou je důležité hodnocení tělesného složení měřením tělesné impedance – BIA (Bioimpedanční analýza). Redukce tělesné hmotnosti a tělesného tuku vede ke změnám tělesného složení, cílem redukce je úbytek tělesného tuku a zachování tukuprosté hmotnosti.

**Metodika:** U 20 žen s BMI nad 30 kg/m<sup>2</sup> byl realizován 3měsíční redukční program s omezením konzumace stravy o 2000 kJ ve srovnání s konzumací před redukcí a k navýšení pohybové aktivity – 5x v týdnu po 45 minut. Sledovali jsme BMI, bylo prováděno měření bioimpedance – hodnocení tělesného složení pro stanovení poměru jednotlivých tělesných komponent (tuková tkáň, tukuprostá tkáň, TBW – total body water, ECW – extracellular water, ICW – intracellular water).



**Výsledky:** Po 3 měsících redukčního programu došlo k poklesu tělesné hmotnosti o 6 kg, k poklesu tělesného tuku o 4,5 kg, k poklesu obvodu pasu o 7 cm. Byly zaznamenány statisticky nevýznamné změny dalších komponent tělesného složení.

**Závěr:** Cílené omezování energie přijaté ve stravě a navýšení výdeje energie vede k poklesu množství tělesného tuku a podílí se na změnách tělesného složení.

Publikace byla podpořena VZ 0000502 a SGS10/279/OH-K3/3T/13.

### Nefarmakologické terapie obezity

Hlúbik P.<sup>1</sup>, Strítecká H.<sup>1</sup>, Hlúbik J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakulta vojenského zdravotnictví Hradec Králové ČR

<sup>2</sup>České vysoké učení technické v Praze Fakulta elektrotechnická Katedra kybernetiky, ČR

**Úvod:** Incidence a prevalence nadváhy a obezity stoupá nejenom v EU ale i v ČR. Obezita je charakterizována nadbytkem tělesného tuku s akumulací v predispozičních oblastech. Obezita je závažné chronické onemocnění a představuje rizikový faktor vzniku metabolických onemocnění, metabolického syndromu. U osob s nadváhou je důležité hodnocení změn tělesného složení v průběhu redukčního režimu. Redukce tělesné hmotnosti a tělesného tuku vede ke snížení rizika vzniku fatálních kardiovaskulárních příhod.

**Metodika:** V souboru 20 žen s BMI 30–35 kg/m<sup>2</sup> ve věku 35–60 let byl realizován 3měsíční ambulantní program redukce tělesné hmotnosti. Došlo k omezení konzumace stravy o 2000 kJ ve srovnání s konzumací před redukcí a současně k navýšení individuální pohybové aktivity aerobního charakteru na zátěž: 5x v týdnu po 45 minut. Strava byla obohacena o 12 g hrubé dietní vlákniny na den. Sledovali jsme změny tělesné hmotnosti, BMI, změny tělesného složení, lipidový profil, změny stravovacích zvyklostí programem NUTRIDAN.

**Výsledky:** po 3 měsících redukčního programu došlo k poklesu tělesné hmotnosti o 6 kg, k poklesu tělesného tuku o 4,5 kg, k poklesu obvodu pasu o 7 cm. Byl zaznamenán statisticky významný pokles T cholesterolu, LDL cholesterolu a TAG a statisticky nevýznamný vzestup HDL cholesterolu.

**Závěr:** cílená nefarmakologická terapie s restrikcí zkonsumované energie a navýšením výdeje energie vede k poklesu množství tělesného tuku a podílí se na snížení rizika metabolického syndromu.

Publikace byla podpořena VZ 0000502.

### Účinek kouření na steroidní spektrum

Hruškovičová H.<sup>1</sup>, Dušková M.<sup>1</sup>, Šimůnková K.<sup>1,2</sup>, Hill M.<sup>1</sup>, Veliková M.<sup>1</sup>, Kubátová J.<sup>1</sup>, Pospíšilová H.<sup>1</sup>, Králíková E.<sup>2,3</sup>, Stárka L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endokrinologický ústav

<sup>2</sup>III. interní klinika, 1. LF UK a VFN

<sup>3</sup>Centrum pro závislé na tabáku, III. interní klinika, 1. LF UK a VFN

<sup>4</sup>Ústav hygieny a epidemiologie, 1. LF UK a VFN

**Úvod:** Kouření je ve světě nejrozšířenější závislostí na návykových látkách a je rizikovým faktorem pro rozvoj kardiovaskulárních onemocnění. Kuřáčky mají během celého života vyšší koncentrace testosteronu a nižší hladinu estradiolu proti nekuřáčkám. Důsledkem je negativní efekt na reprodukční funkce ženy.

**Metody:** Vyšetřovali jsme steroidní spektrum pomocí GC/MS (celkem 69 steroidů) u kuřáček a věkově odpovídajících nekuřáček ve folikulární (FP) a luteální fázi (LF) menstruačního cyklu. Počet a průměrný věk (± SD) probandek byl: ve FP – 10 nekuřáček 38,8 (± 7,2) a 11 kuřáček 39,6 (± 7,5) a v LF – 10 nekuřáček 37,9 (± 7,4) a 6 kuřáček 37,2 (± 5,7). Do studie byly zařazeny zdravé ženy bez endokrinního onemocnění, bez hormonální antikoncepce a s pravidelnou menstruací. Kuřáčky jsme sledovali během odvykání kouření po dobu 1 roku.

**Výsledky:** U kuřáček jsme našli bazálně zvýšené sérové hladiny androgenů, včetně některých 5α/β-redukovaných androgenových metabolitů a zároveň supresi hladin estradiolu v LF. Pozitivní modulátory GABA-receptorů byly ovlivněny rozdílně podle fáze cyklu:allopregnanolon, pregnanolon a etiocholanolon byly suprimovány ve FF a naopak hladiny etiocholanolonu a androsteronu byly sníženy v LF. Hladiny negativních modulátorů GABA-receptorů, jako konjugovaný pregnenolon, konjugovaný DHEA a konjugované pregnanolonové izomery, byly v obou fázích cyklu u kuřáček zvýšeny. Kuřáčky úspěšně v odvykání kouření měly hladiny androgenů nižší než neúspěšně.

**Závěr:** Chronické kouření způsobuje hyperandrogenismus u fertálních žen, který je však nižší u těch, které jsou úspěšně v odvykání kouření.

Studie byla podpořena GAUK 367511, IGA 10215-3 a 9831-4.

### MRAS polymorfismus jako potenciální rizikový faktor akutního koronárního syndromu. Replikace gwas na české populaci

Hubáček J.A.<sup>1</sup>, Adámková V.<sup>1</sup>, Piňha J.<sup>1</sup>, Vrablík M.<sup>2</sup>, Češka R.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>IKEM, Praha

<sup>2</sup>III. Interní klinika, 1. LF UK a VFN, Praha

**Úvod:** Ischemická choroba srdeční včetně její akutní formy – akutního koronárního syndromu (AKS) – je nejčastější příčinou úmrtí v průmyslově vyspělých zemích včetně České republiky. Všechny základní/klasické rizikové faktory AKS jsou odpovědné za přibližně 50 % AKS případů. 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 rs9818870 v oblasti 3q22.3 v genu pro MRAS („muscle ras viral oncogene homolog“), který byl popsán jako rizikový faktor rozvoje AKS v západoevropských populacích. Gen kóduje GTP vazebný membránový protein, exprimovaný pouze v srdci a v mozku. Analyzovali jsme vztah varianty rs9818870 a rizika vzniku AKS v české populaci.

**Metodika:** Rs9818870 (C – T) varianta byla analyzována pomocí PCR-RFLP u 267 reprezentativně vybraných mužů (věk do 65 let) kontrolní populace MONICA a konsekutivně shromážděných 376 mužů s AKS (věk do 65 let). ANOVA a chí-kvadrát byly použity pro statistickou analýzu.

**Výsledky:** Rs9818870 polymorfismus nebyl spojen s hodnotami klasických rizikových faktorů (plazmatické lipidy, krevní tlak, obezita, kouření, diabetes) ani u pacientů ani v české populaci. Nepotvrdili jsme rozdíly ve frekvencích genotypů mezi skupinou AKS pacientů a kontrol (pacienti C/C – 68,1 %; C/- – 29,2 %; T/T – 2,7 %; kontroly C/- – 69,7 %; C/- – 26,2 %; T/- – 4,1 %).

**Závěr:** Pilotní studie naznačuje, že rs9818870 varianta v oblasti 3q22.3 v genu pro MRAS není významným rizikovým faktorem Atu myokardu v české populaci.

Podpořeno projektem č. NT 12217-5 (IGA MZ, ČR).

### Fetuin-A polymorfismus a účinnost lázeňské intervence u obezích dětí

Jurčíková L., Hubáček J. A., Vrablík M., Zlatohlávek L.

Institut klinické a experimentální medicíny a III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

**Úvod:** Příliš vysoká hladina α 2-Heremans-Schmid glykoproteinu (Fetuin-A) je spojena s výskytem inzulínové rezistence, která má za následek rozvoj diabetu 2. stupně, akumulaci tuku v játrech a obezitu. Tento protein je u lidí téměř výhradně exprimován v játrech a působí jako přirozený inhibitor inzulínových receptorů.

**Metodika:** Analyzovali jsme změny antropometrických parametrů u 263 jinak zdravých dětí/adolescentů s nadváhou/obezitou (věk 13,0 ± 2,2 roků, BMI před intervencí 30,6 ± 4,9 kg/m<sup>2</sup>, podkožní tuk před intervencí 31,99 ± 12,07 kg) v závislosti na variantě Thr230 > Met v genu pro fetuin-A. Intervence

(redukce energetického příjmu na věkové optimum a pět jednotek fyzické aktivity denně, 30–45 minut, plavání, tanec, míčové hry, chůze...) trvala 4 týdny.

**Výsledky:** Zjistili jsme, že pokles množství podkožního tuku byl signifikantně vyšší ( $P = 0,01$ ) u nositelů alespoň jedné Thr alely ( $N = 223$ ) v porovnání s MetMet ( $N = 38$ ) homozygoty ( $\Delta - 3,19 \pm 3,14$  kg vs.  $\Delta - 2,26 \pm 3,68$  kg). Snížení BMI po intervenci nebylo mezi jednotlivými genotypy prokazatelné.

**Závěry:** Varianta Thr230 > Met v genu pro fetuin-A může být prediktorem úspěšnosti lázeňské léčby směřované na pokles tělesné hmotnosti u dětí.

Studie byla podpořena projektem č. 00023001 (IKEM, ČR) a NS 10589-3 (IGA, MZ ČR).

### Hladiny adiponektinu u dyslipidemických jedinců: vztah k metabolickým parametrům a intima-media thickness

Karásek D.<sup>1</sup>, Vaverková H.<sup>1</sup>, Halenka M.<sup>1</sup>, Jackuliaková D.<sup>1</sup>, Fryšák Z.<sup>1</sup>, Novotný D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>III. interní klinika, FN a LF UP Olomouc

<sup>2</sup>Oddělení klinické biochemie FN a LF UP Olomouc

**Úvod:** Adiponektin je adipocytokin s protizánětlivým a antiaterogenním účinkem. Nicméně studie zkoumající vztah mezi adiponektinem a kardiovaskulárními chorobami mají různorodé výsledky.

**Cíl:** Cílem práce bylo stanovit hladiny adiponektinu u klinicky asymptomatických jedinců s různými dyslipidemickými fenotypy a zjistit asociaci mezi adiponektinem a rizikovými faktory aterosklerózy, ukazateli inzulínové rezistence a tloušťkou intimy-medie (IMT) společné karotidy.

**Metodika:** Soubor 234 asymptomatických osob 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). Jedinci s DLF1 (normo-apoB/normo-TG) představovali kontrolní skupinu.

**Výsledky:** Při srovnání jednotlivých skupin po adjustaci na věk, BMI a pohlaví byl zjištěn signifikantní rozdíl v hladinách adiponektinu mezi normolipidemickým fenotypem - DLF1 (16,1[10,3-20,8] mg/l) a hypertriglyceridemickými fenotypy - DLF2 (9,5[6,8-13,0] mg/l,  $p < 0,01$ ) a DLF4 (10,1[7,4-16,8] mg/l,  $p < 0,01$ ). Adiponektin koreloval pozitivně s HDL-cholesterolem a apolipoproteinem A1 (apoA1) a negativně s TG, apoB/apoA1, hs-CRP, inzulínem, HOMA a obvodem pasu. V multivariační regresní analýze byly apoA1 a inzulín zjištěny jako nezávislé prediktory hladin adiponektinu. Adiponektin nekoreloval s IMT.

**Závěr:** Ve srovnání s normolipidemickými jedinci měli jedinci s hypertriglyceridemickými fenotypy signifikantně nižší hladiny adiponektinu. Adiponektin byl asociován s lipidovými parametry, markery inzulínové rezistence, chronického zánětu a viscerální obezity. Asociace mezi adiponektinem a IMT nebyla nalezena.

Podpořeno grantem IGA MZCR NS/10284-3.

### Zvyšování hmotnosti po zanechání kouření je ovlivněno fyzickou závislostí na nikotinu

Kmetová A.<sup>1,2</sup>, Králíková E.<sup>1,2</sup>, Štěpánková L.<sup>1,2</sup>, Zvolská K.<sup>1</sup>, Blaha M.<sup>3</sup>, Bortlíček Z.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Centrum pro závislé na tabáku 3. interní kliniky 1. LF UK a VFN, Praha

<sup>2</sup>Ústav hygieny a epidemiologie 1. LF UK, Praha

<sup>3</sup>Institut biostatistiky a analýz Masarykovy Univerzity, Brno

**Úvod:** Kouření je významným rizikovým faktorem kardiovaskulárních nemocí, které jsou také jednou z hlavních příčin úmrtí kuřáků. Po zanechání kouření se objevuje váhový přírůstek v průměru 5 až 6 kg a vyskytuje se u naprosté většiny pacientů.

Obava z přírůstku na váze může být bariérou pro odvykání. Na zvýšení hmotnosti se kromě nahrazování cigaret jídlem podílí zejména vliv nikotinu, který zvyšuje aktivitu sympatiku, stimuluje sekreci noradrenalinu v hnědé tukové tkáni a zvyšuje klidový metabolismus termogenním účinkem. Stimulace alfa3beta4 NACHR v hypothalamu vede ke stimulaci proopiomelanocortinových neuronů, a tím snižuje chuť k jídlu. Nikotin má vliv i na motilitu GIT.

**Metodika:** Hodnotili jsme změnu hmotnosti po 12 měsících abstinence u 316 mužů a 291 žen průměrného věku 48 let (18–85), léčených v Centru pro závislé na tabáku 3. interní kliniky 1. LF UK a VFN v letech 2005–2010. Abstinence byla validizována průkazem CO ve vydechovaném vzduchu (hodnotou 6 ppm a méně). Pacienti podstoupili intenzivní psychobehaviorální intervenci (nejméně 1,5 hodiny), která byla u většiny z nich kombinována s farmakoterapií (nikotin, bupropion, vareniklin).

**Výsledky:** Průměrná změna hmotnosti po roce validizované abstinence činila +5,1 kg (-2,3; + 13,5). Větší váhový přírůstek jsme pozorovali u pacientů více fyzicky závislých  $\pm 5,6$  kg (-3,2; +15,4), FTND 5–10 bodů.

**Závěr:** Data našich pacientů potvrdily údaje z literatury. Více fyzicky závislí kuřáci vykazují větší váhové přírůstky. Nežádoucí přírůstek je do značné míry kompenzován zdravotními benefity z nekouření. Změny hmotnosti lze ovlivnit zejména individualizovanou intervencí a dostupnou léčbou. K lepšímu pochopení souvislostí je potřeba dalšího výzkumu.

### Vliv chemoterapie na aktivity antioxidantních enzymů u žen s karcinomem prsu

Kodydková J., Vávrová L., Kocík M., Žák A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IV. interní klinika, Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

**Úvod:** Karcinom prsu (breast cancer, BC) je nejčastějším zhoubným nádorem diagnostikovaným u žen. Oxidační stres je jedním z rizikových faktorů, který může hrát významnou úlohu v patogenezi tohoto onemocnění. Před vznikem oxidačního stresu je organizmus chráněn antioxidantním systémem. Mezi nejdůležitější enzymové antioxidanty patří katalasa (CAT), glutathionperoxidasa (GPX1), glutathionreduktasa (GR), superoxid-dismutasa (CuZnSOD) a paraoxonasa (PON1). Hlavním neenzymatickým antioxidantem je redukovaný glutathion (GSH).

**Metody:** Do studie bylo zařazeno celkem 127 žen s BC. Pacientky byly sledovány před zahájením léčby a dále po první etapě léčení. Ze sledovaného souboru bylo 110 pacientek léčeno antracykliny a 17 jiným typem chemoterapie. Studie byla zaměřena na aktivitu antioxidantních enzymů CAT, CuZnSOD, GPX1, GR a PON1 a hladinu GSH. Sledovaným markerem oxidačního stresu byla koncentrace konjugovaných dienu v precipitovaných LDL (CD/LDL).

**Výsledky:** Sledované parametry byly poprvé stanovovány před zahájením chemoterapeutické léčby a poté po ukončení první fáze léčby. Při porovnávání výsledků těchto dvou odběrů jsme u pacientek pozorovali signifikantní zvýšení u aktivit CuZnSOD ( $p < 0,05$ ); CAT ( $p < 0,001$ ), GPX1 ( $p < 0,001$ ) a GR ( $p < 0,01$ ) po první etapě léčby. Naopak u aktivity PON1 ( $p < 0,05$ ) a u hladiny CD/LDL ( $p < 0,001$ ) jsme zjistili vyšší hodnoty po léčbě než před léčbou.

**Závěr:** Z výsledků naší studie vyplývá, že chemoterapeutická léčba vedla u pacientek s BC ke zvýšení hladin nejdůležitějších antioxidantních enzymů. Zvýšená hladina CD/LDL by mohla podpořit v literatuře se objevující hypotézu o protektivnosti lipidové peroxidace u BC.

Podporováno grantem IGA NS 9774-4, MZČR.

**Frekvence APOE alel v české populaci**

Koudová M., Vlčková R., Bittóová M., Slepíčková I., Lavická E., Hlaváčová M., Indráková V., Alánová R., Karas J.  
GHC Genetics s.r.o. – NZZ, Praha

**Úvod:** Gen *APOE* kóduje Apolipoprotein E (ApoE) a je polymorfní – má tři hlavní alely dle substituce aminokyselin v pozicích 112 a 158: ApoE2 Cys/Cys, ApoE3 Cys/Arg a ApoE4 Arg/Arg. ApoE3 je klasickou funkční alelou, ApoE4 je spojena se zvýšeným rizikem rozvoje aterosklerózy, Alzheimerovy choroby a zhoršenými kognitivními funkcemi, ApoE2 má sníženou afinitu k LDL receptoru.

**Metodika:** Celkem vyšetřeno 800 mužů/800 žen české populace (průměrný věk 39,9 let). DNA izolována ze stěru sliznice dutiny ústní/odběru periferní žilní krve pomocí kitu QIAmp DNA Minikit a přístroje QuickGene 810. Analýza byla provedena metodami HRM a DNA GoldenGate Genotyping Microarray. V panelu kardiovaskulárních chorob celkem testováno 43 genetických variant, včetně genotypů *APOE*. Statisticky vyhodnoceny frekvence jednotlivých alel/haplotypů a korelovány s údaji evropské populace a anamnestickými údaji z osobní/rodinné anamnézy.

**Výsledky:** ApoE4 prokázána u 11,4 % mužů/ 12,8 % žen, ApoE2 u 7,6 % mužů/8,8 % žen. Signifikantně oproti evropské populaci byla nižší frekvence haplotypu ApoE4/E4, u mužů vyšší výskyt ApoE2/E3 a u žen ApoE2/E2. Anamnesticky přítomnost alely ApoE4 korelovala se zvýšenou hladinou cholesterolu/krevních tuků u osob nad 35 let, přičemž u nich byly současně přítomny další rizikové faktory pro rozvoj aterosklerózy – hypertenze, kouření a nadváha/obezita.

**Závěr:** Přínosem projektu je stanovení frekvence jednotlivých testovaných alel/haplotypů *APOE* v české populaci a získání kontrolní skupiny pro další studie. Dalším přínosem jsou samotné výsledky genetické analýzy pro každého testovaného jedince: včasným zavedením vhodného dispenzarizace a preventivních opatření u predisponovaných osob (ApoE4) předpokládáme snížení rizika a zpomalení nástupu aterosklerotických změn nebo jejich včasné zachyt a léčbu, což umožní prevenci rozvoje komplikací.

**Detekce imunitních populací v lidské tukové tkáni**

Králová Lesná I.<sup>1</sup>, Sekerková A.<sup>2</sup>, Janoušek L.<sup>3</sup>, Sajdllová A.<sup>2</sup>, Kružič P.<sup>4</sup>, Stríž I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centrum výzkumu chorob srdce a cév, IKEM, Praha

<sup>2</sup>Laboratoř imunologické diagnostiky, IKEM, Praha

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

<sup>4</sup>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 k známým vazbám mezi inzulínovou 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 působení kolagenázy, poté přefiltrovány a opakovaně přečištěny. Získaná buněčná populace byla pak označena monoklonálními protilátkami s navázanými fluorochromy (CD 14 (PC7), CD16 (ECD), CD 36 (FITC) (Beckman Coulter) a CD 163 (PE) (Biolegenda) 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, CD16, 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 ne-soucích typické znaky mononukleárních fagocytů (macrophage like). Byly zaznamenány rozdíly mezi zastoupením macrophage-like buněk mezi viscerální a podkožní tukovou tkání.

Podpořeno projektem MŠMT 1M0510.

**Farmakogenetická izolace genomické oblasti ovlivňující současně morfogenezi a metabolický syndrom**

Krupková M., Janků M., Liška F., Šedová L., Křenová D., Křen V., Šeda O.

Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN

Významným nástrojem pro analýzu genetické architektury multifaktoriálních onemocnění jsou geneticky definované savčí modely. Naším modelem je polydaktylní kmen potkana PD/Cub, u kterého dochází k souběhu metabolického syndromu se syndromem polydaktylie-luxace. Kandidátním genem syndromu polydaktylie-luxace je gen *Plzf*. *Plzf* determinuje zinc finger protein, který patří k transkripčním represorům a je negativním regulátorem receptoru kyseliny retinové. Naším cílem byla farmakogenetická izolace genomické oblasti ovlivňující současně morfogenezi a metabolický syndrom.

Dospělým samcům kmene spontánně hypertenzního potkana SHR a kongenního kmene SHR.PD-(D8Rat42-D8Arb23)/Cub (SHR-Lx PD5) byla aplikována kyselina retinová v dávce 15 mg/kg/den po dobu 16 dní. Opakovaně jsme porovnávali metabolický a morfometrický profil za podmínek standardní a vysoko-sacharózy diety. V další fázi jsme podrobili stejnému protokolu dospělé samce kmene SHR, kongenního kmene SHR-Lx PD5 a heterozygotů obou kmenů, kterým byla navíc aplikována kyselina retinová v dávce 1 mg/kg 13. den embryonálního vývoje.

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. Také byla zjištěna kmenově specifická reakce glukózy tolerance a adiposity na podání kyseliny retinové 13. den embryonálního vývoje.

Interakce kyseliny retinové s diferenciativním segmentem chr. 8 PD/Cub původu ovlivňuje kromě morfogenetických procesů některé složky metabolického syndromu a napodobuje vedlejší účinky terapie retinoidů u člověka. Naše výsledky tedy podporují hypotézu propojení metabolických a morfogenetických procesů, což je mj. předpokládáno u několika lidských syndromů, např. syndrom Bardet-Biedla.

Tato práce vznikla za podpory GAUK, číslo grantu 99710.

**Základní a složitější trombofilní mutace (tm) v patologii**

Kuklík M.<sup>1</sup>, Helešic V.<sup>2</sup>, Krkavcová M.<sup>2</sup>, Hudáková O.<sup>1</sup>, Bacigálová M.<sup>2</sup>, Kajanová P.<sup>2</sup>, Mařík I.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Genetické pracoviště – Ústav biologie a genetiky 1. a 3. LF UK Praha

<sup>2</sup>GENVIA – s.r.o. Praha

<sup>3</sup>Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu, Praha

**Úvod:** TM jsou faktory podmiňující TEN a cévní okluze. Již v dětské věku existuje vztah TM k morbus Perthes a k aseptickým nekrotickým kostím, prenatálně k embryonálně-fetální a placentařní patologii.

**Metodika:** 950 pacientů vyšetřeno na základní typy TM FII protrombinu, F V Leiden, MTHFR 677 a 1298 (400 mužů a 550 žen) ve vztahu k infarktům a hematomům placenty, spontánním a missed abortům, IUGR, výskytu NTD, CP midline defektu u dítěte, CLP (200 z 550 žen – matek a 50 mužů – otců z 400). 100 žen z 550 bylo vyšetřeno s reumatologickou diagnózou. Většina pacientů (překrývající se množiny) vyšetřena pro genetickou zátěž v anamnéze a rodokmenu – CMP, IM,

plicní embolie, varikózní komplex, ulcus cruris. Vyšetření pro disrupční spektrum arteria subclavia u Polandova – Moebiusova syndromu u 10 případů, pro aseptickou nekrozu m. Perthes u 20 dětí (15 chlapců a 5 děvčat) a 10 případů amniálních amputací (5 chlapců a 5 dívek).

**Výsledky:** Signifikantně častější výskyt TM v patologických situacích ve srovnání s českou populací v testu relativních četností (M. Koudová et al., 2009, 2011). Prokázán častější výskyt dvojitých heterozygotů MTHFR proti populaci. Rodokmeny ukazují u dvojitých heterozygotů vždy pozici repulsion-trans 677-1298, couple-cis 677-1298 nebyla nalezena. Přenos každé jedné mutace MTHFR u složených heterozygotů byla vždy od každého jednoho rodiče. Přenos v pozici cis-couple byl jen u jedinců s třemi mutovanými alelami, a to ve dvou variantách: homozygot MTHFR 677 a heterozygot 1298, proti populaci 0,26 % opět signifikantně častější. Nebyl nalezen dvojitý homozygot MTHFR ani současný výskyt FV, FII a MTHFR. Při vyšetření použity standardizované postupy DNA analýzy.

**Závěr:** TM se vyskytují častěji u řady patologických stavů. Současná přítomnost mutace Leiden FV a dalších MTHFR nepředstavuje letální faktor. Předpokládáme patologickou významnost mutací MTHFR u dysrafii NTD a CP a u CLP (z poruch proteosyntézy). MTHFR mutace imitují hyperhomocystinémii. Preventivní opatření jsou nezbytná, zahrnují rodinný ochranný režim, prekoncepční péči, úpravu životosprávy, vysazení antikoncepce, stimulaci proteosyntézy dietními a farmakologickými opatřeními. TM zhoršují prognózu a průběh revmatologických onemocnění, amniálních amputací, hypercholesterolemii, esenciální hypertenzi. Dvojitá homozygotní sestava MTHFR představuje letální faktor.

Zkratky: TM – trombofilní mutace, TEN – tromboembolická nemoc, IUGR – intrauterinní růstová retardace, NTD – rozštěp neurální trubice, CLP – rozštěp rtu, patra a čelisti, CP – mediánní rozštěp, IM – infarkt myokardu, MTHFR – metylenetetrahydrofolátreduktáza.

### Růst výskytu metabolického syndromu v menopauze je doprovázen stoupajícím hsCRP

Lejsková M.<sup>1</sup>, Piřtha J.<sup>2</sup>, Adámková S.<sup>2</sup>, Auzký O.<sup>2</sup>, Adámek T.<sup>1</sup>, Babková E.<sup>1</sup>, Alušík Š<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I. interní klinika FTN, IPVZ Praha

<sup>2</sup>IKEM Praha

**Úvod:** Kardiovaskulární (KV) příhody u žen jeví epidemiologický nárůst v postmenopauze (PM). Výskyt metabolického syndromu (MS, diagnostikovaného v přítomnosti 3 z 5 definujících faktorů, Alberti – 2009) stoupá již během přechodu k postmenopauze (TM, menopausal transition). V longitudinální epidemiologické studii jsme sledovali změny výskytu MS a souvisejících KV rizik během TM a PM.

**Metodika:** Mezi 909 ženami ze studie, věk vstupu 45–55 let, byly vyčleněny dvě skupiny žen s přirozeným průběhem menopauzy: na vstupu premenopauzální (TM, n = 165), postmenopauzální (PM, n = 74). Podle počtu faktorů MS při vstupu bylo vyčleněno celkem 6 podskupin: s žádným (TM0 n = 39; PM0 n = 14), jedním až dvěma (TM1-2 n = 95; PM1-2 n = 40), třemi a více (TM3 n = 31; PM3 n = 20) faktory MS. Byly stanoveny další parametry včetně inzulinémie, HOMA-IR a hsCRP, celé vyšetření zopakováno po 6 letech. Ke statistickému hodnocení byl užít Wilcoxonův párový test.

**Výsledky:** V obou skupinách výrazně stoupl výskyt MS (TM: 18,0–30,6 %; PM: 27,0–41,7 %), k incidenci došlo především v obou podskupinách s jedním až dvěma faktory MS při vstupu (TM1-2: 0–33,0 %; PM1-2: 0–28,2 %). hsCRP stoupl během TM ve všech podskupinách: p < 0,01 pro TM0, TM1-2, i TM3, (kde klesl výskyt MS na 75 %), postmenopauzálně pouze v PM1-2 (p < 0,01); nesignifikantní byly změny hsCRP v PM0 i PM3, (kde MS ustoupil u jediné ženy). Zvýšení HOMA-IR dosáhlo významnosti jen v podskupině PM3 (p < 0,05).

**Závěr:** U téměř třetiny žen, které měly v pre- a postmenopauze 1–2 faktory MS, došlo během 6 let k plné manifestaci MS se signifikantním růstem hsCRP, přesto nebyla v těchto podskupinách nalezena odpovídající významnost růstu HOMA-IR.

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

### Adiponektin a leptin u karcinomu pankreatu

Macásek J.<sup>1</sup>, Zeman M.<sup>1</sup>, Krechler T.<sup>1</sup>, Vecka M.<sup>1</sup>, Jáchymová M.<sup>2</sup>, Zima T.<sup>2</sup>, Žák A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

<sup>2</sup>Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN, Praha

**Úvod:** Adipokiny adiponektin a leptin hrají úlohu v patogenezi mnoha nádorů (karcinom prsu, endometria, prostaty, kolorektální karcinom). Podle výsledků některých studií jejich vliv na patogenezi karcinomu pankreatu (KP) není stejný. Možná zde hraje roli i vzájemný poměr hladin adiponektinu a leptinu.

V této práci jsme sledovali vztahy mezi hladinami sérového adiponektinu, leptinu a ukazatelů glukozové homeostázy k manifestaci KP.

**Metodika:** Do studie bylo zařazeno 203 osob, které byly rozděleny do 3 skupin. 1. skupinu tvořilo 64 kontrolních osob (29/35 M/F). 2. skupinu tvořilo 64 nově dg. KP (35/29 M/F). Mezi těmito osobami mělo 45 (27/18 M/F) diabetes mellitus 2. typu (DM2) a u 19 pacientů nebyl DM2 přítomen. 3. skupinu tvořilo 75 (47/28 M/F) pacientů s diabetem mellitem 2. typu. Všichni pacienti byli vyšetřeni: klinicky a biochemicky. Tumor pankreatu byl histologicky verifikován a staging proveden dle Union International Contre le Cancer (UICC) a American Joint Committee on Cancer. Získané údaje byly statisticky zpracovány programem STATISTICA for WINDOWS.

**Výsledky:** 70 % pacientů s KP mělo DM2. 67 % pacientů ze skupiny KP s DM2 mělo trvání diabetu do 3 let. U pacientů s KP nezávisle na přítomnosti DM2 byla zjištěna signifikantně nižší hladina leptinu. Hladina adiponektinu se signifikantně nelišila. U pacientů s KP nezávisle na přítomnosti DM2 byla zjištěna vyšší hodnota poměru adiponektin/leptin.

**Závěr:** Zajímavé výsledky stimulují k dalšímu výzkumu na tomto poli. Ukazuje se, že by adipokiny adiponektin a leptin mohly sloužit jako biomarkery rozvoje karcinomu pankreatu především v rizikové skupině pacientů s diabetem mellitem 2. typu.

### Vliv spontánní pohybové aktivity na parametry metabolického syndromu

Maxová M., Malínská H., Seidlová H., Urbanová J., Kazdová L. IKEM, Praha

Metabolický syndrom (MS) představuje soubor poruch zvyšujících riziko rozvoje diabetu 2. typu a kardiovaskulárních onemocnění. Obezita a fyzická inaktivita vedou k dyslipidémii a ke zvýšenému ukládání lipidů včetně jejich cytotoxických metabolitů mimo tukovou tkáň, kde negativně ovlivňují přenos inzulinového signálu a metabolismus glukózy v játrech i v periferních tkáních.

Cílem naší studie bylo zjistit, do jaké míry a jakým mechanismem spontánní pohybová aktivita ovlivní parametry MS u experimentálního modelu MS.

Hereditárně hypertriglyceridickým (HHTg) potkanům byla 3 týdny podávána vysokosacharózová dieta. Fyzická aktivita byla sledována v kolových pohybových trenažerech (Panlab). V séru byly stanoveny parametry lipidového a sacharidového metabolismu, ve tkáních obsah triacylglycerolů (TAG). Senzitivita tkáně k účinku inzulinu byla sledována *ex vivo* při inkubaci tkáně bez/s inzulinem podle inkorporace <sup>14</sup>C-U-glukózy. Lipolýza byla sledována podle uvolňování NEMK při inkubaci tkáně bez/s adrenalinem. Oxidace MK byla stanovena podle inkorporace <sup>14</sup>C-palmitátu do CO<sub>2</sub>.

Zvýšená pohybová aktivita snižovala u HHTg potkanů hladiny sérových TAG a i přes vysoký podíl sacharózy v dietě redukovala nejen celkovou tělesnou hmotnost, ale zejména i ukazatele viscerální obezity. Tkáň fyzicky aktivních potkanů obsahovaly méně TAG v porovnání se zvířaty fyzicky neaktivními. Bílá tuková tkáň fyzicky aktivních potkanů obsahovala menší adipocyty, které mohou být metabolicky aktivnější. Lipogeneze a citlivost kosterních svalů nebyla u jednotlivých skupin rozdílná. Zvýšená pohybová aktivita výrazně snižovala oxidaci MK jak v kosterním svalu, tak v hnědé tukové tkáni.

Vyšší spontánní pohybová aktivita u HHTg potkanů zmírňovala negativní důsledky konzumace sacharózy. Fyzická aktivita snižovala zejména ektopické ukládání lipidů, které hraje důležitou úlohu v patogenezi inzulínové rezistence.

*Podpořeno grantem P303/10/0505.*

#### **Sunitinib effects on vascular aortic endothelium in normotensive and hypertensive rats – immunohistochemical study**

Němečková I.<sup>1</sup>, Kudláčková Z.<sup>1</sup>, Mullerová Z.<sup>1</sup>, Popelová O.<sup>2</sup>, Štěřba M.<sup>2</sup>, Nachtigal P.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Charles University in Prague, Faculty of Medicine in Hradec Králové, Department of Pharmacology

Sunitinib is a novel tyrosine kinase (TK) inhibitor used in the treatment of renal cell carcinoma and gastrointestinal stromal tumor. Sunitinib inhibits cellular signaling by targeting multiple receptor and non-receptor tyrosine kinases. This results in inhibition of both tumor angiogenesis and tumor cell proliferation. Sunitinib treatment may however exert some vascular adverse effects and toxicities in normal vessels, including hypertension. Therefore, the aim of this pilot study was to evaluate sunitinib effects on aortic endothelium with respect to markers of endothelial dysfunction, namely PECAM-1 and ICAM-1.

Inbred spontaneous hypertensive rats and their normotensive (Wistar Kyoto) littermates were used in the study (n=32) and divided into four groups. Sunitinib (10 mg/kg) was administered daily by gastric gavage for eight weeks followed by 5 days wash out period and then treatment rechallenge lasting two and eight weeks for normotensive and spontaneous hypertensive rats, respectively. Samples of aorta were collected for immunohistochemical and stereological analysis of PECAM-1 and ICAM-1.

PECAM-1 and ICAM-1 expression was detected only in aortic luminal endothelial cells in all groups of rats. In addition, sunitinib treatment resulted in a significant increase of PECAM-1 and ICAM-1 expression in both normotensive and hypertensive rats.

In conclusion, this pilot study shows that sunitinib treatment induce expression of markers of endothelial dysfunction, which could be important for the initiation of changes in vascular reactivity. Further studies are needed to evaluate other markers of endothelial dysfunction and investigate its possible connection to vascular toxicity and hypertension induced by this modern anticancer drug.

*This work was supported by grant SVV-2011-263-003, grant GACR no 305/09/0416.*

#### **Vliv niacinu na inzulínovou rezistenci a oxidační stress u experimentálního modelu metabolického syndromu**

Oliyarnyk O., Malínská H., Maxová M., Kazdová L.

*Institut klinické a experimentální medicíny, Praha*

**Úvod:** Niacin účinně snižuje sérové koncentrace aterogenních sérových lipoproteinů (VLDL a LDL) a neúčinněji ze všech hypolipidemik zvyšuje koncentrace HDL-cholesterolu. Jeho podávání u pacientů s diabetem může být limitováno negativním vlivem na glykémii a koncentraci sérových aminotransamináz.

Mechanismus působení niacinu při metabolickém syndromu a diabetu není dosud uspokojivě objasněn.

**Cílem** studie bylo sledovat vliv niacinu na dyslipidémii a inzulínovou rezistenci v tukové a svalové tkáni, parametry oxidačního stresu v játrech a myokardu u neoběžného modelu metabolického syndromu.

**Metodika:** Samci hereditárně hypertriglyceridemických potkanů byli krmeni standardní dietou. Niacin byl podáván v dávce 60 mg/kg po dobu 6 týdnů jako součást diety.

**Výsledky:** Podávání niacinu snížilo hladiny sérových triacylglycerolů ( $4,29 \pm 0,46$  vs.  $5,24 \pm 0,44$  mmol/l,  $p < 0,01$ ), zvýšilo koncentrace HDL-cholesterolu ( $1,30 \pm 0,06$  vs.  $1,16 \pm 0,04$  mmol/l,  $p < 0,05$ ). V játrech niacin zvýšil koncentraci triacylglycerolů ( $10,84 \pm 0,70$  vs.  $8,62 \pm 0,44$   $\mu$ mol/g,  $p < 0,05$ ) a celkový cholesterol ( $6,63 \pm 0,16$  vs.  $6,10 \pm 0,21$   $\mu$ mol/g,  $p < 0,05$ ). Naproti tomu, niacin pozitivně ovlivnil hladiny sérového adiponektinu ( $9,195 \pm 0,249$  vs.  $5,004 \pm 0,612$   $\mu$ g/ml,  $p < 0,001$ ), snížil akumulaci triacylglycerolů v kosterních svaích ( $p < 0,05$ ) a zvýšil oxidační využití glukózy ve svalu ( $p < 0,05$ ). Glukózová tolerance ani inzulínová senzitivita tukové a svalové tkáň nebyly podáváním niacinu ovlivněny. Vzestup aktivity NADPH-dependentních antioxidačních enzymů a pokles tvorby produktů lipidové peroxidace v játrech a myokardu svědčí pro příznivý účinek niacinu na oxidační stres u hypertriglyceridemických potkanů.

**Závěr:** V přítomnosti poruch provázejících metabolický syndrom niacin pozitivně ovlivnil dyslipidémii, zvýšil hladiny HDL-cholesterolu a snížil oxidační stres. Současně jsme neprokázali, že by podávání niacinu zhoršilo inzulínovou senzitivitu tkání a glukózovou toleranci.

*Podpořeno granty P303/10/0505, IAA500110805, NS-9757-4, MZO 00023001.*

#### **Vztah porodní hmotnosti a metabolismu homocysteinu v české populaci**

Palyzová D.<sup>1</sup>, Riedlová J.<sup>2</sup>, Zikmund J.<sup>1</sup>, Kosáková I.<sup>3</sup>, Kožich V.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Klinika dětí a dorostu FN KV a 3. LF UK Praha

<sup>2</sup>Ústav anatomie 3. LF UK Praha

<sup>3</sup>Ústav pro péči o matku a dítě Praha – Podolí

<sup>4</sup>Ústav dědičných metabolických poruch 1. LF UK Praha

Intrauterinní růstová retardace (IURG) je považována za rizikový faktor chronických chorob dospělého věku, včetně onemocnění kardiovaskulárního systému. IURG a fetální podvýživa je důsledek primárního nedostatku makro- a mikronutrientů nebo poruchy jejich využití rostoucími tkáněmi fétu.

Práce testovala vztah mezi metabolismem homocysteinu (Hcy) u fyziologických a hypotrofičtých novorozenců (SGA-small for age) v korelaci s mateřskými hladinami a porodní hmotností.

**Materiál a metody:** Soubor cílový je tvořen 98 páry matka-SGA novorozenec, soubor kontrolní 92 páry matka-fyziologický novorozenec. Srovnávány byly anamnestické a antropometrické údaje matek a novorozenců. Biochemická a genetická analýza zahrnovala Hcy, kobalamin, holoTC, B6, folát a frekvenci variant v genu pro methylenetetrahydrofolát reduktázu (MTHFR, c.677T a c.1298C).

**Výsledky:** Věk matky, vzdělání rodičů, parita, četnost těhotenství, těhotenská suplementace vitamíny a gestační věk neovlivňovaly hmotnost novorozence. Matky hypotrofičtých novorozenců byly častěji kuřačky, jejich tělesná výška, hmotnost, BMI, těhotenský přírůstek hmotnosti a hmotnost placenty byly významně nižší než v souboru kontrolním.

Plazmatické hladiny folátu, vitamínu B6 a Hcy matek ani dětí se nelišily, naopak naměřeny byly významně vyšší hodnoty kobalaminu u novorozenců než matek obou skupin, a dále u matek i dětí souboru cílového než kontrolního.

Asociační studie nenalezla statisticky významné rozdíly frekvence alel pro MTHFR, nelišilo se rozložení jednotlivých genotypů mezi matkami a novorozenci v obou souborech.

Výsledky multivariantační regresní analýzy svědčily pro signifikantní vliv kretinémie a kouření matky v těhotenství a hmotnosti placenty na predikci hypotrofie plodu

**Závěr:** Výsledky studie neprokázaly vliv homocysteinémie na porodní hmotnost. Etiologie vyšších hladin kobalaminu u hypotrofních novorozenců a jejich matek než v souboru kontrolním zůstává zatím neznámá.

*Studie podporována VZ1 3. LF UK, MSM001620814.*

### Orlistat a redukce tělesné hmotnosti

Pavlík V.

*Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzita Obrany Hradec Králové*

**Úvod:** Obezita se stala nejčastější metabolickou chorobou v důsledku životních podmínek a životního stylu, který vyústil v pozitivní energetickou bilanci. V současnosti existuje na trhu velmi omezené množství léků, které jsou indikovány v terapii obezity. Antiobezitikum s obsahem orlistatu se od roku 2010 stalo jediným klasickým antiobezitikum na českém trhu.

**Metodika:** Ze souboru ambulantních pacientů Metabolické kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové byla vybrána skupina probandů, indikovaných k farmakoterapii orlistatem v dávce 120 mg 3× denně při zachování dietních a režimových opatření. Do souboru bylo zahrnuto 32 pacientů, kteří byli po dobu 4 měsíců léčeni stejnou dávkou orlistatu. V kontrolní skupině bylo 30 obézních pacientů. Tito pacienti byli bez substituce orlistatem za současného doporučení dodržovat dietní a režimová opatření. U všech pacientů byly v průběhu roku 2010 porovnány základní antropometrické parametry jako tělesná hmotnost, BMI, obvod pasu a celkové množství tukové tkáně před substitucí 120 mg orlistatu 3× denně a po čtyřměsíční terapii stejným množstvím účinné látky.

**Výsledky:** Po čtyřměsíční terapii orlistatem v dávce 120 mg 3× denně účinné látky došlo u intervenované skupiny pacientů průměrně ke snížení tělesné hmotnosti o  $6,7 \pm 2,6$  kg. BMI se snížilo o  $2,0 \pm 0,9$  kg/výška<sup>2</sup> a obvod pasu se zmenšil o  $3,7 \pm 3,3$  cm. Úbytek procenta celkového tělesného tuku byl 2,5 %. Statisticky významně došlo ke snížení všech sledovaných parametrů. U kontrolní skupiny nedošlo u žádného ukazatele ke statisticky významnému snížení sledovaných parametrů.

**Závěr:** U indikovaných obézních pacientů jsme prokázali pozitivní vliv substituce orlistatu na redukci tělesné hmotnosti.

### Komplexní a pohotovostní informace o pacientovi s kardiovaskulárním rizikem

Peleška J.

*Centrum biomedicíncké informatiky, Ústav informatiky AV ČR, v. v. i. a 3. interní klinika 1. LF a VFN, Praha*

Současná medicína přináší stále více dat o pacientovi nejen z nemocničního a ambulantního prostředí, ale i z domova v rámci domácího monitoringu různých proměnných.

Vyvíjejí se i nástroje pro snazší zpracování a využití dat.

Cílem této práce je ukázat i některé vlastní nástroje v kontextu s celkovou situací v této oblasti.

Stále více se na internetu vyskytují různé kalkulátory, např. kalkulátor celkového kardiovaskulárního rizika (SCORE) nebo kalkulátor pro odhad rizika CMP (CHADS<sub>2</sub>) k posouzení indikace antikoagulační léčby. Podobné vlastní systémy pro stanovení subklinické manifestace aterosklerózy, resp. orgánového poškození nebo pro výběr antihypertenziv nebo antidiabetik jsme prezentovali již dříve. Sem patří i náš systém pro stanovení diagnózy metabolického syndromu podle dvou různých definic. Prakticky žádný z těchto systémů nedokáže automaticky natáhnout potřebná data z databáze informačního systému nemocnice (NIS) nebo ambulance.

NIS mnohdy neumožní ani uložení dat domácího monitoringu a pak nezbyvá než data vytisknout nebo vytvořit vlastní

databázi. ESH vytvořila papírovou tabulku jako standard pro záznam domácího měření TK, která po převedení do Excelu poskytuje další funkce – výpočet průměrného TK pro hodnocení kontroly hypertenze, barevné vyznačení špatné kontroly hypertenze, upozornění na rizikové vysoké nebo nízké hodnoty TK (potřeba konzultace s lékařem), resp. na chybný zápis hodnoty TK, nepřímá telemonitorace pomocí e-mailu.

Obdobnou elektronickou tabulku by mohl použít diabetik pro záznam hodnot glykémie.

Možnost automatizace mechanické činnosti lékaře a využití výsledků zapojení pacienta při domácím monitoringu jsou výzvy pro vytváření informačních systémů nové generace.

*Práce byla částečně podpořena projektem 1M06014 MŠMT ČR.*

### Vztah antropometrických a metabolických parametrů ke steroidnímu spektru

Pospíšilová H., Dušková M., Hill M., Meloun M., Bendlová B., Vaňková M., Stárka L.

*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, lipidovým spektrem, glykémie, inzulínové rezistence a hladinou testosteronu a dihydrotestosteronu.

**Metody:** Vyšetřili jsme soubor 195 mužů, u nichž jsme stanovili testosteron, dihydrotestosteron, SHBG, lipidové spektrum, parametry glukozového 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).

**Výsledky:** Porovnáním hladin hormonů a antropometrických údajů jsme našli mezi hmotností, kožními řasami, obvodem pasu a boků, poměrem pas/boky a BMI, celkovým cholesterolem, LDL a inzulínorezistencí negativní korelaci k hladině testosteronu (T) a i dihydrotestosteronu (DHT5α) a SHBG.

Dále pak pozitivní korelaci HDL, svalstva k hladině T, DHT a SHBG.

**Závěr:** Nalezli jsme negativní vztah mezi antropometrickými parametry a testosteronem, ale i dihydrotestosteronem. Nenašli jsme rozdíl mezi aromatizovatelnými a nearomatizovatelnými steroidy u zdravých, normostenických mužů.

*Poděkování: Podpořeno grantem IGA MZČR 10215–3, IGA č. NS/9831–4, GAUK 367511.*

### Expression changes of endoglin and other athero-protective proteins in normocholesterolemic and hypercholesterolemic mice

Rathouská J.<sup>1</sup>, Stráský Z.<sup>1</sup>, Večeřová L.<sup>1</sup>, Doleželová E.<sup>1</sup>, Slanařová M.<sup>1</sup>, Nachtigal P.<sup>1</sup>

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

Atherosclerosis-protective action of endoglin/pSmad2/eNOS pathway in cooperation with TGF-β receptor II (TGF-βRII) followed by production of NO has been implicated both *in vitro* and *in vivo*. In our previous study, we showed that atorvastatin and/or hypercholesterolemia has some impact on the above-mentioned cascade in aortas of hypercholesterolemic mice with advanced atherosclerosis. In this study we aimed to determine changes in their expression in normocholesterolemic and hypercholesterolemic mice with early atherosclerosis.

Female C57BL/6J mice (n = 8) on a chow diet (control group) and female ApoE-deficient mice (n = 8) fed with cholesterol-rich

diet (1 %) were used for the study. Biochemical analysis of blood cholesterol fractions and Western blot analysis of endoglin, TGF- $\beta$ RII, pSmad2 and eNOS expressions in aorta were performed.

Total cholesterol, VLDL and LDL levels were significantly higher and HDL levels significantly lower in ApoE-deficient mice when compared with control group. In addition, Western blot analysis showed significantly higher expressions of endoglin, TGF- $\beta$ RII, pSmad2 and eNOS in aortas of ApoE-deficient mice.

In conclusion, surprisingly, hypercholesterolemia and early atherosclerosis is related to increased expression of atheroprotective proteins, including TGF- $\beta$ RII, endoglin, pSmad2 and eNOS. We might speculate that significantly higher expression of above-mentioned proteins represents an early response of the vessel to hypercholesterolemia. In addition, this could be considered as early protective mechanism against atherogenic changes in the vessel wall. Thus, prospective study with mice with advanced atherosclerosis needs to be done, in order to elucidate the importance of this signaling pathway in atherogenesis.

**The study was supported by grant from The Grant Agency of Charles University in Prague number 300911/C and grant SVV/2011/263-003.**

#### Růst kojenných dětí v prvních 12 měsících života

Riedlová J.<sup>1</sup>, Vignerová J.<sup>2</sup>, Paulová M.<sup>2</sup>, Schneiderová D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Česká republika

<sup>2</sup>Státní zdravotní ústav, Praha, Česká republika

**Úvod:** Kojení doporučuje Světová zdravotnická organizace (WHO) jako nejvhodnější způsob výživy dětí v prvních šesti měsících života a kojení je také uváděno mezi významnými preventivními faktory vzniku obezity v pozdějším věku. Základní pomůckou pro hodnocení tělesného růstu dítěte jsou růstové grafy. Nedostatkem aktuálních grafů je jejich neschopnost specificky hodnotit růst kojenných dětí, což může vést k předčasnému zavedení umělé výživy a ukončení výhradního kojení. WHO v roce 2006 uveřejnila nové růstové standardy konstruované na základě růstových dat dětí, které byly kojeny minimálně 4 měsíce.

**Cíl:** Porovnat průběh růstu souboru českých dlouhodobě kojenných dětí ve věku 0–12 měsíců s růstovými grafy používanými v současnosti pro hodnocení růstu české dětské populace.

**Materiál a metodika:** K porovnání byla použita data 959 dětí plně kojenných minimálně 4 měsíce. Sběr dat proběhl v roce 2009 a 2010. České referenční grafy jsou konstruované na základě dat získaných v průběhu 5. a 6. celostátního antropologického výzkumu (1991 a 2001).

**Výsledky:** Růst dětí sledovaného souboru je poněkud odlišný od používaných růstových grafů pro českou populaci. Největší odchylky jsou v hmotnosti. V prvních 4 měsících mají kojenné děti vyšší hmotnost, od 5. měsíce jsou přírůstky oproti referenčním údajům nižší. V tělesné délce jsou rozdíly na 50. percentilu minimální a stávající referenční data tělesné délky jsou plně vyhovující i pro dlouhodobě kojenné děti.

**Závěr:** Současné růstové grafy nepostihují dokonale růst dlouhodobě kojenných dětí v nejnižších věkových třídách. Nicméně se znalostí specifík růstu kojenného dítěte lze stále plně využívat současné české růstové grafy.

Podporováno grantem IGA MZ ČR NS9974-4/2008.

#### Různé antropometrické parametry ve vztahu k parametřům inzulínové rezistence, zánětu, oxidačního stresu a endotelové dysfunkce

Riško P.<sup>1</sup>, Potočková J.<sup>1</sup>, Syrovátka P.<sup>2</sup>, Kraml P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>2. interní klinika 3. LF UK a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

<sup>2</sup>Klinika kardiologie IKEM, Praha

**Úvod:** Tradiční antropometrické ukazatele obezity jsou obvod pasu (PAS), poměr obvodu pas/boky (WHR), body mass index (BMI). K novějším metodám patří měření vrstvy intraabdominálního tuku sonograficky (VFT). Cílem naší práce bylo porovnání výpovědní hodnoty sonografického stanovení viscerálního tuku ve srovnání s tradičními ukazateli spojovanými s aterosklerózou.

**Metodika:** Vyšetřili jsme 72 zdravých mužů primární prevence; průměrný věk 49,8 ± 8,67. U všech respondentů bylo provedeno základní fyzikální vyšetření, zmíněná antropometrická měření (PAS, WHR, BMI), odebrán vzorek žilní krve po min. 10 hod. lačnění na stanovení základních biochemických parametrů, ukazatelů oxidačního stresu, zánětlivých markerů, inzulínové rezistence (HOMA IR), endotelové dysfunkce. Měření VFT bylo prováděno ve výši pupku jako vzdálenosti mezi fascií m. r. abdominis a přední stěnou aorty sondou 3,5 MHz.

**Výsledky:** V modelu HOMA měl VFT nejsilnější vztah s produkcí inzulínu a inzulínové rezistence (oba  $p < 0,000$ ). Z lipidových parametrů pouze VFT koreloval s apoA a také nejsilněji s AIP a ATI. Z ukazatelů zánětu pak VFT nejsilnější koreloval s MPO ( $p < 0,013$ ). U markerů oxidačního stresu VFT nejsilněji koreluje s anti-oxLDL ( $p < 0,006$ ), AOPP ( $p < 0,015$ ) a ox $\beta$ 2GPI ( $p < 0,000$ ), z ukazatelů endotelové dysfunkce s PAI-1 ( $p < 0,000$ ). U ostatních měřených ukazatelů nemá VFT větší přínos.

**Závěr:** Měření viscerálního tuku ultrasonografickou metodou vykazuje oproti obvodu pasu, WHR a BMI relativně lepší korelace v některých parametrech inzulínové rezistence a oxidačního stresu.

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

#### PCSK9 varianta a její vliv na hladiny cholesterolu v české populaci

Rynecková J.<sup>1,2</sup>, Adámková V.<sup>1</sup>, Hubáček J. A.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

<sup>2</sup>Centrum pro výzkum chorob srdce a cév, Praha

**Úvod:** Cholesterol patří mezi hlavní rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění. Výše jeho hladiny v plazmě je ovlivněna vedle faktorů vnějšího prostředí (fyzická aktivita, stravovací návyky etc.) i faktory genetickými. Sledovali jsme, zda vliv varianty v oblasti genu pro PCSK9 na hodnoty plazmatického cholesterolu nalezený u germánských populací platí i pro populaci českou.

**Metodika:** Varianta rs6235 byla genotypizována pomocí PCR a restriční analýzy u 1154 mužů a 1350 žen (MONICA studie). S použitím statistické analýzy (ANOVA) byl sledován vztah polymorfizmu a hladiny plazmatických lipidů v krvi.

**Výsledky:** Genotyp CC se vyskytoval u 55 % populace, CG u 39 % a GG u 6 %. Hodnoty celkového cholesterolu (mmol/l, (průměr ± SD) nebyly variantou signifikantně ovlivněny (ženy: CC – 5,80 ± 1,18; CG – 5,87 ± 1,15; GG – 5,6 ± 0,98; muži: CC – 5,74 ± 1,06; CG – 5,78 ± 1,06; GG – 5,68 ± 0,93). Sledovaná varianta neovlivnila signifikantně ani hladiny HDL-cholesterolu a triglyceridů.

**Závěr:** Naše studie nepotvrzuje vztah varianty rs6235 PCSK9 a hladin plazmatických lipidů v české/slovenské populaci.

Studie byla podpořena granty č. 1M0510 (MŠMT) a 00023001 (IKEM).

#### Atorvastatin effects on cholesterol levels in blood and in the liver tissue in mouse model of atherosclerosis

Slanařová M.<sup>1</sup>, Doleželová E.<sup>1</sup>, Večeřová L.<sup>1</sup>, Stráský Z.<sup>1</sup>, Rathouská J.<sup>1</sup>, Hyšpler R.<sup>2</sup>, Tichá A.<sup>2</sup>, Nachtigal P.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>University Hospital and Medical Faculty in Hradec Králové, Department of Gerontology and Metabolism

Statins effects in mice are inconsistent with respect to effects on blood cholesterol levels. In this study, we wanted to determine the effects of atorvastatin treatment on cholesterol in blood and cholesterol metabolism in the liver in ApoE/LDLR-deficient mice on either chow or cholesterol rich diet. We focused on the monitoring of cholesterol levels in blood and liver tissue, on cholesterol synthesis in the liver and on the transfer of cholesterol between blood and liver, and between liver and bile.

Two-month-old female ApoE/LDLR-deficient mice were randomly subdivided into 4 groups. Two control groups were fed with the either chow diet or cholesterol diet and in other two atorvastatin groups was added of atorvastatin at the dosage of 50 mg/kg/day for the period of 2 months.

Atorvastatin treatment in mice fed by CHOW diet resulted in significant increase of total and VLDL cholesterol and cholesterol in the liver. Moreover, statin treatment significantly decreased expression of HMG-CoA reductase and syntetic flux in the liver, and reduce the cholesterol transfer from the liver into the blood and into the bile. On the other hand atorvastatin treatment in mice fed by CHOL diet resulted in significant decrease of total, VLDL and LDL cholesterol in blood and cholesterol in the liver. Contrarily, statin significantly increased expression of HMG-CoA reductase, syntetic flux in the liver and cholesterol transfer from the liver into the blood and conversion to bile acids.

The use of experimental diet dramatically affects atorvastatin effects on lipid metabolism in ApoE/LDLR-deficient mice. We propose, that these information might be of interests in planning of experimental design with respect to atorvastatin treatment and its hypolipidemic or non-lipid related effects.

This work was supported by grant from The Grant Agency of Charles University in Prague number 137310/C, grant SVV/2011/263-003 and Research project MZO 00179906.

#### Aktivita antioxidantních enzymů u pacientů s karcinomem pankreatu

Staňková B., Kodydková J., Vávrová L., Macášek J., Krechler T., Žák A. IV. interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

**Úvod:** Karcinom pankreatu (KP) je nádor s vysokou mortalitou a vzrůstající incidencí v populaci. Jedná se o onemocnění s multifaktoriální etiopatogenezi zahrnující vlivy zevního prostředí, získané genetické i non-genetické poruchy i vliv genetické dědičné zátěže, z nichž některé rovněž ovlivňují oxidační rovnováhu organismu. Redoxní rovnováha organismů je kontrolována různorodou skupinou látek nazývanou antioxidanty. Mezi nejdůležitější antioxidantní enzymy se řadí superoxid-dismutasa (SOD), katalasa (CAT), glutathionperoxidasa (GPX), glutathionreduktasa (GR) a paraoxonasa (PON). Hlavním neenzymovým antioxidantem je redukováný glutathion (GSH). Cílem této studie bylo rozšíření a optimalizace diagnostiky oxidační zátěže u pacientů s karcinomem pankreatu.

**Metodika:** Do studie bylo celkem zařazeno 64 pacientů s potvrzeným KP a 64 zdravých kontrol (KON) spárovaných na základě věku a pohlaví. U obou skupin byla sledována aktivita antioxidantních enzymů CuZnSOD, CAT, GPX1, GR a PON1 a hladiny GSH a konjugovaných dienu v precipitovaných LDL (CD/LDL). Dále byl u obou skupin sledován profil mastných kyselin.

**Výsledky:** U skupiny s KP byly zjištěny signifikantně snížené aktivity antioxidantních enzymů CuZnSOD ( $p < 0,01$ ), GPX1 ( $p < 0,001$ ) a PON1 ( $p < 0,001$ ). Nebyl zjištěn žádný signifikantní rozdíl v aktivitách antioxidantních enzymů GR a CAT mezi pacienty s KP a kontrolami. Pacienti s KP měli dále zvýšenou hladinu CD/LDL ( $p < 0,001$ ) a signifikantně snížené hodnoty koncentrace GSH ( $p < 0,01$ ) ve srovnání s KON.

**Závěr:** Výsledky studie ukazují na porušenou oxidační rovnováhu u pacientů s KP, kde dochází k zvýšené produkci RONS a k nedostatečné funkci antioxidantního ochranného systému.

Poděkování: Podporováno granty Ministerstva zdravotnictví ČR - NS 9769-4 a NS 9774-4.

#### Spirulina platensis possess antioxidative and endothelial protective effects both in vitro and in vivo

Stráský Z.<sup>1</sup>, Večeřová L.<sup>1</sup>, Rathouská J.<sup>1</sup>, Slanařová M.<sup>1</sup>, Brčáková E.<sup>1</sup>, Nachtigal P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Department Biol. Med. Sci.

*Spirulina platensis* is a blue-green alga which belongs to cyanobacteria. It contains protein complexes called phycobiliproteins, especially C-phycocyanin including linear tetrapyrrole phycocyanobilin, the substances with potential antioxidant, anti-inflammatory and hypolipidemic properties. In this study, we studied the effects of *Spirulina platensis* treatment in mice on cholesterol levels, the expression of markers of oxidative stress (p22, HO-1) and marker of endothelial dysfunction (eNOS) in the aorta and *in vitro* in endothelial cell line.

ApoE-deficient mice were divided into two groups. The control group ( $n = 12$ ) was fed with the 1% cholesterol diet whereas in the *Spirulina* group ( $n = 12$ ), *Spirulina platensis* at dose 40 mg/kg per day was added to the same diet. In *in vitro* study EA.hy 926 cells were treated with *Spirulina platensis* extract in concentration of 0,5g/l and phycocyanobilin in concentration of 0.2 mmol/l respectively. Both were compared to an untreated control groups.

Biochemical analysis of lipid profile and western blot analysis of protein expressions in aortas and endothelial cells were performed.

The administration of *Spirulina platensis* to mice resulted in a strong decrease of VLDL and LDL cholesterol, when compared with non-treated mice. *Spirulina platensis* and phycocyanobilin treatment resulted in significant increase of HO-1, eNOS and p22 both *in vitro* (endothelial cells) and *in vivo* in mice aorta.

In conclusion, we demonstrated that *Spirulina platensis* decrease cholesterol levels, and possess antioxidative and endothelial protective effects in endothelial cells and mice aorta. We propose that phycocyanobilin might be partially responsible for these potential antiatherogenic effects.

The study was supported by grant from The Grant Agency of Charles University in Prague number 136310/C, by the grant SVV/2011/263-003.

#### Vliv typu pohybové aktivity na velikost úbytku abdominální tukové tkáně

Štřítecká H., Hlúbik P.

Fakulta vojenského zdravotnictví UO, Hradec Králové, Katedra hygieny

**Úvod:** Abdominální obezita je součástí definice metabolického syndromu, je spojována s inzulinovou rezistencí a je jedním z nejvýznamnějších rizikových faktorů kardiovaskulární úmrtnosti.

**Metodika:** 3měsíční komplexní redukční program zahrnoval pravidelnou pohybovou aktivitu (systém Gravity) a u spolupracujících jedinců ranní cvičení na rotační desce a dietní poradenství s týdenní kontrolou. Sledovanými parametry byly: hmotnost, obvod pasu, množství podkožního tuku (tloušťka kožních řas), množství svalové a tukové tkáně a množství abdominálního tuku (bioimpedance InBody720), celkový příjem energie a složení stravy (B,T,S).

**Soubor:** 36 žen (věk 31–52) byl náhodně rozděleny do 2 skupin. Skupina 1 cvičila 3x týdně ráno 10–15 min. na rotační plošině. Skupina 2 při stejné dietě cvičila 2x týdně 45 min. na systému Gravity.

**Výsledky:** U všech zúčastněných sice došlo k nesignifikantnímu poklesu váhy, ale úbytek tukové a nárůst svalové hmoty



již signifikantní byl. Vyšší úbytek abdominálního tuku pozitivně koreloval s ranním cvičením. Rozdíl v úbytku podkožního tuku a nárůstu svaloviny při porovnání ranního a běžného cvičení již signifikantní nebyl. U osob cvičících ráno byl sledován vyšší energetický příjem k snídani a dopolední svačině na rozdíl od skupiny druhé, kde se posouval i čas posledního jídla do pozdějších hodin.

**Závěr:** Bylo prokázáno, že při stejném energetickém příjmu osoby, které cvičily pravidelně 3× týdně ráno (10–15 min.) dosáhly signifikantně vyššího úbytku abdominálního tuku bez rozdílu věku a pohlaví než osoby cvičící 2× týdně 45 min. systémem Gravity.

*Podpořeno grantem VZ MO FVZ 0000502.*

### Ovlivnění rizika vzniku diabetu mellitu 2. typu u centrálně obézních žen dietně-fyzickou intervencí

Suchánek P., Králová Lesná I., Dlouhá D., Hubáček J.A.

*Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Institut klinické a experimentální medicíny, Centrum pro výzkum chorob srdce a cév, Praha*

**Úvod:** Obezita spolu s diabetem 2. typu patří mezi velmi závažné a svou frekvencí v populaci i mezi nejrychleji rostoucí rizikové faktory vzniku aterosklerózy. Je známo, že prevalence obezity i diabetu se zvyšuje s věkem a nejohroženější skupinou žen v české populaci je věková kategorie nad 50 let

**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 k zlepšení lipidového a glykemického profilu rizikových obézních pacientek.

**Sledovaný soubor:** Studie zahrnovala 12týdenní intenzivní dietní a pohybovou intervenci. Soubor zahrnoval vždy 90 žen, BMI  $\geq 30$ , 45 žen bylo premenopauzálních ( $33,5 \pm 3,9$ ) a 45 postmenopauzálních ( $34,1 \pm 4,2$ ), rozdíl v BMI nebyl mezi oběma skupinami statisticky významný.

**Metodika:** V rámci studie byly sledovány změny nejen v parametrech antropometrických, změny v glykémii, lipidových parametrech a ve složení těla. Změny složení těla byly měřeny bioimpedančně (Bodystat1500M).

**Výsledky:** V obou skupinách (pre- i postmenopauzální ženy) došlo k 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 glukózy nalačno, triglyceridů, LDL a celkovém cholesterolu, statisticky významně na úrovni  $p < 0,05$  se naopak zvýšil podíl svalové hmoty, pokleslo množství tělesného tuku. Ve skupině postmenopauzálních žen došlo naopak ke statisticky významnému poklesu lačné glykémie (z 6,4 na 5,9 mmol/l,  $p < 0,001$ ), LDL (z 3,9 na 3,7,  $p < 0,01$ ) a celkového cholesterolu (z 5,7 na 5,5 mmol/l). Výrazněji, než u skupiny premenopauzálních žen, se zvýšil jak podíl svalové hmoty, tak došlo k poklesu množství tělesného tuku ( $p < 0,01$ ), měřeno bioimpedančně.

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

*Práce byla podpořena grantem IGA – NS 10513-3/2009 a Výzkumným záměrem IKEM 00023001.*

### Změny aktivit antioxidantních enzymů u žen s karcinomem prsu

Vávrová L., Kodydková J., Kocík M., Žák A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*IV. interní klinika, Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze*

**Úvod:** Karcinom prsu (breast cancer, BC) je jedním z nejčastějších nádorových onemocnění u žen. Jde o onemocnění s multifaktoriální patogenezi, kde oxidační stres může být jedním z důležitých faktorů. Byl prokázán vliv oxidačního stresu na vznik infekčních, endokrinních, gastrointestinálních a kardiovaskulárních onemocnění. Jako ochrana organismu před vznikem oxidačního stresu slouží antioxidanty. Mezi nejdůležitější antioxidantní enzymy se řadí katalasa (CAT), glutathionperoxidasa (GPX1), glutathionreduktasa (GR), superoxidodismutasa (CuZnSOD) a paraoxonasa (PON1).

**Metody:** Do studie bylo zařazeno celkem 63 žen s BC (věk:  $58,3 \pm 13,9$ ) a 63 zdravých kontrol (KON; věk:  $57,1 \pm 14,6$ ) spárovaných na základě věku a pohlaví. Pacientky byly do studie zařazeny před zahájením léčby. Studie byla zaměřena na aktivitu antioxidantních enzymů CAT, CuZnSOD, GPX1, GR a PON1. Jako marker oxidačního stresu byla stanovována koncentrace konjugovaných dienu v precipitovaných LDL (CD/LDL). Studie byla schválena etickou komisí a všechny zařazené pacientky podepsaly informovaný souhlas.

**Výsledky:** U žen s BC byla zjištěna zvýšená hladina CD/LDL oproti KON ( $p < 0,01$ ). Pacientky s BC měly snížené aktivity enzymů GPX1 ( $p < 0,01$ ), CAT ( $p < 0,05$ ), CuZnSOD ( $p < 0,001$ ) a PON1 ( $p < 0,001$ ) ve srovnání s KON. Pro aktivitu GR nebyly pozorovány žádné rozdíly mezi BC a KON. U pacientek s BC byla zjištěna pozitivní korelace mezi koncentrací GSH a aktivitou GR ( $p < 0,05$ ).

**Závěr:** Výsledky ukazují na zvýšenou oxidační zátěž a sníženou funkčnost antioxidantního systému u pacientek s BC. Můžeme však jen spekulovat, je-li oxidační stres příčinou či důsledkem tohoto onemocnění.

*Podporováno grantem IGANS 9774-4, MZČR.*

### Atorvastatin treatment affects members of TGFB signalling pathway in endothelial cell line – pilot study

Vecerova L.<sup>1</sup>, Cerveny L.<sup>2</sup>, Dolezelova E.<sup>1</sup>, Nachtigal P.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>*University of Defence, Faculty of Military Health Sciences, Centre of Advanced Studies*

In our previous papers we demonstrated that atorvastatin treatment increases the expression of endoglin (CD105, TGFβ-R11), ALK-5, Smad2 and eNOS in mice aorta, which might represent interesting anti-atherogenic pathway. Since detailed analysis of working pathway is not possible *in vivo*, here we tested whether human endothelial cell line EA.hy 926 is suitable for evaluating the transcript levels of endoglin, TGFβR11, Smad2 and eNOS and their protein expression after exposure to atorvastatin.

EA.hy 926 cells were exposed to atorvastatin (ATV) at a concentration of 7 μM and to DMSO 0.1 % (v/v) for 24h. The mRNA expression was performed by RT-PCR and protein expression was performed by Western blot analysis.

The ATV treatment resulted in a significant induction of mRNA levels of endoglin ( $P < 0.05$ ), Smad2 and eNOS ( $P < 0.01$ ) in endothelial cells, when compared to control samples treated with DMSO 0.1%. The mRNA levels of TGFβR11 after exposure to ATV remained unchanged. The protein expression of endoglin, TGFβR11, SMAD2, pSMAD2 was not affected in ATV group, when compared to control. However, ATV treatment resulted in significantly higher expression of eNOS protein ( $P < 0.001$ ).

In conclusion, atorvastatin affects transcript levels of endoglin, Smad2 and eNOS in EA.hy 926 endothelial cell line, suggesting the possibility to use this cell line as *in vitro* model, for studying of atorvastatin effects on endoglin and its related markers of TGFβ signalling cascade. However, treatment of these cells with TGFβ1 cytokine seems to be necessary in order to study the changes of TGFβ signalling cascade on protein level.

*This work was supported by grant from The Grant Agency of Charles University in Prague number 300811/C and by the grant SVV-2011-263-003.*

### **Srovnání efektivity diety s nízkým glykemickým indexem a běžné diabetické diety v ovlivnění vybraných rizikových faktorů aterosklerózy u diabetu 2. typu**

Víšek J.<sup>1</sup>, Lacigová S.<sup>2</sup>, Bláha V.<sup>1</sup>, Rušavý Z.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika gerontologická a metabolická, FN a Lékařská fakulta v Hradci Králové

<sup>2</sup>Diabetologické centrum, 1. interní klinika, FN a Lékařská fakulta v Plzni

**Úvod:** Cílem této práce bylo porovnat efektivnost diety s nízkým glykemickým indexem oproti běžné diabetické ve snaze o ovlivnění vybraných rizikových faktorů aterosklerózy u diabetu 2. typu.

**Metodika:** 20 dobrovolníků s diabetes mellitus 2. typu, léčených metforminem a dietou byli randomizováni do dvou skupin. Každá skupina užívala běžnou diabetickou dietu dle doporučení Americké diabetologické společnosti (DD) nebo dietu s nízkým glykemickým indexem (GI<55) po dobu 3 měsíců v crossover designu. Hodnotili jsme efektivnost diet ve vybraných metabolických a antropometrických parametrech s využitím hyperinzulinemického euglykemického clampu a měření endogenní produkce glukózy, nepřímé kalorimetrie a bioimpedance.

**Výsledky:** Dietní záznamy vedené dobrovolníky během studie neprokázaly rozdíl jednotlivých diet ve složení potravy v jednotlivých hlavních makronutrientech ani energii. Rozdílný byl glykemický index diet. U diabetické diety (DD) 68 (61-72) vs. GI 49 (48-51). Tři měsíce užívání diety s nízkým GI oproti běžné diabetické dietě vedlo k poklesu hmotnosti DD 93 (83-104) vs. GI 92 (85-104)  $p < 0,05$  (výsledky jsou prezentovány jako medián a interkvartilové rozpětí), poklesu BMI DD 31,3 kg/m<sup>2</sup> (27,5-35,9) vs. GI 30,7 kg/m<sup>2</sup> (27-35,3)  $p < 0,05$ , poklesu množství tukové hmoty DD 28% (25,5-43) vs. GI 27% (23-43)  $p < 0,05$ . Diety se navzájem nelišily v účincích na glykovaný hemoglobin, lačnou glykémii, lipidogram, inzulínovou sensitivitu ani jaterní produkci glukózy.

**Závěr:** Ve srovnání běžné diabetické diety a diety s nízkým glykemickým indexem nepřináší dieta s nízkým GI další efekt na kompenzaci diabetu, lipidogram, inzulínovou sensitivitu a endogenní produkci glukózy. Prokázali jsem pouze nevelký příznivý účinek na tělesnou hmotnost, BMI a množství tukové hmoty.

*Tato práce byla podporována: IGA MH CR No. NR/9743-4, NT/12287-5, IGA MH CR No. NR/9743-4, MSM 0021620820, MSM 0021620814.*

### **Vícenasycené mastné kyseliny řady n-3 u deprese**

Zeman M.<sup>1</sup>, Jiráček R.<sup>2</sup>, Vařeka T.<sup>1</sup>, Macáček J.<sup>1</sup>, A. Žák<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IV. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha, <sup>2</sup>Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN Praha

Vícenasycené mastné kyseliny řady omega-6 a omega-3 (PUFA n-6 a PUFA n-3) jsou v lidském organismu součástí biologických membrán, ovlivňují jejich fluiditu, interakci mezi lipidovými a proteinovými složkami, a modulují funkce různých enzymů, transportérů a receptorů, ovlivňují transkripční řady genů. Jejich působení významně ovlivňuje funkce centrálního nervového systému (CNS), což souvisí mimo jiné i se složením

tkání CNS. Asi 50–60 % sušiny mozku dospělého člověka tvoří lipidy. Z toho asi 35 % tvoří mastné kyseliny s dlouhým řetězcem, zejména kyselina arachidonová (AA, 20:4 n-6) a dokosahexaenová (DHA, 22:6 n-3). Hlavním zdrojem PUFA n-3 pro člověka jsou oleje z rybiho tuku i některých rostlin. V epidemiologických studiích byly zaznamenány nižší hladiny PUFA n-3 u depresivních osob ve srovnání s jedinci bez deprese, i negativní korelace mezi hladinami PUFA n-3 ve fosfolipidech séra a v membránách erytrocytů a zvýšeným výskytem deprese. Byla prokázána významná negativní korelace mezi spotřebou ryb a prevalencí deprese. Význam má zřejmě i hodnota poměru PUFA n-6 k PUFA n-3, která rovněž korelovala s tíží deprese. Podávání PUFA n-3 bylo zkoušeno v léčebném ovlivnění psychiatrických onemocnění, zejména u depresivní poruchy, bipolární deprese a poporodní deprese, buď samostatně, nebo jako přídatek ke standardní léčbě. Výsledky kontrolovaných prospektivních studií nejsou zcela jednoznačné. Metaanalýzy studií ukazují na významnou heterogenitu. Roli zde hraje řada faktorů, např. různý obsah PUFA n-3 i n-6 řady ve stravě, složení placebo, rozdíl ve věku a mezi pohlavími, v průvodné léčbě, v trvání studie, dávce i typu použité PUFA n-3, nebo způsob hodnocení deprese.

### **Změna fenotypu u homozygotní pacientky s familiální hypercholesterolemíí – kazuistika**

Ziková K.<sup>1</sup>, Zemánková K.<sup>3</sup>, Vlachová M.<sup>1,2</sup>, Freiburger T.<sup>4</sup>, Soška V.<sup>5</sup>, Kovář J.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

<sup>2</sup>Centrum výzkumu chorob srdce a cév, Praha

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

<sup>4</sup>Centrum kardiologické a transplantace chirurgie, Brno

<sup>5</sup>Fakultní nemocnice u svaté Anny, Brno

U 43leté pacientky s familiální hypercholesterolemíí, homozygotní nositelky mutace p.Gly592Glu, byla opakovaně zjištěna extrémní hypertriglyceridémie s hodnotami TG > 15 mmol/l. U pacientky byla proto opakovaně provedena ultracentrifugace lipoproteinů. Při prvním vyšetření provedeném v době, kdy byla pacientka delší dobu imobilní (cholesterol 16,6 mmol/l, TG 31,1 mmol/l), byla diagnostikována hypertriglyceridémie typu V: VLDL-C 15,2 mmol/l, VLDL-TG 28,3 mmol/l, IDL-C 0,3 mmol/l, LDL-C 1,1 mmol/l, HDL-C 0,6 mmol/l. Při druhém vyšetření opakovaném s ročním odstupem (cholesterol 8,5 mmol/l, TG 4,0 mmol/l) odpovídalo lipoproteinové spektrum hyperlipoproteinémií typu IIb: VLDL-C 1,6 mmol/l, VLDL-TG 2,9 mmol/l, IDL-C 0,7 mmol/l, LDL-C 4,7 mmol/l, HDL-C 1,4 mmol/l). Při druhém vyšetření byla u pacientky rovněž stanovena aktivita lipoproteinové a jaterní lipázy (LPL a HTGL) v poheparinové plazmě a schopnost apolipoproteinu C-II aktivovat LPL – všechny výsledky byly v normálních mezích. Gen pro LPL byl sekvencován a bylo zjištěno, že pacientka je heterozygotní nositelkou varianty p.Asp36Asn, která je asociována s poklesem aktivity enzymu cca o 20 %. Tento nálezy tedy nemůže vysvětlit opakované epizody extrémní hypertriglyceridémie a změny fenotypu u této pacientky. Lze předpokládat, že pacientka je nositelkou genetického defektu spojeného se zpomaleným katabolizmem VLDL-TG a tedy sníženou produkcí LDL – pro potvrzení této hypotézy bude třeba vyšetřit i další kandidátní geny asociované s hypertriglyceridemií (LMF1, GPIHBP1, ANGPTL4, APOA5, APOC2).

*Podpořeno grantem č. MZO 00023001 z MZ ČR.*