

SUPPL

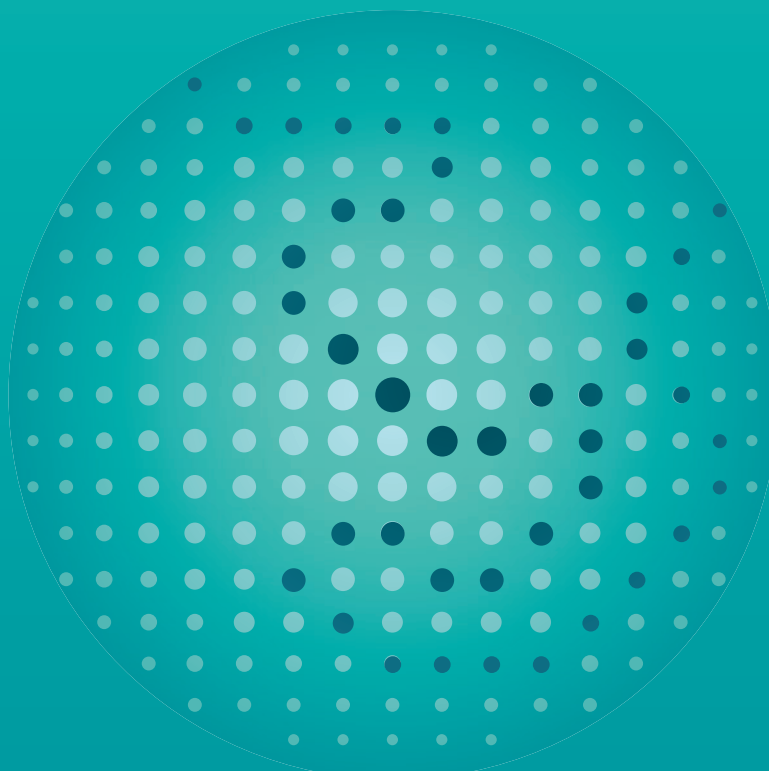
2022 | 7

S1

Athero Review

Sborník abstrakt | Zborník abstraktov |
Abstract Book

26. kongres o ateroskleróze, 1.–3. prosince 2022, Brno



ČESKÁ SPOLEČNOST
PRO ATERO SKLERÓZU



Slovenská Asociácia Aterosklerózy

ISSN (print) 2464–6555
ISSN (on-line) 2464–6563

WWW.ATHEROREVIEW.EU

Sborník abstrakt Zborník abstraktov Abstract Book

26. kongres o ateroskleróze 1.–3. prosince 2022, Brno

Ústní sdělení (ÚS) jsou řazena podle tematických přednáškových bloků,
posterová sdělení (PS) jsou řazena podle iniciály příjmení prvního autora |
Ústne zdedenia (ÚS) sú radené podľa tematických prednáškových blokov,
posterové zdedenia (PS) sú radené podľa iniciály priezviska prvého autora.

AtheroRev 2022; 7(Suppl)

toto mimořádné číslo vychází pouze v elektronické formě a je dostupné |
toto mimoriadne číslo vychádza len v elektronickej forme a je dostupné z WWW:
(online verze)

<<http://www.atheroreview.eu>>

nebo

(e-verze)

<<http://www.athero.cz>>

<<http://www.fa-ma.cz/atheroreview>>

GENETIKA DYSLIPIDEMIÍ A KARDIÁLNÍHO POSTIŽENÍ – SOUČASNÉ A BUDOUCÍ PROJEKTY

01 ÚS Projekt detekce preklinické aterosklerózy v ambulancích MedPed

Piřha J

Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

Úvod: Neinvazivní zobrazení aterosklerotických změn v periferně probíhajících tepnách zahrnujících karotické arterie a proximální tepny dolních končetin ultrazvukem může jednak zlepšit odhad kardiovaskulárního rizika pacientů s metabolickými poruchami, jednak může zlepšit jejich spolupráci v oblasti režimových opatření a farmakologické léčby. V současnosti by finančně i prostorově dostupné ultrasonografické přístroje mohly použití této metody rozšířit i mimo pracoviště specializovaná na tuto problematiku, konkrétně k ambulantním lékařům zabývajícím se závažnými poruchami látkové výměny lipidů včetně center MedPed. Konkrétním cílem navrhovaného projektu je jednak upřesnit rizikový stav pacientů s těžšími poruchami metabolismu lipidů, jednak zlepšit jejich adherenci k režimovým opatřením i léčbě. **Metody:** Ve spolupráci mezi Českou společností pro aterosklerózu a Českou angiologickou společností bude zahájena pilotní studie na několika pracovištích MedPed, která mají zájem o tuto problematiku. Proběhne 1denní intenzivní kurz zaměřený na detekci hrubších aterosklerotických změn přenosnou ultrazvukovou sondou v oblasti karotických a femorálních tepen. Tato metodika bude vyzkoušena v několika spolupracujících centrech MedPed s možností průběžných konzultací s angiologickými pracovišti. **Výsledky:** Se zavedením ultrasonografického sledování hrubších aterosklerotických změn na karotických tepnách již byly získány první příznivé zkušenosti se dvěma lékařkami zaměřenými na klinickou biochemii ve Fakultní nemocnici v Motole a v Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze. V krátkém sdělení bude prezentováno zdůvodnění tohoto projektu zaměřeného na diagnostiku preklinické aterosklerózy v centrech MedPed a první zmíněné zkušenosti. **Závěr:** Navrhovaný projekt by mohl přispět k dalšímu zlepšení léčby pacientů s těžkými formami dyslipidemií v rámci projektu MedPed.

02 ÚS Možnosti post mortem genetického vyšetření a primární prevence náhlé srdeční smrti u pozůstalých

Krebsová A

Kardiocentrum IKEM, Praha

Úvod: Náhlá srdeční smrt (Sudden Cardiac Death – SCD) je u jedinců mladších 40 let velmi často způsobena dědičným kardiovaskulárním onemocněním. Identifikace těchto případů, provedení genetického vyšetření post mortem a kardiologické screeningové vyšetření přírodních příbuzných jsou předpokladem k primární prevenci srdeční zástavy u pozůstalých. **Cílem** práce je analýza výsledků takového programu, který byl zaveden v České republice. **Soubor a Metodika:** v období od 2016 do 2021 jsme v rámci grantového projektu řešili celkově 133 případů náhlého úmrtí, z nichž bylo podrobně kardiogenetické diagnostice podrobena 115 úmrtí jedinců ve věku 0–59 let, celkem ze 110 rodin. Mrtví byli na základě pitevní diagnózy rozřazeni do kategorií dle typu kardiomyopatie (hypertrofičká, dilatační, nebo arytmogenní), kategorie bez nálezu strukturálního onemocnění srdce (SADS) nebo bez jasného pitevního nálezu (SUD/SUDI), případně náhlé úmrtí novorozence (SIDS) a akutní disekce velké cévy. Celkem bylo geneticky konzultováno a kardiologicky vyšetřeno 328 příbuzných. Po informovaném souhlasu následovala molekulární analýza metodou sekvenování nové generace (Sophia Genetics) celkem u 106 případů, u nichž byl k dispozici vhodný materiál pro analýzu. **Výsledky:** Anamnéza náhlého úmrtí nebo blízký příbuzný se srdečním selháním a/nebo komorovou arytmií byla zaznamenána v 33/115 případů (28,6 % rodin). Velmi pravděpodobná nebo jistá molekulární příčina onemocnění (klasifikace 4 a 5) byla nalezena u 21/106 (19,8 %) v genech *RYR2*, *KCNH2*, *KCNQ1*, *SCN5A*, *FLNC*, *GLA*, *TTN*, *TNNT2*, *RBM 20*, *MYBPC3*, *MYPN*, *FHL1*, *TGFBF1* a *COL3A1*. Záchyt příčinných variant DNA byl ve skupině náhlých úmrtí s předchozí rodinnou anamnézou 16/49 (32,6 %). Klinickým a genetickým vyšetřením bylo identifikováno 86/328 (26,2 %) příbuzných v riziku. **Souhrn:** Multidisciplinární spolupráce spolu s centralizovanou molekulárně genetickou diagnostikou umožnila odhalit jistou molekulární příčinu SCD v 19,8 % případů. Významná část rodin měla pozitivní rodinnou anamnézu (28,6 %). Je možné tedy usoudit, že náhlé smrti by bylo možné zabránit provedením kaskádového rodinného screeningu až u 1/3 zemřelých.

03 ÚS Ateroskleróza a náhlá srdeční smrt: možnosti soudnělékařské diagnostiky

Pohlová Kučerová Š

Ústav soudního lékařství a toxikologie LF UK a FN Hradec Králové

Soudní lékaři se běžně setkávají s aterosklerotickými změnami a jejich hodnocením při provádění zdravotních nebo soudních pitev případů náhlé srdeční smrti. Zatímco ve vyšších věkových kategoriích souvisí pokročilá generalizovaná ateroskleróza obvykle s dobře známými rizikovými faktory, v nižších věkových kategoriích může hrát roli v rozvoji aterosklerózy geneticky vázané onemocnění typu familiární hypercholesterolemie. Stěžejním úkolem soudních lékařů je rozpoznat tyto případy a formou spolupráce s klinickými obory zachytit potenciálně rizikové a doposud bezpříznakové jedince z takto postižených rodin, informovat je o možném genetickém podkladě onemocnění u jejich zemřelého příbuzného a nabídnout jim adekvátní diagnostiku a léčbu. V předkládaném příspěvku jsou nastíněny možnosti i limitace post mortem diagnostiky případů náhlé srdeční smrti s pokročilými aterosklerotickými změnami, jejichž podkladem může být mimo jiné familiární hypercholesterolemie, včetně reálných možností soudních lékařů podílet se na prevenci komplikací aterosklerózy u doposud žijících pacientů (přímých příbuzných).

04 ÚS Vliv trvání diabetes mellitus 1. typu na cévní systém je ovlivněn genovým polymorfismem connexinu 37 v závislosti na kompenzaci diabetu

Piňhová P², Piňha J¹, Dlouhá D³, Hubáček JA³

¹Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

²Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

³Laboratoř pro výzkum aterosklerózy IKEM, Praha

Úvod: Diabetes mellitus 1. typu (DM1T) je velmi silným rizikovým faktorem makrovaskulárního a mikrovaskulárního postižení. Hlavním rizikovým faktorem je dlouhodobé vystavení hyperglykémii. Vztah mezi délkou trvání a kompenzací DM1T s cévními komplikacemi může být modifikován genetickými faktory, jedním ze zkoumaných kandidátů je gen pro connexin/konexin 37 (*Cx37*) – C1019 > T (Pro319 > Ser). **Cílem** naší práce bylo zjistit, zda vztah mezi trváním DM1T s cévními změnami může být modifikován kompenzací diabetu a polymorfismem genu *Cx37*. **Metody:** U 498 pacientů s DM1T (253 mužů a 245 žen, průměrný věk $43,5 \pm 13,8$ let, průměrná doba trvání diabetu $22,0 \pm 11,4$ let) byly stanoveny známky makrovaskulárního postižení vyjádřené poměrem tlaků kotník/paže (ABI) a mikrovaskulárního postižení vyjádřené poměrem tlaků palec/paže (TBI) a pletyzmografickým parametrem Oliva-Roztočil index (ORI). Byl analyzován vztah těchto parametrů k délce trvání DM1T. Dále byl analyzován možný vliv polymorfismu genu *Cx37* (stanoven PCR-RFLP) na tyto vztahy. Statisticky byla data hodnocena mnohonásobnou lineární regresí se zohledněním dalších parametrů (pohlaví, věk, kouření, přítomnost hypertenze a centrální obezity). **Výsledky:** Distribuce *Cx37* genotypů se nelišila od již popsaných populací (TT/CT/CC: 9,4/44,8/45,8 %). Ze sledovaných parametrů byl s trváním DM1T nejsilněji pozitivně spojen ABI ($p = 0,002$) a ORI ($p < 0,001$). U pacientů s velmi dobrou ($HbA_{1c} < 53$ mmol/mol) i horší ($HbA_{1c} > 60$ mmol/mol) kompenzací diabetu byl s trváním diabetu silně pozitivně asociován ORI ($p = 0,005$ a $p = 0,004$), v případě horší kompenzace diabetu s trváním diabetu pozitivně souvisel i ABI ($p = 0,033$). Z hlediska modifikace těchto vztahů genem pro *Cx37* byl v případě dobré kompenzace diabetu nalezen pozitivní vztah doby trvání diabetu s ORI ($p = 0,03$) u nositelů alely T. V případě horší kompenzace diabetu byl nalezen hraničně významný pozitivní vztah trváním diabetu s ORI u homozygotů CC ($p = 0,07$). Bez standardizace na další faktory byl nalezen silný trend pro pokles TBI od TT, přes CT k CC genotypu ($p = 0,028$), ale pouze při horší kompenzaci diabetu. **Závěr:** Tyto výsledky naznačují, že vztah mezi délkou trvání DM1T a především mikrovaskulárními změnami může být silně modifikován polymorfismem genu *Cx37* v závislosti na kompenzaci diabetu. Při horší kompenzaci DM1T mikrovaskulární změny souvisejí s trváním diabetu u genotypu CC, zatímco při dobré kompenzaci diabetu je pro mikrovaskulární komplikace riziková alela T.

Podpořeno grantem MZ ČR-NU20-01-00083

05 ÚS Hypertriglyceridemické genové skóre u pacientů s genotypem APOE2/E2 jako možný prediktor rozvoje familiární dysbetalipoproteinemie

Šatný M¹, Altschmiedová T¹, Todorovová V¹, Kyselák O^{2,3}, Hubáček JA⁴, Soška V^{2,3}, Vrablík M¹

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

²Oddělení klinické biochemie, Mezinárodní centrum klinického výzkumu FN u sv. Anny v Brně (FNUSA-ICRC)

³II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

⁴Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

Úvod: Familiární dysbetalipoproteinemie (FD) je autosomálně recesivně (zřídka dominantně) dědičné onemocnění, které bývá téměř výhradně spojené s genem pro apolipoprotein E (*APOE*). Pouze u malé části pacientů s typickým genotypem *APOE2/E2* však dojde k manifestaci fenotypu smíšené dyslipidemie (DLP), a to v kontextu dalších metabolických, respektive dosud jasně nepopsaných genetických faktorů. **Metody:** U 71 pacientů s FD a 90 kontrol (všichni homozygoti *APOE2/E2*; *rs429358*) jsme provedli screening 18 jednonukleotidových polymorfizmů (Single Nucleotide Polymorphism – SNP) v genech zapojených do metabolismu triglyceridů. **Výsledky:** 2 SNP byly významně asociovány s fenotypem FD (*rs439401* v rámci *APOE* a *rs964184* v rámci *APOA5*). Bylo vytvořeno nevážené genové rizikové skóre (GRS; suma rizikových alel) jakožto genetický prediktor rozvoje FD u pacientů se základním genotypem *APOE2/E2*. Nevážené GRS vytvořené z 5 nejsilnějších SNP (v rámci genů pro *APOE*, *APOA5*, *CFT1*, *LPL* a *TYW1B*) spolehlivě rozlišovalo mezi FD a kontrolami (OR 4,97; CI 2,24–11,06, $p < 0,00003$). **Závěry:** Bylo nalezeno několik SNP, tj. individuálních aditivních genetických faktorů, ovlivňujících rozvoj FD. Nevážené GRS tedy jasně zlepšuje predikci rozvoje FD u homozygotů *APOE2/E2*.

EPIDEMIOLOGIE KARDIOVASKULÁRNÍCH ONEMOCNĚNÍ A JEJICH RIZIKOVÝCH FAKTORŮ

06 ÚS Dosahování cílových hodnot lipidů u pacientů s familiární hypercholesterolemií v klinické praxi

Kyselák O^{1,2}, Soška V^{1,3}

¹Oddělení klinické biochemie FN u sv. Anny v Brně

²Katedra laboratorních metod LF MU, Brno

³II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Úvod: Familiární hypercholesterolemie (FH) je závažné dědičné onemocnění spojené s velmi vysokými koncentracemi LDL-cholesterolu (LDL-C). To urychluje progresi aterosklerózy a vede ke vzniku časných kardiovaskulárních (KV) komplikací, především akutního infarktu myokardu. FH je nejčastěji způsobena mutací v genu pro LDL-receptor (*LDLR*) nebo v genu pro apolipoprotein B (*APOB*). Předpokladem úspěšné prevence aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění u pacientů s FH je intenzivní hypolipidemická terapie a dosažení cílových hodnot LDL-C. Mnoho pacientů není dostatečně léčeno a cílových hodnot LDL-C nedosahují. **Cíl:** Cílem práce bylo zjistit, u kolika procent dlouhodobě léčených pacientů s FH se daří dosáhnout cílových hodnot LDL-C a dalších lipidů v závislosti na typu prokázané mutace, způsobu terapie a výši rizika fatální KV-příhody. **Metodika:** Zpracována byla data souboru 179 pacientů s FH, kteří byli v období 2001–2021 dispenzarizováni a léčeni v ambulanci Oddělení klinické biochemie Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně. Pro statistické vyhodnocení dat byly použity metody nepárového t-testu a výpočtu poměrů šancí (Odds Ratio). **Výsledky:** 61 % pacientů bylo léčeno vysoce intenzivní statinovou léčbou (HIT), 19 % biologickou léčbou (BIO) a 13 % pacientů jejich kombinací (BIO + HIT). Byl zjištěn statisticky významný rozdíl výchozích koncentrací celkového cholesterolu (T-C), LDL-C, HDL-C, non-HDL-C, apoA1 a apoB mezi skupinami pacientů s mutací v genu *APOB* a v genu *LDLR*. Léčbou bylo dosaženo průměrného snížení T-C o 40,2 %, LDL-C o 51,1 %, non-HDL-C o 49,1 % a apoB o 38,3 % ze vstupních hodnot. V celém souboru dosáhlo cílové hodnoty LDL-C 53 % pacientů (61 % pacientů s mutací v genu *LDLR* a 31 % s mutací v genu *APOB*). Šance na dosažení cílové hodnoty LDL-C byla 3,7krát vyšší u skupiny s mutací v *LDLR* než ve skupině s mutací v *APOB* ($p = 0,0004$). Cíle dosáhlo 56 % pacientů léčených HIT a 82 % pacientů léčených BIO-léčbou. Šance na dosažení cílové hodnoty byla 3,4krát vyšší u BIO-léčby než při terapii HIT ($p = 0,0135$). V závislosti na výchozí hodnotě KV-rizika dosáhlo cíle 53 % pacientů ve vysokém a 54 % pacientů ve velmi vysokém riziku. **Závěr:** I přes velmi vysoké výchozí hodnoty LDL-cholesterolu lze dosahovat intenzivní hypolipidemickou terapií cílových hodnot krevních lipidů u nadpoloviční většiny pacientů s FH.

RIZIKOVÉ FAKTORY A UKAZATELE CÉVNÍHO POŠKOZENÍ A ATEROSKLERÓZY

07 ÚS Ateroskleróza u pacientů s antifosfolipidovým syndromem – specifika známá i neznámá

Kraml P

¹Interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Autoimunitní onemocnění jsou dnes obecně pokládána za nezávislý rizikový faktor kardiovaskulárních onemocnění na podkladě aterosklerózy (ASKVO). Významně zvýšená kardiovaskulární morbidita a mortalita byla popsána u antifosfolipidového syndromu (APS). Data Evropského multicentrického registru 1 000 pacientů s APS ukazují, že během 5 let sledování zemře 19 % na akutní infarkt myokardu (AIM) a 13 % na ischemickou cévní mozkovou příhodu (iCMP), přičemž 10leté riziko úmrtí činí 9 %. Z jiné populační studie vyplývá, že kardiovaskulární riziko u APS je srovnatelné s rizikem u pacientů s diabetem. V patogenezi se uplatňují trombo-inflamační a aterotrombotické mechanismy iniciované produkcí antifosfolipidových protilátek (aPL) způsobujících dysfunkci endotelu (ED). Ligandem aPL na membráně EC a trombocytů je 2 glykoprotein I (2GPI), který zkříženě reaguje s oxidovanými LDL a tvoří s nimi komplex (oxLDL-2GPI), je internalizován makrofágy, a aktivuje tak jejich transformaci v pěnové buňky. I my jsme v našich studiích prokázali, že hladiny oxLDL-2GPI pozitivně korelují s ED, inzulinovou rezistencí a zánětem v tukové tkáni. V terapii APS je nutné se kromě imunomodulační léčby zaměřit na všechny známé kardiovaskulární rizikové faktory. Významně se začínají uplatňovat statiny.

08 ÚS Tuhost cévní stěny u starších pacientů s diabetem 2. typu a vliv glykometabolické kontroly

Spurná J¹, Mačáková D¹, Cibičková L¹, Kučerová V²

¹III. interní klinika – nefrologie, revmatologie, endokrinologie LF UP a FN Olomouc

²Oddělení klinické biochemie FN Olomouc

Úvod: Diabetes patří k hlavním determinantům tuhosti cévní stěny (arterial stiffness). **Cílem** bylo porovnat markery glykometabolické kontroly a vaskulárního poškození u nemocných s diabetem 2. typu (DM2T) rozdělených podle věku. **Metody:** V této průřezové studii jsme vyšetřili 160 pacientů s DM2T a rozdělili je do 4 věkových kvartilů. U všech byly hodnoceny parametry arteriální tuhosti spolu s markery endotelového poškození a s parametry glykometabolické kontroly. **Výsledky:** Nejstarší účastníci vykazovali signifikantně zvýšené parametry arteriální tuhosti (aortic augmentation, augmentation index, aortic pulse pressure, pulse wave velocity), přestože měli podobnou (a v některých, zejména dyslipidemických parametrech dokonce lepší) glykometabolickou kontrolu. Parametry arteriální tuhosti korelovaly především s věkem a krevním tlakem nemocných. **Závěr:** Věk se zdá být hlavním determinantem arteriální tuhosti u pacientů s DM2T, a to bez ohledu na glykometabolickou kontrolu.

09 ÚS Links between macrophages in perivascular adipose tissue and arterial wall: A role in atherosclerosis initiation?

Bartušková H^{1,2}, Kauerová S¹, Petráš M³, Poedne R¹, Froněk J⁴, Janoušek L⁴, Muffová B^{2,1}, Králová Lesná I^{1,5}

¹Centrum experimentální medicíny, Laboratoř pro výzkum aterosklerózy IKEM, Praha

²Katedra fyziologie – Přírodovědecká fakulta UK, Praha

³Ústav epidemiologie a biostatistiky 3. LF UK, Praha

⁴Transplantcentrum, Klinika transplantáční chirurgie IKEM, Praha

⁵Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 1. LF UK a ÚVN – Vojenská fakultní nemocnice Praha

Úvod: Patologicky stimulovaná perivaskulární tuková tkáň (PVAT) je zdrojem velkého množství biologicky aktivních látek s prozánětlivými účinky. Vzhledem k bezprostřední blízkosti k cévní stěně by prokázání přímého vlivu na přilehlou cévní

stěnu bylo zásadní pro zhodnocení významu tohoto typu tukové tkáně. **Metoda:** Do studie bylo zařazeno 68 živých dárců ledvin, u kterých byla zjištěna přítomnost kardiovaskulárních (KV) rizikových faktorů a odebrány vzorky krve. Buněčná frakce byla izolována ze stěny a. renalis, z přilehlé PVAT a dále z viscerální tukové tkáně (VAT) subjektů. V rámci spektra imunitních buněk byly identifikovány frakce makrofágů na základě exprese markerů CD14, CD16 a CD36. Výsledné vztahy subpopulací makrofágů ke KVO byly zhodnoceny Bayesovou analýzou, jejich prozánětlivý charakter byl potvrzen metodou PCR. **Výsledky:** Charakter definovaných subpopulací makrofágů ve sledovaných tukových tkáních i v cévní stěně byl prokázán jednoznačnými vztahy ke známým rizikovým parametrům KVO a expresí prozánětlivých cytokinů. Výsledky prokázaly přímý vztah mezi tranzientními subpopulacemi makrofágů v PVAT a v cévní stěně, nejvýznamnější byl tento vztah u subjektů s hypercholesterolemií. Analýza neprokázala obdobné vztahy mezi subpopulacemi makrofágů ve VAT k makrofágům v cévní stěně. **Závěry:** Použitý metodický přístup umožňuje identifikaci různých polarizovaných makrofágů v tukové tkáni a cévní stěně a jejich vztahu ke KVO. Polarizace makrofágů probíhá obdobně v cévní stěně a PVAT, nikoli však VAT. Výsledky jsou v souladu s hypotézou o přímém vlivu PVAT na cévní stěnu v iniciačních fázích aterosogeneze.

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

10 ÚS Vztah velikosti perivaskulárních adipocytů ke kardiovaskulárním rizikovým faktorům

Bartůšková H^{1,4}, Kauerová S¹, Petráš M², Poledne R¹, Froněk J³, Janoušek L³, Králová Lesná I^{1,5}

¹Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

²Ústav epidemiologie a biostatistiky 3. LF UK, Praha

³Klinika transplantační chirurgie IKEM, Praha

⁴Katedra fyziologie PŘF UK, Praha

⁵Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 1. LF UK a ÚVN – Vojenská fakultní nemocnice Praha

Úvod: Dysfunkce a subklinický zánět tukové tkáně předchází rozvoji aterosklerózy. Velikost adipocytů je využívána jako marker dysfunkce adipocytů, nicméně velikost adipocytů v perivaskulární tukové tkáni u lidí není v literatuře podrobněji popsána. Podobně nebylo blíže zkoumáno zastoupení makrofágů v perivaskulární tukové tkáni před klinickými projevy aterosklerózy. **Cíl:** Cílem práce bylo měřit velikost adipocytů a zastoupení makrofágů v perivaskulární tukové tkáni, prozkoumat jejich vztah ke kardiovaskulárním rizikovým faktorům a porovnat výsledky s perirenální tukovou tkání. **Materiál a metodika:** U 79 živých dárců ledvin byl k dispozici alespoň 1 vzorek perirenální nebo perivaskulární tukové tkáně z okolí renální arterie. Část tkáně byla použita pro histologickou a imunohistochemickou analýzu. Po vyřazení poškozených nebo malých řezů byla provedena poloautomatická analýza velikosti adipocytů a počtu makrofágů v programu Fiji (plugin Adiposoft). Velikost adipocytů byla vyjádřena jako plocha v m². Zastoupení makrofágů bylo vyjádřeno jako poměr z celkového počtu jader v zorném poli. Část tkáně byla použita pro cytometrickou analýzu fenotypu makrofágů v tukové tkáni. Přítomnost kardiovaskulárních rizikových faktorů byla u dárců stanovena pomocí dotazníkového šetření a základních biochemických vyšetření (věk, lipidové parametry, BMI, procento tělesného tuku atd). **Výsledky:** Velikost adipocytů pozitivně korelovala s klasickými rizikovými faktory aterosklerózy: s hladinou triglyceridů (p < 0,01), BMI (p < 0,001) a obvodem pasu (p < 0,01). Velikost adipocytů také pozitivně korelovala s markery zánětu: hladinou CRP (p < 0,01) v plazmě a proporcí proinflamačních CD14⁺, CD16⁺, CD36^{high} makrofágů v tukové tkáni (p < 0,05, potvrzeno imunohistochemickou analýzou). Nebyla zjištěna korelace s hladinou LDL-cholesterolu v plazmě. Velikost adipocytů naopak negativně korelovala s hladinou HDL-cholesterolu (p < 0,0001) a bazálním metabolickým výdejem/kg tělesné hmotnosti (p < 0,05). Asociace byly silnější u perivaskulární tukové tkáně ve srovnání s perirenální tukovou tkání. **Závěr:** Velikost adipocytů perivaskulární tukové tkáně pravděpodobně odráží celkový prozánětlivý stav organismu. Perivaskulární tuková tkáň může být k prozánětlivým stimulům citlivější. Korelace s koncentrací triglyceridů a HDL-cholesterolu naznačuje přímý vztah velikosti adipocytů k metabolismu na triglyceridy bohatých lipoproteinů a intravazální produkci HDL-částic.

11 ÚS Soluble endoglin all around us

Eissazadeh S, Igraja e Sá IC, Rathouská J, Němečková I, Tripská K, Vašinová M, Vitverová B, Fikrová P, Dohnalkova E

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

Introduction: Endoglin is a 180 kDa transmembrane glycoprotein that was demonstrated to be present in two different forms, namely membrane endoglin (Eng) and soluble endoglin (sEng). We performed a series of studies simulating atherogenesis/endothelial dysfunction and liver alteration, where we evaluated changes in Eng expression and sEng levels. **Aim:** the purpose of this study was to analyze the expression of Eng and sEng levels with respect to various pathological conditions, including endothelial dysfunction, atherosclerosis, NASH, and intrahepatic cholestasis. **Material and Methods:** ApoE-deficient/LDL receptor-deficient were used to simulate early endothelial dysfunction and advanced atherosclerosis with high cholesterol diet. C57BL/6 male mice were fed with high-saturated fat, a high-fructose, high-cholesterol (FFC) diet, 3,5-diethoxycarbonyl-1,4-dihydrocollidine (DDC), choline-deficient L-amino acid defined high-fat diet (CDAA-HFD) or daily administered with ethynylestradiol (EE) treatment for 5 days to induce various types of liver alterations. **Results:** sEng levels were increased in all mice suffering from endothelial dysfunction, atherosclerosis, early or later NASH development, and intrahepatic cholestasis (both in mice and pregnant women). Interestingly, endoglin expression in the aorta was reduced in early and later atherogenesis and related to the presence of endothelial dysfunction. Similarly, liver sinusoidal endothelial endoglin expression was reduced in the cholestasis animal model. On the contrary, early and later NASH development was related to profibrotic changes with increased endoglin expression in the liver. **Conclusion:** These data show that increased sEng levels characterize the development of endothelial dysfunction and atherosclerosis as well as various types of liver impairment, suggesting the sEng biomarker of these pathologies. We propose that reduced endoglin expression in the aorta and liver sinusoids (in cholestasis) might be related to the development of endothelial dysfunction. On the other hand, NASH development-related increase in endoglin expression in the liver may point out to its role in liver fibrosis.

12 ÚS Dlouhý příběh cholesterolu v patogenezi aterosklerózy a jeho pokračování

Zadák Z^{1,2}, Tichá A², Hyšpler R²

¹Centrum pro výzkum a vývoj FN Hradec Králové

²Ústav klinické biochemie a diagnostiky FN Hradec Králové

Úvod: Zásadní význam cholesterolu a jeho obsahu v lipoproteinových frakcích v patogenezi aterosklerózy je nezpochybnitelný. Nový pohled na vývoj aterosklerózy přináší fenomén biologické amplifikace. Souběh účinků LDL-cholesterolu a poškození glykokalyxu (GCX) na povrchu cévního endotelu má za následek snadnější pronikání aterogenních částic bohatých na cholesterol (LDL, VLDL) subendoteliálně. Důsledkem je rychlá tvorba ateromového plátu a jeho destabilizace v závislosti na stupni poškození GCX. Tímto způsobem vstupuje do mechanismu etiopatogeneze aterosklerózy další faktor, kterým je ochranná funkce GCX na endoteliální povrch. Poškození GCX je spojeno nejen s výrazně rychlejším přestupem LDL přes endoteliální bariéru, ale poškození GCX vede také k prokoagulačnímu stavu na povrchu cévní intimy. Tím se podílí na destabilizaci plátu samotného, ale také je jednou z důležitých příčin akutního cévního uzávěru. V opačném směru působí HDL a jeho složka sfingosin-1-P. Deplece fosfolipidů HDL má za následek poškození GCX, a tím zhroucení bariéry cévního endotelu. **Závěr:** Široké spektrum nox poškozujících GCX na povrchu endoteliální cévní bariéry se řadí do skupiny rizikových faktorů rozvoje aterosklerózy. Velký význam v tom má i zvýšená trombogenicita způsobená poškozením vrstvy GCX na povrchu endotelu. Současně poškození GCX je faktorem destabilizace aterogenního plátu. Klinicky zjištěné poškození GCX může být důvodem pro zpřísnění kritérií hodnocení plazmatických koncentrací aterogenních lipoproteinů.

BLOK ČESKÉ SPOLEČNOSTI KLINICKÉ VÝŽIVY A INTENZIVNÍ METABOLICKÉ PÉČE

13 ÚS Hypertriglyceridemií indukovaná akutní pankreatitida

Blaha V¹, Blaha M², Lánská M², Vyroubal P¹, Havel E³, Zadák Z^{4,5}

¹III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové

²IV. Interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

³Chirurgická klinika LF UK a FN Hradec Králové

⁴Centrum pro výzkum a vývoj FN Hradec Králové

⁵Ústav klinické biochemie a diagnostiky FN Hradec Králové

Lipoproteinová aferéza (LA) je extrakorporální eliminační metodika, která usiluje o pokud možno specifické odstranění na cholesterol bohatých lipoproteinů z cirkulující krve. LA je schopná podstatně snížit hodnoty LDL-cholesterolu i další patologické lipoproteiny, zejména Lp(a). LA účinně a relativně selektivně odstraní 70–80 % LDL-cholesterolu u homozygotních nebo těžkých heterozygotních pacientů. Naše dlouhodobé sledování i zkušenosti ze zahraničních pracovišť prokazují dobrou snášenlivost metodik a minimální výskyt klinicky relevantních vedlejších příhod. I když vzhledem k malému počtu pacientů a specifickým této metodiky pochopitelně neexistují data z větších randomizovaných studií, předpokládá se pozitivní efekt LA na kardiovaskulární prognózu u FH za prokázání. V současné době je zpravidla používáno 5 metodik: HELP – heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation, DALI – direct adsorption of lipoprotein, LDL-apheresis – immunoabsorption, dextran-sulphate adsorption – lipopheresis, hemoreoferéza (kaskádová filtrace). Mezi hlavní indikace k léčbě lipoproteinovou aferézou patří závažná aterogenní dyslipidemie – homozygotní a těžká heterozygotní forma familiární hypercholesterolemie, zejména pokud je přítomno progredující aterosklerotické postižení v oblasti koronárních, karotických a končetinových tepen s opakovanými klinickými příhodami a/nebo opakovanými revaskularizačními výkony v těchto povodích a/nebo nerekonstruovatelný nález na těchto tepnách a klinická manifestace ischemie v daných tepenných povodích. Další indikací je nedosažení cílových hladin LDL-cholesterolu i přes terapii statiny v maximální dávce a kombinaci terapii dalšími hypolipidemiky, absolutní intolerance statinů a vysoká hladina Lp(a). Další možnou metabolickou indikací lipoproteinové aferézy je hypertriglyceridemická krize asociovaná s akutní pankreatitidou. Hypertriglyceridemie není naštěstí častou, ale je prokázanou možnou příčinou akutní pankreatitidy (cca 7 % případů). Klinický průběh akutní pankreatitidy indukované hypertriglyceridemií je velice podobný akutní pankreatitidě jiné etiologie. Přítomná hypertriglyceridemie však koreluje s tíží onemocnění a zvýšeným výskytem komplikací. V současné době nemáme k dispozici dostupná doporučení k léčbě hypertriglyceridemické krize asociované s akutní pankreatitidou. Mezi dostupné léčebné modality ke snížení hypertriglyceridemií patří inzulin, heparin, fibráty a omega-3 mastné kyseliny. Neselektivní plazmaferéza vede efektivnímu a rychlému snížení hypertriglyceridemií, a proto může zabránit pozdějšímu výskytu komplikací akutní pankreatitidy, pokud je tato metoda na daném pracovišti dostupná.

14 ÚS Hypocholesterolemie v intenzivní péči: jak vzniká, co přináší a co s ní dělat

Vyroubal P

III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Cholesterol je esenciální komponentou prakticky všech fosfolipidových membrán lidského organismu. Jeho snížená dostupnost může vést k narušení reparačních procesů poškozených buněčných membrán, funkčním poruchám receptorů a buněčných kanálů. Kromě toho je cholesterol strukturální komponentou lipoproteinů a prekurzorem steroidních hormonů (glukokortikoidy, mineralokortikoidy, pohlavní hormony) a žlučových kyselin. Původ cholesterolu v organismu je dvojitý. Jednak z vnějšího prostředí vstřebáním ze zažívacího traktu, jednak je syntetizován de novo z acetylCoA. Absorpce cholesterolu je zprostředkována specifickými přenašeči kartáčového lemu enterocytů v jejunu (rozhodujícím transportérem pro cholesterol je Niemann-Pick C1 like 1 protein – NPC1L1). Syntéza cholesterolu za fyziologických okolností několikanásobně převyšuje absorpci cholesterolu z potravy. Cholesterol vytvářený pro plazmatické lipoproteiny je syntetizován de novo v játrech a v distální části tenkého střeva. Klíčovým regulačním enzymem je 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzym A reduktáza (HMG CoA-reduktáza). Tento enzym je komplexně hormonálně regulován. Inzulin a hormony štítlé žlázy jeho aktivitu zvyšují, glu-

kagon a glukokortikoidy naopak jeho aktivitu snižují. Maximální syntéza cholesterolu u zdravých lidí bývá v rozmezí 500–1 000 mg/den. Nejvýznamnější vylučovací cestou cholesterolu z těla je tvorba žluči. Za jeden den tak může být odstraněno asi 500 mg cholesterolu, zbytek cholesterolu (přibližně stejné množství) je odstraněn cestou neutrálních steroidů. Prekurzory cholesterolu (např. latosterol) jsou považovány za indikátory syntézy cholesterolu. Jeho poměr k cholesterolu (latosterol/cholesterol) je stabilní ve VLDL-, IDL-, HDL- i LDL-lipoproteinech a je považován za nejpřesnější marker syntézy cholesterolu rovněž vzhledem ke své jednoduché kvantifikaci. V lidské plazmě jsou přítomny také rostlinné steroly, které se nazývají fytosteroly. Fytosteroly, podobně jako cholesterol v živočišných buňkách, tvoří základní stavební kámen rostlinné buněčné stěny. Svoji chemickou strukturou jsou podobné cholesterolu, odlišují se však strukturou postranního řetězce. V plazmě jsou detekovány v malém množství a jejich přítomnost reflektuje jejich absorpci z diety. Stanovení hladin některých fytosterolů je využíváno ke kvantifikaci absorpce cholesterolu z potravy. Stále není zcela jasné, jaká je normální hladina cholesterolu u zdravého člověka. Zdá se, že tato hodnota bude závislá na více činitelích jako na etnické skupině, věku, geografické oblasti apod. U primitivních lidských populací, izolovaných od civilizovaného světa, se pohybuje koncentrace celkového cholesterolu v plazmě okolo 3,0–4,0 mmol/l. Zcela odlišná situace však nastává v okamžiku, je-li organismus vystaven stresové zátěži. V minulosti bylo doloženo u řady závažných onemocnění, že v průběhu zvýšené zátěže organismu dochází k poklesu plazmatické hladiny cholesterolu. Ukazuje se, že hypocholesterolemie je důležitým prognostickým ukazatelem zvýšené morbidity a mortality. V situaci stresové zátěže organismu lze předpokládat zvýšené nároky na přísun lipidů obecně (cholesterolu, triacylglycerolů, fosfolipidů), a to jak z pohledu reparativních buněčných procesů, tak z pohledu produkce hormonů, cytokinů a jiných působků. Doposud není zcela jasné, zda nízká hladina cholesterolu je pouze epifenomenem závažných stavů, nebo sehrává aktivní roli ve vývoji onemocnění. Podle výsledků studia života primátů a volně žijících populací (od civilizace izolované volně žijící lidské kmeny) je odhadována jako optimální plazmatická koncentrace celkového cholesterolu v rozmezí mezi 3,0 a 4,0 mmol/l, a tomu odpovídající rozmezí hodnot LDL-cholesterolu < 1,8 mmol/l. Není však zcela zřejmé, kde se v klinicky závažných stavech nachází kritická hladina cholesterolu, pod kterou dochází k projevům jeho deficitu. Z řady prací vyplývá, že tato hranice je mezi 2,6 až 3,5 mmol/l celkového cholesterolu. Nicméně v literatuře se jako hypocholesterolemie označuje stav, při kterém sérová koncentrace celkového cholesterolu klesá na hodnotu < 3,5 mmol/l. Na vzniku hypocholesterolemie v klinicky závažných stavech se může podílet řada faktorů. V zásadě lze říci, že k rozvoji hypocholesterolemie u klinicky závažných stavů dochází v důsledku narušení rovnováhy mezi příjmem a syntézou cholesterolu (resp. nedostatečné schopnosti navýšit syntézu dle aktuálních potřeb organismu) na straně jedné a katabolizmem cholesterolu na straně druhé. Jednak je to zvýšená spotřeba cholesterolu, která je vyvolána reparačními procesy spojenými s rychlým buněčným dělením, a tím také zvýšenou spotřebou cholesterolu. Za patologických procesů spojených s tvorbou hnisu dochází k enormním ztrátám cholesterolu, který odchází z organismu ve formě rozpadlých bílých krvinek, a tento cholesterol nemůže být ani reutilizován. Zvýšená spotřeba cholesterolu, vznikající při dělení buněk a v reparačních procesech poškozených buněčných membrán, může být podle experimentů 5- až 6krát vyšší, než jsou možnosti maximální endogenní syntézy cholesterolu. V důsledku zánětu nebo operačního traumatu dochází k uniformní cytokinové reakci organismu, která se nazývá SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrom). A právě některé zánětlivé cytokiny mohou ovlivňovat syntézu cholesterolu. Zánětlivé cytokiny jsou schopny up-regulace aktivity LDL-receptorů a jsou schopny zvýšit periferní up-take cholesterolu. Interleukin 6 (IL6) stimuluje in vivo jaterní lipogenezi cestou vzestupu aktivity lipogenetického enzymu acetyl-CoA karboxylázy a syntézy mastných kyselin. Nicméně efekt cytokinů na lipoproteinový metabolismus je komplexní a všechny mechanismy vedoucí k poklesu koncentrace cholesterolu a jeho dostupnosti v plazmě nejsou do detailu prostudovány. U nemocných v kritickém stavu s perforací zažívací trubice dochází ke ztrátám sterkorálního obsahu píštělemi nebo přerušením zažívacího traktu. Zde je potřeba kalkulovat s velkými ztrátami cholesterolu ve formě žlučových kyselin, které normálně podléhají enterohepatálnímu cyklu. Na opačném konci příčin hypocholesterolemie je snížení přísunu cholesterolu. Pacienti v kritickém stavu nepřijímají perorálně stravu, čímž dochází k omezení externího zdroje cholesterolu. Jedinou možností nutriční podpory těchto nemocných poté zůstává parenterální nebo enterální výživa. Pouze některé tukové emulze používané k parenterální výživě však obsahují stopové množství cholesterolu, což nepochybně nestačí pokrýt ani zlomek potřeby organismu kriticky nemocných. Nicméně existují práce, které dokazují, že adekvátní přísun arteriální nutriční podpory vede ke zvýšení hladin cholesterolu. Pravděpodobně se jedná o efekt indukce syntézy cholesterolu dostatečným přísunem energetického substrátu. Obdobně byl dokumentován také příznivý vliv aplikované enterální výživy (byť také bezcholesterolové) na vzestup HDL-cholesterolu u kriticky nemocných. Hypocholesterolemie má také vztah k poklesu některých plazmatických bílkovin. Tento vztah může být vysvětlen uvolněním mediátorů akutní fáze a cytokinů působícím současně na cholesterol a na další proměnné a narušením jaterní syntézy nebo nedostatkem substrátu. Je velmi dobře známý vztah mezi hypocholesterolemií a podvýživou. Experimentálně byla navozena hypocholesterolemie nízkobílkovinou dietou, a naopak byla zmírněna parenterální suplementací aminokyselin (AMK), zejména AMK s rozvětveným řetězcem. Hypocholesterolemie je často pozorována u starších nemocných, a to dokonce za nepřítomnosti klinicky zjevné choroby. Může být způsobena různými kombinacemi malnutrice, funkčního zhoršení stavu, infekčních chorob, perzistující imunitní aktivací, chronickými a nádorovými chorobami a je považována za ukazatel lability, rizika neaterosklerotické

nemoci a prediktor krátkého přežití. Plazmatické hladiny cholesterolu mohou být ovlivněny i terapeutickými zásahy. Zcela klasickou situací je aplikace hypolipidemik, která ovlivňují aktivitu klíčového enzymu HMG CoA-reduktázy. Pokud je v terapii nemocného použit heparin, dochází k mobilizaci jaterní lipázy a lipoproteinové lipázy s jejich uvolněním z cévního endotelu do plazmy. Zároveň může docházet ke vzestupu internalizace LDL- a VLDL-lipoproteinů, který je následován poklesem v hladině sérového cholesterolu. Navíc u klinicky závažných stavů provázených hypoperfuzí orgánů dochází k redistribuci krevního toku ze splachnické oblasti, poškození jaterního parenchymu a k propadu v hladinách lipoproteinů narušením jejich syntézy a narušením produkce apoproteinů. Hypocholesterolemie v akutních stavech bývá provázena změnou v hladinách triacylglycerolů (TAG). Kupodivu se v literatuře vyskytují informace jak o vzestupu hladin TAG, tak o poklesu hladin TAG. Změny v hladinách TAG mají nepochybně souvislost se změnou hormonálního nastavení organismu v rámci stresové reakce a s vyplavením cytokinové kaskády v rámci SIRS. Ve stresu dochází k aktivaci hormon senzitivní lipázy (HSL) jejímž působením dochází k mobilizaci volných mastných kyselin z tukové tkáně do krevního oběhu. Vlivem cytokinů (IL1, IL 6 a TNF) a vznikající inzulinové rezistence dochází k přesměrování metabolismu mastných kyselin, vzestupu malonyl CoA a inhibici karnitin-acyltransferázy I, která je nezbytná pro vstup vyšších mastných kyselin do mitochondrií. Část mastných kyselin je reesterifikována za vzniku TAG, které jsou uvolňovány do krevního oběhu ve formě lipoproteinů především VLDL. Na vzestupu TAG v plazmě se může navíc spolupodílet inhibiční vliv prozánětlivých cytokinů na lipoproteinovou lipázu (LPL). Důležitým klinickým zjištěním je fakt, že u nemocných s hypocholesterolemií dochází ke zvyšování hladiny cholesterolu současně s všeobecným zlepšením klinického stavu, takže opakovaná stanovení hodnot cholesterolu poskytují informace o vývoji nemoci, resp. o úzdavě. Ukazuje se, že lipidy mohou sehrávat důležitou roli v reakci organismu na zánět. Obzvláště důležitá je jejich role v neutralizaci endotoxinů a bakteriálních lipopolysacharidů. V experimentu na zdravých dobrovolnících došlo po aplikaci jedné intravenózní dávky endotoxinu k vyplavení cytokinů a stresových hormonů, zároveň byly pozorovány změny v metabolismu lipidů včetně poklesu hladin HDL. A právě endotoxin se může vázat i s lipoproteinem HDL, a je pak při vstupu do buňky neutralizován, čímž dochází k redukci intenzity uvolňovaných zánětlivých mediátorů. Sérum zbažené lipoproteinů není schopno uvolňování cytokinů efektivně suprimovat. Vazba LPS na lipoproteiny usnadňuje dodání LPS do hepatocytů k detoxikaci. Aplikace rekonstituovaného HDL v experimentu na zvířecím modelu snížila produkci TNF – po podání LPS. Podobné výsledky byly i v humánních experimentech sledujících protizánětlivý efekt a vybrané koagulační parametry. Není však doposud známo, zda výše zmíněné pozitivní efekty rekonstituovaného HDL povedou ke zlepšení prognózy nemocných a snížení mortality. Cholesterol je základním stavebním kamenem v tvorbě stresových hormonů (kortizolu). Steroidní hormony jsou skladovány v místech své produkce (kůra nadledvin) pouze v malém množství, tzn. že při vzniku potřeby musí být nejprve syntetizovány ze zásob cholesterolu v organismu. Během stresu je cholesterol z 80 % dominantním donorem substrátu pro tvorbu kortizolu, zbývajících 20 % je syntetizováno in situ z acetátu a ostatních prekurzorů. Nadledvinková insuficience byla pozorována až u 61 % nemocných se septickým šokem. Experimentální studie ukázaly, že HDL je preferovaným cholesterolovým zdrojem steroidogenního substrátu v nadledvinkách. Předpokládá se, že pokles substrátu pro syntézu kortizolu by mohl vést k rozvoji nadledvinkové insuficience.

TERAPIE DYSLIPOPROTEINEMIÍ A DALŠÍCH KARDIOVASKULÁRNÍCH RIZIK

15 ÚS Parciální familiární lipodystrofie podtyp č. 4 a léčba volanesorsenem v ČR

Jadrníčková P¹, Václavík J¹

¹Interní a kardiologická klinika LF OU a FN Ostrava

Úvod: Hypertriacylglycerolemie je poměrně častým jevem u pacientů interních či praktických lékařů. Kromě sekundárních vlivů, které ji způsobují nejčastěji, musíme myslet i na genetickou příčinu. A pokud i tu vyloučíme, tak musíme přemýšlet, co jsme mohli opomenout. Mezi vzácné původce hypertriacylglycerolemie patří i genetická mutace genu pro perilipin 1. Fenotyp této mutace je jen málo probádán. Dává se do spojitosti s těžkou hypertriacylglycerolemií, lipodystrofií, arteriální hypertenzí a diabetes mellitus. Léčba je dosud jen experimentální a my jsme zvolili léčbu volanesorsenem. **Popis kazuistiky:** 31letá pacientka byla odeslána do naší ambulance pro svědivou těžkou eruptivní xantomatózu, dekompenzovaný diabetes mellitus a arteriální hypertenzi. V laboratoři byly vstupně zaznamenány enormní, v České republice dosud nevidané vysoké hodnoty triacylglycerolů (přes 160 mmol/l), které pacientku ohrožovaly na životě zejména vznikem akutní pankreatitis a akutního koronárního syndromu. Dále způsobují také ukládání tuku do tkání – do očí, kůže, vnitřních orgánů. Pacientka byla vstupně léčena standardní hypolipidemickou terapií bez efektu, proto bylo přistoupeno k pravidelným plazmaferézám přes zavedený hemodialyzační katétr. Na této léčbě došlo ke snížení TAG téměř k normě a postupné mobilizaci tukových zásob z tkání. Pravidelné plazmaferézy byly vždy komplikovány synkopami a špatnou tolerancí pacientkou s několikadenními nevolnostmi a slabostmi. Další překážkou péče byl rozvoj katéetrové sepse s nutností vyjmutí dialyzačního katétru. Znovuzavedení katétru je znesnadněno anatomickými poměry pacientky, rizikem dalších komplikací (např. infekční endokarditida) a také výraznými subjektivními obavami samotné pacientky. Geneticky byla potvrzena velmi raritní mutace PLIN1 a pacientce tedy byla diagnostikována parciální familiární lipodystrofie, podtyp č. 4. Pacientů s touto mutací jsou na světě pouze desítky. Efektivní léčbou pro extrémní hypertriacylglycerolemii by měla být nová terapie volanesorsenem, kterou jsme přes zvýšenou úhradu pro pacientku získali a podávali jako první v České republice. **Závěr:** Jistě existuje nespočet genetických mutací, na které v běžné praxi ani nepomyslíme. Tato extrémní hodnota hypertriacylglycerolemie nás původně směřovala k familiární chylomikronemii a i přes původně negativní genetický screening se ve spolupráci s německou genetickou společností dospělo k výše zmíněné diagnóze.

16 ÚS Kyselina bempedová

Soška V^{1,2}

¹Oddělení klinické biochemie FN u sv. Anny v Brně

²II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Základními léky ke snížení hladin LDL-cholesterolu jsou statiny, ke kterým lze do kombinace přidat ezetimib a inhibitory PCSK9. Současné portfolio hypolipidemik se může brzy rozšířit o kyselinu bempedovou. Kyselina bempedová snižuje syntézu cholesterolu v játrech inhibicí enzymu ATP-citrát lyázy, která katalyzuje první krok v syntéze cholesterolu. Klinické studie fáze III prokázaly, že kyselina bempedová je bezpečná a účinná v redukci hladin LDL-cholesterolu jak u pacientů netolerujících statiny, tak i do kombinace u pacientů léčených maximálně tolerovanými dávkami statinů, kteří nedosahují cílových hodnot LDL-cholesterolu. Velmi účinná je také její kombinace s ezetimibem. Prokázat její účinnost na snížení klinických aterosklerotických kardiovaskulárních příhod má za cíl v současné době již končící klinická studie CLEAR Outcome.

17 ÚS Vliv léčby semaglutidem na obsah tuku v játrech u obézních pacientů

Kovář J, Dusilová T, Svobodová Šťastná P, Hubáčková M, Laňková I, Thieme L, Franková Š, Šedivý P, Pajuelo D, Burian M, Šetinová B, Dezortová M, Haluzík M, Hájek M

Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

Úvod: Nealkoholové postižení jater při steatóze (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease – NAFLD) postihuje v současné době více než 25 % dospělé populace. NAFLD je považováno za jaterní manifestaci metabolického syndromu a jeho vysoká prevalence souvisí s epidemií obezity. NAFLD je rovněž asociováno se zvýšeným rizikem rozvoje kardiovaskulárních onemocnění. V této studii jsme zjišťovali, zda léčba obézních pacientů agonistou GLP1-receptoru – semaglutidem – zaměřená na snížení hmotnosti příznivě ovlivní obsah tuku v játrech (HFC) a dynamiku odpovědi HFC na opakovanou zátěž jednoduchými cukry. **Soubor a design:** 10 obézních mužů – nediabetiků (věk 47 ± 15 let, hmotnost 121 ± 15 kg, BMI $36,8 \pm 4,3$ kg/m²) bylo v „cross-over“ designu po dobu 16 týdnů dietně intervenováno a po dobu 16 týdnů léčeno semaglutidem (Ozempic®, 0,25–1 mg/týdně). U pacientů byl před intervencí a po obou periodách intervence opakovaně stanoven obsah tuku v játrech (HFC) magnetickou rezonanční spektroskopií před a po opakovaném podání fruktózy nebo glukózy, jak bylo popsáno dříve (Dusilová et al. Am J Clin Nutr 2019, 109: 1519–1526). V průběhu 6hodinového vyšetření byly sledovány hladiny triglyceridů (TG), glukózy, inzulínu a neesterifikovaných mastných kyselin. **Výsledky:** 16týdenní dietní intervence vedla k poklesu hmotnosti pacientů o $4,6 \pm 6,3$ kg ($3,6 \pm 4,9$ %) a poklesu HFC z $13,3 \pm 8,5$ % na $9,0 \pm 6,8$ %. Po léčbě semaglutidem klesla hmotnost o $9,6 \pm 7,0$ kg ($7,8 \pm 5,3$ %) a HFC na $6,7 \pm 3,0$ %. Dynamika odpovědi HFC na opakované podání jednoduchých sacharidů nebyla intervencí ovlivněna. Zatímco dietní intervence neovlivnila hladinu TG, po léčbě semaglutidem klesla triglyceridemie z $1,49 \pm 0,30$ mmol/l na $1,20 \pm 0,32$ mmol/l. Léčba semaglutidem rovněž vedla ke zlepšení odpovědi inzulinemie a glykemie na opakované podání glukózy. **Závěr:** Léčba agonistou GLP1-receptoru příznivě ovlivňuje nejen hmotnost obézních pacientů nediabetiků, ale i obsah tuku v játrech, triglyceridemii a inzulinovou rezistenci.

18 ÚS Ovlivňuje kyselina cis-vakcenová příznivě kardiometabolické riziko?

Macáček J, Zeman M, Vecka M, Staňková B, Žák A

IV. interní klinika – gastroenterologie a hepatologie 1. LF UK a VFN v Praze

Úvod: Mastné kyseliny hrají v lidském organismu role strukturální i funkční. Některé mastné kyseliny, např. kyselina palmi-tolejová (POA) slouží jako lipokiny, lipidové sloučeniny zprostředkovávající komunikaci mezi tukovou tkání a jinými metabo-licky aktivními tkáněmi, a tím mohou příznivě ovlivňovat metabolické riziko. Nálezy však dosud nejsou zcela konzistentní. Byly publikovány studie, které ukázaly, že kyselina cis-vakcenová (cVA), produkt elongace POA, by mohla příznivě působit na kardiovaskulární (KV) riziko. Cílem této pilotní studie bylo zjistit možné asociace hladiny cVA ve fosfolipidech plazmy (PL) s vybranými rizikovými faktory kardiovaskulárního onemocnění. **Metodika:** Za použití plynové chromatografie jsme určovali složení mastných kyselin ve fosfolipidech plazmy u 107 osob (50M/57F) kontrolní skupiny a dosud neléčených hyperlipid-emiků bez diabetické poruchy, průměrného věku 61 ± 7 let, konsekutivně vyšetřených v lipidové ambulanci IV. interní kli-niky (2019–2021). Všechny osoby byly vyšetřeny klinicky a antropometricky a byly u nich stanoveny hladiny lipidů, glukózy, inzulínu, C-peptidu a kyseliny močové enzymaticko-kolorimetrickými a imunochemickými metodami. Indexy aktivity desa-turáz a elongáz jsme stanovili výpočtem jako poměr produkt/substrát. Podle podílu cVA jsme soubor rozdělili na kvartily a srovnali všechny sledované parametry u osob v horním (Q4) a dolním (Q1) kvartilu. **Výsledky:** Osoby skupiny Q4 měly ve srovnání se skupinou Q1 významně nižší hladiny inzulínu ($p < 0,01$), indexu HOMA-IR ($p < 0,05$), koncentrace LDL-C a non-HDL-C (obě $p < 0,05$). Skupina Q4 měla v plazmatických PL vyšší zastoupení kyseliny olejové, POA a celkových MUFA (vše $p < 0,001$) a nižší zastoupení kyseliny myristové a dokosahexaenové (obě $p < 0,05$). U osob skupiny Q4 jsme našli vyšší hod-noty indexů aktivity stearoyl-CoA desaturázy 1 ($p < 0,001$), delta-5-desaturázy (D-5-D), ELOVL5 a ELOVL6 (vše $p < 0,05$). Sledované skupiny se nelišily věkem, hodnotami krevního tlaku, BMI, obvodem pasu, součtem tukových řas, procentem tuku, ani lačnou glykemií. **Závěr:** Výsledky této pilotní studie podporují hypotézu o příznivém působení cVA na kardiometab-olické riziko.

Podpořeno MZ ČR – RVO VFN64165 a Cooperatio 11158207034–2 gastroenterology

19 ÚS **Nové možnosti sledování účinnosti hypolipidemické terapie – měření proprotein konvertázy subtilizin-kexin 9**

Piřha J^{1,3}, Paříková A², Eretová Z², Dlouhá D³, Čepová J⁴, Dunovská K⁴, Bače E⁵, Dobročáni V⁵, Hložánková M⁵

¹Kardiocentrum, Klinika kardiologie IKEM, Praha

²Transplantcentrum, Dialyzační a metabolické oddělení KN IKEM, Praha

³Centrum experimentální medicíny, Laboratoř pro výzkum aterosklerózy IKEM, Praha

⁴Ústav lékařské chemie a klinické biochemie 2. LF UK a FN v Motole, Praha

⁵BioVendor – Laboratorní medicína a.s., Brno

Úvod: Monitorování účinků hypolipidemické terapie je zásadním prostředkem k efektivní prevenci kardiovaskulárních příhod. Hlavními cíli terapie a sledovanými parametry jsou LDL-cholesterol a nonHDL-cholesterol. Nicméně, na jedné straně část léčených osob s uspokojivými hodnotami těchto parametrů před kardiovaskulární příhodou ochráněna není, na druhé straně velká část osob nedosahujících uspokojivých hodnot v dlouhodobém horizontu kardiovaskulární příhodu neprodělá. Kromě sledování dalších parametrů včetně remnantních lipoproteinů a lipoproteinu(a)/Lp(a) je v současnosti diskutováno i stanovení (změny) koncentrací proprotein konvertázy subtilizin-kexin 9 (PCSK9). Právě PCSK9 se jeví velmi perspektivní i vzhledem k novým skupinám léčiv zaměřených na tento faktor. Cílem našeho sdělení bylo porovnat účinek eliminační metody typu LDL/Lp(a) aferézy na PCSK9, LDL-cholesterol a Lp(a). **Metody:** Byly sledovány změny PCSK9 (měřeno Human PCSK9 ELISA, Clinical range), LDL-cholesterolu a Lp(a) u dvou pacientek léčených eliminační metodou MONET na Klinice nefrologie Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM) po dobu 2–3 let (14 párů měření před a po aferéze, 7 u každé pacientky). **Výsledky:** Průměrný pokles PCSK9, LDL-cholesterolu a Lp(a) při jednotlivých procedurách byl 53,2 ± 16,6 %; 69,1 ± 7,3 a 79,7 ± 6,7 %. Korelace poklesu PCSK9 s LDL-cholesterolem byla $r = 59,8$ a s Lp(a) $r = 29,6$. Po 2 letech u jedné pacientky poklesly hodnoty PCSK9 před aferézou ze 779 na 266 ng/l, LDL-cholesterol z 1,96 na 0,9 mmol/l a Lp(a) z 503 na 326 nmol/l; u druhé pacientky po 2 letech vzestoupila koncentrace PCSK9 ze 342,4 na 423,8 ng/l, LDL-cholesterol poklesl z 2,3 na 1,4 mmol/l a Lp(a) z 220 na 212 nmol/l. Současně u druhé pacientky došlo k méně příznivému klinickému průběhu ischemické choroby srdeční (vznik a progresse srdeční insuficience) i při méně závažném postižení koronárních tepen než u první pacientky; druhá pacientka tuto terapii sama ukončila po 2 letech. **Závěr:** Pokles PCSK9 při velmi intenzivní terapii eliminační metodou je srovnatelný, nikoli však identický s poklesem doposud sledovaných lipidových parametrů včetně Lp(a). U vybraných pacientů by proto měření PCSK9 (případně volné frakce tohoto faktoru – nyní analyzované výsledky Human free PCSK9 ELISA) mohlo doplnit informaci o účinnosti hypolipidemické terapie a prevenci kardiovaskulárních příhod.

Projekt je financován z TAČR Trend č. FW01010285.

20 ÚS **Využití lipidové aferézy v terapii akutní pankreatitidy: kazuistika**

Richterová P¹, Paříková A¹, Eretová Z¹, Hlavatý M², Fraňková S²

¹Transplantcentrum, Dialyzační a metabolické oddělení KN IKEM, Praha

²Transplantcentrum, Klinika hepatogastroenterologie IKEM, Praha

Úvod: Lipidová aferéza patří mezi extrakorporální aferetické metody, které umožňují eliminaci látek s vysokou molekulární hmotností (nad 150 000 daltonů). Po oddělení plazmy od krevních elementů membránovým filtrem následně reoferetický filtr neselektivně zachytí makromolekuly vyskytující se v plazmě. Mezi hlavní eliminované molekuly patří LDL- a HDL-cholesterol, lipoprotein(a), triglyceridy a fibrinogen. Oproti dříve používané plazmaferéze má lipidová aferéza výhodu v množství zpracované plazmy během jedné procedury (obvykle 2,5násobek plazmatického objemu) a v navrácení vlastní plazmy po zpracování zpět pacientovi. Hladiny cholesterolu klesají přibližně o 60 % oproti výchozí hodnotě. Mezi nejčastější indikace patří familiární hypercholesterolemie nereagující na konzervativní terapii. **Popis případu:** 51letý muž s dyslipidemií při familiární hypercholesterolemii byl v prosinci r. 2021 přijat na lůžkové oddělení Kliniky hepatogastroenterologie IKEM pro bolesti břicha při incipientní akutní pankreatidě. Anamnesticky se jednalo o opakovanou hospitalizaci pro stejné obtíže v roce 2012 a v srpnu r. 2020 po požití většího množství alkoholu. Laboratorně byla vstupně zjištěna hypertriglyceridemie 20 mmol/l a hypercholesterolemie 14 mmol/l, CRP 73 mg/l. Vstupní hodnotu lipázy a některých dalších biochemických parametrů nebylo možné pro lipemii stanovit. Byla zahájena infuzní a analgetická terapie a pacient byl indikován k léčbě lipidovou aferézou. Zavedení centrální žilní kanyly potřebné k eliminační metodě bylo provedeno bez komplikací. První procedura lipidové aferézy byla komplikována obturací plazmatického a reoferetického filtru při extrémní chylozitě séra s nutností následného provedení membránové plazmaferézy. Další 2 lipidové aferézy již byly provedeny bez komplikací s velmi dobrým klinickým i laboratorním efektem. U pacienta došlo k ústupu klinických obtíží a laboratorně byla dokumentována normali-

zace hodnot triacylglyceridemie, cholesterolemie a zánětlivých parametrů. Po krátké hospitalizaci (celkem 4 dny) byl pacient propuštěn do domácího ošetřování a dále do ambulantní péče. **Závěr:** Využití reoferetické terapie může představovat další léčebnou modalitu pacientů s akutní pankreatitidou indukovanou hyperlipidemií. Výhodou metody je zejména množství zpracované plazmy během jedné procedury a s tím spojená účinnější eliminace nežádoucího množství makromolekul. Metoda je pacienty dobře tolerovaná a bezpečná.

VARIA

21 ÚS Značení na přední straně obalu potravin z pohledu edukace spotřebitele/pacienta

Brát J

Vím co jím a piju, o. p. s. Praha

Běžný spotřebitel se neorientuje v situaci, jak si správně vybírat potraviny z hlediska jejich výživové hodnoty. Složení stravy jako celek následně neodpovídá doporučením renomovaných odborných společností. Hledají se různé cesty, jak spotřebiteli v tomto směru pomoci. Jednou z možností je využívání systémů značení na přední straně obalu. Ne všechny systémy však vedou k naplnění cílů řádně edukovat spotřebitele. Problematika bude podrobněji diskutována z různých úhlů pohledu v rámci přednášky.

22 ÚS Studie RAFAEL – design a rationale

Páleníček T¹, Horáček J¹, Vrablík M², Šonka M³, Aschermann M⁴

¹NUDZ, Klecany

²III. interní klinika – endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

³University of Iowa Roy J. and Lucille A. Carver College of Medicine, Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Iowa City, USA

⁴II. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Název studie: Regression of Atherosclerosis induced by life changing Experience with psilocybin (Regrese aterosklerotického plátu spojená s průlomovou životní zkušeností indukovanou psilocybinem). **Úvod:** Řada studií prokázala vztah mezi psychosociálními rizikovými faktory a vznikem kardiovaskulárních příhod. Dále byla prokázána redukce vzniku infarktu myokardu u pacientů užívajících antidepresiva. Nicméně bezprostřední vztah mezi psychickými změnami a rozvojem koronární aterosklerózy nebyl dosud popsán. Studie RAFAEL si klade za cíl prokázat regresi koronární aterosklerózy po intervenci prostřednictvím psychedeliky asistované psychoterapie. **Metodika:** Studie je 2. fází multicentrického randomizovaného dvojitého zaslepeného klinického hodnocení potencované psychoterapie při použití jednorázové fixní dávky psilocybinu (25 mg) v kombinaci s psychoterapií s cílem zefektivnit sekundární prevenci onemocnění a zlepšit kardiovaskulární a psychické parametry u populace pacientů s ischemickou chorobou srdeční. Psychoterapie se bude skládat z přípravných sezení, sezení s látkou a integračních sezení. Kontrolní skupina podstoupí stejnou psychoterapii, ale sezení s látkou bude s podáním midazolamu. Celkem 60 pacientů bude randomizováno v poměru 1 : 1. Midazolam je využit díky svému psychoaktivnímu potenciálu místo běžného placeba ke zmírnění nechtěného fenoménu odslepení, který je založen na snadném rozpoznání psychoaktivity psilocybinu jak ze strany pacienta, tak ze strany zkoušejících. Zaslepeny budou všechny fáze studie: kvantifikace změn koronární aterosklerózy při provádění vstupních i kontrolních (za 12 měsíců) invazivních vyšetření koronárních tepen, hodnocení koronární aterosklerózy na nezávislém pracovišti – The University of Iowa, USA, a rovněž tak psychometrická hodnocení. **Závěr:** Jedná se o první studii tohoto typu, která si klade za cíl prokázat regresi koronární aterosklerózy pomocí psychoterapie potencované psychedeliky s potenciálním dopadem na možnou změnu v sekundární prevenci tohoto onemocnění.

23 ÚS Lipoprotein(a)

Zlatohlávek L

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

Od objevení lipoproteinu(a)/Lp(a) prof. Bergerem v roce 1963 se trvale soustředí vědecký zájem na možnosti farmakologického ovlivnění jeho hladin. Lp(a) se skládá z LDL-částice a apolipoproteinu(a) vázaného disulfidickým můstkem s bílkovinným řetězcem. Apo(a) se skládá z jednotlivých domén, tzv. kringlů. Kringl IV typ 2 je vysoce homologní s plazminogennem. Lp(a) je dnes považován za nezávislý rizikový faktor aterosklerózy. Primárně není nalézán ve zdravé intimě cév, ale dominantně v ateroskleroticky postižené tepně, v níž se pravděpodobně svým fylogenetickým původem snaží reparovat

poškozenou intimu, a tím přináší další LDL-cholesterol do plátu. Dále je nejasná jeho role v procesu atherotrombotických komplikací vzhledem k vysoké homologii s plazminogenem. Jeho hladina je dána primárně geneticky. Dosud dostupná farmakologie (statiny, fibráty, ezetimib) neovlivňuje jeho hladiny. PCSK9-inhibitory, inkrisilan, CET-inhibitory snižují jeho hladinu o přibližně 20–30 %. Nyní probíhají klinické studie s novými velice slibnými léky ovlivňujícími transkripci, resp. translaci bílkovinného řetězce, zejména antisense terapie, pelacarsen, či small interfering RNA, olpasiran a další.

24 ÚS Vztah plazmatických a žlučnickových žlučových kyselin u cholesterolové cholelitiázy

Vecka M^{1,3}, Staňková B^{1,3}, Frýba², Žák A¹

¹IV. interní klinika – gastroenterologie a hepatologie 1. LF UK a VFN v Praze

²1. chirurgická klinika – břišní, hrudní a úrazové chirurgie 1. LF UK a VFN v Praze

³CVL ÚLBDL 1. LF UK a VFN v Praze

Úvod: V patogenezi cholesterolové cholelitiázy se uplatňuje především supersaturace žluči cholesterolem (i), hypomobilita žlučnicku (ii) a poruchy nukleace žluči (iii). Žlučové kyseliny se nejen uplatňují při solubilizaci žlučového cholesterolu, ale navíc, jako signální molekuly ovlivňují syntézu primárních žlučových kyselin, regulují homeostázu lipidů, glukózy i energetický metabolismus. **Cíl:** Zjistit rozdíly v koncentracích plazmatických žlučových kyselin mezi osobami s cholesterolovou cholelitiázou a kontrolní skupinou. **Materiál a metodika:** Profil žlučových kyselin byl stanoven pomocí LC-MS metod ve žluči (získané peroperačně před elektivní cholecystektomií) a v plazmě u osob s cholelitiázou (CLTZ, n = 41); pouze v plazmě byly stanoveny u kontrolní skupiny (KON, n = 49). Žádná ze sledovaných osob nebyla léčena farmakologickou hypolipidemicou léčbou. **Výsledky:** Skupina s cholelitiázou měla vyšší věk (58,8 vs 45,5; CLTZ vs KON; P <0,001) oproti kontrolní skupině, ale obě skupiny se nelišily zastoupením mužů. Pacienti s CLTZ měli vyšší koncentrace T-C a LDL-C a glukózy (všechny P <0,001). Ve skupině CLTZ jsme prokázali mezi koncentrací plazmatických a žlučnickových žlučových kyselin významné korelace. Koncentrace biliární CDCA korelovaly s plazmatickými CDCA (r = 0,755, Pearsonův korelační koeficient; P <0,001), plazmatickými UDCA (r = -0,576; P <0,001) a plazmatickou LCA (r = -0,461; P < 0,01). Biliární DCA korelovala významně s plazmatickou DCA (r=0,713, P <0,001) a plazmatickou LCA (r = 0,512; P <0,001). Biliární UDCA korelovala s plazmatickou CDCA (r = -0,494; P <0,01) a plazmatickou UDCA (r = 0,873; P <0,001). Biliární LCA korelovala pouze s plazmatickou LCA (r=0,513; P <0,001). Koncentrace biliární CA nekorelovaly významně s žádnou z plazmatických žlučových kyselin. Kontrolní skupina měla vyšší koncentrace celkových, primární, sekundárních i volných žlučových kyselin. **Závěr:** Kontrolní skupina má pravděpodobně větší tělesný pool žlučových kyselin a v jeho důsledku vyšší solubilizační kapacitu pro cholesterol secernovaný do žluče (i když v patogenezi cholelitiázy hrají významnou roli i další faktory, jako je koncentrace cholesterolu a fosfolipidů ve žlučnickové žluči, nukleace cholesterolu a jeho vyprazdňování).

Podpořeno MZ ČR – RVO VFN 64165

POSTEROVÁ SEKCE

25 PS Možné neurologické komplikace po podání PCSK9-inhibitorů: kazuistika

Adámková V^{1,2}, Čáповá D¹

¹Kardiocentrum, Pracoviště preventivní kardiologie IKEM, Praha

²Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

Úvod: Léčba závažných poruch metabolismu tuků je klíčovým momentem v prevenci komplikací onemocnění kardiovaskulárního aparátu. Od 1. 6. 2018 je možné podávat humánní monoklonální protilátky, které blokují účinek proproteinových konvertáz subtilisin/kexinového typu (inhibitory PCSK9/PCSK9i). Tato medikace je v současnosti hrazena z veřejného zdravotního pojištění pro nemocné, kteří jsou ve vysokém riziku kardiovaskulárních onemocnění a není možné maximálně sníženými dávkami statinů (případně v kombinaci s ezetimibem) dosáhnout cílových hodnot lipidů. O účinnosti i bezpečnosti PCSK9i je v současné době dostatek informací, a to nejen pro hypolipidemické účinky, ale také pro pozitivní efekt k ovlivnění rizika aterosklerotických kardiovaskulárních komplikací. Jejich podáváním dochází k dalšímu snížení hodnot LDL-cholesterolu o přibližně dalších 50–60 %. **Soubor a metodika:** Muž ve věku 70 let trpí od 62 let ischemickou chorobou srdeční (st. p. implantaci stentů), 12 let léčen pro myasthenia gravis, v sekundární prevenci kardiovaskulárního onemocnění (KVO), nemožno podávat statiny. Splnil všechna kritéria pro úhradu PCSK9i z veřejného zdravotního pojištění. Po aplikaci 140 mg evolokumabu hlásí rodina údajnou únavu, subfebrilie a zhoršení mobility. Doporučeno další dávku nepodávat, neprodleně navštívit ošetřujícího kardiologa a neurologa. Pacient nás nekontaktoval a aplikoval další dávku PCSK9i. Poté v odstupe několika dnů zhoršená mobilita, hospitalizován se závěrem: myasthenia gravis, chronická inflamatorní demyelinizační polyneuropatie, reaktivně úzkostná porucha. Měsíc před touto příhodou byl hospitalizován pro akutní polyradikuloneuritidu v. s. autoimunitní. **Výsledek elektromyografie:** Subakutní demyelinizační axonální senzomotorická polyneuropatie dolních končetin. Změny na více než 2 nervech podporují diagnózu autoimunitní polyradikuloneuropatie. Zhoršení na n. medianus vpravo. **Diskuse:** Podávání PCSK9i u vysoce rizikových nemocných pro KVO je zcela dle doporučení SPC. Popsaný neurologický nálezn může být i teoreticky (u daného neurologického onemocnění) zhoršen po podání uvedené medikace, ale zatím nebyla tato komplikace ve světové literatuře popsána. Pacienti se svalovým onemocněním byli naopak indikováni k léčbě PCSK9i, protože jim nemůže být doporučena léčba statiny. **Závěr:** Podávání PCSK9i nemocným ve vysokém riziku KVO je nadále moderní, velmi účinnou léčbou hyperlipoproteinemie, zejména pro nemocné, kteří nemohou být léčeni efektivními dávkami statinů. Výše popsané zhoršení zdravotního stavu nemocného s myasthenia gravis v. s.

26 PS Možný vliv aterosklerózy na rozvoj demence: předběžná analýza výsledků studie

Ambroz P^{1,2}, Janoutová J^{3,1}, Machaczka O^{1,2}, Kovalová M^{2,4}, Zatloukalová A^{5,2}, Koutná V^{3,1}, Bar M⁶, Roubec M^{6,7}, Novobilský R^{6,7}, Kušnierová P^{8,9}, Stejskal D^{8,9}, Faldynová L¹⁰, Rečková S¹⁰, Vališ M¹¹, Školoudík L¹¹, Šolínová P¹², Školoudík D¹², Janout V^{3,1}

¹Centrum vědy a výzkumu, FZV UP v Olomouci

²Ústav zdravotnického managementu a ochrany veřejného zdraví, FZV UP v Olomouci

³Ústav veřejného zdravotnictví LF UP v Olomouci

⁴Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví LF OU, Ostrava

⁵Centrum vědy a výzkumu FZV UP v Olomouci

⁶Neurologická klinika LF OU a FN Ostrava

⁷Katedra klinických neurověd LF OU, Ostrava

⁸Ústav laboratorní medicíny FN Ostrava

⁹Ústav laboratorní medicíny LF OU, Ostrava

¹⁰Ústav klinické a molekulární patologie a lékařské genetiky FN Ostrava

¹¹Neurologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

¹²Centrum zdravotnického výzkumu LF OU, Ostrava

Úvod: Ateroskleróza a demence mohou mít podobné rizikové faktory. Předpokládá se, že ateroskleróza různými způsoby významně ovlivňuje pokles kognitivních funkcí a zvyšuje riziko rozvoje demence. **Cíle:** Hlavním cílem studie nazvané Možný vliv aterosklerózy na rozvoj demence, podporované AZV MZ ČR, je prokázat hypotézu, že ateroskleróza významně ovlivňuje

pokles kognitivních funkcí a výrazně zvyšuje riziko demence. **Metodika:** Do studie jsou nabíráni respondenti ve spolupráci s neurologickými klinikami fakultních nemocnicí Ostrava a Hradec Králové a bude probíhat do konce roku 2023. Kritériem pro zařazení respondentů byl věk 40–90 let a podepsaný informovaný souhlas. Respondenti byli rozřazeni do 4 skupin dle kritérií: skupina 1 – pacienti s prokázanou aterosklerózou bez mírného kognitivního deficitu nebo demence; skupina 2 – pacienti s prokázanou aterosklerózou a kognitivním deficitem; skupina 3 – pacienti s demencí, ale bez příznaků aterosklerózy a skupina 4 – pacienti bez aterosklerózy a bez kognitivního poklesu. Epidemiologický dotazník obsahuje otázky zaměřené na potenciální rizikové faktory jak aterosklerózy, tak i demence. Pro statistickou analýzu byl použit chí-kvadrát test, Fisherův exaktní test, test středních hodnot pro více skupin ANOVA. Statistické testy byly vyhodnoceny na hladině významnosti 5 %. **Výsledky:** Celkem bude vyšetřeno 920 osob, předložená epidemiologická data byla analyzována u 877 osob. V souboru bylo ve skupině 1 celkem 185 osob, ve skupině 2 to bylo 151 osob, ve skupině 3 celkem 389 osob a skupina 4 zahrnovala 152 osob. Z vybraných výsledků vyplývá, že rozložení mužů a žen bylo rovnoměrné, osoby bez demence mají průměrný věk nižší než osoby s demencí. Lidé s demencí měli nejčastěji základní vzdělání ($p < 0,001$) a vykonávali fyzickou práci ($p < 0,001$). Přibližně 70 % osob ve všech skupinách má hypertenzi, rozdíl mezi skupinami je statisticky významný ($p = 0,001$). Výskyt cévní mozkové příhody a chronických srdečních chorob byl významně vyšší u osob s demencí. **Závěr:** Prevalence neurodegenerativních onemocnění narůstá. Detailní znalost rizik a včasné odhalení patologie může být velmi přínosné pro prevenci a včasnou léčbu obou diagnóz. V této studii jsou vyšetřováni další respondenti a u části budou analyzována genetická a biochemická data a budou srovnávána rizika obou závažných chorob.

27 PS **Klinická a demografická charakteristika pacientů se zvýšenou hladinou Lp(a)**

Beňová Becherová J, Zlatohlávek L

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) jsou v České republice na předním místě v příčinách morbidity a mortality. Kromě „klasických“ rizikových faktorů aterosklerózy (kouření, dyslipidemie a obezity) jsou hledány stále nové „emerging“ rizikové faktory, které akcelerují projevy aterosklerózy. Mezi ně patří lipoprotein (a) – Lp(a). Do popisné neintervennční retrospektivní kohortové studie bylo zařazeno více než 300 pacientů z Centra preventivní kardiologie III. interní kliniky VFN v Praze. Byla vytvořena databáze pacientů s poruchou metabolismu lipidů a zvýšenou hladinou Lp(a), která obsahovala informace o věku pacientů, jejich hmotnosti a výšce, závislosti na kouření, hodnotách lipidového metabolismu, komorbiditách a terapii. Cílem práce bylo identifikovat a popsat sledovanou populaci pacientů, komorbidity (např. arteriální hypertenze, ischemická choroba srdeční, diabetes mellitus a další), definovat podskupinu s nejvyšším rizikem kardiovaskulárních komplikací a popsat vztah mezi zvýšenou hodnotou Lp(a) a dalšími parametry lipidového metabolismu.

28 PS **Monitoring of plasma circulating donor DNA reflects cardiac graft injury: case report**

Dlouhá D¹, Hucková P¹, Rohlová E^{1,2,3}, Vymětalová J⁴, Nováková Š¹, Hubáček JA^{1,5}

¹Center for Experimental Medicine, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic

²Laboratory of Gene Expression, Institute of Biotechnology CAS, BIOCEV, Vestec, Czech Republic

³Department of Anthropology and Human Genetics, Faculty of Science, Charles University, Prague, Czech Republic

⁴Cardio Center, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic

⁵3rd Department of Internal Medicine, 1st Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

Background: The current standard for graft rejection surveillance is endomyocardial biopsy (EMB), an invasive procedure with rare but potentially serious complications. Detection of circulating donor-derived cell-free DNA (ddcfDNA) is an option for noninvasive monitoring of graft injury and rejection. **Case report:** 2 patients (a 63-year-old man and a 65-year-old woman) were monitored (EMB) for allograft rejection status. Forty-eight single-nucleotide polymorphisms – SNPs; with minor allele frequency (MAF) range 0.4–0.5 – were screened to distinguish donor and recipient DNA based on homozygosity, and digital droplet PCR (ddPCR) was used to analyze ddcfDNA concentrations. In both subjects, we detected increased levels of ddcfDNA during ongoing acute cellular (ACR) or antibody-mediated rejection (AMR). **Conclusion:** Individual monitoring of ddcfDNA dynamics from the 1st to the 6th month posttransplant (post-Tx) reflected cardiac graft injury in patients suffering ACR or AMR.

29 PS Novel ROCK inhibitor attenuates insulin resistance and steatohepatitis in a murine model of obesity-induced nonalcoholic fatty liver disease

Dohnalkova E^{1,2}, Bayer RL¹, Gores G.J¹, Hirsova P¹

¹Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

²Department of Biological and Medical Sciences, Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove, Charles University, Hradec Kralove, Czech Republic

Background: Increased activity of Rho-associated protein kinases (ROCK), key regulators of the actin cytoskeleton, has been implicated in metabolic syndrome. ROCK2 heterozygous deletion decreases obesity-induced insulin resistance while hepatocyte-specific ROCK1 deletion attenuates nonalcoholic steatohepatitis (NASH), the hepatic manifestation of metabolic syndrome. Therefore, we aimed to examine pharmacologic ROCK inhibition in NASH. **Methods:** We identified a potent dual ROCK1/2 inhibitor (ROCKi) with favorable pharmacokinetics after oral administration. First, Huh7 cells were treated with lipotoxic treatment ± ROCKi. After, mice with established NASH and controls received ROCKi or vehicle for 3 weeks. **Results:** In vitro, lipotoxic stimulus increased hepatocyte ROCK kinase activity, which was completely prevented by pre-treatment with ROCKi. In vivo, NASH mice displayed reduced insulin resistance, liver cell death and injury. Mass cytometry analysis of hepatic leukocytes demonstrated that NASH diet increased NK cells, CD4⁺ and CD8⁺ T cells, and monocyte-derived macrophages, which were decreased with ROCKi treatment. Moreover, NASH-related fibrogenesis, including collagen deposition and hepatic stellate cell activation, was markedly reduced by ROCKi treatment. **Conclusion:** In summary, well-tolerated oral dual ROCK1/2 inhibitor attenuated insulin resistance and several features of murine NASH. We speculate that pharmacologic inhibition of ROCK may be salutary in human NASH.

30 PS ENDOGLINANDSOLUBLEENDOGLINROLEINTWOMOUSE MODELS OF LIVER IMPAIRMENT

Eissazadeh S¹, Faradonbeh FA², Rathouská J¹, Němečková I¹, Mohammadi SN¹, Igraja e Sá IC¹, Tripská K¹, Vašinová M¹, Vitverová B¹, Fikrová P¹, Dohnalková E¹, Nachtigal P¹

¹Department of Biological and Medical Sciences, Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove, Charles University, Czech Republic

²Department of Pharmacology, Faculty of Medicine in Hradec Kralove, Charles University, Czech Republic

Endoglin (CD105) is a 180 kDa transmembrane glycoprotein and a coreceptor for binding to the TGF superfamily existing in two forms, particularly membrane endoglin (Eng) and soluble endoglin (sEng) circulating in the blood. It has been established that Eng would possibly play an essential role in the process of liver fibrosis, inflammation, and endothelial dysfunction. However, the precise impact of changing in Eng expression, signaling, and sEng levels during these pathological changes in the liver are still unknown. The purpose of this study was to analyze the expression of Eng and sEng levels with respect to biomarkers of fibrosis, inflammation, and endothelial dysfunction in two mouse models of liver injury. The liver damage was induced in 9–12-weeks-old C57BL/6 male mice by DDC (3,5-diethoxycarbonyl-1,4-dihydrocollidine) and CDAA-HFD (choline-deficient L-amino acid defined high-fat diet) diets, while control animals were fed with a chow diet. DDC diet was used to mimic the development of intrahepatic cholestasis, and the CDAA-HFD diet induces early NASH changes. The liver impairment was confirmed by the significant increase in the level of liver enzymes along with increased expression of fibrosis markers -SMA, GFAP, CRIP2, and Mac-2 in both DDC and CDAA-HFD groups. DDC and CDAA-HFD diets significantly increased sEng levels and MMP-14 liver expression. While a significant reduction in the liver expression of Eng was observed in the DDC animals, there was a significant upregulation of Eng protein expression in the CDAA-HFD group. In both mice models of liver impairment, increased expression of VCAM-1, ICAM-1, and HO-1 in the liver was detected after four weeks of diet. We suggest that both cholestasis and early NASH induction result in cleavage of Eng by MMP-14, presenting sEng as a biomarker of these pathologies. Additionally, decreased Eng expression in DDC mice might be related to the development of liver sinusoidal endothelial dysfunction without its role in liver fibrosis. On the other hand, increased Eng expression in the CDAA-HFD group, together with biomarkers of fibrosis, might indicate its possible role in fibrosis early development. Thus, we propose the different potential role of endoglin in various liver pathologies, which will be further explored in our lab.

31 PS Vhodná kombinace bioinformatických nástrojů pro analýzu sekvenačních dat při diagnostice familiární hypercholesterolemie

Hirschfeldová K^{1,2}, Obeidová L¹, Pazourková E¹, Thodorová V², Vrablik M², Šatný M², Hořínek A^{1,2}

¹Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN v Praze

²III. Interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

Úvod: Familiární hypercholesterolemie (FH) je nejčastější monogenní vrozené metabolické onemocnění s odhadovanou frekvencí 1 : 200–500 v populaci. Aberace genu pro LDL-receptor (*LDLR*) nebo mutace v jeho ligandu apolipoproteinu B100 (FDB) jsou nejčastější příčinou FH. Dosud byly v *LDLR* popsány více než 2 000 různých mutací. Kromě aberace genu *LDLR* a genu pro apolipoprotein B100 (*APOB*) může být vzácně nalezena mutace i v jiných genech (*ABCG5*, *ABCG8*, *LDLRAP*, *PCSK9* atd). Včasná diagnostika pomocí molekulárně genetických metod umožňuje vhodnou léčbu a patří k základním pilířům rutinní praxe. Vzhledem k velkému spektru možných mutací poskytuje metoda masivního paralelního sekvenování využívající obohacené knihovny založené na hybridizaci účinné řešení pro požadovanou víceúrovňovou genetickou analýzu. Každá úroveň analýzy dat vyžaduje specifický bioinformatický nástroj, i když citlivost k detekci určitých typů variant se může částečně překrývat. **Metodika:** Na příkladu využití kombinace 3 bioinformatických nástrojů (FreeBayes, Manta a CNVkit) při analýze sekvenačních dat z vlastního panelu vytvořeného na zakázku (HLP-panel, SureSelect, Agilent), který pokrývá 53 genů asociovaných s hyperlipoproteinemiemi, je prezentován vhodný víceúrovňový postup analýzy dat z masivního paralelního sekvenování. **Výsledek:** Spektrum kauzálních mutací detekovaných v naší kohortě pacientů s FH případně jinou hyperlipoproteinemií bylo následující: 81 % jednonukleotidových variant, 5 % krátkých a 14 % dlouhých (2 a více exonů) intragenových přestavb v *LDLR*, přičemž mutace v *LDLR* pokrývaly 74,4 % kauzálních variant, 11,6 % mutací bylo v *APOB* a 14 % v jiných genech z HLP-panelu. **Závěr:** Prezentovaná kombinace bioinformatických nástrojů představuje efektivní diagnostický algoritmus se zvýšenou diagnostickou výtěžností.

32 PS Vliv časně léčby statiny po ovariektomii na kardiovaskulární systém u hereditárně hypertriglyceridemických potkanů

Hlinka T^{1,2}, Hüttl M¹, Malínská H¹, Marková I¹, Bartušková H^{1,3}, Piřha J⁴

¹Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

²Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole

³Katedra fyziologie PřF UK, Praha

⁴Kardiocentrum IKEM, Praha

Úvod: Vliv časně substituční hormonální terapie na kardiovaskulární příhody po menopauze je intenzivně studován. Zcela však chybí studie zaměřené na časně ovlivnění dyslipidemie v tomto období. **Cíl:** Cílem naší práce bylo porovnat vliv časně léčby statinem na kardiovaskulární a metabolické parametry u hereditárně hypertriglyceridemické (HHTg) samice potkana po ovariektomii (OVX). **Metody a materiál:** 3 skupiny OVX HHTg samic (n = 10) byly léčeny 5 mg/kg atorvastatinu od 2., 8. nebo 14. týdne po OVX; 4. skupina byla kontrolní. Po 25 týdnech jsme ultrasonograficky zhodnotili strain (procentuální nárůst průměru cévy v systole) břišní aorty a pravé společné karotické arterie. Hodnotili jsme i změny myokardu, endokrinní, zánětlivé a metabolické parametry, expresi genu *konexinu 37* v aortě a *konexinu 43* v myokardu (metodou qPCR). Rozdíly byly hodnoceny testem ANOVA, nepárovým t-testem a testováním trendů. **Výsledky:** Strain abdominální aorty byl nejvyšší u skupin léčených od 8. a 14. týdne po ovariektomii; skupina léčená od 2. týdne se nelišila od kontrol. Strain karotické arterie byl výrazně vyšší ve všech léčených skupinách než u kontrol. Nicméně skupiny léčené s různým odstupem po ovariektomii se mezi sebou výrazně nelišily. Expres *konexinu 37* v aortě se mezi skupinami významně nelišila. Expres *konexinu 43* v myokardu výrazně klesala od kontrol přes nejčasnější po nejpozdější léčbu (p pro trend = 0,014); obsah triglyceridů v myokardu byl nejvyšší ve skupině léčené od 8. týdne po ovariektomii, ostatní léčené skupiny se od kontrol nelišily. U všech léčených skupin byla významně nižší glykemie a sérová koncentrace triglyceridů než u kontrol. Léčené skupiny se mezi sebou významně nelišily. Sérový cholesterol nebyl nižší v léčených skupinách než u kontrol. U skupiny léčené od 2. týdne byl dokonce vyšší než u kontrol. Ve skupinách léčených od 2. a 14. týdne byla koncentrace interleukinu 6 (IL6) vyšší a monocyty chemoatrahující protein 1 (MCP1) nižší než u kontrol. Koncentrace IL6 byla nejnižší ve skupině léčené od 8. týdne, koncentrace MCP1 se v této skupině nelišila od kontrol. Skupina léčená od 8. týdne měla také nejvyšší koncentrace volného testosteronu, ostatní léčené skupiny se od kontrol nelišily. **Závěr:** Načasování léčby statiny po menopauze mělo různý vliv na cévní, myokardiální a cirkulující parametry a na základě našich předběžných výsledků nelze spolehlivě stanovit terapeutické okno vhodné pro zahájení léčby statiny po menopauze.

33 PS Analýza cfDNA jako potenciálního markeru svalového poškození statiny: pilotní studie

Hubáček JA¹, Hucková P¹, Rohlová E¹, Dlouhá D¹, Mesányová J¹, Adámková V¹, Vrablík M²

¹Centrum experimentální medicíny IKEM v Praze

²III. interní klinika – endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

Úvod: Nejčastějším nežádoucím vedlejším účinkem léčby statiny jsou svalové problémy. Fragменты DNA volně se vyskytující v plazmě (cfDNA) a potenciálně uvolňované z namáhaných a poškozených svalů by mohly být jedním z markerů těchto problémů. **Metodika:** Pomocí kvantitativního PCR jsme analyzovali koncentrace cfDNA (dvě eseje, ID genů – 79068 a 3569) u celkem 14 mužů (věk 35–65 let) nediabetiků léčených 10 mg rosuvastatinu. Dostupné byly 2 vzorky před nasazením léčby statiny, 3 během léčby a 1 vzorek po krátkodobém vysazení léčby. **Výsledky:** U 2 jedinců byly subjektivně reportovány svalové obtíže a slabost. U těchto jedinců byly neadjustované koncentrace cfDNA nesignifikantně zvýšené. Koncentrace cfDNA signifikantně nekorelovaly s léčbou statiny. **Závěr:** Pilotní studie neprokázala zásadní zvýšení koncentrací cfDNA u jedinců léčených nízkými dávkami statinů. Pro prokázání asociace mezi svalovými komplikacemi, cfDNA a léčbou statiny je nutné analyzovat větší počet jedinců, především se svalovým diskomfortem indukovaným statiny.

34 PS FH mutace v české populaci a u pacientů s akutním koronárním syndromem

Hubáček JA, Dlouhá D, Mrázková J, Mesányová J, Hucková P, Piňha J, Adámková V

Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

Úvod: Nejčastějším monogenním onemocněním spojeným se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních onemocnění aterosklerotického původu (ASKVO) je familiární hypercholesterolemie (FH) způsobená mutacemi v LDL-receptoru a jeho následnou dysfunkcí, případně dysfunkcí apolipoproteinu B (apoB); vzácně jsou přítomny změny i v jiných genech. Nositelé těchto mutací mají obvykle vysoké hladiny cholesterolu, ale kvantifikace vztahu mezi uvedenými mutacemi a hladinami cholesterolu u FH pacientů s ASKVO a v populaci nebyla doposud podrobněji popsána. V této práci jsme sledovali přítomnost zmíněných mutací v populaci a u pacientů s ASKVO a analyzovali vztah těchto mutací k hladinám cholesterolu. **Metodika:** Analyzovali jsme přítomnost 3 nejčastějších českých mutací v genech pro LDL-receptor (*Asp266Glu* a *Gly592Glu*) a pro apoB (*Arg3527Gln/Trp*) u 6 012 jedinců ze studie post-MONICA (věk 49,7 ± 11,2 let; 53 % žen) a u 3 097 pacientů s akutním koronárním syndromem (AKS) (věk 57,6 ± 8,7 let; 100 % mužů). **Výsledky:** Bylo nalezeno celkem 38 nositelů FH-mutací. Výskyt LDL-R mutací se nelišil mezi pacienty s AKS a kontrolami (3,0 % vs 2,5 %). Mutace v *APOB* se vyskytovala signifikantně častěji u pacientů než v populaci: 3,5 % vs 0,5 %; $p < 0,0005$; OR (95% CI) = 7,1 (2,0–25,5). Pouze třetina nositelů sledovaných mutací měla výrazněji zvýšené hodnoty celkového cholesterolu (hodnoty v horním decilu populační distribuce > 7,5 mmol/l). **Závěr:** Popsali jsme výskyt nositelů nejčastějších mutací v LDL-receptoru a v *APOB* jak v české populaci, tak u českých pacientů s AKS. Neplatí bezvýhradně, že přítomnost mutace je spojena s nadprůměrnými hodnotami celkového nebo LDL-cholesterolu.

35 PS Posttransplant complications and genetic loci involved in telomere maintenance in heart transplant patients

Hucková P¹, Dlouhá D¹, Vymetalová J², Nováková Š¹, Lanská V³, Hubáček JA^{1,4}

¹Center for Experimental Medicine, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic

²Cardio Center, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic

³Statistical Unit, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic

⁴3rd Department of Internal Medicine, 1st Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

Background: Reaching critically short telomeres induces cellular senescence and ultimately cell death. Cellular senescence contributes to the loss of tissue function. We aimed to determine the association between variants within genes involved in telomere length maintenance, posttransplant events, and aortic telomere length in heart transplant patients. **Materials and Methods:** We have collected paired aortic samples of 383 heart recipients (age 50.7±11.9 years) and corresponding donors (age 38.7 ± 12.0 years). Variants within *TERC* (*rs12696304*), *TERF2IP* (*rs3784929* and *rs8053257*) and *OBCF1* (*rs4387287*) genes were genotyped using TaqMan assays, telomere length was examined using qPCR. Genetic risk score was created as a potential predictor of post-transplant complication. **Results:** We identified similar frequencies of genotypes in heart donors and recipients. Antibody-mediated rejection (AMR) was more common ($p < 0.05$) in carriers of

at least one G allele within the *TERF2IP* locus (*rs3784929*). Chronic graft dysfunction (CGD) was associated with the *TERC* (*rs12696304*) GG donor genotype ($p = 0.05$). The genetic risk score did not determine posttransplant complication risk prediction. **Conclusion:** No associations between the analyzed polymorphisms and telomere length were detected in either donor or recipient DNA. In conclusion, possible associations between donor *TERF2IP* (*rs3784929*) and AMR and between *TERC* (*rs12696304*) and CGD were found. SNPs within the examined genes were not associated with telomere length in transplanted patients.

36 PS Vliv načasování statinové terapie na metabolické a zánětlivé parametry po menopauze u modelu prediabetu

Hüttl M¹, Marková I¹, Malínská H¹, Mikláňková D¹, Bartušková H^{2,1}, Hlinka T^{3,1}, Piňha J⁴

¹Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

²Katedra fyziologie PřF UK, Praha

³Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

⁴Klinika kardiologie IKEM, Praha

Úvod: Nealkoholová jaterní steatóza (NAFLD), významný rizikový faktor kardiovaskulárních onemocnění (KVO), vykazuje nejen výrazné mezupohlavní rozdíly, ale může mít odlišný vliv dle reprodukčního stavu žen. V přítomnosti NAFLD dochází po menopauze k rychlejší progresi jaterní fibrózy, závažnějšímu poškození hepatocytů a akceleraci zánětlivých procesů. Časná postmenopauzální intervence metabolických rizikových faktorů, včetně statinové terapie, by mohla prevenci KVO zefektivnit. **Cílem** studie bylo zjistit u experimentálního modelu prediabetu, zda časná zahájení statinové terapie po menopauze účinněji ovlivní metabolické a zánětlivé parametry spojené s KVO. **Metody:** Samice hereditárně hypertriglyceridemických potkanů (neobézní model prediabetu) byly ovariektomovány ve věku 8 týdnů. Byla analyzována data 3 skupin: léčba atorvastatinem (5 mg/kg) od 2. týdne (časná terapie); léčba atorvastatinem od 14. týdne po ovariektomii (pozdější terapie); neléčená (kontrolní) skupina. **Výsledky:** V porovnání s kontrolami neovlivňovaly oba typy statinové terapie tělesnou hmotnost ani spotřebu diety, avšak pozdější terapie vedla k menšímu množství viscerální tukové tkáně ($p < 0,001$) oproti časně terapii. Tyto rozdíly korespondovaly s hladinami leptinu. Podobné změny jsme pozorovali u aktivity jaterních enzymů ($p < 0,05$). Hladiny triglyceridů (TG) v séru postmenopauzálních samic byly u časně terapie o 42 % a u pozdější o 59 % nižší proti kontrolám ($p < 0,001$). Časná terapie také vedla k nižší glykemii nalačno, HOMA-IR ($p < 0,05$) a zlepšené glukózové toleranci ($p < 0,01$) než u pozdější léčby. Expresí transkripčního faktoru Nrf2 v játrech (klíčového regulátoru antioxidačního systému) se sice mezi skupinami nelišily, časná terapie však vedla k nižším hodnotám oxidačního stresu (vyšší aktivitě GPx, SOD, vyšší koncentraci glutationu) a ovlivnila expresi genů cytochromu p450 (*Cyp2e1*, *Cyp4a*, *Cyp7a1*) účinněji než pozdější léčba. U pozdější léčby byly významněji ovlivněny ABC-transportéry a geny zapojené do lipogeneze a eliminace lipidů. U obou skupin léčených statiny výrazně a srovnatelně klesla akumulace jaterních TG ($p < 0,001$) a pro-zánětlivého ukazatele MCP1 ($p < 0,01$). **Závěr:** U modelu prediabetu prokázala časná statinová terapie po menopauze v porovnání s pozdější léčbou příznivější účinky pouze na některé metabolické a zánětlivé parametry spojené s rizikem KVO. Určení terapeutického okna pro optimální zahájení postmenopauzální prevence KVO statiny tedy není z našich výsledků zcela jednoznačné.

37 PS Pharmacologic blocking of IL21 receptor ameliorates diet – induced nonalcoholic steatohepatitis

Igreja e Sá IC^{1,2}, Bayer RL², Bamidele AO², Hirsova P²

¹Department of Biological and Medical Sciences, Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove, Charles University, Czech Republic

²Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester MN, USA

Introduction: Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is a progressive liver disease characterized by steatosis, inflammation and fibrosis. Research on NASH-associated inflammation has recently indicated that adaptive immune cells, such as CD4 T helper cells, may also contribute to the complex pathogenic immune response in NASH. CD4 T cells are the primary source of interleukin (IL) 21, an inflammatory cytokine that promotes several autoimmune and inflammatory diseases. CD4 T cells also express IL21 receptor (IL21R), through which IL21 signals in an autocrine manner to amplify immune responses. **Aim:** In this study, we aimed to elucidate whether IL21-IL21R signaling is required for NASH pathogenesis. **Methods:** C57Bl/6J male mice were fed with either western diet high in fat, fructose, and cholesterol (FFC diet) to induce

NASH, or chow diet for 6 months. Then, FFC-fed mice were divided into two groups to receive either anti-IL21R antibody or IgG control for the following 4 weeks. Thereafter, liver injury, inflammation, and fibrosis were evaluated. Immune infiltrates in the liver were examined by mass cytometry (CyTOF). **Results:** Administration of anti-IL21R antibody to FFC diet-fed mice improved liver injury as assessed by plasma alanine aminotransferase levels. Additionally, IL21R blocking resulted in reduced hepatic accumulation of macrophages determined by immunohistochemistry staining for Lgals3. Moreover, anti-IL21R-treated FFC-fed mice displayed a significant decrease in hepatic mRNA levels of cytokines (i.e., IL1b), chemokines (CCL2 and CCL4) and a surface marker of monocyte-derived macrophage (Ly6C). The CyTOF analysis of liver leukocytes identified 33 unique clusters of various immune subtypes. The FFC diet significantly increased the representation of clusters (both frequency and cell numbers) annotated as CD4 T cells and macrophages (including monocyte-derived macrophages), which was attenuated by anti-IL21R antibody treatment. Consequent improvement in hepatic fibrosis was confirmed by Sirius Red staining and immunohistochemistry for alpha-smooth muscle actin, a marker of activated liver fibroblast. **Conclusion:** Pharmacologic blocking of IL21R was well tolerated and decreased liver injury, monocyte-derived macrophage and CD4 T cell accumulation, and fibrosis in a mouse model of NASH.

38 PS **Biologická variabilita apolipoproteinů CIII**

Jabor A^{1,2}, Čásenská J^{1,2}, Labanczová M^{3,2}, Kubíček Z¹, Franeková J^{1,2}

¹Pracoviště laboratorních metod IKEM, Praha

²Ústav imunologie a klinické biochemie 3. LF UK, Praha

³Centrální laboratoře FN KV, Praha

Úvod: Apolipoprotein CIII (apoCIII) je obsažen především v částicích bohatých na triacylglyceroly. Vzhledem k tomu, že inhibuje lipoproteinovou lipázu a hepatální lipázu, snižuje uptake lipoproteinových částic a má tak aterogenní potenciál. **Cíl:** Cílem bylo určit intraindividuální (CVI) a interindividuální (CVG) biologickou variabilitu apoCIII u skupiny zdravých dobrovolníků společně s určením analytické variability (CVA), kritické diference (Reference Change Value – RCV) a indexu individuality. **Výsledky** připravit k publikování v evropské databázi www.biologicalvariation.eu. **Materiál:** V 6týdenním protokolu (7 vzorků v ekvidistantních intervalech) byly určeny sérové koncentrace apoCIII u 14 probandů (7 žen a 7 mužů, věk 20–50 let, medián 32 let). Kontrolován byl stav zdraví, medikace, dietní a pitný režim, pohybová aktivita, odběry byly provedeny ve stejnou denní dobu. Souprava pro stanovení apoCIII firmy Kamiya Biomedical Company (K-ASSAY, Seattle, WA, USA), kontrola Apolipoprotein Control K-ASSAY, analyzátor Cobas c502 Roche (Germany). **Metodika:** Plně kompatibilní s požadavky evropského projektu EuBIVAS: analýzy v duplikátu, v jedné sérii, eliminace odchýlených hodnot mezi individuálními průměry podle Reeda, test homogenity rozptylů podle Flignera a Killeena, normalita hodnocena podle Shapira a Wilka, využití modelu SD-ANOVA pro měřená data a CV-ANOVA pro standardizovaná data. Určení CVA (analytický variační koeficient), CVI, CVG, RCV a indexu individuality. **Výsledky:** V celém souboru dat (98 průměrů duplikátů, 14 osob, 7 odběrů) byl průměr apoCIII 134,0 mg/l, medián 123,4 mg/l; rozptyl hodnot 47,7–245,4 mg/l, směrodatná odchylka 49,9 mg/l a interkvartilové rozpětí 96,9–165,6 mg/l. Zjištěná CVI podle použitých postupů byla 11,5 % (SD-ANOVA s CVA 9,9 %) a 8,4 % (CV-ANOVA s CVA 10,3 %). CVG byla 35,8 % (SD-ANOVA), index individuality 0,32 a RCV 42,2 % (SD-ANOVA), resp. 36,7 % (CV-ANOVA). Příspěvek CVA k RCV není zanedbatelný. **Závěr:** Intraindividuální biologická variabilita je u zdravých přibližně třetinová proti interindividuální biologické variabilitě. Z toho vyplývá určité omezení používání populačních referenčních intervalů a potřebnost monitorování hodnot v čase. Za signifikantní změnu (RCV) je nutné považovat vzestup přibližně o polovinu předchozí hodnoty nebo pokles asi o 30 %. Znalost biologické variability umožňuje určit počet odběrů pro odhad homeostatického bodu jedince, určit požadavky na analytickou kvalitu a upřesnit interpretaci.

39 PS Vztah solubilního endoglinu a endoteliální dysfunkce u diabetes mellitus 2. typu a familiární hypercholesterolemie: vliv léčby statinem

Lášticová M¹, Víšek J¹, Blaha V¹, Blaha M², Lipták V¹, Nachtigal P^{3,1}

¹III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové

²IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

³Katedra biologických a lékařských věd, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové

Úvod: Hladina solubilního endoglinu (sEng) je u pacientů s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) zvýšená a koreluje s přítomností chronických makrovaskulárních komplikací. Navíc je spojená s rozvojem endoteliální dysfunkce (ED). **Cíl:** zhodnotit změny hladin sEng a jejich vztah k dalším patologickým jevům, markerům endoteliální dysfunkce a cévního zánětu, mimo stav kompenzace diabetu. **Metodika:** Sledovali jsme pacienty s DM2T (n = 29; 54,9 ± 5,0 let; BMI 26,2 ± 1,5 kg/m²) a pacienty s familiární hypercholesterolemií (FH): n = 29; 58,2 ± 12,5 let. Pacienti s DM2T a FH byli léčeni atorvastatinem/rosuvastatinem 20–40 mg denně. Analýza byla provedena vstupně, po 1 měsíci a po 1 roce léčby (lipidogram, sEng, CD40 Ligand, sP-selectin a MCP1). **Výsledky:** Pacienti s DM2T a FH měli patologický lipidogram. Celkový cholesterol (T-C) u pacientů s DM2T byl 5,5 ± 1,0 mmol/l; LDL-C 3,8 ± 1,0 mmol/l, a po léčbě statinem se snížil: T-C na 3,8 ± 0,7 mmol/l; LDL-C na 2,2 ± 0,7 mmol/l. T-C u pacientů s FH byl 7,5 ± 1,4 mmol/l; LDL-C 5,6 ± 1,2 mmol/l, a došlo ke snížení po léčbě – T-C na 4,2 ± 0,6 mmol/l a LDL-C na 2,4 ± 0,6 mmol/l (p < 0,01). Pacienti s DM2T měli nižší hodnotu HDL-C (1,2 ± 0,3 mmol/l) než pacienti s FH (1,5 ± 0,4 mmol/l; p < 0,01). U pacientů s DM2T byl vyšší sEng než u pacientů s FH (p = 0,06), nižší PCSK9 (p < 0,001), vyšší CD40 Ligand (p < 0,02) a sP-selectin (p < 0,01). Roční léčba statinem neovlivnila hladiny sEng u pacientů s DM2T ani s FH. **Závěr:** DM2T je kromě dyslipidemie spojen s biochemickými parametry ED. Léčba dyslipidemie statinem zlepšuje lipidový profil, ale plazmatická hladina solubilního endoglinu není ovlivněna.

Podpořeno AZV CZ NV17–31754A. Všechna práva vyhrazena.

40 PS Statiny indukované kožní ulcerace u pacienta v sekundární prevenci kardiovaskulárního onemocnění: kazuistika

Lupínková J, Vítko Š, Adámková V

Pracoviště preventivní kardiologie IKEM, Praha

Úvod: Inhibitory 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzymu A reduktázy (statiny) jsou obecně bezpečné a dobře tolerované léčivé přípravky, které jsou široce používány pro primární a sekundární prevenci aterosklerotických kardiovaskulárních příhod. Nejčastějším a nejzávažnějším nežádoucím účinkem je statinová myopatie, zatímco kožní nežádoucí účinky jsou mimořádně vzácné. U pacientů užívajících statiny bylo popsáno několik kožních nežádoucích účinků. Nejčastější jsou bulózní dermatóza, kožní lupus erythematoses, dermatomyozitida, eozinofilní fasciitida a fotosenzitivita. S užíváním statinů jsou také spojeny akutní generalizovaná exantematózní pustulóza, alopecie, cheilitida, chronická aktinická dermatitida, dermatografismus, ekzém, erythema multiforme, pityriasis lichenoides chronica, pityriasis rubra pilaris, porphyria cutanea tarda, purpurové léze a kožní vředy. **Soubor a výsledky:** Prezentujeme případ 69letého muže s chronickou ischemickou chorobou srdeční po NSTEMI řešenou PCI-3 DES (Orsiro) RCx, RPLS, změny ACD do 50 % (2018), se smíšenou hyperlipidemií, u které se do měsíce po zahájení léčby atorvastatinem rozvinuly na nose erytematózní kožní léze. Příznaky vymizely po vysazení atorvastatinu a znovu se objevily na patě do 3 měsíců po opětovném podání rosuvastatinu. Po jeho vysazení kožní léze vymizely. Jedinou možností léčby smíšené hyperlipidemie u pacienta je nasazení inhibitoru PCSK9. **Závěr:** Podávání statinů je u nemocných v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční jedním ze základů správné léčby. Kožní projevy typu erytematózní léze jsou popisovány velmi zřídka.

41 PS Vliv ovariectomie a léčby estradiolem na metabolismus a transkriptomický profil tukové tkáně u experimentálního modelu s prediabetem

Marková I¹, Hüttl M¹, Mikláčková D¹, Piňha J¹, Šedová L², Šeda O², Malínská H¹

¹Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

²Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK, Praha

Úvod: Postmenopauzální období je doprovázeno rozvojem abdominální obezity, inzulínové rezistence, jaterní steatózy a dalšími poruchami metabolismu. Na rozvoji těchto metabolických změn se může podílet tuková tkáň, její metabolická a endokrinní aktivita, které mohou být regulovány pohlavními hormony. Mechanizmy rozvoje poruch i možné ovlivnění hormonální substitucí nejsou přesně známy. **Cílem** studie bylo sledovat vliv ovariectomie a substituce estradiolem u prediabetického modelu s inzulínovou rezistencí – u samic kmene hereditárně hypertriglyceridemického potkana (HHTg). **Metodika:** HHTg-samice podstoupily v 8 týdnech bilaterální ovariectomii (HHTg-OVX) nebo sham operaci (K) polovina ovariectomovaných samic byla léčena estradiolem (HHTg-E) v dávce 12,5 g/kg tělesné hmotnosti po 12 týdnů. **Výsledky:** Ovariectomie u HHTg-samic byla doprovázena přírůstkem tělesné hmotnosti, zvýšenými sérovými hladinami leptinu, zhoršenou glukózovou tolerancí a sníženou inzulínovou senzitivitou tukové tkáně ($p < 0,05$). Sérové koncentrace glukózy, inzulínu, cholesterolu, NEMK, adiponektinu i zánětlivých cytokinů MCP1a a hsCRP se mezi skupinami nelišily. Oproti tomu ovariectomie vedla k výraznému ektopickému ukládání triacylglycerolů (TAG) do jater ($p < 0,001$) a ledvin ($p < 0,001$), přitom sérové koncentrace TAG byly po ovariectomii sníženy. Substituce estradiolem zmírnila rozvoj jen některých metabolických poruch spojených s ovariectomií, zejména zlepšila parametry inzulínové senzitivity a snížila ektopické ukládání TAG (játra -16 %, ledviny -23 %). Transkriptomická analýza viscerální tukové tkáně odhalila u HHTg-OVX oproti K 813 diferencially exprimovaných transkriptů zapojených do regulace lipidového a glukózového metabolismu, buněčného cyklu i oxidačního stresu (AMPK, Foxo, PI3K-Akt signální dráhy). Substituce estradiolem (HHTg-E) ovlivnila geny drah lipidového metabolismu, zejména biosyntézy steroidů, regulace lipolýzy v adipocytech a metabolismu glycerolipidů. Analýza transkriptomických dat potvrdila metabolická data, ukázala vyšší podobnost transkriptů mezi skupinami HHTg-E a K. **Závěr:** Ovariectomie u HHTg-samic prohlubuje inzulínovou rezistenci tukové tkáně a potencuje ektopické ukládání lipidů. K těmto metabolickým abnormalitám mohou přispívat změny na úrovni transkriptomu viscerální tukové tkáně, zejména transkriptů signálních drah zapojených do lipidového metabolismu, oxidačního stresu a inzulínové signalizace. Substituce estradiolem může částečně některé z těchto poruch zmírňovat.

42 PS Efekt změny farmakoterapie dyslipidemií z volné kombinace na fixní

Zlatohlávek L, Mašanská K

III. interní klinika – endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha

Úvod: S narůstajícím počtem užívaných tablet klesá adherence našich pacientů k farmakoterapii. Po uvedení fixních kombinací atorvastatinu s ezetimibem, rosuvastatinu s ezetimibem a simvastatinu s ezetimibem na trh je vhodné ke zlepšení compliance našich pacientů využít tyto fixní kombinace. **Soubor a metody:** Do sledování jsme zapojili 282 pacientů Centra preventivní kardiologie, kterým byla původně podávána volná kombinace statinu a ezetimibu a tyto volné kombinace byly zaměněny za fixní. U pacientů byla po zavedení terapie provedena minimálně jedna kontrola. Do sledování bylo zapojeno 97 pacientů na volné kombinaci atorvastatinu a ezetimibu (nejčastěji v kombinaci 40 mg atorvastatinu a 10 mg ezetimibu – 61 pacientů, 20 mg atorvastatinu a 10 mg ezetimibu – 24 pacientů) a 185 pacientů na volné kombinaci rosuvastatinu a ezetimibu (nejčastěji 40 mg rosuvastatinu a 10 mg ezetimibu – 130 pacientů, 20 mg rosuvastatinu a 10 mg ezetimibu – 30 pacientů). **Výsledky:** Po změně z volné na fixní kombinaci došlo u rosuvastatinu/ezetimibu k poklesu hodnot LDL-cholesterolu z 2,87 mmol/l na 2,22 mmol/l a u atorvastatinu z 2,17 mmol/l na 2,06 mmol/l u nejsilnějších sledovaných sil. **Závěr:** Po změně z volné na fixní kombinaci došlo u sledovaného souboru k poklesu hladin LDL-cholesterolu. Tento výsledek jsme porovnali u fixní kombinace atorvastatinu i rosuvastatinu.

43 PS **Inzulin-senzitivní a protizánětlivé účinky kyseliny olejové a palmitoolejové u prediabetického modelu**

Miklánková D^{1,2}, Marková I¹, Hüttl M¹, Staňková B³, Malínská H¹

¹Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

²1. LF UK, Praha

³IV. interní klinika – gastroenterologie a hepatologie 1. LF UK a VFN v Praze

Úvod: V prevenci a terapii chronických komplikací spojených s metabolickým syndromem a diabetem jsou sledovány specifické metabolické účinky některých mononenasycených mastných kyselin (MUFA), které se mohou mezi sebou lišit. V poslední době jsou sledovány zejména metabolické účinky kyseliny palmitoolejové, které mohou příznivě ovlivnit regulaci homeostázy glukózy, metabolismus lipidů a produkci cytokinů. **Cíl:** V naší studii jsme sledovali a porovnávali metabolické účinky kyseliny palmitoolejové (POA) a olejové (OA) na metabolismus glukózy, lipidů, dále parametry inzulinové senzitivity (IS) a zánětu u prediabetického modelu. **Metodika:** Ve studii byl použit kmen hereditárně hypertriglyceridemických (HHTg) samic potkanů vykazující dyslipidemii, jaterní steatózu, inzulinovou rezistenci a zhoršenou glukózovou toleranci. HHTg-samice byly krmeny standardní dietou. POA nebo OA byly podávány intragastricky v dávce 100 mg/kg tělesné hmotnosti/den po dobu 4 týdnů. **Výsledky:** Suplementace oběma MUFA významně zvýšila hladinu inzulinu a glukagonu, ale pouze suplementace POA snížila postprandiální glykemii ($p < 0,05$). Navíc podání POA vedlo ke zvýšení cirkulujících NEFA ($p < 0,05$), které korelovaly se zvýšenou lipolýzou ($p < 0,01$), s reesterifikací mastných kyselin ($p < 0,05$) a zvýšenou relativní expresí genu pro lipoproteinovou lipázu ve viscerální tukové tkáni (VAT) – $p < 0,01$. Ke zvýšení IS tukové a svalové tkáně ($p < 0,05$), měřeno jako inzulinem stimulovaná lipogeneze a glykogeneze, po podávání POA může přispět zvýšená hladina cirkulujícího adiponektinu ($p < 0,001$) a omentinu ($p < 0,01$) spolu se zvýšenou expresí genu *FADS1* ($p < 0,01$) ve VAT. Suplementace POA vedla k výrazným protizánětlivým účinkům – hladina protizánětlivých cytokinů – TNF, MCP1 a rezistinu ve VAT byly signifikantně sníženy ($p < 0,01$). Oproti tomu protizánětlivé účinky OA byly spojeny se sníženým zastoupením kyseliny arachidonové (AA) a snížením prozánětlivých metabolitů odvozených od AA (20-HETE) ve VAT a kosterním svalu ($p < 0,001$). Ke zlepšení IS tukové tkáně po podání OA ($p < 0,05$) může přispívat zvýšená exprese genu *FADS1* ($p < 0,05$) spolu se zvýšenou sekrecí adiponektinu ($p < 0,01$). **Závěr:** Naše výsledky ukazují, že POA může působit jako lipokin, který zlepšuje inzulinovou senzitivitu v periferních tkáních a výrazně moduluje aktivitu VAT včetně sekrece cytokinů. Naopak OA vykazovala příznivý účinek na metabolismus lipidů a zlepšila zánět ovlivněním metabolismu AA.

44 PS **Dynamics of circulating miRNAs in ACS patients during cardiorehabilitation**

Dlouhá D¹, Mrázková J¹, Hucková P¹, Wohlfahrt P², Jenča D³, Suchánek P¹, Lánská V⁴, Piřha J³

¹Centrum experimentální medicíny, IKEM, Praha

²Pracoviště preventivní kardiologie IKEM, Praha

³Klinika kardiologie IKEM, Praha

⁴Oddělení datových analýz, statistik a umělé inteligence IKEM, Praha

Background: Despite significant advances in the treatment of acute coronary syndrome (ACS), approximately 20 % of patients experience another cardiovascular event in the first year after ACS. Physical activity (PA) is the basis of cardio rehabilitation. PA improves the control of risk factors, increases the quality of life, and reduces the risk of heart attack recurrence and death by 25–50 %. MicroRNAs (miRNAs) are important posttranscriptional gene regulators involved in the pathogenesis of atherosclerosis. Our study aimed to monitor the dynamics of twelve pre-selected circulating miRNAs in patients during a cardio rehabilitation. **Methods:** Of the 18 patients (women = 16.7%; age = 52.9 ± 12.4 years) with ACS, 11 were randomized to the intervention group and 7 to the control group. PA (including number of steps per day and number of steps during brisk walking) of patients from intervention group was monitored using smart watches for 3 months. In the control arm, patients received general recommendations for PA after MI. Plasma was collected at the time of ACS, and then 1st, 3rd, 6th and 12th month after ACS. Completely 5 follow-up (FU) samples were measured in each patient. Twelve pre-selected circulating miRNAs were measured using quantitative PCR. **Results:** During the first 3 months after ACS we detected insignificantly lower levels of miR-146a and miR-21 in subjects from intervention group. Regardless to randomized groups we found a decrease in the relative quantity of miR-126 ($p < 0.02$) and an increasing trend in the quantity of miR-142 ($p = 0.02$) during annual FU. Biochemical parameters such as glycemia, total cholesterol, LDL-cholesterol, and triglycerides declined during FU time (all $p < 0.001$). An inverse correlation was found between LDL-cholesterol and miR-130a ($p < 0.007$) within 1st month after ACS. **Conclusion:** Our study has not shown that a short time of the physical activity after ACS could affect plasma

miRNAs. Some of the circulating miRNAs involved in endothelial dysfunction, cholesterol homeostasis, inflammation, and plaque development dynamically changed during a year of FU. The results need to be verified on a larger study population.

45 PS Protizánětlivý vliv statinů na markery makrofágů in vitro

Muffová B¹, Kauerová S¹, Bartušková H^{1,2}, Paukner K¹, Králová Lesná I¹, Poledne R¹

¹Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

²Katedra fyziologie, Přírodovědecká fakulta UK, Praha

Úvod: V minulosti byl mnohými výzkumy prokázán významný vliv buněk imunitního systému a zejména makrofágů, na rozvoj kardiovaskulárních chorob. V naší laboratoři byla prokázána zásadní korelace mezi polarizací makrofágů in vivo v tukové tkáni ve vztahu s hypercholesterolemií v prozánětlivém směru. Dalšími experimenty byl prokázán vliv statinové terapie na polarizaci makrofágů lidské tukové tkáně in vivo. V této studii byly analyzovány mechanismy tohoto vlivu in vitro. **Cíl:** Cílem práce bylo objasnit, jakým způsobem statiny ovlivňují polarizaci makrofágů v in vitro prostředí. **Materiál:** Experimenty byly prováděny na makrofázích odvozených z monocytů lidské periferní krve. Jako modelový statin byl použit fluvastatin. **Metodika:** Monocyty byly z periferní krve izolovány pomocí ficollového gradientu a separovány pomocí povrchového znaku CD14. Izolované CD14⁺ monocyty byly nejprve diferencovány na makrofágy (kultivace s M-CSF) a následně polarizovány na M1 (IFN + LPS) a M2 (IL4 + IL13) makrofágy v médiích bez/s fluvastatinem. Vlastnosti takto stimulovaných makrofágů byly porovnány mezi sebou i vůči nestimulovaným makrofágům (M0). V rámci práce byl sledován vliv statinů na genovou expresi (NFkB, IL1, IL6, TNF, iNOS, Arg1, TGF, MCP1, VCAM1, qPCR), expresi povrchových znaků (CD14, CD16, CD36, ABCA1, Trem2, FACS), aktivitu inducibilní NO-syntázy (iNOS; Griessova metoda) a produkci cytokinů (IL1, IL6, TNF a IL10; ELISA) makrofágů. **Výsledky:** Protizánětlivý vliv statinů byl potvrzen a demonstrován poklesem v expresi znaků asociovaných s aterosklerózou (ABCA1, Trem2 nebo CD36) u M1- i M2-makrofágů a inhibicí nárůstu exprese prozánětlivých genů (NFkB, IL1, iNOS, IL6) u M1-makrofágů. Těmto změnám odpovídá i změna sekreční aktivity makrofágů – statiny snížily sekreci prozánětlivých cytokinů (IL6, TNF a IL1) u M1-makrofágů. Snížena byla také aktivita iNOS u M0- a M1-makrofágů. Zcela opačný vliv statinů byl prokázán pro sekreci protizánětlivého cytokinu IL10. **Závěr:** Výsledky prokázaly protizánětlivý efekt statinů na fenotyp makrofágů v in vitro prostředí, který je alespoň částečně zprostředkován změnou exprese prozánětlivých genů, změnou v expresi některých povrchových znaků, ovlivněním aktivity iNOS nebo změnou sekreční aktivity. Je pravděpodobné, že podobné mechanismy přispívají k celkovému protektivnímu účinku statinů v prevenci kardiovaskulárních onemocnění in vivo.

46 PS Odhalení vlastností membrány THP1-makrofágů aneb hledání lipidového raftu

Paukner K^{1,2}, Bartušková H^{1,2}, Kauerová S¹, Králová Lesná I¹, Kovář J³, Mikláňková D⁴, Muffová B¹, Poledne R¹

¹Laboratoř pro výzkum aterosklerózy IKEM, Praha

²Katedra fyziologie, Přírodovědecká fakulta UK, Praha

³Izotopové servisní středisko IKEM, Praha

⁴Laboratoř patofyziologie diabetu IKEM, Praha

Úvod: Membrána erytocyty se pravděpodobně podílí na přenosu neesterifikovaného cholesterolu v krevním řečišti, a tím by mohla ovlivňovat koncentraci sérového cholesterolu. O tom, zda podobnými vlastnostmi disponuje také membrána makrofágů, neinformuje žádná publikace. Takovýto přenos cholesterolu na membránu by pak mohl významně ovlivňovat vlastnosti a funkce makrofágů a také vznik aterosklerotického plátu. **Metody:** Buněčná linie THP1 simulující monocyty z lidské krve byla diferencována na makrofágy přidavkem phorbol myristate acetate (PMA) během 72hodinové kultivace. Získané makrofágy byly kultivovány s připraveným komplexem cholesterolu s methyl-cyklodextrinem s přidavkem jednoho hmotnostního procenta cholesterolu 14 C. Pro vznik komplexů bylo využito ultrazvuku. Přenos molekul cholesterolu byl stanoven měřením radioaktivity izotopu v kultivovaných buňkách. **Výsledky:** provedených experimentů ukazují: a) časovou závislost přenosu; b) souvislost přenosu s energetickým metabolismem buňky pokusem provedeným za rozdílných teplot (4° a 37 °C); c) rostoucí míru přenosu se stoupající koncentrací cholesterolu v kultivačním médiu. Výsledky porovnávají radioaktivitu po 5 a 90 min kultivace, přičemž 5 min považujeme za čas prosté absorpce. **Závěr:** Provedené experimenty naznačují, že přenos cholesterolu na buněčnou membránu může hrát významnou roli ovlivňující vlastnosti a funkce makrofágů.

47 PS Nefunkční *Endog (endonuclease G)* gen predisponuje spontánně hypertenzní potkany k akumulaci lipidů a k inzulinové rezistenci tukové tkáně

Šilhavý J¹, Mlejnek P¹, Šimáková M¹, Malínská H², Marková I², Hüttl M², Papoušek F¹, Mráček T¹, Houštek J¹, Pravenec M¹

¹Fyziologický ústav AV ČR, Praha

²Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

Úvod: Spontánně hypertenzní potkan kmene SHR je zvířecí model lidské esenciální hypertenze, srdeční hypertrofie a metabolických poruch. V předchozích studiích jsme u kmene SHR odhalili mutaci *Endog* genu asociovanou s mitochondriální dysfunkcí a zvýšenou hmotností levé srdeční komory. **Cíl:** Protože jsou mitochondriální dysfunkce často asociované s metabolickými poruchami, analyzovali jsme u SHR-potkanů účinky transgenní exprese normálního *Endog* genu na metabolické a hemodynamické parametry. **Materiál a metodika:** SHR-*Endog* transgenní potkani byli získáni pomocí konstruktů Sleeping Beauty s cDNA normálního *Endog* genu pod kontrolou univerzálního promotoru. Parametry metabolismu glukózy a lipidů byly změřeny standardními metodami, krevní tlak byl změřen telemetricky. **Výsledky:** SHR-*Endog*-transgenní potkani měli ve srovnání s SHR-potkany významně sníženou hmotnost viscerálního tuku a nižší ektopické ukládání lipidů v játrech a srdci. Tuková tkáň byla u transgenních potkanů citlivější k účinkům inzulínu. Dále transgenní potkani měli nižší sérové hladiny triglyceridů a mastných kyselin, pravděpodobně v důsledku vyšší reesterifikace mastných kyselin a nižší lipolýze. Bílá tuková tkáň měla vyšší obsah bílkovin, což naznačuje přítomnost menších, metabolicky aktivnějších adipocytů. Transgenní potkani měli rovněž sníženou hmotnost hnědé tukové tkáně, která ale vykazovala vyšší lipogenezi ve srovnání s kmenem SHR. Naopak nebyly zjištěny významné rozdíly v glykemii, koncentraci inzulínu, v glykogenezi ve svalech ani v krevním tlaku. **Závěr:** Tyto výsledky poskytly důkazy pro důležitou úlohu *Endog* genu v regulaci metabolismu lipidů a glukózy.

48 PS Triglyceridy, genetické polymorfizmy a riziko akutního koronárního syndromu v české populaci

Todorovová V¹, Dlouhá L², Hubáček JA², M. Šatný M¹, V. Adámková V², Piřha J², Češka R¹, Vrablík M¹

¹III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

²Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

Problematika: Zvýšené hladiny plazmatických triglyceridů (TG) byly identifikovány jako rizikový faktor pro rozvoj kardiovaskulárního onemocnění včetně akutního koronárního syndromu (AKS). Nejvýznamnějšími genetickými faktory ovlivňujícími hladiny TG v české populaci jsou polymorfizmy v genech *APOA5*, *GCKR*, *MAP3K1*, *CTF1*, *CYP26A1*, *LRP1*, *CILP2*, *LIPC*, *APOE*, *GALNT2*, *LPL*, *CAPN3*, *FRMD5*, *CETP*, *NAT2*, *HLA* a *TRIB1*. **Metodika:** Varianty v uvedených genech byly analyzovány celkem u 929 pacientů s AKS a 936 zdravých kontrol (studie post-MONICA). Do studie byli zahrnuti pouze dospělí muži do 65 let věku. **Výsledky:** Hladiny TG v plazmě se mezi pacienty a kontrolami nelišily ($1,96 \pm 1,30$ mmol/l vs $2,06 \pm 1,47$ mmol/l). Zjistili jsme zvýšené riziko AKS u AA homozygotů genu pro *CYP26A1* (*rs2068888*; $p < 0,05$; OR; 95% CI = 1,37; 1,05–1,77). Rozdíly ve frekvencích ostatních genotypů nebyly statisticky významné, nicméně s výjimkou variant *GCKR*, *LRP1*, *MAP3K1*, *GALNT2*, *CETP* a *HLA* byly použity pro výpočet rizikového genetického skóre vzhledem k vyšší hodnotě OR ($> 1,15$). Skóre „15 a více“ se vyskytovalo častěji ($p < 0,001$; OR; 95% CI – 1,85; 1,30–2,62; kalkulace vs skóre „10 a méně“) mezi pacienty s AKS (13,3 %) než mezi kontrolami (9,9 %). **Závěry:** Genetické skóre vypočtené z 11 vybraných variant souvisejících s hladinami TG v plazmě je významným prediktorem AKS u českých mužů.

Podpořeno grantem MZ ČR-RVO-VFN64165, grantem MZ ČR-AZV NU21-01-00146 a programem Cooperatio, vědní oblasti „Metabolic Diseases- 207037“

49 PS Potential involvement of endoglin in coronary artery endothelial dysfunction from diabetic patients: a pilot study

Vašinová M¹, Tripská K¹, Igreja e Sá IC¹, Nachtigal P¹

¹Department of Biological and Medical Sciences, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University, Czech Republic

Introduction: Endoglin is a transmembrane glycoprotein that was demonstrated to be present in two different forms, namely membrane endoglin (Eng) and soluble endoglin (sEng). Our previous experiments showed that stimulation of endothelial cells with high glucose (45 mM glucose for 3 days in order to simulate hyperglycemia) resulted in increased levels of endoglin and cell adhesion molecules (VCAM-1, P-selectin), as well as increased adhesion and transmigration of monocytes through endothelial monolayer. We hypothesized that similar activation of endoglin, endothelial dysfunction and adhesion/transmigration markers could be detected in coronary endothelial cells from diabetic patients. **Aim:** We aimed to evaluate the impact of hyperglycemia (simulating type II diabetes mellitus) on endoglin (Eng) expression and function (adhesion of monocytes) with respect to endothelial dysfunction and inflammation, by comparing human coronary artery endothelial cells from healthy donors (HCAECs) and human coronary artery endothelial cells from type II diabetes mellitus patients (DM-HCAECs). **Material and methods:** HCAECs and DM-HCAECs, passage 6, were cultured in EGM-2 media with appropriate supplements and 10 % FBS until reaching 90 % confluence. For protein analysis, samples were homogenized in RIPA buffer and phosphatase inhibitors. Cell homogenates were separated, and membranes were incubated with anti-human antibodies (endoglin, VCAM-1, ICAM-1, GAPDH) overnight, following by incubation with relevant secondary antibodies. For functional analysis, THP-1 monocytes were added to the medium for 1 hour. Afterwards, cells were washed with PBS and monocytes adhering to endothelial cells were quantified by indirect flow cytometry. **Results:** The protein analysis showed that endoglin, inflammatory markers such as VCAM-1 and ICAM-1, as well as adhesion of THP-1 monocytes to endothelial monolayer, are significantly increased in DM-HCAECs compared to HCAECs. **Conclusion:** These results suggest that endoglin participates on endothelial dysfunction in coronary artery cells from diabetic patients, but to which extent must be further investigated.

50 PS Hodnocení perivaskulární tukové tkáně v managementu aterosklerotického procesu

Vitásková M¹, Adla T², Mrázová V¹, Adámková V¹

¹Pracoviště preventivní kardiologie IKEM, Praha

²Pracoviště radiodiagnostiky a intervenční radiologie IKEM, Praha

Úvod: Epikardiální tuková tkáň (EAT – Epicardial Adipose Tissue) má na myokard vliv pravděpodobně spíše protektivní. Za její fyziologickou funkci je považována ochrana koronárních arterií před tenzí, torzí a teplem, v ní obsažené tukové buňky jsou úložištěm tuků, tedy i energetickou zásobárnou pro myokard. Nicméně v případě, že podlehně zánětu, například při onemocnění koronárních tepen, produkuje i faktory myokard poškozující (cytokiny a chemokiny), a takto parakrinní cestou komunikuje EAT se sousedícím myokardem. U osob s koronární aterosklerózou (ATS) má EAT pravděpodobně jinou kvalitu, secernuje prozánětlivý adipokin a má i vyšší infiltraci makrofágy a lymfocyty. **Cíl:** Zhodnotit pomocí CT-angiografie (CTA) koronárních tepen s využitím biomarkeru Fat Attenuation Index (FAI), coby závažného prediktoru kardiovaskulární morbidity a mortality, stupeň koronárního zánětu u pacientky po tranzitorní ischemické atace (TIA). **Materiál:** 64letá pacientka léčená pro dyslipidemii prodělala TIA. U matky pacientky se TIA vyskytla před 60. rokem věku s následnými opakovanými cévními mozkovými příhodami. Pacientka má intoleranci statinů, která se projevuje bolestmi svalů a nárůstem sérové koncentrace kreatininu, a to postupně při léčbě fluvastatinem, atorvastatinem a rosuvastatinem, který toleruje maximálně v dávce 20 mg denně. **Metodika:** Zobrazovací biomarker FAI detekuje koronární zánět pomocí mapování ložiskových změn v perivaskulárním tuku v podobě jeho ztenčení při CTA. Perivaskulární FAI coby parametr v predikci a restratifikaci kardiovaskulárního (KV) rizika doplňuje a rozšiřuje současné diagnostické možnosti prostřednictvím kvantitativního zhodnocení koronárního zánětu. Vysoké hodnoty perivaskulárního FAI (cut off -70,1 HU) jsou indikátorem zvýšeného rizika KV-mortality, čímž umožňují včasnou a cílenou primární prevenci a intenzivní prevenci sekundární. **Výsledky:** CTA koronárních tepen prokázala progresi aterosklerotických změn ve srovnání s vyšetřením z roku 2017, kalciové skóre vzrostlo ze 157 na 302 (odpovídá 92% percentilu pro daný věk, pohlaví a rasu). Stenózy koronárních tepen jsou sice maximálně mírné, nejvýraznější v prox. RIA (do 30 %), ale hodnoty FAI jsou u 3 hlavních koronárních tepen RCA (-71,49 HU), LAD (-72,53 HU) a CX (-74,09 HU) nad limitem. **Závěr:** Hodnoty FAI u pacientky po TIA potvrzují zvýšené KV-riziko, a tím nutnost intenzivní hypolipidické terapie, při dokumentované intoleranci statinů pak včetně léčby biologické.

Časopis je indexován v: **Bibliographia medica Českoslovaca | Bibliographia Medica Slovaca**

Redakční rada:

Vedoucí odborný redaktor: prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D., III. interní klinika, 1. LF UK a VFN v Praze

Zástupci vedoucího odborného redaktora: prof. MUDr. Daniel Pella, PhD., FICC, II. kardiologická klinika, Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Košice | doc. MUDr. Branislav Vohnout, PhD., Ústav výživy, Fakulta ošetrovateľstva a zdravotníckych odborných štúdií, SZU v Bratislave

Členové redakční rady: prof. MUDr. Vladimír Blaha, CSc., III. interní gerontometabolická klinika LF v Hradci Králové UK a FN Hradec Králové | prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM, III. interní klinika, 1. LF UK a VFN v Praze | MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD., Metabol KLINIK s.r.o., Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy, Špecializovaná lipidologická ambulancia MED PED centrum, Bratislava | prof. MUDr. Ján Murín, CSc., FESC, I. interná klinika LF UK a UN Bratislava, Nemocnica Staré Mesto | prof. MUDr. Juraj Payer, CSc., FRCP, V. interná klinika LF UK a UN Bratislava, Nemocnica Ružinov | doc. MUDr. Katarína Rašlová, CSc., Koordinačné centrum pre familiárne hyperlipoproteinémie, Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave | prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD., IV. interná klinika UPJŠ LF a UN LP Košice, Excelentný tím pre výskum aterosklerózy (EXTASY) | prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., I. interní kardiologická klinika LF MU a FN U sv. Anny v Brně

©Facta Medica, s.r.o., Brno 2022



Atheroreview, časopis odborně garantovaný Českou společností pro aterosklerózu a Slovenskou asociáciou aterosklerózy

Periodicitá: Vychází 3krát ročně | **Registrační značka MK ČR E 22400** | ISSN 2464-6555 (print) | ISSN 2464-6563 (online) | **Vydavatel:** Facta Medica, s.r.o., Srbská 2186/19, 612 00 Brno, Česká republika, IČO 28298110, tel. +420 737 985 593, mail: fama@fa-ma.cz; www.fa-ma.cz | **Šéfredaktor:** PhDr. Boris Skalka | **Zodpovědný redaktor:** PhDr. Eliška Skalková | **Užší redakční rada:** prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D. | prof. MUDr. Daniel Pella, PhD. | doc. MUDr. Branislav Vohnout, PhD. | **Grafické zpracování:** Facta Medica, s.r.o. | **Jazykový redaktor:** redakce časopisu | **Překlady:** PhDr. Věra Vystavělová | **Citační zkratka:** **AtheroRev**

AtheroRev 2022; 7(Supplementum 7) – pouze on-line, vychází dne 21. 10. 2022 | Následující číslo vychází v únoru 2023 | Rukopisy, objednávky, náměty a připomínky zasílejte na adresu redakce: fama@fa-ma.cz | korespondenční adresa: Facta Medica, s.r.o., Jana Babáka 11, 612 00 Brno, Česká republika

www.atheroreview.eu