

XI. kongres o ateroskleróze
pořádá Česká společnost pro aterosklerózu
ve spolupráci s IAS
Špindlerův Mlýn, 6.–8. prosince 2007

Sborník abstrakt

přednášky
postery

1342
1360



ČSAT

Česká společnost pro aterosklerózu

Vztah preklinické aterosklerózy a tromboembolických příhod u pacientů s prokoagulačními stavy

O. Auzký¹, L. Pagáčová², J. Piřha¹

¹ Centrum výzkumu chorob srdce a cév IKEM Praha

² IKEM Praha

Úvod: Příčina tromboembolických příhod zůstává u podstatné části nemocných nevyjasněna. Preklinická ateroskleróza by mohla svým prokoagulačním působením zvyšovat riziko žilní trombózy. Provedené studie přinesly doposud spíše rozporuplné výsledky. Chybí však data u nejrizikovější skupiny pacientů, kteří jsou nositeli prokoagulačního stavu.

Cíl: Zjistit, zda existuje významný vztah mezi preklinickou aterosklerózou a výskytem tromboembolických příhod u pacientů s prokoagulačním stavem.

Metody: Byla vyhodnocena data u 32 pacientů (13 mužů) s prokoagulačním stavem (Leidenskou mutací faktoru V, mutací protrombinu, mutací metylentetrahydrofolát reduktázy). Známký preklinické aterosklerózy byly stanoveny ultrazvukem a semikvantitativně definovány dle Belcaro skóre v oblasti společných a vnitřních karotických tepen a společných femorálních tepen. Dalšími sledovanými parametry byly: věk, antropometrická data (výška, váha, obvod pasu), přítomnost kardiovaskulárních onemocnění, jejich rizikových faktorů a léčby. Byl vyhodnocen rozdíl mezi pacienty s ($n = 18$) a bez ($n = 14$) anamnézy tromboembolické příhody. Rozdíly mezi oběma skupinami byly vyhodnoceny nepárovým t-testem.

Výsledky: Mezi oběma skupinami pacientů nebyl nalezen významný rozdíl ve výskytu subklinické aterosklerózy. Významné rozdíly nebyly nalezeny ani v ostatních sledovaných parametrech s výjimkou antihypertenzní léčby, která byla významně častější u pacientů s anamnézou tromboembolické příhody (22,2 vs 0 %, $p < 0,025$).

Závěr: V naší pilotní studii nebyl zjištěn významný vztah mezi známkami preklinické aterosklerózy a výskytem tromboembolických příhod u pacientů s prokoagulačními stavy. Absence tohoto vztahu může však být modifikována antihypertenzní léčbou.

Podpořeno grantem MŠMT 1M0510.

Syndrom MIAC (malnutrition, inflammation, atherosclerosis, calcification) u pacientů s chronickým onemocněním ledvin: klinické aspekty

V. Bláha¹, E. Mistrík¹, S. Dusilová Sulková¹, M. Bláha², C. Andrýs³, Z. Kalousová⁴, L. Sobotka¹

¹ Klinika gerontologická a metabolická Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové

² Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové

³ Ústav klinické imunologie a alergologie Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové

⁴ UKLBD 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha

Mortalita pacientů s chronickým onemocněním ledvin, vedoucím k renálnímu selhání (ESRD – end stage renal disease) je okolo 20 % ročně, což je přibližně 10–20krát více než v normální populaci, a to i po adjustaci na věk, pohlaví, rasu a diabetes mellitus. Navzdory moderním metodám náhrady renálních funkcí mají tedy pacienti s ESRD výrazně zkrácenou dobu přežití. Primární příčina úmrtí je u 50 % těchto pacientů kardiovaskulární onemocnění, nejčastěji vyvolané exsivní aterosklerózou. Zvýšené kardiovaskulární riziko u těchto pacientů nelze zcela vysvětlit tradičními rizikovými faktory, vyplývajícími z Framinghamské studie. Podle recentních literárních údajů ke vzniku a rozvoji aterosklerotických komplikací u pacientů s ERDS přispívá malnutrice, chronický zánět a vaskulární kalcifikace v rámci tzv. syndromu MIAC. Pacienti s tímto syndromem mají dokonce vyšší riziko úmrtí, než ti nemocní s ERDS, kteří trpí tradičními rizikovými faktory – jako je např. obezita, dyslipoproteinemie a hypertenze. Vzhledem k vysoké kardiovaskulární mortalitě syndromu MIAC je v současné době věnována zvýšená pozornost včasné identifikaci a léčbě ohrožených jedinců. Existuje řada cirkulujících solubilních faktorů, které jsou využitelné při určování závažnosti a průběhu onemocnění a vlivu terapeutické intervence. Mezi nejslibnější se mimo albuminu (marker nutričního stavu a negativní protein akutní fáze) a CRP (marker zánětu) momentálně uvádí fetuin-A (α_2 -Heremans Schmid glykoprotein, inhibitor extraoseální kalcifikace a zároveň negativní protein akutní fáze), asymetrický dimethylarginin (ADMA, tj. kompetitivní inhibitor NO-syntázy), lipopolysacharide binding protein (LBP, extrahuje endotoxin z bakteriální membrány a aktivuje monocyto-makrofágový systém pomocí molekuly CD14). Klinické ovlivnění MIAC syndromu by v budoucnosti mohlo vést ke zlepšení přežívání, snížení morbidit a počtu hospitalizací u pacientů s chronickým onemocněním ledvin.

Práce byla podpořena projekty: MSM 0021620820, MSM 0021620819, IGA MZ ČR NR/9259-3.

Srovnání účinku izokalorické vysokotukové diety obohacené monoenoovými mastnými kyselinami a konvenční diety na vybrané metabolické parametry a plazmatický adiponektin

L. Brunerová, V. Šmejkalová, J. Potočková, M. Anděl

Diabetologické centrum II. interní kliniky 3. lékařské fakulty UK a FN Královské Vinohrady Praha

Úvod: Prokázali jsme, že redukční vysokotuková dieta (MONOKAL) obohacená monoenoovými mastnými kyselinami (MUFA) zlepšuje inzulinovou rezistenci a lipidogram. Literární data o dietním ovlivnění hladiny adiponektinu a jeho frakcí jsou nedostatečná. Cílem práce bylo srovnat vliv diety MONOKAL a konvenční diety na vybrané metabolické parametry a frakce plazmatického adiponektinu v izokalorickém programu.

Metodika: 21 obézních žen (39 ± 7 let, $93,5 \pm 17,7$ kg, 6 diabetiček 2. typu léčených dietou či PAD) bylo randomizováno na MONOKAL (45 % tuku, 22,5 % MUFA) a 20 žen (40 ± 7 let, $94,0 \pm 19,6$ kg, n.s.; 5 diabetiček 2. typu) na konvenční dietu (30 % tuku, 10 % MUFA) s individuálním nastavením izokalorické diety podle vzorce: REE (získaného nepřímou kalorimetrií) $\times 1,5$ (faktor fyzické aktivity). Vstupní a výstupní vyšetření zahrnovala nepřímou kalorimetrii, bioimpedanci a základní fyzikální a biochemické vyšetření včetně stanovení frakcí plazmatického adiponektinu (metodou EIA). Účastnice byly v týdenních intervalech kontrolovány dietní sestrou a lékařem. Doba sledování činila 6 týdnů. Ke statistickému zpracování byly použity Studentův t-test, ANOVA a Duncanův test.

Výsledky: Po intervenci nebyl rozdíl ve sledovaných antropometrických parametrech. Pouze skupina intervenovaná dietou MONOKAL dosáhla statisticky významného snížení hladiny triacylglycerolů ($p = 0,03$), HbA_{1c} ($p = 0,01$) a adiponektinu o střední molekulové hmotnosti ($p = 0,03$); zvýšení hladiny celkového a nízkomolekulárního adiponektinu, pokles glykemie a HOMA indexu nedosáhly statistické významnosti. Při subanalýze podle diety a přítomnosti diabetu jsme zjistili významný pokles glykemie, HbA_{1c} , hladiny triacylglycerolů a vzestup HDL-cholesterolu ($p = 0,01$) pouze u diabetiček intervenovaných dietou MONOKAL.

Závěr: Vysokotuková dieta obohacená monoenoovými mastnými kyselinami i v izokalorickém programu zlepšuje vybrané metabolické parametry převážně u diabetiček 2. typu.

Práce byla podpořena VZMSM 0021620814.

Úloha kyselých jaterních lipáz v navození hepatické inzulinové rezistence a hepatické steatózy

M. Cahová, H. Vavřínková, H. Daňková, L. Kazdová

IKEM Praha

Úvod: Hepatická steatóza téměř vždy doprovází stav inzulinové rezistence a představuje vážný rizikový faktor pro další rozvoj steatohepatitidy. Mobilizace triglyceridů (Tg) akumulovaných v cytoplasmě závisí na aktivitě hepatických lipáz. V naší práci jsme si položili otázku, zda lze identifikovat změny v aktivitě kyselých a alkalických hepatických lipáz podmiňující rozvoj hepatické steatózy a hepatické inzulinové rezistence.

Výsledky: Používali jsme neobézní zvířecí model IR, hereditárně hypertriglyceridemické (HHTg) potkany, kterým byla kromě standardní diety (SD) podávána po dobu 14 dnů vysokotuková (VTD) nebo vysokosacharózová dieta (VSD), které obě dále potencují projevy IR, ale mají odlišný vliv na metabolismus lipidů. Obsah Tg v séru se zvýšil po podávání VSD, ale snížil vlivem VTD. Obě diety vedly k akumulaci Tg v játrech, ale efekt VTD byl několikanásobně vyšší. Aktivita alkalických lipáz se nezměnila po VSD, po VTD jsme zaznamenali tendenci ke snížení ($p < 0,052$). Naopak, obě diety významně zvýšily aktivitu kyselých lipáz (VSD $p < 0,01$; VTD $p < 0,001$).

Závěry: Předpokládáme, že toto zvýšení aktivity, zejména na VTD, je důsledkem zvýšené endocytózy LDL a remnantních chylomikrů. Hlavním produktem štěpení Tg působením kyselých lipáz je diacylglycerol (DAG) a mastná kyselina. Naše výsledky ukazují, že obě diety vedou k zvýšenému štěpení endogenních Tg a tím i ke zvýšené tvorbě DAG, který je významným sekundárním poslem ve vnitrobuněčné signalizaci. DAG může aktivovat PKC_{ϵ} , enzym, který působí inhibičně na autofosforylaci inzulinového receptoru a byla prokázána jeho významná úloha v navození hepatické IR po podávání VTD. Zvýšená aktivita kyselých lipáz může představovat spojující článek mezi zvýšeným přísunem a akumulací lipidového substrátu a vznikem hepatické IR.

Nové podněty z berlínské konference o integrovaných biomarkerech kardiovaskulárních onemocnění

M. Dobiášová

Fyziologický ústav Akademie věd České republiky Praha

V červnu roku 2007 se konalo v Berlíně 2. mezinárodní symposium „Integrated biomarkers in cardiovascular diseases“. Symposium bylo koncipováno jako setkání vědců s lékaři, aby společně prodiskutovali a připravili cestu k integraci potenciálních biochemických a zobrazovacích markerů v prevenci kardiovaskulárních onemocnění, jejich diagnóze a léčbě. Byla formulována kritéria, podle nichž by se měly dále hledat nové biomarkery nebo jejich kombinace, které by zvýšily informační hodnotu o individuálním riziku. Ideální biomarker by měl být vysoce citlivý, specifický, spolehlivý, dostupný, standardizovaný, cenově dostupný a klinicky snadno interpretovatelný. Na rozdíl od dřívějšího usilování o biomarker „nezávislý“ na ostatních rizikových faktorech se projevuje snaha najít „integrovaný“ biomarker, schopný postihnout více rizik. Do rámce tohoto záměru patřila i naše práce kolektivu Dobiášová M, Frohlich J, Češka R et al. Cardiovascular risk assessment by atherogenic index of plasma [Log(TG/HDL-C)]. Index AIP charakterizuje velikost lipoproteinových částic, jako jeden z 200 známých rizikových faktorů, které mají vysokou prediktivní hodnotu pro aterosgenní riziko.

Některé aspekty metabolismu bílkovin u metabolického syndromu

M. Dušejovská, B. Staňková, M. Vecka, A. Písaříková, E. Tvrzická, A. Žák

IV. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a ÚKBLD VFN Praha

Úvod: Metabolický syndrom (MS) je onemocnění, které charakterizuje intraabdominální akumulace tukové tkáně, dyslipidemie, arteriální hypertenze a inzulinová rezistence vedoucí k poruchám glukoregulace. Nověji se k MS řadí endotelální dysfunkce, subklinický chronický zánět a zvýšená úroveň oxidačního stresu. Vztahu MS k syntéze a degradaci bílkovin zatím nebyla věnována pozornost.

Metodika: Do studie bylo zařazeno 98 mužů s MS a 130 zdravých mužů. Vyšetřili jsme základní klinická data, parametry glukózové homeostázy, oxidační stres, koncentrace plazmatických celkových bílkovin (CB), frakce bílkovin elektroforeticky, přímou metodou albumin (Alb), mastné kyseliny (FA), konjugovaných dienu v LDL (CD-LDL) a koncentrace 3-methyl-histidinu (3-MeHis), které reflektují úroveň degradace proteinů.

Výsledky: Ve srovnání s kontrolními osobami měli muži s MS statisticky vyšší koncentrace CRP, CD-LDL, nižší koncentrace Alb a vyšší poměr 3-MeHis/kreatinin. Obě skupiny se nelišily absolutním příjmem bílkovin, ani zastoupením rostlinných či živočišných bílkovin v potravě. Byla zjištěna signifikantně negativní korelace C-reaktivního proteinu (CRP) a Alb a pozitivní korelace Alb s glukózou. Neprokázali jsme významné korelace Alb na CD-LDL, které jsou markerem systémového oxidačního stresu, parametry glukoregulace (HOMA-IR, HOMA-B) ani na koncentrace jednotlivých FA v hlavních lipidech plazmy. Rovněž koncentrace 3-MeHis významně nekorelovaly s žádným z vyšetřovaných parametrů.

Závěr: Ukazuje se, že dalším charakteristickým rysem MS u mužů by mohla být snížená koncentrace albuminu, na které by se vedle poklesu jeho syntézy mohla podílet i zvýšená degradace bílkovin; MS by tak mohl být podskupinou s některými rysy charakteristickými pro proteinoenergetickou malnutrici.

Studie byla podporována výzkumným projektem MSM 0021620820.

Advance in molecular diagnosis of familial hypercholesterolemia in the Czech population: identification and characterization of large rearrangements in LDLR gene

R. Goldmann¹, P. Zapletalová¹, O. Letocha¹, L. Vyroubalová¹, J. Porupková¹, L. Tichý¹, T. Freiburger², L. Kozák¹, L. Fajkusová¹

¹Center of Molecular Biology and Gene Therapy, University Hospital Brno

²Center for Cardiovascular Surgery and Transplantation Brno

Familial hypercholesterolemia (FH) is an autosomal dominant disorder caused by mutations in the gene encoding the low density lipoprotein receptor (LDLR). Mutations in the LDLR gene were diagnosed using exon by exon screening methods based on individual exon amplification, DHPLC analysis and sequencing. However, many patients (about 50 %) with a clinical diagnosis of FH have no LDLR mutations identified by this approach. Part of the diagnostic gap is attributable to the genetic heterogeneity of FH. Another possible explanation is that mutation analysis using exon by

exon screening may fail to detect the mutant allele in case of large intragenic rearrangements avoiding primer annealing in the deleted area. Recently, a novel method for genomic quantification, multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA), has been developed. In order to explore the possibility that whole exon deletions or duplications could be the causative mutation on some yet uncharacterized mutant LDLR alleles, we used MLPA technique in this study. Six different large deletions and three duplications were found, 3 of which (EX9_15del-14kb, EX9_14del-9.5kb and EX2_6dup-8.5kb) were prevalent in FH individuals from the Czech population. Long-range PCR, restriction analysis, sequencing and bioinformatic analysis of breakpoints has enabled characterization of the mutations and has elucidated mechanism of origin of deletions/duplications. Majority of the rearrangements had arisen through an Alu-Alu homologous recombination. Altogether, the 9 large deletions/duplications presented account for 6.0 % (28/470) of all LDLR mutations investigated in Czech FH patients.

This work was supported by grants IGA NR 8451-3/2005 and MSMT LC06023.

Zvýšená intimo-mediální tloušťka společné karotidy u nemocných s feochromocytomem ve srovnání s nemocnými s esenciální hypertenzí

R. Holaj, O. Petrák, T. Zelinka, D. Wichterle, B. Štrauch, B. Majtan, J. Spáčil, J. Widimský jr.

III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha

Úvod: Katecholaminy různými mechanizmy přispívají k akumulaci kolagenních vláken a extracelulární matrix v arteriální stěně. Cílem naší studie bylo srovnat intimo-mediální tloušťku (IMT) společné karotidy a bifurkace karotid u nemocných s feochromocytomem, esenciální hypertenzí a zdravými kontrolami.

Metodika: Ultrazvuk karotid byl proveden u 20 nemocných s feochromocytomem ve věku 30–78 let, u 81 nemocných s esenciální hypertenzí a u 52 normotenzních kontrol.

Výsledky: Nemocní v obou hypertenzních skupinách měli významně vyšší IMT společné karotidy než kontroly ($0,960 \pm 0,242$ mm; $0,828 \pm 0,147$ mm; vs $0,753 \pm 0,131$ mm; $p < 0,001$; $p < 0,05$). Významně vyšší IMT společné karotidy měli také nemocní s feochromocytomem ve srovnání s esenciální hypertenzí ($0,960 \pm 0,242$ mm vs $0,828 \pm 0,147$ mm; $p < 0,01$). Rozdíly zůstaly statisticky významné i po adjustaci na hodnotu kazuálního krevního tlaku, LDL-cholesterolu, glykemie a body mass indexu ($p = 0,016$). Rozdíly IMT mezi nemocnými s feochromocytomem a esenciální hypertenzí byly statisticky významné také v bifurkaci karotid ($1,426 \pm 0,650$ mm vs $1,114 \pm 0,354$ mm; $p < 0,01$); avšak po adjustaci na hodnotu kazuálního krevního tlaku, LDL-cholesterolu, glykemie a body mass indexu se setřely ($p = 0,39$).

Závěr: Oproti nemocným s esenciální hypertenzí nemocní s feochromocytomem měli významně zvýšenou IMT společné karotidy. Tento náález by mohl být vysvětlen různorodými škodlivými účinky katecholaminových excesů na fibrotizaci a ztlustění cévní stěny, především na přímých úsecích tepen.

Ovlivnění účinnosti léčby statiny variantami v genu pro apolipoprotein A5

J. A. Hubáček^{1,2,3}, V. Adámková¹, K. Zídková³, R. Češka³, L. Zlatohlávek³, T. Štulc³, A. Hořínek³, V. Lánská¹, M. Vrablík³

¹ IKEM Praha

² Centrum výzkumu chorob srdce a cév IKEM Praha

³ III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha

Úvod: Statiny jsou lékem první volby u nemocných se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. U různých pacientů se srovnatelnou terapií je však prokázána značná variabilita účinku statinů, která může mít svůj genetický podklad. Gen pro apolipoprotein A5 je jedním z genů, které by účinnost farmakologické léčby hypolipidemiky mohly ovlivnit.

Metodika: Varianty genu pro apolipoprotein A5 byly sledovány u 188 (55 mužů; průměrný věk 61,5 roku) pacientů s dyslipidemií léčených statiny (37,5 % simvastatin, 43,3 % atorvastatin, 11,2 % lovastatin, 4,3 % fluvastatin, 3,7 % pravastatin). Polymorfizmy T-1131C, Ser19Trp a Val153Met byly analyzovány pomocí PCR a restrikční analýzy. Hodnoty lipidových parametrů byly známy před nasazením léčby a po 6 měsících léčby.

Výsledky: Varianty Ser19Trp a Val153Met neovlivnily účinnost hypolipidemické léčby. Nositelé alespoň jedné alely C-1131 ($n = 34$) měli horší odpověď na léčbu v porovnání s T-1131T ($n = 154$) homozygoty [LDL-cholesterol (mmol/l) – $5,05 \pm 1,02 \rightarrow 3,52 \pm 0,93$ vs $5,31 \pm 1,29 \rightarrow 3,36 \pm 1,07$; $P = 0,014$; celkový cholesterol (mmol/l) – $7,74 \pm 1,13 \rightarrow 5,84 \pm 0,98$ vs $7,86 \pm 1,37 \rightarrow 5,61 \pm 1,10$; $p = 0,07$].

Závěr: Pilotní část studie ukazuje, že T-1131C varianta v genu pro apolipoprotein A5 hraje významnou roli v genetické determinaci odpovědi na léčbu statiny.

Podpořeno projektem č. No. NR/9411-3 (IGA MZ ČR).

Varianty v genu pro FTO a BMI

J. A. Hubáček, R. Bohuslavová, L. Kuthanová, P. Suchánek, J. Piřha, V. Adámková, R. Poledne

*Centrum výzkumu chorob srdce a cév IKEM Praha
IKEM Praha*

Úvod: Obezita je přibližně z 1/2 otázkou dědičných dispozic a obézní jedinci mají vyšší výskyt diabetu, hypertenze i kardiovaskulárních onemocnění. Jedním z nově detekovaných kandidátních genů obezity je FTO („fatty acid and obesity related gene“). Jeho funkce není známa, ale první 2 rozsáhlé studie ukázaly že varianty v genu pro FTO souvisí s indexem tělesné hmotnosti (BMI). Analyzovali jsme, zda tyto varianty hrají roli v genetické determinaci obezity v české populaci.

Metodika: Tři FTO varianty byly sledovány u 3 nezávislých skupin dospělých (1 191 mužů a 908 + 1 368 žen), u 98 obézních žen v intervenční studii a u 125 dětí. Polymorfizmy byly analyzovány pomocí PCR a restriční analýzy. ANOVA byla použita pro statistické analýzy.

Výsledky: Sledované varianty jsou v téměř 100% provázanosti (analyzováno na 500 jedincích), kompletně byla tedy analyzována pouze rs17817449 varianta. Frekvence jednotlivých genotypů jsou v naší populaci podobné jako v populacích dříve analyzovaných (GG – 18 %; GT – 50 %; TT – 32 %). Nalezli jsme vztah mezi rs17817449 variantou a BMI (kg/m^2) v populaci mužů (GG – $28,7 \pm 3,7$; GT – $28,3 \pm 4,1$; TT – $27,8 \pm 3,9$; $P = 0,014$), ale ne žen ($p = 0,45$ a $p = 0,49$) či dětí ($p = 0,09$). Nicméně, GG nositelky se mnohem častěji vyskytovaly mezi obézními ženami než v populaci (29,0 % vs 18,3 %; $p = 0,014$). Pokles BMI po intervenci nebyl rs17817449 variantou ovlivněn.

Závěr: Výsledky studie ukazují, že gen pro FTO hraje v české populaci roli v genetické determinaci BMI.

Podpořeno projektem MZ ČR – 00023001, IKEM.

Vliv redukce váhy navozené nízkoeenergetickou dietou na zastoupení rezidentních a aktivovaných makrofágů v tukové tkáni obézních žen

M. Kováčiková¹, Z. Kováčová¹, C. Sengenès², M. Vítková¹, E. Klímčáková¹, J. Polák¹, M. Bajzová¹, J. Hejnová¹, A. Bouloumie², V. Štich¹

¹Česko-francouzská laboratoř pro klinický výzkum obezity 3. lékařské fakulty UK Praha

²Inserm, U586, Obesity Research Unit, Toulouse, France

Úvod: Poznatky posledních let nasvědčují tomu, že obezita je spojena s pro-zánětlivým stavem organismu a specificky tukové tkáně. Pro-zánětlivý stav se pravděpodobně podílí na patogenezi metabolických poruch pro obezitu charakteristických. Je charakterizován – mimo jiné – zvýšeným zastoupením makrofágů v tukové tkáni. Cílem této práce bylo sledovat, zdali u obézních jedinců redukce váhy navozená nízkoeenergetickou dietou ovlivňuje zastoupení makrofágů (MF) v tukové tkáni.

Metodika a subjekty: 15 obézních žen (BMI $33,2 \pm 0,5 \text{ kg/m}^2$) absolvovalo redukční program sestávající ze 4týdenní přísné nízkoeenergetické diety (VLCD) (800 kcal/d), následné 12týdenní nízkoeenergetické diety (1 200 kcal/d) a následné 10týdenní fáze diety udržující váhu (UV). Na počátku programu, na konci VLCD a na konci UV byla provedena biopsie abdominální podkožní tukové tkáně (PTT) a provedeny odběry krve a antropometrická měření. Ve stromavaskulární frakci (SVF) tukové tkáni byla metodou průtokové cytometrie (FACS) stanoveno zastoupení dvou fenotypů: rezidentních makrofágů (charakterizovaných expresí CD45/14/206/16–) a makrofágů aktivovaných (CD45/14/206/16+).

Výsledky: Dieta vedla k redukci váhy [$93,2 \pm 1,7 \text{ kg}$ (basal) vs $79,9 \pm 2,2 \text{ kg}$ (UV), $p < 0,001$]. Po VLCD nebyla zaznamenána významná změna v zastoupení jak aktivovaných, tak rezidentních MF. Až na konci dietního programu, na konci fáze UV, byl pozorovaný pokles v zastoupení aktivovaných MF v SVF ($1,44 \pm 0,27 \%$ vs $0,39 \pm 0,13 \%$, $p < 0,001$), zatímco zastoupení rezidentních MF se nezměnilo ($1,18 \pm 0,14 \%$ vs $1,46 \pm 0,46 \%$, ns).

Závěr: Redukce váhy navozená dietou vede ke snížení zastoupení „pro-zánětlivých“ aktivovaných MF v tukové tkáni obézních jedinců. Tímto mechanismem redukce váhy příznivě ovlivňuje pro-zánětlivý stav organismu. Popsaný příznivý efekt není vyjádřen v počáteční dynamické fázi redukce váhy (VLCD), ale nastupuje ve fázi udržení váhy, tj. nově nastolené „homeostázy“ tukové tkáně.

Studie byla podporována výzkumným záměrem MŠMT ČR MSM 0021620814.

Vliv podání kyseliny chenodeoxycholové a cholestyraminu na aktivitu cholesterol 7 α -hydroxylázy

J. Kovář^{1,2}, M. Leníček³, M. Zimolová^{1,2}, J. Piňha^{1,2}

¹ IKEM Praha

² Centrum výzkumu chorob srdce a cév IKEM Praha

³ Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha

Úvod: 7 α -hydroxy-4-cholesten-3-on (C4) je meziproduktem syntézy žlučových kyselin z cholesterolu. Abychom ověřili, zda je stanovení tohoto metabolitu v séru vhodným markerem pro sledování změn aktivity cholesterol 7 α -hydroxylázy (CYP7A1), klíčového regulačního enzymu syntézy žlučových kyselin, byla cirkadiánní variabilita koncentrace tohoto metabolitu stanovena u zdravých dobrovolníků po 1 denním podání kyseliny chenodeoxycholové nebo cholestyraminu.

Metodika: U zdravých dobrovolníků – mužů – byla provedena celkem 3 vyšetření cirkadiánní variace koncentrace C4, cholesterolu, triacylglycerolů, neesterifikovaných mastných kyselin, žlučových kyselin, inzulinu a kortizolu. První odběr byl prováděn nalačno v 7.00 a další odběry v 90minutových intervalech po dobu 15 hod. Před jedním z těchto vyšetření a v jeho průběhu byl dobrovolníkům podán cholestyramin (Questran®), před 2. vyšetřením a v jeho průběhu kyselina chenodeoxycholová (Chenofalk®), 3. vyšetření sloužilo jako vyšetření kontrolní. Jednotlivá vyšetření byla prováděna s minimálně 3týdenním odstupem, pořadí jednotlivých vyšetření bylo randomizováno.

Výsledky a diskuze: Plocha pod křivkou koncentrace C4 v průběhu 15hodinového sledování byla po podání přípravku Chenofalk® snížena o 80 % a po podání přípravku Questran® zvýšena 5krát proti vyšetření kontrolnímu. Tento nález je v souladu s hypotézou, že podání kyseliny chenodeoxycholové zpětnově inhibuje a podání cholestyraminu stimuluje aktivitu CYP7A1.

Závěr: Naše nálezy naznačují, že stanovení koncentrace C4 lze použít pro sledování cirkadiánních změn aktivity cholesterol 7 α -hydroxylázy.

Práce byla podpořena grantem NR-8987-3 z IGA MZ ČR.

Snížení HDL-cholesterolu po dietě s vysokým obsahem nenasycených mastných kyselin neovlivňuje reverzní transport cholesterolu

I. Králová Lesná¹, P. Suchánek², R. Poledne¹

¹ Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Pracoviště experimentální medicíny IKEM Praha

² Laboratoř molekulární genetiky, Pracoviště experimentální medicíny IKEM Praha

Úvod: Je známým faktem, že dietní terapie hyperlipoproteinemie spočívající v náhradě nasycených mastných kyselin (SFA) nenasycenými mastnými kyselinami (UFA) vede k poklesu celkového a LDL-cholesterolu doprovázeného současně poklesem HDL-cholesterolu. Cílem této studie bylo navodit pokles HDL-cholesterolu u dobrovolníků touto dietní změnou a změřit objektivně efflux cholesterolu (CHE) z buněčné kultury makrofágů.

Metoda: 14 zdravých normocholesterolemických mužů v cross-over studii konzumovalo 4 týdny jednak dietu s vysokým obsahem SFA a s vysokým obsahem UFA. Na konci obou sledovaných období byl vedle parametrů lipidového metabolismu v séru subjektů změřen i CHE z kultury lidských makrofágů označených cholesterolem C14 s použitím séra studovaných osob jako akceptoru. CHE byl stanoven jako procentuální podíl C14 cholesterolu uvolněného z označených makrofágů.

Výsledek: Dieta s UFA vedla k významnému poklesu koncentrace HDL-cholesterolu v porovnání s dietou s SFA (z 1,25 mmol/l na 1,05 mmol/l). Přes tento pokles nedošlo ke změně stanoveného CHE z makrofágů. Nejistili jsme korelaci mezi změnou koncentrace HDL-cholesterolu (a ApoA1) a změnou CHE z buněk.

Závěr: Dieta s vysokým obsahem UFA vedla k poklesu koncentrace HDL-cholesterolu v porovnání s dietou s SFA, ale tento pokles nebyl provázen se snížením CHE z makrofágů. I přes ev. pokles HDL-cholesterolu nevede dietní terapie pacientů s hyperlipoproteinemií k poklesu reverzního transportu cholesterolu.

Podpořeno z grantu: NR8486-4 IGA, Ministerstvo zdravotnictví ČR.

Interleukin 8 (US) jako časný ukazatel aterosklerózy

P. Kraml¹, P. Syrovátka^{1,3}, L. Fialová², J. Crkovská², M. Vejražka², J. Potočková¹, M. Anděl¹

¹ II. interní klinika 3. lékařské fakulty UK a FN Královské Vinohrady Praha

² Ústav lékařské biochemie 1. lékařské fakulty UK Praha

³ Klinika kardiologie IKEM Praha

Úvod: Interleukin-8 (IL-8) je zánětlivý cytokin, který produkují různé typy buněk cévní stěny v průběhu aterosklerotického procesu (endotelie, monocyty, buňky hladkého svalstva medie). Bylo zjištěno, že pacienti s nestabilní anginou pectoris mají vyšší hladiny IL-8 než jedinci kontrolního souboru. Cílem této studie bylo zjistit, zda ve skupině zdravých mužů doposud bez klinických projevů aterosklerózy existuje souvislost IL-8 se základními rizikovými faktory a dále s ukazateli zánětu, oxidačního stresu a endotelové dysfunkce.

Metody: Bylo vyšetřeno 152 mužů primární prevence ve věku 30–65 let, kterým bylo provedeno fyzikální interní vyšetření, sonografické měření IMT a EDV. V žilní krvi nalačno byly stanoveny parametry lipidogramu, inzulinové resistance (HOMA IR), oxidačního stresu (AOPP, oxLDL, HPL, TAP, zásobní železo), endotelové dysfunkce (VCAM-1, E-selectin, vWf, nitrity/nitráty), cytokinů (IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, TNFα, MMP-1, MPO). Soubor byl rozdělen do kvartilů podle plazmatických hladin IL-8 měřených ultrasenzitivně a sledované parametry porovnávány Studentovým t-testem mezi jedinci nejvyššího a nejnižšího kvartilu, zároveň byla provedena regresní analýza.

Výsledky: Osoby s nejvyšším IL-8 oproti kontrolnímu souboru vykazovaly signifikantně vyšší hodnoty oxLDL, TNFα, TAP, zásobního železa podle Tfer/ferit, ceruloplazminu, MMP-1 a VCAM-1. V regresní analýze koreloval IL-8 s STK, HOMA IR, vWf, VCAM-1, E-selektinem, nitrity/nitráty a MPO. Nebyly zjištěny rozdíly v lipidových, antropometrických parametrech, ostatních imunokinech či ukazatelích zánětu (leukocyty, CRP US).

Závěr: V souboru zdravých mužů měli jedinci s nejvyšším IL-8 významně elevované některé ukazatele endotelové dysfunkce a oxidativního stresu. IL-8 tak může odrážet iniciační stadium aterosklerózy ještě před její klinickou manifestací.

Práce byla podpořena grantem IGA MZČR 8529-3.

Úloha transportéru mastných kyselin FAT/Cd36 v metabolických poruchách při inzulinové rezistenci

M. Maxová¹, I. Marková¹, L. Kazdová¹, M. Pravenec²

¹ IKEM Praha

² Fyziologický ústav AV ČR Praha

Úvod: Transport a utilizace mastných kyselin a akumulace triacylglycerolů ve tkáních mají důležitou roli v rozvoji inzulinové resistance a jejích kardiovaskulárních komplikací. Transmembránový přenos mastných kyselin přes sarkolemu je zprostředkován translokázou mastných kyselin, kódované genem Cd36 (FAT/Cd36). Cílem studie bylo sledování úlohy tohoto transportéru mastných kyselin jako možné příčiny poruch utilizace mastných kyselin ve tkáních.

Metodika: U potkanů SHR s přirozenou delecí Cd36 byly vytvořeny genetickou manipulací transgenní linie s CD36 expri-movaným pouze ve svalové tkáni (pod promotorem kreatinkinázy – MCK) nebo pouze v tukové tkáni (pod promotorem Ap2). V pokusech byla zvířatům 2 týdny před ukončením pokusu podávána dieta obsahující 60 % fruktózy. Senzitivita tkání k inzulinu byla sledována při inkubaci tkáně bez inzulinu a s inzulinem (250 μU/ml) podle inkorporace ¹⁴C-U-glukózy do glykogenu a lipidů.

Výsledky: Zjistili jsme, že exprese Cd36 ve svalech zvyšuje oxidaci mastných kyselin, ale současně snižuje utilizaci glukózy, zvyšuje glykemii a neovlivňuje pozitivně inzulinovou rezistenci. Podobně exprese Cd36 pouze v tukové tkáni nezlepšila metabolické poruchy asociované s inzulinovou rezistencí, vzhledem k tomu, zvyšovala váhu tukové tkáně, inkorporaci glukózy do svalových triglyceridů a zhoršovala glukózovou toleranci.

Závěr: Výsledky ukazují, že exprese Cd36 pouze ve svalech nebo v tukové tkáni nepostačuje ke zlepšení metabolických poruch spojených s delecí FAT/Cd36 u SHR potkanů. Pro příznivé ovlivnění inzulinové resistance a glukózové tolerance musí být funkční FAT/Cd36 i v dalších tkáních. Exprese Cd36 indukovaná obnovou funkčního genu pod kontrolou univerzálního promotoru, významně zlepšila inzulinovou rezistenci a glukózovou intoleranci.

Stav aterosklerózy a zápalu napovedá o odpovedi krvného prietoku kožnou mikrocirkuláciou počas hemodialýzy (HD) s ultrafiltráciou (UF)

E. Mistrík¹, V. Bláha¹, S. Dusilová Sulková¹, J. Knížek², D. Solichová¹, M. Bláha³, C. Andrýs⁴, L. Sobotka¹

¹ Klinika gerontologická a metabolická Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové

² Ústav lékařské biofyziky a biostatistiky Lékařské fakulty UK Hradec Králové

³ II. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové

⁴ Ústav imunologie a alergologie Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové

Úvod: Cievy pacientov s end stage renal disease (ESRD) sú postihnuté nadmernou aterosklerózou a mediokalcinózou. Testovali sme hypotézu, že prietok krvi kožnou mikrocirkuláciou sa počas HD znižuje v závislosti na určitých proaterogenných biochemických parametroch.

Metodika: Zmerali sme základné biochemické parametre: S-Albumin (S-Alb), triacylglyceroly (TAG), zápalu: C-reaktívny proteín (CRP), faktory predisponujúce k ateroskleróze: low density lipoprotein (LDL) a intravaskulárnym kalcifikáciám: kalciofosfátový súčin ($\text{Ca} \times \text{P}$). Následne sme zmerali prekrvenie kože v 10 rôznych častiach oboch rúk u 36 HD pacientov (14 ž, 22 m, 36–79 rokov) pomocou Laser Doppler Line Scanner (LDLS) pred a počas HD s UF [1 049 (545–1 902) ml]. K zisteniu štatistickej významnosti sme použili dvojvýberový t-test/Mann Whitneyov test podľa rozdelenia dát.

Výsledky: U 12 pacientov sa kožný prietok počas HD nezmenil/stúpil a u 24 pacientov klesol. Tab. 1. zhrňuje rozdiely v jednotlivých parametroch pri rozdelení pacientov na základe zmeny prietoku v kožnej mikrocirkulácii. Našli sme stredne významné korelácie medzi zmenou prietoku a LDL ($r = -0,4$; $p = 0,02$), $\text{Ca} \times \text{P}$ ($r = 0,3$; $p = 0,04$), Alb ($r = 0,5$; $p = 0,002$).

Záver: LDLS sa ukázala ako hodnotná, neinvazívna a rýchla metóda k posúdeniu zmien prietoku kožnou mikrocirkuláciou v priebehu HD. Zmena prietoku mikrocirkuláciou súvisela s vybranými proaterogennými biochemickými parametrami. Podporené projektom IGA MZ ČR NR/9259-3.

Tab. 1. Rozdiely v jednotlivých parametroch pri rozdelení pacientov na základe zmeny prietoku v kožnej mikrocirkulácii.

	pokles prietoku	vzostup/bez zmeny	P
S-Alb g/l	41,1 ± 3,6	43,5 ± 2,7	0,03
CRP mg/dl	6,5 (3–11)	3,5 (1,8–6)	0,04
TAG mmol/l	1,6 ± 0,4	2,2 ± 1,0	0,03
LDL mmol/l	2,4 ± 0,7	2,0 ± 1,0	NS
$\text{Ca} \times \text{P}$ mmol ² /l ²	5,1 ± 1,2	4,5 ± 0,6	0,02

Rizika a geneze aterosklerózy a dokosahaexanová kyselina

J. Mourek

Fyziologický ústav 1. lékařské fakulty UK Praha a Zdravotně sociální fakulta Jihočeské univerzity České Budějovice

Rizika a geneze aterosklerózy, její následná progresie, jsou dnes dobře definovány a respektovány. Dosud málo známa a málo respektována je úloha, kterou hraje kyselina dokosahaexanová, finální metabolit řady nenasycených mastných kyselin ω -3. Obezita, inzulinová rezistence, diabetes, dyslipidemie a nerozumný životní styl jsou vysoce rizikovými faktory jak při genezi, tak při progresi aterosklerotického procesu. Zde všude hraje (nebo může hrát) zmíněná kyselina (DHA) velmi významnou roli. Ve všech uvedených stavech byl nalezen buď nedostatek PUFA – ω -3 a DHA, nebo naopak suplementace DHA významně pozitivně ovlivnila jak kliniku, tak laboratorní testy. Rovněž inadekvátní stresový stav nebo dlouhotrvající stres silně negativně ovlivní stav PUFA – ω -3 v organizmu, a to procesem tzv. lipoperoxidace. Důvody, proč má DHA, případně další kyseliny řady ω -3, takový význam (protektce, benefiční působení, a to i v dalších oblastech medicíny, např. v psychiatrii atd.) tkví jednak ve stavbě její molekuly (vysoká prostorová variabilita) a v jejím postavení v buněčných membránách, jednak v rozsáhlém vlivu na genovou expresi (např. inhibice proinflammatorních cytokinů) především v oblasti imunitního systému a funkcí endotelu lipidového metabolismu atd. Membránová insuficience může být způsobena nedostatkem DHA, který je vyvolán změnami vnitřního prostředí. Ty pak mohou inhibovat desaturázy, které jsou odpovědné (spolu s elongázami) za řadu mastných kyselin ω -3.

Microdispersed Oxidised Cellulose (MDOC™): a novel potential substance with hypolipidemic properties

P. Nachtigal¹, G. Jamborová¹, N. Pospíšilová¹, V. Semecký¹, R. Hyspler², A. Tichá², K. Pospěchová¹, D. Solichová², C. Andrys³, M. Burešová⁴, A. Šmahelová², J. Briestenský⁵, K. J. Real⁵

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

² Department of Gerontology and Metabolism, University Hospital and Medical Faculty in Hradec Kralove

³ Institute of Clinical Immunology and Allergology, Medical School and Teaching Hospital, Charles University, Hradec Kralove

⁴ Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague

⁵ Alltracel Laboratories, Dublin, Ireland

The aim of this study was to reveal whether the novel substance Microdispersed Oxidised Cellulose (MDOC™) possesses a hypolipidemic effect in ApoE/LDLR double knockout (apoE/LDLr KO) mice, what is the possible mechanism of this effect, and to determine whether MDOC™ might be considered as a soluble fibre.

Methods: Female apoE/LDLr KO mice were randomly subdivided into 2 groups. Both the control group and experimental group were fed with the western type diet for 8 weeks, however, the experimental group was supplemented with 5 % MDOC™ for 8 weeks. Female C57BL/6J mice were fed with atherogenic diet containing 5 % of either MDOC™ or pectin for the determination of possible hypolipidemic mechanism of MDOC™ action.

Results: The biochemical analysis showed that of 5 % MDOC™ significantly decreased TC, VLDL, and moreover significantly increased level of HDL. Determination of total, dietary fibre using method AOAC 991.43 revealed that MDOC™ contains 59.78 ± 5.0 % of fibre. Using C57BL/6J mice, both MDOC™ and pectin treatment decreased cholesterol content in liver together with increased fermentation in the gut in vivo. In vitro experiment confirmed that MDOC™ is fermentable under conditions mimicking those in the large intestine. On the contrary neither MDOC™ nor pectin affected cholesterol absorption and bile acid metabolism.

In **conclusion**, we demonstrated hypolipidemic effects of MDOC™ in apoE/LDLr KO mice. Moreover, we propose that MDOC™ is a hypolipidemic soluble fibre acting probably via increased fermentation and production of SCFA in large intestine and seems to be the possible source of soluble fiber for use in dietary supplements.

This work was supported in part by grants from The Grant Agency of Charles University in Prague (101/2005C), from the Ministry of Health Care of the Czech Republic (MZO 00179906), from The Grant Agency of MSMT (FRVS 51/75105) and by Alltracel Pharma Ltd.

Terénní vyšetřování zdravotního stavu české venkovské populace

B. Petrlová, H. Rosolová, členové Českého Institutu metabolického syndromu

Centrum preventivní kardiologie Lékařské fakulty UK a FN Plzeň, Institut metabolického syndromu (IMS)

Institut metabolického syndromu se systematicky zabývá prevencí kardiovaskulárních chorob a diabetes mellitus 2. typu. Projekt byl zaměřen na laickou veřejnost a věnoval se vyšetření populace vesnic a malých měst. Iniciativa probíhala o 2 víkendech v březnu roku 2007 na Klatovsku a Olomoucku. S předstihem byli informováni starostové a jejich prostřednictvím obyvatelé obcí. Předcházel seminář pro praktické lékaře za účasti členů IMS. V pojezdě ordinaci vybavené laboratorní technikou, lékařem a sestrami jsme vyšetřili základní zdravotní ukazatele (tělesná váha, obvod pasu, krevní tlak, krevní cukr a lipidy – ne vždy nalačno) a dali občanům konkrétní rady pro zlepšení zdraví. Výsledky dostali zúčastnění spolu s materiály o zdravém životním stylu ihned po vyšetření a poté s komentářem poštou. Metabolický syndrom (MS) byl diagnostikován dle kritérií NCEP. Zúčastnilo se 307 osob, 126 mužů (41 %) ve věku 59 ± 14 let, a 181 žen ($59 \pm 56 \pm 15$ let. V anamnéze mělo ICHS 26 (8,5 %), ICHDK 3 (1 %), diabetes 29 (9,4 %), hypertenzi 106 (34,5 %); infarkt myokardu prodělalo 9 (2,9 %) a CMP 3 (1 %), kouřilo 49 (16 %) a bývalých kuřáků bylo 57 (19 %). Velmi nízké kardiovaskulární riziko dle tabulek rizika SCORE mělo 83 (27 %), nízké 69 (22,5 %), zvýšené 52 (16,9 %), vysoké 45 (14,7 %) a velmi vysoké 58 (18,9 %) občanů. Diagnózu MS mělo 67 (53,2 %) mužů a 43 (24 %) žen. V této věkové skupině měli muži významně vyšší kardiovaskulární riziko než ženy. I když nebyla část laboratorních výsledků získána nalačno a je třeba je brát s rezervou, akce měla velký význam v poznání rizikového profilu venkovské populace a zároveň možnosti jeho ovlivnění.

Is timing of atherosclerosis management important in perimenopausal women?

J. Piřha¹, Z. Valenta¹, P. Stávek¹, S. Žecová¹, M. Lejsková¹, H. Dvořáková¹, R. Poledne¹, M. Bobak²

¹ IKEM Centre for Cardiovascular Research Prague

² University College London, Great Britain

In women, cardiovascular events are rare before menopause. After menopause, the frequency of cardiovascular events is rapidly increasing, often with more serious consequences than for men. The loss of protection by female hormones is still considered among the most important causes of atherosclerosis progression. However, hormone replacement therapy did not prove beneficial in clinical trials, even though there is considerable observational and basic science evidence that indicates to the contrary. Implementation of preventive treatment in early stages of menopause is recently discussed. Nevertheless, this approach is complicated by the fact that atherosclerosis is not a continuous process; it could progress in bouts. Determinants of atherosclerosis acceleration have not yet been established. Therefore, the detection of determinants of atherosclerosis progression could be of high importance for the treatment. Based on the results from our observational study, we proposed perimenopause to be vulnerable period for accelerated atherosclerosis progression in women. In this study we found statistically significant interaction ($p = 0.011$) between the effect of reproductive status and smoking on preclinical atherosclerosis measured by ultrasound as carotid intimal-medial thickness (CIMT) in a representative population sample of 908 women. CIMT significantly increased in women with the history of current and past smoking during perimenopause (61–365 days after final menstrual period) as it increased in the presence of current smoking during postmenopause. Neither current nor past smoking affected CIMT significantly during premenopause. In conclusion, detection of the periods of atherosclerosis progression could be powerful tool for effective prevention of cardiovascular diseases in women.

Partly funded through Project 1M0510 from Ministry of Education, Youth and Sports and Project VZ00023001 from Ministry of Health.

HDL a kardiovaskulární nemoci

R. Poledne^{1,2}, V. Staněk¹, J. Piřha^{1,2}, R. Cífková¹

¹ IKEM Praha

² Centrum výzkumu chorob srdce a cév IKEM Praha

Protektivní úloha lipoproteinů vysoké hustoty v riziku klinických komplikací aterosklerózy je známa už 4 desítky let. Je tedy logické, že při zvyšujícím se výskytu metabolického syndromu ve všech populacích je nízká koncentrace HDL-cholesterolu hlavním rizikem rozvoje aterosklerózy a akutního koronárního syndromu v mladším věku. Na dvou souborech pacientů s akutním infarktem myokardu ve věku do 65 let jsme ukázali, že jejich koncentrace HDL-cholesterolu je o 25 % nižší v porovnání s populačním vzorkem. V současnosti je prokázáno, že protektivní vliv HDL částic na rozvoj aterosklerózy i výskyt jejích klinických komplikací se projevuje v ochraně endotelu, antioxidační a antiinflamační aktivitou. Hlavní význam má ale reverzní transport cholesterolu z arteriální stěny. Ze všech extrahepatálních buněk, ale zejména z monocytů a makrofágů arteriální stěny, se přenáší nadbytek molekul cholesterolu na vhodný akceptor, jak prostou difuzí, tak prostřednictvím specifických receptorů (ABC-A1, ABC-G4+8, SR-B1). Přitom akceptorem jsou především specifické preβHDL, delipidovaný apoprotein A1, ale pravděpodobně i jiné subtrakce rozsáhlé rodiny částic HDL. Volný cholesterol se následně složitou výměnou mezi frakcemi lipoproteinů dostává do jater k eliminaci ve formě žlučových kyselin. V posledních letech lze tento reverzní cholesterolový transport objektivně měřit jako eflux cholesterolu z označených buněk in vitro. Optimálním uspořádáním je měření reverzního transportu z makrofágů radioaktivně označených a přežívajících ve tkáňové kultuře na akceptor-sérum testované osoby. Tento parametr má větší výpovědní hodnotu pro stanovení individuálního rizika kardiovaskulárních nemocí než běžné stanovení koncentrace HDL-cholesterolu či apolipoproteinu A1.

Podpořeno granty: IGA MZ ČR č. NR9093-4, MŠMT 1M0510.

Endoglin a novel potential marker of atherogenesis is expressed in advanced atherosclerotic lesions and affected by atorvastatin treatment in ApoE/LDLR-deficient mice

N. Pospíšilová¹, P. Nachtigal¹, G. Jamborová¹, K. Pospěchová¹, D. Solichová², C. Andrys³, V. Semecký¹

¹ Department of Biological and Medical Sciences, Faculty of Pharmacy, Charles University, Hradec Kralové

² Department of Metabolic Care and Gerontology, Charles University Medical School and Teaching Hospital, Hradec Kralové

³ Institute of Clinical Immunology and Allergology, Charles University Medical School and Teaching Hospital, Hradec Kralové

Aim: Endoglin (CD105) is a homodimeric transmembrane glycoprotein strongly related with TGF- β signaling. Thus, the aim of this study was to evaluate the expression of endoglin in atherosclerotic plaques, its co-localization with vascular cell adhesion molecule (VCAM-1) and whether it is affected by atorvastatin treatment in apoE/LDLR deficient mice.

Methods: Female ApoE/LDL receptor-double-knockout mice at 8 weeks of age were randomly divided into 2 groups. The control group of animals was fed with the atherogenic diet for another 8 weeks. The same atherogenic diet and treatment period was used in atorvastatin group where atorvastatin was added to the diet at the dosage of 100 mg/kg per day. Biochemical analysis of lipids together with immunohistochemical, western blot and ELISA analyses of endoglin expression were performed.

Results: The biochemical analysis showed that administration of atorvastatin significantly decreased level of TC, VLDL, LDL, TAG, and moreover significantly increased level of HDL. The results of immunohistochemical analysis revealed that endoglin is strongly expressed by aortic endothelium in aortic sinus. The fluorescence immunohistochemistry showed that endoglin is strongly co-localized with VCAM-1 only in endothelium in aorta and aortic valves. ELISA analysis and western blot analysis revealed that endoglin levels are increased by atorvastatin together with decreased expression of VCAM-1.

In **conclusion**, we demonstrated that endoglin is expressed in atherosclerotic plaques by aortic endothelium, strongly co-expressed with VCAM-1, and increased by atorvastatin treatment in ApoE/LDL-deficient mice. Thus we propose that endoglin participate in atherogenesis, however it might play protective role in it.

This work was supported in part by grants from The Grant Agency of Charles University in Prague (101/2005C), from the Ministry of Health Care of the Czech Republic (MZO 00179906), from The Grant Agency of MSM (FRVS 51/75105) and by Alltracel Pharma Ltd.

Vliv diabetu a arteriální hypertenze na mikrovaskulární reaktivitu a funkci endotelu u pacientů s Cushingovým syndromem

M. Prázný¹, J. Ježková¹, E. Horová¹, V. Lazárová¹, V. Hána¹, J. Kvasnička², L. Pecan³, J. Marek¹, J. Škrha¹, M. Kršek¹

¹ III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha

² I. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha

³ Ústav informatiky Akademie věd ČR Praha

Úvod: Cushingův syndrom je endokrinní onemocnění spojené s hyperkortizolizmem, mnoha přidruženými komplikacemi a se zvýšenou kardiovaskulární morbiditou. Cílem práce bylo zhodnocení mikrovaskulární reaktivity (MVR) u pacientů s Cushingovým syndromem. Zároveň byly hodnoceny i ukazatele fibrinolýzy, oxidačního stresu a endotelové dysfunkce a vliv diabetu a arteriální hypertenze na výše uvedené parametry.

Metodika: Do studie bylo zahrnuto 29 pacientů s hyperkortizolemíí (10 z nich bylo vyšetřených také po úspěšné chirurgické léčbě) a 16 kontrol. Kožní MVR byla měřena pomocí laser Doppleru při post-okluzivní (PORH) a termální hyperemii (TH). Malondialdehyd a Cu,Zn-superoxiddismutáza byly použity jako markery oxidačního stresu, fibrinolýza byla hodnocena podle koncentrací tkáňového aktivátoru plazminogenu (tPA) a jeho inhibitoru (PAI-1). N-acetyl- β -glukosaminidáza, E-selektin, P-selektin a ICAM-1 sloužily k hodnocení funkce endotelu.

Výsledky: Zvýšená koncentrace ICAM-1 v porovnání s kontrolní skupinou byla nalezena i u pacientů po léčbě ($290,8 \pm 74,2$ vs $210,9 \pm 56,3$ ng.ml⁻¹, $p < 0,05$). Maximální perfuze byla nižší u pacientů s arteriální hypertenzí v průběhu PORH i TH ($36,3 \pm 13,0$ vs $63,3 \pm 32,4$ PU, $p < 0,01$ a $90,4 \pm 36,6$ vs $159,2 \pm 95,3$ PU, $p < 0,05$) a současně u nich byla snížena rychlost vzestupu perfuze při PORH a TH ($3,2 \pm 1,5$ vs $5,2 \pm 3,4$ PU.s⁻¹, $p < 0,05$ a $0,95 \pm 0,6$ vs $1,8 \pm 1,1$ PU.s⁻¹, $p < 0,05$).

Závěr: U pacientů s hyperkortizolizmem byla nalezena porušená MVR, endotelová dysfunkce a zvýšený oxidační stres. U některých parametrů nedošlo k normalizaci ani po vyléčení hyperkortizolizmu. Na základě získaných výsledků se domníváme, že MVR je u pacientů s Cushingovým syndromem významně ovlivněna přítomností arteriální hypertenze. Nejvíce sníženou mikrovaskulární reaktivitu jsme našli u pacientů s kombinací arteriální hypertenze a diabetu.

Podpořeno výzkumným záměrem MSM0021620807 MŠMT ČR.

Výsledky léčby kombinované terapie statinem a fibrátem u nemocných se smíšenou dyslipidemií

H. Rosolová

Centrum preventivní kardiologie II. interní kliniky Lékařské fakulty UK a FN Plzeň

Úvod: Český Institut metabolického syndromu inicioval klinickou studii prováděnou v některých lipidologických ambulancích ČR (Centrum preventivní kardiologie na II. interní klinice LF UK a FN v Plzni, Centrum preventivní kardiologie na III. interní klinice 1. LF UK a VFN v Praze, Diabetologické centrum IKEM Praha, Klinika gastroenterologická a metabolická LF UK a FN v Hradci Králové, II. interní klinika LF MU a FNB u sv. Anny Brno a Oddělení klinické biochemie FN u sv. Anny Brno) a zaměřenou na účinnost a snášenlivost kombinované terapie fenofibrátem a statinem u nemocných s vysokým kardiovaskulárním rizikem.

Metodika: Bylo sledováno 81 nemocných (46 mužů a 35 žen) průměrného věku 60 let (34–3 let) vybraných podle zařazovacích a vylučovacích kritérií v 5 centrech (viz výše). Smíšená dyslipidemie byla definovaná jako přítomnost 2 ze 3 faktorů: LDL-cholesterol (chol) $\geq 2,5$ mmol/l, TG $> 1,7$ mmol/l, HDL-chol < 1 mmol/l u mužů a $< 1,3$ mmol/l u žen. Na 1. návštěvě byla provedena individuální nefarmakologická intervence a nasazena léčba fenofibrátem 160 mg a simvastatinem 20 mg nebo atorvastatinem 10 mg. Pokud po 3 měsících léčby nebylo dosaženo hodnot TG pod 1,7 mmol/l nebo HDL-chol nad 1 mmol/l u mužů a nad 1,3 mmol/l u žen, byla zvýšena léčba fenofibrátem na 267 mg; nedošlo-li ke snížení LDL-chol pod 2,5 mmol/l, byla zvýšena léčba statiny na 40 mg simvastatinu nebo 20 mg atorvastatinu denně. Po dalších 3 měsících byla zhodnocena výsledná účinnost a snášenlivost kombinované léčby.

Výsledky: Za 6 měsíců kombinované terapie celkový cholesterol poklesl o 20 % (5,76–4,62 mmol/l) a LDL-cholesterol o 40 % (3,54–2,53 mmol/l). Hladina HDL-cholesterolu vzestoupila o 3 % (1,13–1,16 mmol/l) a hladina TG poklesla o 40 % (2,98–1,78 mmol/l). U nikoho nedošlo k významnému vzestupu CK ani jaterních testů, nevyskytla se žádná symptomatická myopatie.

Závěr: Kombinace simva- (atorva-)statinu a fenofibrátu byla účinná a dobře tolerovaná u nemocných s vysokým kardiovaskulárním rizikem a smíšenou dyslipidemií.

Jaké jsou současné možnosti a perspektivy HDL modifikující terapie?

V. Soška

Oddělení klinické biochemie FN u sv. Anny Brno

Současné možnosti ovlivnění hladiny HDL-cholesterolu po stažení torcetrapibu z klinického zkoušení jsou omezené: (a) změny životního stylu – nekouření, dieta, cvičení, úprava hmotnosti; (b) statiny – jen malé zvýšení HDL-cholesterolu; fibráty – chybí důkaz pro snížení mortality; niacin – účinný a mající důkazy z klinických studií, ale stále nedostupný v ČR. Klinický výzkum v této oblasti se nezaměřuje jen na kvantitu (zvýšení) HDL, ale i na kvalitu HDL částic, která může být důležitějším faktorem pro snížení kardiovaskulárního rizika. V současné době jsou v různých fázích výzkumu následující možnosti ovlivnění HDL-C: (1) Pro „akutní“ léčbu: (a) infuze apo A-I Milano; (b) reinfuze extrakorporálně delipidovaných HDL; (c) aplikace fosfolipidů obsahujících vícenenasycené mastné kyseliny; (d) aplikace rekonstituovaných HDL obsahujících apo A-I. (2) Pro chronickou (perorální) léčbu jsou vyvíjeny následující substance: (a) noví agonisté PPAR α ; (b) agonisté jaterního receptoru LXR; (c) semisyntetické apo A-I-mimetické peptidy. V dalším výhledu je zkoumána také možnost exprimace genu pro ABC transportéry cholesterolu, genu pro apo A-I, nebo genu pro paraoxonázu.

Mají nemocní s FH skutečně sníženou hladinu HDL-cholesterolu?

V. Soška

Oddělení klinické biochemie FN u sv. Anny Brno

Úvod: Snížená hladina HDL-cholesterolu (HDL-C) je u familiární hypercholesterolemie (FH) uváděna jako typický laboratorní nález, u pacientů s familiárním defektem apoB (FDB) nejsou změny v koncentraci HDL-C popisovány. Cílem práce bylo porovnat průměrnou hladinu HDL-C u nemocných s FH, nemocných s FDB a u kontrolního souboru zdravé populace.

Metodika: Z databáze centra MED-PED byly vybrány 3 skupiny nemocných: Skupina FDB – nemocní s prokázaným defektem genu pro apo B (50 osob, 16 mužů a 34 žen). Skupina FH1 – nemocní s prokázaným defektem v genu pro LDL receptor (102 osob, 38 mužů a 64 žen). Skupina FH2 – nemocní, u kterých nebyla prokázána FDB ani defekt v genu pro

LDL receptor, hodnoty LDL-cholesterolu ale odpovídaly kritériím pro FH (115 osob, 37 mužů a 78 žen). U všech byly vyhledány údaje o hladině HDL-C před zahájením léčby hypolipidemiky. Kontrolní soubor tvořilo 117 zdravých osob srovnatelného věku (41 mužů, 69 žen).

Výsledky: Kontrolní soubor: muži 1,24 mmol/l, ženy 1,53 mmol/l. Skupina FDB: hladina HDL-C u mužů (1,27 mmol/l) i žen (1,59 mmol/l) se nelišila od kontrol. Skupina FH1: HDL-C u mužů (1,37 mmol/l) byl signifikantně vyšší, než u kontrolního souboru, u žen (1,61 mmol/l) zvýšení nebylo statisticky významné. Skupina FH2: zvýšení HDL-C u mužů (1,32 mmol/l) ani u žen (1,56 mmol/l) nebylo statisticky významné.

Závěr: V našem souboru nemocných s prokázaným defektem genu pro LDL-receptor byla nalezena vyšší hladina HDL-C než u zdravé populace, u mužů bylo zvýšení statisticky významné. Tento nálezn je v rozporu s literárními údaji. Otázkou zůstává jeho etiologie a to, zda ovlivňuje (snižuje) kardiovaskulární riziko našich pacientů.

Velikost změny reverzního transportu cholesterolu závisí na velikosti poklesu tělesné hmotnosti v rámci dietně fyzické intervence u mladých obézních žen

P. Suchánek¹, I. Králová Lesná², R. Poledně²

¹ Laboratoř molekulární genetiky, Pracoviště experimentální medicíny IKEM Praha

² Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Pracoviště experimentální medicíny IKEM Praha

Úvod: Porucha reverzního transportu cholesterolu může být jedním z hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních nemocí. Změna životního stylu se považuje za základní stupeň nefarmakologického ovlivnění tohoto rizika.

Cílem studie bylo objektivně zjistit efflux cholesterolu (CHE) z buněčné kultury mikrofágů, po změně životního stylu zaměřené zejména na pravidelnou pohybovou aktivitu.

Metoda: 15 zdravých obézních žen BMI > 30 kg/m² (průměr 33,2 ± 2,0 kg/m²), ve věku 25–35 let, se účastnilo 9týdenní intervenční studie zahrnující dietní modifikaci a zvýšení fyzické aktivity. Analyzovali jsme změny antropometrických parametrů, lipidového spektra a změnu reverzního transportu. Efflux cholesterolu z kultury lidských makrofágů označených cholesterolem ¹⁴C byl měřen na začátku a na konci studie s použitím sér sledovaných osob jako akceptoru cholesterolu přidaného do inkubačního média

Výsledek: Přes výrazný pokles hodnot BMI (2,6 ± 1,5) obvodu pasu (6,6 ± 3,8 cm) a boků (5,5 ± 3,9 cm) nedošlo k významné změně HDL (0,1 ± 0,2 mmol/l). Průměrná hodnota cholesterolového effluxu vzrostla z 13,3 na 13,9, ale vzhledem k velkému rozptylu hodnot nevýznamně. Zjistili jsme významnou korelaci (R² = 0,8) mezi poklesem tělesné hmotnosti a vzestupem reverzního transportu cholesterolu v rámci této intervence. Pouze větší pokles hmotnosti po režimovém opatření vede k akcentaci zpětného transportu cholesterolu.

Podpořeno z grantu: NR8486-4 IGA, Ministerstvo zdravotnictví ČR.

Ambivalentní efekt cílené kombinace genomů dvou experimentálních modelů metabolického syndromu na inzulinovou rezistenci a dyslipidemii

O. Šeda^{1,2,3}, M. Morysová¹, L. Šedová^{1,3}, D. Křenová¹, F. Liška¹, L. Kazdová², J. Tremblay³, P. Hamet³, V. Křen¹

¹ Ústav lékařské biologie a genetiky 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha

² IKEM Praha

³ CHUM Research Centre, Montreal, Kanada

Úvod: Analyzovali jsme dva nové kongenní kmeny PD.SHR4, u kterých jsme cíleně vnesli definovaný úsek chromozomu (chr) 4 spontánně hypertenzního potkana (včetně mutantní alely Cd36/Fat) na genetické pozadí polydaktylního kmene potkana (PD).

Metodika: U dospělých samců kmenů PD a obou kongenních kmenů (n = 8/kmen) jsme provedli perorální glukózový toleranční test, stanovili sérové koncentrace inzulinu, volných mastných kyselin a adiponektinu; pomocí HPLC potom koncentrace cholesterolu a triglyceridů ve 20 lipoproteinových frakcích a velikost základních tříd lipoproteinových částic. Pomocí čipů Affymetrix GeneChip® Rat Exon 1.0ST Array byl stanoven transkriptomický profil v játrech. Rozsah diferenciálních segmentů na chromozomu 4 jsme testovali pomocí polymorfizmů v 54 mikrosatelitních markerech.

Výsledky: Diferenciální segmenty jsme vymezili u 1. kongenního kmene mezi markery D4Rat139-D4Rat222 (16 Mb), u 2. mezi D4Rat248-D4Rat151 (29 Mb). Vnesení úseku chromozomu 4 mělo za následek výrazné zlepšení tolerance

glukózy za současného snížení inzulinemie u obou kongenních kmenů. Pouze u kmenu PD.SHR4(D4Rat139-D4Rat222) došlo k výraznému posunu distribuce triglyceridů a cholesterolu do jednotlivých lipoproteinových frakcí, tento kmen tak vykazoval nejvyšší koncentrace LDL-cholesterolu s výrazným zastoupením malých LDL částic. Po vyhodnocení exprese více než 850 000 exonů jsme po korekci na mnohonásobné testování identifikovali 16 transkriptů, jejichž exprese byla výrazně odlišná u PD.SHR4(D4Rat139-D4Rat222) a PD. Žádný z těchto genů se nenachází na diferenciálním segmentu chromozomu 4.

Závěr: Dosažené výsledky ukazují, že efekt přítomnosti „rizikové“ genomické varianty není v rámci komplexních metabolických znaků absolutní, ale představuje jen jeden z celé ekogenomické sítě faktorů.

Podpořeno granty: MSM 0021620807, IGA MZ 8495-3.

Metabolismus neesterifikovaných mastných kyselin jako cíl geneticky podmíněného rozdílu v účinku metabolického programování: konvergence fyziologických a transkriptomických dat

L. Šedová^{1,3}, O. Šeda^{1,2,3}, L. Kazdová², F. Liška¹, J. Tremblay³, V. Křen¹, D. Křenová¹, P. Hamet³

¹ Ústav lékařské biologie a genetiky 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha

² IKEM Praha

³ CHUM Research Centre, Montreal, Kanada

Úvod: Cílem naší studie bylo zkoumat molekulární podstatu interakce nutričního působení a genetických faktorů v epigenetické modulaci složek metabolického syndromu.

Metody: Samci dvou geneticky definovaných modelů metabolického syndromu (kmeny laboratorního potkana PD a BN.SHR4), jejichž matkám jsme podávali buď standardní (STD) nebo vysokosacharózovou dietu (VSD) 2 týdny před připuštěním, během březosti a až do odstavy, byli poté 4 měsíce krmeni STD. Následně byla každá ze 4 skupin (kombinace kmen × dieta matky) rozdělena na experimentální část, které byla podávána 14 dní VSD, a část kontrolní, která pokračovala se STD. U všech 8 skupin jsme provedli detailní charakterizaci morfometrických a metabolických parametrů, in vitro jsme zhodnotili inzulinovou senzitivitu periferních tkání a stanovili globální transkriptomický profil pomocí čipů Affymetrix GeneChip® Rat Exon 1.0ST Array s následnou validací výsledků pomocí real-time PCR.

Výsledky: Podání VSD matkám způsobilo u jejich potomků signifikantní změny v celé řadě metabolických parametrů oproti geneticky identickým potomkům matek, krmených STD, v několika případech (neesterifikované mastné kyseliny – NEMK, cholesterol, glukózová tolerance) byla navíc reakce na podání VSD rozdílná mezi PD a BN.SHR4. S těmito výsledky (NEMK: STD matky: BN.SHR4 $0,37 \pm 0,04$; PD $1,22 \pm 0,11$ mmol/l; VSD matky BN.SHR4 $0,68 \pm 0,06$, PD $0,25 \pm 0,01$ mmol/l) korespondovala systematická a koordinovaná změna exprese genů zapojených do syntézy a β -oxidace NEMK (acetylCoA-karboxyláza a,b; karnitin-palmitoyltransferáza 1,2; acylCoA-dehydrogenáza; enoylCoA-hydratáza; thioláza atd.), opět kontrastující mezi oběma kmeny.

Závěr: Konvergence fyziologických a transkriptomických změn k drahám metabolismu NEMK naznačuje, že právě jejich nastavení by mohlo hrát zásadní úlohu přičasné expozici specifickým nutričním stimulům.

Podpořeno granty: MSM 0021620807, IGAMZ 8495-3.

Kontroverze kolem rosiglitazonu

T. Štulc, R. Češka, H. Svobodová, Z. Kasalová, R. Doležalová

III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha

Diabetes mellitus je spojen s výrazným zvýšením kardiovaskulárního rizika a vede také k rozvoji závažných mikrovaskulárních komplikací. V patogenezi diabetu 2. typu má významnou úlohu inzulinová rezistence, která je spojena s „kardio-metabolickými“ rizikovými faktory a tím také se zvýšeným aterogenním rizikem. V poslední době se v léčbě diabetik velmi rozšířila antidiabetika ze skupiny glitazonů. Glitazony (agonisté receptorů PPAR-) jsou poměrně nová skupina antidiabetik, které snižují inzulinovou rezistenci a ovlivňují tak základní patogenetický mechanismus rozvoje diabetu 2. typu. Kromě toho vedou glitazony k mírnému poklesu triglyceridů a vzestupu HDL-cholesterolu, a mají také protizánětlivé a další příznivé účinky v oblasti cévní stěny. Sami jsme v jedné studii prokázali snížení cytoadhezivních molekul, trombogenních markerů a zánětlivých ukazatelů po léčbě rosiglitazonem. Vzhledem k těmto laboratorním vlastnostem byly dosud glitazony považovány za velmi nadějnou léčivou skupinu – a to i přesto, že zatím prakticky chybí doklady o tom, že glita-

zony mají příznivé účinky také z klinického hlediska (snížení mikro- nebo makrovaskulárních komplikací). Bylo dokonce zkoumáno a zvažováno použití u pacientů s metabolickým syndromem a v prevenci rozvoje diabetu. Ve studii DREAM však byl pozorován trend k zvýšení kardiovaskulárního rizika po léčbě rosiglitazonem. Následná metaanalýza rosiglitazonových studií pak zásadním způsobem zpochybnila bezpečnost tohoto léku a přinesla určité otazníky nad celou skupinou glitazonů. V přednášce budou shrnuty základní poznatky o kardiovaskulárních účincích rosiglitazonu.

Práce byla podpořena grantem NR 8328-3.

Indukce vulnerabilní aterosklerotické léze v a. carotis communis u apolipoprotein E-deficientní myši

Z. Tonar^{1,2,3}, K. Witter⁴, R. Poledne^{1,2}

¹ Laboratoř pro výzkum aterosklerózy Praha

² Centrum výzkumu chorob srdce a cév IKEM Praha

³ Ústav histologie a embryologie Lékařské fakulty UK Plzeň

⁴ Institute of Histology and Embryology, University of Veterinary Medicine Vienna, Austria

Cílem naší práce bylo reprodukovat a histologicky ověřit nedávno publikovaný model indukce vulnerabilního aterosklerotického plátu u apolipoprotein E-deficientní myši a zhodnotit vliv krátkodobé cholesterolem obohacené diety na morfologii léze u tohoto modelu.

Metoda: Na a. carotis communis sinistra apolipoprotein E-deficientních myší (n = 6) o stáří 9 týdnů a krmených standardní laboratorní dietou byla proximálně od bifurkace naložena ligatura (den 0). Ve 28. dni po ligaci byla těsně proximálně před ligaturou nasazena polyetylenová manžeta o délce 2 mm a zvířata byla zařazena do skupiny s pokračující standardní laboratorní dietou (skupina 1, n = 3), resp. s cholesterolem obohacenou dietou (skupina 2, n = 3). Ve 31. dni po ligaci byla zvířata usmrcena a obě jejich karotidy (tj. ligovaná s manžetou i druhostranná kontrolní) podstoupily histologické vyšetření, při němž byl kompletně prokrájen celý úsek karotidy s manžetou. Hodnoceny byly 6 µm silné řezy vybírané vždy s odstupem 90 µm a barvené Verhoeffovým hematoxylinem a zeleným trichromem.

Výsledky: Léze byly omezeny jen na úsek cévy s nasazenou manžetou. Léze byly u skupiny 1 i 2 tvořeny převážně kolagením vazivem, hladkými svalovými buňkami, novotvořenými cévami, hemoragickými ložisky a makrofágy infiltrujícími neointimu. Lumen bylo v některých úsecích prakticky obliterováno. U všech případů skupiny 1 a u jednoho případu ze skupiny 2 nasedal na lézi částečně organizovaný trombus. V lézích skupiny 1 i 2 chyběla rozsáhlejší ložiska extracelulárních lipidů. Kontrolní druhostranné karotidy byly bez jakýchkoli lézí patrných rutinním vyšetřením světelným mikroskopem.

Závěr: Reprodukovali jsme vulnerabilní aterosklerotické léze indukované v karotidách apoE-deficientních myší. Třídenní obohacení diety cholesterolem v závěru experimentu nepřineslo výrazné změny v morfologii plátů. Předmětem dalšího studia bude histologická kvantifikace složení lézí.

Práce byla podpořena projektem MŠMT 1M0510 a projektem 1M6798582302.

Co nového je v diagnostice a léčbě dyslipidemií v dětství a dospívání

Z. Urbanová¹, M. Šamánek²

¹ Klinika dětského a dorostového lékařství 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha

² Dětské kardiocentrum FN Motol, Praha

Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dětství se na rozdíl od doporučení pro dospělé věk ve svém vývoji málo mění. Je to dáno především preventivním zaměřením pediatriů v boji proti předčasné ateroskleróze a jejích komplikací. Přesto je v posledních letech vidět posun ve vnímání důležitosti jednotlivých rizikových faktorů u dětí, pozorujeme změnu incidence obezity, inzulinové rezistence a hypertenze. Mění se strategie zachytu dětí s dyslipidemií a snižuje se věk k zahájení farmakologické léčby, která zůstává ale stále problematická. Předmětem sdělení je souhrn doporučených postupů k diagnostice a léčbě dyslipidemií v dětském věku a u dospívajících.

Asociace adiponektinu s inzulinovou rezistencí a jaterními enzymy u dyslipidemických osob – vztah ke ztukovatění jater?

H. Vaverková, D. Jackuliaková, D. Karásek, D. Novotný, J. Lukeš, M. Halenka

Lékařská fakulta UP a FN Olomouc

Cíl: Dali jsme si za cíl posoudit vzájemnou provázanost vztahů mezi adiponektinem, markery IR a jaterními enzymy ALT a GMT jako nepřímými markery ztukovatění jater u dyslipidemických osob.

Materiál a metody: Vyšetřili jsme hladiny lipidových parametrů, inzulinové rezistence (lačná glykemie, inzulin, HOMA, C-peptid) a adiponektinu u 371 osob s dyslipidemií a jejich příbuzných, dosud neléčených hypolipidemiky. Jedinci byli rozděleni do 4 dyslipidemických fenotypů podle apo B a TG (DLP1: apoB < 1,2 g/l a TG < 1,5 mmol/l, DLP2: apoB < 1,2 g/l a TG ≥ 1,5 mmol/l, DLP3: apoB ≥ 1,2 g/l a TG < 1,5 mmol/l, DLP4: apoB ≥ 1,2 g/l a TG ≥ 1,5 mmol/l) a dále podle počtu znaků metabolického syndromu.

Výsledky: DLP provázené hypertriglyceridemií a projevy inzulinové rezistence (DLP2 a DLP4) měly signifikantně nižší hladiny adiponektinu (DLP1; 2; 3; 4 resp. $15,6 \pm 10,8$; $11,1 \pm 6,4$; $14,8 \pm 8,1$; $11,8 \pm 6,4$ mg/l, $p = 0,025$) a vyšší koncentrace ALT (DLP1; 2; 3; 4, resp. $0,38 \pm 0,22$; $0,55 \pm 0,31$; $0,38 \pm 0,16$; $0,57 \pm 0,40$ μ kat/l, $p = 0,009$) a GMT (DLP1; 2; 3; 4, resp. $0,37 \pm 0,28$; $0,93 \pm 1,5$; $0,39 \pm 0,30$; $0,76 \pm 0,89$ μ kat/l, $p = 0,002$) nezávisle na věku, pohlaví a BMI. Rovněž jedinci se 2 a více znaky metabolického syndromu měli ve srovnání s 0–1 znakem signifikantně nižší hladiny adiponektinu ($11,42 \pm 6,24$ vs $14,80 \pm 9,68$ mg/l, $p = 0,000$) a vyšší hladiny ALT ($0,59 \pm 0,38$ vs $0,40 \pm 0,22$ μ kat/l, $p = 0,002$) a GMT ($0,92 \pm 1,27$ vs $0,43 \pm 0,51$ μ kat/l, $p = 0,036$) po adjustaci na věk, pohlaví a BMI. V celé skupině korelovaly hladiny adiponektinu negativně s ALT ($r = -0,1936$, $p = 0,000$), avšak nekorelovaly s GMT.

Závěr: Výsledky ukazují na vzájemnou provázanost vztahů mezi adiponektinem, inzulinovou rezistencí a jaterními enzymy, které jsou odrazem jaterní steatózy. Ztukovatění jater je tak možno považovat za další významný kardiometabolický rizikový faktor.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR NR/9068-3.

Niacin – osvědčený, ale stále dobrý

M. Vrablík¹, R. Češka¹, G. Bondy², J. Frohlich²

¹ III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha

² St. Paul's Hospital, Vancouver, Canada

Derivát kyseliny nikotinové niacin nepřestává být ani po více než 50 letech od jeho objevení klinicky používaným hypolipidemikem. Jeho výhody jsou zřejmé. Ovlivňuje příznivě všechny složky plazmatického lipidového spektra – snižuje triglyceridy až o 30 %, zvyšuje významně HDL-c o 25–30 %, jako jediné hypolipidemikum snižuje také hladiny Lp(a) o 20–25 % v závislosti na dávce. Účinnost a bezpečnost niacinu v monoterapii i v kombinaci se statiny byla demonstrována v řadě klinických studií (CDP, IHD, CLAS, FATS, HATS, ARBITER), které prokázaly příznivý vliv niacinu nejen na lipidové parametry, ale i na počet kardiovaskulárních příhod a mortalitu. Zásadním omezením širšího použití niacinu jsou nežádoucí účinky, které jeho podávání provázejí. Nejčastější důvod přerušení terapie jsou paroxysmy zarudnutí a návalů horka (flushing) následující bezprostředně po užití tablety. Dále jsou to vzestup transamináz, zhoršení kompenzace diabetu, žaludeční hyperacidita. Nové lékové formy niacinu (s prodlouženým či řízeným uvolňováním) mají výrazně lepší toleranci. V námi provedeném sledování 49 nemocných, kterým byl k léčbě statinem přidán niacin ER, bylo pozorováno významné snížení TC, LDL-c a poměru TC/HDL-c a zvýšení HDL-c. Hladiny triglyceridů i apoB se snížily, ale rozdíl nedosáhl statistické významnosti. Ve sledované skupině se vyskytly nežádoucí účinky u 2 účastníků sledování (flush a obstipace); nikdo nepřerušil léčbu pro nežádoucí účinky. Nebyly zaznamenány žádné vzestupy transamináz (ALT/AST) a glykemie se během sledování nevýznamně snížila. V 3. fázi klinického zkoušení je nový inhibitor nežádoucích flush-laropiprant. Fixní kombinace niacinu a laropiprantu se statinem je slibnou možností pro nemocné s dyslipidemií a zvýšeným kardiovaskulárním rizikem.

MV byl podpořen stipendiem České kardiologické společnosti.

Vliv telmisartanu na vybrané hladiny plazmatických adipocytokinů a jejich expresi v podkožní tukové tkáni u nemocných s metabolickým syndromem

P. Wohl¹, E. Krušinová¹, S. Kratochvílová¹, P. Mlejnek², M. Pravenec², M. Hill³, T. Pelikánová¹

¹ Centrum diabetologie IKEM Praha

² Fyziologický ústav AVČR Praha

³ Endorinologický ústav Praha

Úvod: Studie testující vliv telmisartanu jsou spojeny se zlepšením vybraných metabolických parametrů u nemocných s metabolickým syndromem (METs) a diabetes mellitus 2. typu cestou aktivace PPAR γ , které jsou zahrnuty do metabolismu lipidů a glukózy. Dosud stále nejsou in vivo jednotná data o vlivu telmisartanu na metabolismus tukové tkáně u METs. Cílem naší studie bylo hodnocení vlivu telmisartanu na hladiny neesterifikovaných mastných kyselin (NEMK), vybrané plazmatické hladiny adipocytokinů a jejich expresi v podkožní abdominální tukové tkáni u nemocných s METs.

Metodika: 12 nemocných s METs bylo zařazeno do dvojité slepé, placebem kontrolované cross-over studie s telmisartanem (160 mg/den) po dobu 3 týdnů. Na konci intervenovaných period byl proveden hyperinzulinový euglykemický clamp k hodnocení spotřeby glukózy (M) (120 min; 1 mU.kg⁻¹.min⁻¹; 5 mmol/l); provedeny odběry bazálních a inzulin-stimulovaných hladin vybraných adipocytokinů – tumor necrosis factor- α (TNF α), leptin, rezistin, adiponektin, NEMK a provedena biopsie podkožní tukové tkáně k hodnocení jejich exprese metodou real-time PCR.

Výsledky: Nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v bazálních plazmatických hladinách adiponektinu, rezistinu, TNF α , leptinu, NEMK. Během clampu byl nalezen statisticky významný vzestup v plazmatické hladině adiponektinu ($p < 0,05$), leptinu ($p < 0,04$), rezistinu ($p < 0,001$) a pokles TNF α ($p < 0,05$). Expres v podkožní tukové tkáni u adiponektinu, rezistinu, leptinu, TNF α a fatty-acids binding proteinu-4 nebyla statisticky významná.

Závěr: 3týdenní intervence telmisartanem měla signifikantní vliv na zvýšení inzulin-stimulovaných plazmatických hladin adiponektinu, leptinu a rezistinu a pokles hladin TNF α . Tyto změny nemohou být vysvětleny jejich nálezem v podkožní tukové tkáni. Naše výsledky podporují hypotézu, že telmisartan by mohl být metabolicky účinný u nemocných s METs. Podpořeno výzkumnými záměry IGA NR 8821-3, MZO 00023001.

Kotníko-brachiální index v náhodně vybraném vzorku české populace. Studie post-MONICA

P. Wohlfahrt¹, D. Palouš¹, M. Ingrischová², R. Cífková¹, V. Lánská¹, J. Bruthans¹, V. Adámková¹, M. Josífová¹, M. Galovcová¹

¹ Pracoviště preventivní kardiologie IKEM Praha

² II. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha

Úvod: Kotníko-brachiální index (ABI) je nejen diagnostickým testem ischemické choroby dolních končetin (ICHDK), ale i nezávislým ukazatelem kardiovaskulární morbidity a mortality. Většina epidemiologických studií sledovala vztah nízkého ABI a rizikových faktorů aterosklerózy u relativně starších pacientů. Naše studie poskytuje první údaj o prevalenci sníženého ABI v náhodně vybraném vzorku české populace ve věku 25–64 let.

Metodika: V rámci studie post-MONICA bylo provedeno měření ABI u 333 náhodně vybraných pacientů z okresu Benešov ve věku 25–64 let (průměrný věk 47,58 $\pm$ 11,24 let). Pacienty jsme na základě ABI rozdělili do 3 skupin: se sníženým ABI (ABI < 0,9), normálním ABI (ABI $\geq$ 0,9–1,3) a vysokým ABI (ABI $\geq$ 1,3).

Výsledky: Ve vyšetřené populaci mělo 5,41 % ($n = 18$) pacientů nízký ABI, 92,19 % ($n = 307$) normální ABI a 2,4 % ($n = 8$) ABI vyšší než 1,3. Poměr albumin/kreatinin byl významně vyšší u pacientů s ABI $\geq$ 1,3 ve srovnání s pacienty se sníženým a normálním ABI (3,89 $\pm$ 3,21 vs 1,66 $\pm$ 2,02 mg/g, $p < 0,05$, resp. 3,89 $\pm$ 3,21 vs 1,42 $\pm$ 2,01 mg/g, $p < 0,01$). Počet kuřáků byl vyšší ve skupině pacientů se sníženým ABI ve srovnání s pacienty s normálním ABI (55,56 % vs 25,08 %, $p < 0,01$). Nenašli jsme statisticky významný rozdíl v sérovém cholesterolu, triglyceridech a HDL, glykemii, zastoupení diabetiků a hypertoniků v jednotlivých skupinách.

Závěr: V námi vyšetřené reprezentativní vzorku populace středního věku jsme našli sníženou hodnotu ABI u 5,41 % osob. Jedinci se sníženým ABI častěji kouřili než osoby s normálním ABI, což potvrzuje význam kouření v patogeneze ICHDK. Nenašli jsme vztah mezi sníženým ABI a hypertenzí, diabetem, koncentrací sérového cholesterolu a triglyceridů.

Současný stav a vývoj funkčních potravin – nová éra v prevenci aterosklerózy

Z. Zadák¹, V. Bláha², R. Hyšpler², A. Tichá², D. Solichová²

¹ Centrum pro výzkum a vývoj FN a Lékařské fakulty UK Hradec Králové

² Klinika gerontologická a metabolická Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové

Zájem o vývoj a používání funkčních potravin a funkčních nápojů trvale roste a v mnohých zemích (USA, SRN) se vyrovnává finančním obratem i rozšířeným skupinám léků. Mezi hlavní skupiny složek používaných v prevenci civilizačních onemocnění, především metabolického syndromu a aterosklerózy, se v poslední době řadí:

1. polikosanol
2. W-3 PUFA, a monoenové mastné kyseliny (kyselina olejová)
3. skupiny galaktomananů, glukomananů a fruktomananů
4. fytosteroly
5. bioflavonoidy
6. izoprenoidy a deriváty (skvalen)
7. humáty, fulváty a lignáty.

Jen málo z těchto nutričních komponent bylo dosud podloženo solidními a srovnatelnými studiemi. Vzhledem ke značnému zájmu o tuto skupinu funkčních potravin a potravinových doplňků u lékařů i pacientů a jejich rostoucí ekonomické úspěšnosti i novým normám, které regulují jejich používání v EU, se počet experimentálních i klinických studií zvyšuje. Na základě našich experimentů in vivo se jeví Humát sodný jako molekula, která podle aktuálního pH může při srovnání s kontrolní skupinou, skupinou exponovanou ezetrolu ($p < 0,05$) a další skupinou, které byl podáván fytosterol působit ambivalentně, jako blokátor, nebo naopak enhancer absorpce cholesterolu.

Práce byla podpořena grantem MPO FT-TA/038 a Výzkumným záměrem MZO 00179906.

Komplexní terapie o pacienty s dyslipidemií má opravdu smysl

L. Zlatohlávek, M. Vrablík, M. Prusíková, R. Česka

III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha

Úvod: Komplexní péče o pacienta (zaujímající nejen farmakologickou, ale i zejména nefarmakologickou péči) by měla být základem k úspěchu dosažení cílových parametrů u pacientů v primární i sekundární prevenci aterosklerózy. Cílem našeho projektu bylo jednak dosáhnout, ale také verifikovat nutnost komplexní péči o pacienty s různými metabolickými onemocněními.

Soubor a metody: Do programu bylo zařazeno celkem 516 pacientů Centra preventivní kardiologie VFN Praha, z toho 300 pacientů splnilo protokol sledování a jejich data byla použita ke statistickému zpracování. Byly sledovány následující parametry: celkový, HDL-, LDL-cholesterol, triglyceridy, glykemie, výška, váha, BMI, krevní tlak, kuřáctví, pohybová aktivita, farmakoterapie. Pacienti byli při 1., 2. a 3. návštěvě dietně edukováni, motivováni k pohybové aktivitě, byly provedeny odběry. Odstup jednotlivých návštěv byl 3 měsíce.

Závěr a Výsledky: Po půlročním sledování došlo ke statisticky významnému poklesu celkového, LDL-cholesterolu, triglyceridů, glykemie, BMI, obvodu pasu. Mírný vzestup HDL-cholesterolu nedosáhl statistické významnosti, stejně tak mírný pokles systolického arteriálního tlaku, několik pacientů přestalo kouřit. Naším projektem jsme dokázali nutnost a úspěšnost komplexní péče o pacienty s rizikovými faktory aterosklerózy.

Práce byla podpořena grantem č. NR 8328-3 a výzkumným záměrem číslo MSM 0021620807.

Gen pro perilipin a determinance BMI v české populaci

V. Adámková, R. Bohuslavová, J. A. Hubáček

Centrum výzkumu chorob srdce a cév IKEM Praha

Úvod: Obezita je přibližně z poloviny otázkou dědičných dispozic a obézní jedinci mají vyšší výskyt diabetu, hypertenze i kardiovaskulárních onemocnění. Jedním z kandidátních genů je gen pro perilipin. Perilipin je fosfoprotein pokrývající lipidové vakuoly v buňkách a jeho koncentrace se zvyšuje s akumulací triglyceridů v adipocytech. Experimentální studie ukázaly, že perilipin může ovlivnit množství konzumované potravy a velikost adipocytů a byl popsán vztah mezi variantami A13041G (rs2304795) a A14995T (rs1052700) a indexem tělesné hmotnosti (BMI). Analyzovali jsme, zda tyto varianty hrají roli v genetické determinaci BMI v české populaci.

Metodika: Perilipin varianty byly sledovány u 366 jedinců. Polymorfizmy byly analyzovány pomocí PCR a restrikční analýzy. ANOVA byla použita pro statistické analýzy.

Výsledky: Frekvence jednotlivých genotypů jsou v naší populaci podobné jako v populacích dříve analyzovaných (rs2304795 AA – 37,7 %, AG – 48,6 %, GG – 13,6 %; rs1052700 AA – 52,3 %, AT – 41,0 %, TT – 6,6 %). Nalezli jsme vztah mezi rs2304795 variantou a BMI (kg/m²) v celé populaci (AA – 27,8 ± 4,3; AG – 28,2 ± 4,1; GG – 29,2 ± 4,4, p < 0,05). TT rs1052700 homozygoti měli nesignifikantně (p = 0,09) vyšší BMI oproti nositelům alely A (TT – 29,2 ± 4,6 vs +A – 28,0 ± 4,2).

Závěr: Pilotní část studie naznačuje, že A13041G a A14995T varianty v genu pro perilipin hrají v české populaci významnou roli v genetické determinaci BMI.

Podpořeno projektem IGA MZ ČR č. 8895-4.

Ovlivnění hmotnosti pohybovou aktivitou

V. Adámková^{1,2}, V. Lánská¹, P. Suchánek¹, J. A. Hubáček¹, P. Zimmelová², M. Velemínský², V. Koudelková²

¹ IKEM Praha

² Zdravotně sociální fakulta Jihočeské univerzity České Budějovice

Cíl: Zhodnotit validitu udávaných údajů o fyzické aktivitě probandů a dopad na jejich tělesnou hmotnost.

Metodika a soubor: Vyšetřili jsme soubor 986 dobrovolníků (průměrný věk 35,61 ± 11,254 roků, 445 mužů, 541 žen), s trvalým pobytem v Jihočeském a Středočeském kraji. U těchto osob hodnotíme body mass index (BMI), intenzitu týdenní tělesné aktivity, průměrnou délku denního spánku, základní hodnoty lipidogramu, hodnoty krevního tlaku a tepové frekvence. Za hodnotitelnou fyzickou aktivitu jsme pokládali soustavou aktivitu v délce nejméně 30 min. Statistické zhodnocení: χ^2 a analýza rozptylu.

Výsledky: Žádnou fyzickou aktivitu přiznalo 24 % dotázaných (v Jihočeském kraji 14 %, ve Středočeském 30 %). Aktivní probandi cvičili nejčastěji občas – tedy asi 1krát za 10 dnů 22 % (21 % v Jihočeském a 22 % ve Středočeském kraji). Denní cvičení udávalo 4 % vyšetřených (4 % ve Středočeském i Jihočeském kraji). Cvičení 2krát týdně potom 12 % osob (17 % v Jihočeském, 9 % ve Středočeském kraji). Nejmenší body mass index byl zjištěn u osob, které udávaly cvičení 2krát týdně (BMI = 24,30 ± 4,981 kg/m², 22,083 ± 2,725 kg/m² jižní Čechy, 26,74 ± 4,434 kg/m² střední Čechy).

Závěr: Probandi, kteří cvičili 2krát týdně alespoň 30 min, měli nejmenší body mass index. Někteří vyšetření, kteří udávali cvičení více než 2krát týdně, pravděpodobně přecenili svou fyzickou aktivitu, která je nižší nebo spíše se zdá, že osoby, které necvičí denně, se více starají i o kvalitu fyzické aktivity a mají lepší stravovací návyky (i když na hranici významnosti) než lidé, kteří spoléhají na fyzickou aktivitu.

Podpořeno grantem IGA MZd ČR 8895-4.

Vliv pohlaví na sérovou koncentraci cytokinů a vybraných koagulačních faktorů u osob s diabetes mellitus 2. typu (muži a ženy): pilotní studie

R. Ben Yahia¹, R. Lichnovská¹, I. Janušová¹, J. Kubíčková², V. Krčová², T. Brychta³, A. Rancova⁴, A. Zaatr⁵

¹ Ústav fyziologie Lékařské fakulty UP Olomouc

² Hemato-onkologická klinika Lékařské fakulty UP a FN Olomouc

³ Diabetologická ambulance SPEA Olomouc

⁴ Diabetologická ambulance Olomouc

⁵ Katedra fyzioterapie Fakulty tělesné kultury UP Olomouc

Úvod: Diabetes mellitus (DM) 2. typu, charakterizován společným výskytem obezity, hyperinzulinemie spojené s inzulinorezistencí, vyšší koncentrací cytokinů a abnormalitou koagulačního stavu.

Cíl: Stanovit koncentrace leptinu, adiponektinu A-FABP, E-FABP, t-PA, PAI-1, trombomodulin, vW activ. a F VII v séru u diabetiků 2. typu; posoudit vliv pohlaví na koncentrace vybraných parametrů a posoudit ev. vzájemné korelace mezi těmito parametry jak u mužů tak i u žen.

Materiál a metody: Vybrané parametry byly stanoveny pomocí ELISA sandwichových kitů (Bio Vendor) ve vzorcích séra od 30 diabetiků (12 mužů, průměrný věk 68 let, a 12 žen, průměrný věk 68,11 let). Statistické vyhodnocení dat bylo provedeno programem StatSoft Software Package verze 6.

Výsledky: Získané hodnoty jsou uvedeny v tab. 1, 2, 3 a 4.

Závěr: Koncentrace vybraných parametrů byla ovlivněna pohlavím, u skupiny žen diabetiček byla reálná hodnota určitého parametru ve většině případů signifikantně vyšší než u skupiny mužů diabetiků. V séru u žen s DM 2. typu negativně koreloval leptin s adiponektinem a PAI-1 s faktorem VII a pozitivně koreloval PAI-1 s E-FABP a t-PA s A-FABP, u mužů pozitivně koreloval pouze HbA_{1c} s A-FABP. Velký podíl korelací tvořily parametry lipidového spektra a inzulinové rezistence.

Tab. 1. Statistické charakteristiky vybraných parametrů v séru (*statisticky signifikantní rozdíly p < 0,05).

	muži	ženy
věk (let)	68,00 ± 11,08	68,11 ± 9,74
BMI (kg/m ²)	29,31 ± 5,52	28,56 ± 3,85
HbA _{1c} (%)	6,08 ± 1,71	5,78 ± 1,00
leptin (ng/ml)	12,48 ± 9,19	25,15 ± 13,46
adiponektin (μg/ml)	8,11 ± 3,30	13,53 ± 7,50
A-FABP (ng/ml)	30,83 ± 9,03	49,14 ± 13,89
E-FABP (ng/ml)	1,08 ± 0,32	1,11 ± 0,55
t-PA (ng/ml)	9,92 ± 6,02	8,83 ± 5,15
PAI-1 (ng/ml)	315,75 ± 168,24	238,94 ± 96,18
trombomodulin	49,08 ± 25,13	47,50 ± 24,67
vW activ (%)	87,17 ± 45,79	90,56 ± 36,75
faktor VII (%)	234,67 ± 69,75	289,67 ± 49,98

Tab. 2. Vícerozměrné testy významnosti.

efekt	test	chyba SV	P
abs. člen	Wilksův	13	0,000000
pohlaví	Wilksův	13	0,044452

Tab. 3. Korelace mezi měřenými parametry u žen.

	leptin	HbA _{1c}	t-PA	PAI-1
adiponektin		●		
A-FABP			■	
E-FABP				■
trombomodulin				
vW activ				
faktor VII				●

■ pozitivní korelace ● negativní korelace

Tab. 4. Korelace mezi měřenými parametry u mužů.

	leptin	HbA _{1c}	t-PA	PAI-1
adiponektin				
A-FABP		■		
E-FABP				
trombomodulin				
vW activ				
faktor VII				

■ pozitivní korelace ● negativní korelace

Extrakorporální eliminace lipoproteinů (čtvrt století léčby)

M. Bláha, Z. Zadák, V. Bláha, P. Vyroubal, E. Havel, J. Malý, M. Blažek, M. Cermanová, L. Jebavý

Lékařská fakulta UK a FN Hradec Králové

Úvod: Léčbu familiární hyperlipoproteinemie (FH) kontinuální plazmaferézou provádíme 26 let. Ačkoliv je to nespecifická extrakorporální eliminace (EE), zůstává záchrannou metodou v kritických situacích. Vývoj směřoval k specifické EE

LDL-cholesterolu: 1994 jsme zahájili imunoabsorpční léčbu prvního homozygota. Je však třeba odstranit další rizika [Lp(a), fibrinogen] – vývoj šel vzestupně „zpět“ k současnému ovlivnění reologických funkcí mikrocirkulace, neboť krev nepodléhá zdaleka jen newtonským principům.

Metodika: Plazmaferézu dosud používáme při hyperlipoproteinemických krizích; vyměňujeme 1–1,5 objemu plazmy, hradíme albuminem a krystaloidy. Imunoafetických výkonů pomocí absorpčních kolon s ovčími protilátkami bylo provedeno za 12 let 1 500, v těžkých případech FH rezistentních na standardní léčbu, prováděny jsou dlouhodobě ($7,2 \pm 2,96$ let). Od roku 2003 provedeno 300 reoferéz filtry Evaflux, Kuraray. V roce 2006 byla zahájena terapie absorberem Lipocollect 300.

Výsledky: LDL-aferéza odstranila u všech nemocných xantomy do 9 měsíců, zmírnila subjektivní obtíže, u nikoho nerecidivovaly dříve opakovaně prodělané infarkty myokardu nebo cévní příhody mozku. Vrstva intima-media karotid prokazuje zlepšení nebo stagnaci u 50 % nemocných. Imunoafetické výkony snižují LDL-cholesterol, ApoB i Lp(a) o $82 \pm 1,4/73,2 \pm 13,4/62,2 \pm 18,8$ %. Snižené střední hodnoty lze udržet opakovanými výkony po $17,6 \pm 1,6$ dnech. Reoferéza je téměř stejně účinná a navíc sníží viskozitu a zvýší průtok mikrocirkulací, a to i u kritických ischemií končetin, AMD či akutní ztráty sluchu. Nezávažných vedlejších příhod bylo 5,6 %.

Závěr: EE je úspěšná u FH, život zachraňující u homozygotní FH. Je dobře tolerována. Filtry Lipocollect odstraňují nebezpečí absorbérů s animálními protilátkami. Reoferéza zlepšuje průtok mikrocirkulací a zlepšuje kromě FH některé další choroby.

Podporováno granty NR/9811-3, NR/8505-3, NR/9259-3, NR/V8497-3, NR/9103-4, MZO 00179906, MSM 0021620820.

Lipocollect 300 – the first non-biological imunoabsorber for extracorporeal LDL-cholesterol elimination

M. Bláha, E. Mistrík, V. Bláha, S. Dusilová Sulková, M. Blažek, S. Filip, J. Malý, L. Sobotka

Medical Faculty and Faculty Hospital, Charles University, Hradec Králové

Objectives: Familial hypercholesterolaemia (FH) is a genetic disorder typical of high incidence of severe cardiovascular complications in young adults. Extracorporeal LDL-cholesterol elimination is an effective treatment of FH even if diet, medication and life style change failed. Animal antibodies used in binding LDL in present reusable LDL adsorbers are potentially immunizing. We tested the first reusable LDL adsorber based exclusively on non-biologic substances for its safety and efficiency.

Methods: Lipocollect 300 (Medicollect, Germany) was used in 22 procedures in patient with homozygous FH after experience with more than 1000 procedures with other columns. In Lipocollect 300, spherical, macroporous silica gel as carrier is coated by synthetic organic polyanionic molecules that with its negative charge captures LDL and VLDL cholesterol and is easily removed with 1 molar NaCl solution. Plasma levels of total cholesterol (T-chol), low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), lipoprotein (a) [Lp(a)] and apoenzyme B (Apo B) were measured before and after the intervention. Paired t-test was used for data analysis.

Results: Mean change in plasma lipoproteins in last 10 procedures (mean $\pm$ SD) after the procedures was in the steady state. Plasma levels of T-Chol, LDL and Lp(a) decreased significantly after the procedure ($p < 0.001/0.007$). No side effects were observed and therapeutic procedures were well tolerated. No important clinical changes occurred in basic biochemical parameters.

Conclusion: We have found Lipocollect 300 to be as effective and safe as the columns containing animal antibodies.

Supported by research tasks: NR/8505-3, NR/9259-3, NR/8497-3, NR/9103-4, MZO 00179906, MSM 0021620820.

Apolipoprotein E a hladiny lipidů u hemodialyzovaných pacientů

S. Bloudíková, J. A. Hubáček, O. Viklický a pracovní skupina MIA

IKEM Praha

Úvod: Hemodialyzovaní (HD) pacienti jsou výrazně ohroženi rozvojem předčasné aterosklerózy. Jedním z rizikových faktorů rozvoje aterosklerózy je i zvýšená hladina cholesterolu a triglyceridů v plazmě. Analyzovali jsme frekvence alel u HD pacientů a zdravých kontrol a hledali jsme vztah mezi polymorfizmem v genu pro apolipoprotein E, který u zdravých jedinců hladiny plazmatických lipidů výrazně ovlivňuje.

Metodika: Ve spolupráci s 27 HD středisky jsme shromáždili DNA a laboratorní parametry (triglyceridy a cholesterol) od 700 nemocných léčených hemodialýzou. Pomocí PCR-RFLP jsme analyzovali apolipoprotein E polymorfismus (E2, E3 a E4 varianty) i u 652 zdravých kontrol.

Výsledky: Frekvence genotypu APOE33 byla významně vyšší ve zdravé populaci v porovnání s HD pacienty (68,1 % vs 62,3 %, $p < 0,025$). Apolipoprotein E ovlivnil u HD pacientů hladiny celkového cholesterolu (+E4 – $4,7 \pm 1,2$ mmol/l; E33 – $4,6 \pm 1,0$ mmol/l; +E2 – $4,3 \pm 1,0$ mmol/l; $p < 0,05$), ale ne triglyceridů (+E4 – $2,0 \pm 1,2$ mmol/l; E33 – $2,0 \pm 1,2$ mmol/l; +E2 – $2,2 \pm 1,3$ mmol/l).

Závěr: Prokázali jsme, že stejně jako v populaci APOE polymorfismus ovlivní hladiny cholesterolu (a riziko aterosklerózy) i u HD pacientů. Nositelé APOE genotypu 33 mají menší pravděpodobnost vzniku a vývoje chronického onemocnění ledvin. Tato práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR číslo NR/7958-5.

Vysoká prevalence Y chimérizmu v srdeční tkáni žen

R. Bohuslavová¹, J. A. Hubáček^{1,2}, Y. Vymětalová¹, M. Kocík³, I. Málek¹

¹ IKEM Praha

² Centrum výzkumu chorob srdce a cév IKEM Praha

³ IV. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha

Úvod: Akutní rejekce je jednou z nejzávažnějších komplikací u pacientů po transplantaci srdce. V současné době je její detekce možná pouze invazivní metodou – pomocí endomyokardiální biopsie. Včasná, spolehlivá a neinvazivní detekce akutní rejekce by výrazně zlepšila možnosti její léčby a snížila počet následných komplikací. Jako jedna z možností je studována detekce přítomnosti volné DNA, uvolňované z transplantovaného orgánu během rejekce. Podmínkou je dostatečná citlivost vyvíjených metod a jejich specifita. Specifita metodiky může být do značné míry ovlivněna chimérizmem, tj. stavem, kdy v jednom organismu jsou přítomny buňky jiného organismu. Volná DNA v plazmě pak může pocházet od dárce, příjemce i z různých chimérických buněk a tvořit značně heterogenní směs.

Metody: Přítomnost Y specifické sekvence byla analyzována pomocí nested-real-time PCR ve vzorcích 40 aort explantovaných a transplantovaných ženských srdcí.

Výsledky: Prokázali jsme přítomnost Y specifické sekvence u 19 z celkem analyzovaných 40 srdcí. Chimérizmus byl častěji přítomen v srdcích explantovaných (11 orgánů ze 17 analyzovaných, 65,7 %) než v srdcích transplantovaných (8 orgánů z 23, 34,8 %). Rozdíl ve frekvencích může být dán faktem, že dárce byly mladší, a tedy byla menší šance výskytu okolností vedoucích k chimérizmu. Pro prokázání původu chimérizmu (počty synů, prodělané transfuze) jsme však neměli dostatek informací.

Závěry: Vzhledem k vysoké míře prokazaného chimérizmu se zdá, že použití detekce volné DNA v plazmě při analýze orgánové rejekce nemusí dávat spolehlivé výsledky. Přítomnost chimérických buněk jak v tkáních dárce, tak v tkáních příjemce může výrazně snížit výpovědní hodnotu analýzy volné DNA.

Projekt byl podpořen grantem č. 8547-3/2005 Ministerstva zdravotnictví ČR.

Korelace 10letého rizika kardiovaskulární mortality podle tabulek „SCORE“ s ukazateli endotelové dysfunkce v kohortě mužů primární prevence

P. Cabáňík¹, P. Syrovátka^{1,3}, J. Potočková¹, L. Fialová², P. Kraml¹

¹ II. interní klinika 3. lékařské fakulty UK a FN Královské Vinohrady Praha

² Ústav lékařské biochemie 1. lékařské fakulty UK Praha

³ Klinika kardiologie IKEM Praha

Úvod: Evropské tabulky „SCORE“ slouží nejen k výpočtu rizika 10leté kardiovaskulární mortality, ale jsou i vodítkem pro zahájení medikamentózní léčby hyperlipoproteinemií u pacientů v primární prevenci aterosklerózy. Cílem této studie bylo zjistit, zda výše rizika podle tabulek „SCORE“ koreluje s ukazateli endotelové dysfunkce a cytokiny, které jsou produkovány buňkami cévní stěny, účastníci se aterosklerotického procesu (endotelie, buňky hladkého svalstva medie, monocyty/makrofágy).

Metody: Vyšetřili jsme 44 mužů pražské populace v primární prevenci (50–65 let). Žádný nebyl doposud léčen pro hypertenzi, diabetes mellitus, hyperlipoproteinemii či jakékoli chronické zánětlivé onemocnění a nikdo neužíval chronickou medikaci. Po fyzikálním vyšetření byla odebrána žilní krev ráno nalačno ke stanovení základních biochemických parametrů, běžného lipidogramu, aterogenního indexu plazmy (AIP = $\log \text{TG/HDL}$), krevního obrazu, parametrů endotelové dysfunkce (vWf, VCAM-1, ICAM-1, E-selectin, PAI-1, nitrity/nitráty), imunokinů a cytokinů (IL-1b, IL-6, IL-8, IL-18,

CRP US, TNF α , MMP-1, MPO). Sonograficky bylo provedeno měření IMT a EDV. Na základě vstupních hodnot bylo získáno skóre rizika podle tabulek European Society of Cardiology (SCORE). Byla provedena regresní analýza pomocí Spearmanova korelačního koeficientu, za statisticky významné byly považovány hodnoty $p < 0,05$.

Výsledky: Ve studii korelovala hodnota SCORE signifikantně s hodnotou IMT, avšak nikoli s EDV ani s plazmatickými markery endotelové dysfunkce. Ze zánětlivých parametrů byla zjištěna pozitivní korelace s IL-1b a IL-6. Rizikové SCORE dále významně korelovalo s WHR, ukazatelem inzulinové rezistence (HOMA IR), s feritinem, Lp(a) a AIP.

Závěr: Navzdory pozitivní korelaci hodnoty SCORE s IMT nelze na základě této hodnoty odhadovat míru endotelové dysfunkce u jedinců v primární prevenci.

Projekt byl podpořen grantem IGA MZČR 8529-3.

Androgenní alopecie, léčba finasteridem a lipidové spektrum

M. Dušková, M. Hill, L. Stárka

Endokrinologický ústav Praha

Androgenní alopecie nejenže často vyvolává negativní psychosociální reakce, ale je také rizikovým ukazatelem řady onemocnění, jako je benigní hyperplazie prostaty, karcinom prostaty, hyperinzulinemie, onemocnění související s inzulinovou rezistencí – obezita, hypertenze a dyslipidemie. V léčbě androgenní alopecie se používá finasterid, který blokuje 5 α -reduktázu, a tím i přeměnu testosteronu na dihydrotestosteron. V naší studii jsme vyšetřili skupinu 21 zdravých mužů s předčasnou androgenní alopecií. Průměrný věk byl 27 let a BMI 24. U všech bylo vyšetřeno steroidní spektrum, lipidový a sacharidový metabolismus, homocystein, jaterní testy. Tyto parametry byly vyšetřeny před nasazením léčby finasteridem v dávce 1 mg/den a po 4 měsících léčby. U pacientů se nevyskytovaly žádné nežádoucí účinky spojené s léčbou. U pacientů došlo po 4 měsících léčby k signifikantnímu snížení DHT, zvýšení hladiny testosteronu a SHBG. V sacharidovém metabolismu a u homocysteinu nedošlo ke změně. V lipidovém spektru došlo pouze k hraničnímu zvýšení triglyceridů, a to v rozmezí normálních hodnot. Léčbu androgenní alopecie finasteridem je možno považovat za bezpečnou. Nedochozí u ní však ke zlepšení metabolických parametrů, které jsou rizikové pro rozvoj kardiovaskulárních onemocnění. Hraniční zvýšení triglyceridů se jeví spíše jako nevýznamné. Podle některých posledních údajů DHT zasahuje do metabolismu viscerálního tuku u lidí i u experimentálních zvířat, ale změny v koncentraci tohoto hormonu během léčby finasteridem nejsou natolik velké, aby k signifikantním pohybům v lipidovém spektru došlo.

Práce vznikla za podpory grantu IGA MZ ČR NR/8525-5.

Ovlivnění některých kardiovaskulárních rizikových faktorů bariatrickou operací – gastrickým bypassem

J. Dvořáková¹, L. Tábořský¹, P. Beňo², M. Toběrný²

¹ Metabolická ambulance OKBHI Nemocnice Na Homolce Praha

² Oddělení všeobecné chirurgie Nemocnice Na Homolce Praha

Úvod: V případě selhání konzervativní léčby je část nemocných trpících závažnými formami obezity indikována k chirurgickému řešení. Bariatrická chirurgie je určena především pro pacienty s těžkou obezitou (BMI > 40 kg/m²), případně pro nemocné s BMI > 35 kg/m² tehdy, pokud současně trpí dalšími komorbiditami. Jedním z bariatrických výkonů je minigastrický bypass, který je na našem chirurgickém pracovišti prováděn od roku 2004. Jeho výsledkem je kombinovaný malabsorpční (snížené vstřebávání živin) a restriktivní (omezení příjmu potravy) efekt. Od roku 2005 se tento zákrok provádí též robotickým systémem Da Vinci, což je v naší republice novinka.

Metodika: U 45 pacientů (23 mužů a 22 žen) s BMI > 40 kg/m² byl proveden minigastrický bypass. Před operací, za 2 a 6 měsíců po ní jsme prováděli klinická a laboratorní vyšetření. Hodnotili jsme změny BMI, krevního tlaku, lipidových parametrů [celkový a HDL-cholesterol, LDL-cholesterol (přímá metoda stanovení), triacylglyceroly, apolipoprotein AI a B], kyseliny močové, celkového homocysteinu, glykovaného hemoglobinu a plazmatické glukózy nalačno (FPG).

Výsledky: V souboru bylo 30 % diabetiků a pouze 9 % pacientů mělo FPG < 5,6 mmol/l. 69 % nemocných bylo léčeno pro hypertenzi, 87 % pacientů mělo dyslipidemii (64 % z nich užívalo hypolipidemika). Hmotnostní úbytek za 6 měsíců po operaci činil průměrně 21,5 kg. Průměrná hodnota BMI (před operací 43,4 kg/m²) klesla po 2 měsících na 36,2 kg/m² ($p < 0,001$) a po 6 měsících na 33,8 kg/m². Došlo k významnému poklesu systolického a diastolického krevního tlaku –

před operací STK $144,7 \pm 11,8$ mm Hg, DTK $86,6 \pm 6,4$ mm Hg, po 6 měsících STK $138,7 \pm 8,6$ mm Hg ($p < 0,05$), DTK $81,6 \pm 6,0$ mm Hg ($p < 0,05$). Statisticky významný pokles již po 2 měsících jsme zaznamenali u celkového cholesterolu ($4,95 \pm 0,87$ mmol/l, $4,48 \pm 0,78$ mmol/l), LDL-cholesterolu ($2,52 \pm 0,64$ mmol/l, $2,23 \pm 0,54$ mmol/l), apo B $1,24 \pm 0,19$ g/l, $1,07 \pm 0,25$ g/l) (u všech $p < 0,01$), triacylglycerolů ($1,67 \pm 0,86$ mmol/l, $1,5 \pm 0,66$ mmol/l – $p < 0,05$), kyseliny močové ($387,4 \pm 88,3$ μ mol/l, $352,3 \pm 81,7$ μ mol/l – $p < 0,05$), glykovaného hemoglobinu ($4,85 \pm 0,89$ %, $4,7 \pm 0,89$ % – $p < 0,01$) a glykemie ($6,53 \pm 2,31$ mmol/l, $5,68 \pm 0,52$ mmol/l – $p < 0,05$). Tyto změny se 6 měsíců po operaci ještě prohloubily ($p < 0,001$). Změny HDL-cholesterolu, apo AI a homocysteinu nedosáhly statistické významnosti.

Závěr: Bariatriká chirurgie je nejefektivnějším způsobem prevence či řešení život ohrožujících komplikací a závažných degenerativních problémů, způsobených těžkou obezitou. Hmotnostní úbytek po minigastrickém bypassu vedl k výraznému zlepšení řady parametrů – rizikových faktorů kardiovaskulárních chorob. Následně mohlo dojít k úpravám v medikaci (DM, hypertenze, dyslipidemie).

Rizika konzumace nepřiměřených dávek vitaminů

P. Hlúbik¹, H. Střítecká¹, J. Hlúbik²

¹ FVZ UO Hradec Králové

² ČVUT FEL Praha

Vitaminy jsou esenciálními složkami stravy, které ovlivňují řadu biochemických, metabolických dějů lidského organismu. Adekvátní koncentrace jednotlivých vitaminů v biologických tkáních jsou nezbytnou podmínkou pro zabezpečení metabolismu základních živin – cukrů, tuků a bílkovin, energetického metabolismu, ovlivňují řadu fyziologických funkcí a zasahují do patobiochemických dějů. Kromě pozitivních projektivních efektů vitaminů na zdraví je nutno upozornit i na možné zdravotní rizika nadměrné konzumace některých vitaminů. Doporučený příjem vitaminů v ČR, EU i USA je charakterizován ve výživových doporučených dávkách – recommended dietary allowance (RDA). Součástí doporučení příjmu vitaminů je i definice hladiny nejvyššího přijatelného příjmu – upper tolerable intake level (UL) a dávky NOAEL a LOAEL. Negativní dopady na zdraví nadměrného příjmu překračující hodnoty UL při akutním nebo chronickém podávání byly zjištěny především u vitaminů A – kraniofaciální anomálie plodu, β -karotenu – byla zaznamenána zvýšená incidence výskytu rakoviny plic, zvýšení úmrtnosti na kardiovaskulární onemocnění. Nadměrný perorální příjem vitaminu D může vést k projevům akutní i chronické intoxikace. Vitamin E může působit antioxidačně, ale i prooxidačně s rizikem poškození LDL vedoucí ke vzniku small dense LDL s vysokou aterogenitou, což vede k akceleraci aterosklerózy a vzestupu incidence KVO.

Apolipoprotein E a riziko infarktu myokardu v české populaci

J. A. Hubáček^{1,2}, J. Piřha^{1,2}, R. Poledne^{1,2}, R. Dembovská¹, A. Pilipčincová¹, R. Bohuslavová¹, V. Lánská¹, V. Staněk¹

¹ IKEM Praha

² Centrum výzkumu chorob srdce a cév IKEM Praha

Úvod: Vznik infarktu myokardu (IM) je přibližně z poloviny otázkou dědičných dispozic. Jedním z dlouhodobě sledovaných kandidátních genů je gen pro apolipoprotein E (APOE). APOE se vyskytuje ve třech alelách (e2, e3 a e4) a alela e4 je ve většině populací spojena s vyšším cholesterolem a předpokládá se, že i s vyšším rizikem IM. Publikované výsledky však nejsou konzistentní. Analyzovali jsme, zda APOE varianty hrají roli v genetické determinaci IM a zda ovlivní lipidové parametry v české populaci.

Metody: APOE byl analyzován u 982 zdravých reprezentativně vybraných mužů kontrolního souboru a u 176 mužů ve věku do 65 let s IM pomocí PCR a restrikční analýzy.

Výsledky: Frekvence jednotlivých alel genu pro APOE jsou v české populaci podobné ostatním středoevropským populacím (e2 – 7,6 %, e3 – 82,6 %, e4 – 9,8 %). Nositelé alely e2 měli významně nižší hladiny celkového cholesterolu oproti ostatním ($5,2 \pm 0,9$ mmol/l vs $5,8 \pm 1,0$ mmol/l, $P < 0,005$). Nenalezli jsme významný vztah mezi genem pro APOE a rizikem vzniku IM – mezi pacienty bylo nesignifikantně více nositelů alely e4 (21,7 % vs 18,1 %).

Závěr: Potvrdili jsme, že gen pro APOE ovlivní hladiny cholesterolu v české populaci a pilotní část studie naznačuje, nositelé alely e4 v genu pro APOE by mohli mít zvýšené riziko IM.

Podpořeno projektem IGA MZ ČR č. NR 9093-4/2006.

Association between plasma lipids and variants in apolipoproteins E and A5 genes: HAPIEE study

J. A. Hubáček^{1,2}, A. Peasey³, H. Pikhart³, P. Stávek¹, R. Kubinová⁴, M. Marmot³, M. Bobak³

¹Institute for Clinical and Experimental Medicine Prague

²Cardiovascular Research Centre Prague

³Department of Epidemiology and Public Health, University College London, London, United Kingdom

⁴National Institute of Public Health Prague

Introduction: The HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) study is a prospective cohort study (random sample of men and women aged 45–69 years) designed to investigate the effect of classical and non-conventional risk factors and social and psychosocial factors on cardiovascular and other non-communicable diseases in eastern Europe. We have analyzed the association between polymorphisms in well characterized genes for apolipoproteins E and A5 and basic plasma lipids.

Participants and methods: Total 6 359 individuals were examined. Genotyping of APOE (E2, E3 and E4 alleles) and APOA5 (T-1131C and Ser9Trp variants) was performed using PCR-RFLP.

Results: Frequencies of the analyzed variants are similar to frequencies obtained in other Caucasian populations. APOA5 effect triglycerides in additive manner (means of TG from commonest haplotype [T-1131T/Ser19Ser] to the carriers of 3 less common [C-1131 and/or Trp 19] alleles 1.82→2.10→2.78→3.21 mmol/L, $p < 0.0001$). Carriers of the APOE2 has lowest and the carriers of the APOE4 allele the highest plasma cholesterol ($p < 0.0001$). Interestingly, analysis of carriers of the APOE4E2 genotype clearly showed, that the dominant effect in this genotype has APOE2 allele.

Conclusions: Only the analysis of really large populations will help to reveal effects of less common genotypes and combinations of individual polymorphisms on plasma lipids.

This work was supported by National Institute on Aging, project No. R01 AG23522-01

Varianty v preproghrelinu ovlivňují vývoj cholesterolemie a BMI v čase u pacientů léčených hemodialýzou

J. A. Hubáček, R. Bohuslavová, S. Bloudíčková, O. Viklický za MIA skupinu

Centrum výzkumu chorob srdce a cév IKEM Praha

IKEM Praha

Úvod: Hladiny cholesterolu a tělesná hmotnost (BMI) jsou výsledkem současného působení vnějších a vnitřních faktorů. Jedním z kandidátních genů, které mohou jak cholesterol, tak BMI ovlivnit, je gen pro preproghrelin. Gen kóduje dva hormony, ghrelin a obesitin, které ovlivňují sekreci růstového hormonu, energetickou rovnováhu organismu, spánkové zvyklosti i množství konzumované potravy. Analyzovali jsme, zda varianty v preproghrelinu ovlivní vývoj plazmatických lipidů a BMI u pacientů léčených hemodialýzou, ohrožených zvýšenou hladinou cholesterolu a ztrátou hmotnosti.

Metody: Preproghrelin varianty Arg51>Gln a Leu72>Met byly analyzovány pomocí PCR-RFLP u 210 hemodialyzovaných pacientů, prospektivně sledovaných 18 měsíců. Vývoj plazmatických lipidů a BMI byl sledován ve 3měsíčních intervalech v podskupinách rozdělených dle variant v preproghrelinu.

Výsledky: Celkový cholesterol se v průběhu léčby zvyšoval u nositelů alely Gln51, ale ne u Arg51Arg homozygotů ($P < 0,01$). Jedinci s běžným haplotypem Arg51Arg/Leu72Leu si udržovali konstantní váhu, zatímco u nositelů alespoň jedné méně četné alely Gln51 a/neboLeu72 BMI výrazně poklesl ($P < 0,01$). Triglyceridy nebyly ovlivněny významně.

Závěry: Varianty v genu pro preproghrelin ovlivní vývoj cholesterolemie a BMI u hemodialyzovaných pacientů v čase. Tyto varianty mohou být v budoucnu užitečné při výběru rizikových pacientů a hrát důležitou roli v individualizaci léčby. Projekt byl podpořen grantem č. NR 7958-5 Ministerstva zdravotnictví ČR.

Komparace farmakologických, dietních a režimových opatření při léčbě hyperlipidemií jako prevence aterosklerózy v dětském věku

J. Hyjánek¹, D. Pastucha²

¹ Ústav lékařské genetiky a fetální medicíny Lékařské fakulty UP a FN Olomouc

² Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství Lékařské fakulty UP a FN Olomouc

Úvod: Ateroskleróza je proces polygenní, ovlivněný genetickými a environmentálními faktory. Tento proces začíná již u dětí a hyperlipidemie jsou jedním z nejrizikovějších faktorů procesu aterogeneze. Některé typy poruchy metabolismu lipidů jsou monogenní a jsou při splnění přísných kritérií indikovány k farmakoterapii již v dětském věku. Základem vyšetření je podrobný genealogický rozbor, sledování manifestace chorobných projevů, sledování změny koncentrace metabolitů a konečně i vyšetření defektů genů. Na našem pracovišti je od roku 1997 věnována i pozornost dětským hyperlipidemiím v rámci Dětské lipidové poradny. Dětské pacienty s FH a FDB jsou zařazeni do mezinárodního registru pacientů – MedPed. V Dětské lipidové poradně bylo retrospektivně v posledních 10 letech vyšetřeno 376 pacientů, celkem je dispenzarizováno 92 pacientů, kteří navštěvují poradnu pravidelně. Zaměřujeme se zejména na monogenně podmíněné hyperlipidemie, kterými jsou familiární hypercholesterolemie a familiární defekt ApoB100.

Metodika: Byly srovnávány parametry biochemické a fyzikální u 2 skupin dětí a mladistvých s hyperlipidemií. První skupina byli pacienti léčení nefarmakologicky, tedy dietně a režimově, a druhá skupina obsahovala pacienty léčené také farmakologicky. Dále byla srovnávána účinnost léčby jednotlivými skupinami hypolipidemik.

Výsledky: V druhé skupině pacientů bylo zaznamenáno signifikantní zlepšení lipidových a fyzikálních parametrů proti skupině pacientů nefarmakologicky léčených. Signifikantně nejlepších výsledků bylo zaznamenáno u pacientů léčených atorvastatinem v přísném indikačním schématu.

Závěr: Práce Dětské lipidové poradny pomáhá ve vyhledávání, dispenzarizaci a léčbě pacientů v riziku aterosklerózy. Obecně genetické poradenství může aktivně upozorňovat na osoby v riziku kardiovaskulárního onemocnění a aktivně vyšetřovat pacienty s podezřením na genový defekt při monogenní poruše metabolismu lipidů.

Snížená citlivost k inzulinu u rodin s familiární kombinovanou hyperlipidemií a její asociace s nealkoholickou steatózou jaterní

D. Jackuliaková, H. Vaverková, D. Karásek

III. interní klinika Lékařské fakulty UP a FN Olomouc

Úvod: Inzulinová rezistence (IR) se uplatňuje v rozvoji nealkoholické steatózy jater (tzv. „NAFLD“); NAFLD však může přispívat ke vzniku IR. Studovali jsme korelace jaterních enzymů s parametry IR v rodinách s familiární kombinovanou hyperlipidemií (FKH).

Metodika: 186 subjektů bylo rozděleno takto: hyperlipidemičtí členové FKH-rodin s TG $\geq 1,5$ mmol/l (HL HTG), resp. s TG $< 1,5$ mmol/l (HL NTG), jejich normolipidemičtí příbuzní (NL) a kontroly (KO). Vycházeli jsme z definice FKH: proband má celkový cholesterol (TC) a triglyceridy (TG) ≥ 90 . percentil (dle věku a pohlaví) a v rodině se vyskytuje minimálně jeden prvostupňový příbuzný s TC a/nebo TG ≥ 90 . percentil (dle věku a pohlaví) nebo apoB $\geq 1,25$ g/l. Byly stanoveny hladiny plazmatických lipidů (TC, LDLc, HDLc, TG, apoB), parametry IR (lačná glykemie, inzulin, proinzulin, C-peptid, HOMA-index, BMI, věk) a hodnoty jaterních testů (ALT, GMT).

Výsledky: HL HTG skupina s největším podílem jedinců splňujících kritéria metabolického syndromu [36,07 % vs 0 % (HL NTG), 6,9 % (NL) a 3,64 % (KO)] měla signifikantně nejvyšší průměrný počet známek metabolického syndromu [$2,14 \pm 0,96$ vs $0,33 \pm 0,49$ (HL NTG), $0,70 \pm 0,89$ (NL) a $0,78 \pm 0,85$ (KO)]. HL HTG jedinci s FKH vykazovali signifikantně vyšší hodnoty jaterních enzymů a rovněž větší inzulinorezistenci (vyšší proinzulin, signifikantně vyšší hodnoty lačné glykemie, C-peptidu, inzulinu, HOMA-indexu). Shledali jsme statisticky významnou pozitivní korelaci mezi koncentracemi jaterních testů a parametry inzulinové rezistence – pro GMT v případě proinzulinu ($R = 0,417$) a C-peptidu ($R = 0,385$), pro ALT v případě HOMA ($R = 0,266$).

Závěr: Známky IR převažovaly u hyperlipidemických hypertriglyceridemických jedinců z FKH-rodin. Parametry IR u těchto osob signifikantně korelovaly s jaterními testy, což lze vysvětlit přítomností NAFLD, která bývá s IR spjata.

Endoteliální hemostatické markery u jedinců z rodin s familiární kombinovanou hyperlipidemií a jejich vztah k tloušťce intima-media společné karotidy

D. Karásek¹, H. Vavrková¹, M. Halenka¹, L. Slavík², D. Novotný³

¹ III. interní klinika Lékařské fakulty UP a FN Olomouc

² Hematoonkologická klinika Lékařské fakulty UP a FN Olomouc

³ Oddělení klinické biochemie FN Olomouc

Úvod: Cílem studie bylo stanovit endoteliální hemostatické markery – von Willebrand factor (vWF), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), tissue plasminogen activator (t-PA), soluble thrombomodulin (sTM) u asymptomatických jedinců z rodin s familiární kombinovanou hyperlipidemií (FKH) a zjistit vztah těchto markerů k vybraným rizikovým faktorům provázející FKH a k tloušťce intima-media společné karotidy (IMT).

Metodika: Do prezentované studie bylo zařazeno 82 osob z 29 FKH rodin. Soubor byl rozdělen na hyperlipidemické jedince (HL, n = 47) a normolipidemické jedince (NL, n = 35). Ke skupině HL, resp. NL byla věkově a pohlavím adjustována kontrolní skupina K-HL (n = 20), resp. K-NL (n = 20). Mimo endoteliální hemostatické markery, IMT a lipidové spektrum byl u všech jedinců změřen krevní tlak, BMI, obvod pasu a byly stanoveny některé markery inzulinové rezistence (inzulin, proinzulin, C-peptid, HOMA index) a hsCRP.

Výsledky: Ve srovnání se zdravými kontrolami měli hyperlipidemičtí jedinci signifikantně vyšší hladiny vWF ($146,4 \pm 73,2$ % vs $112,2 \pm 29,4$ %, $p < 0,05$), PAI-1 [$102,4$ (83,0–117,0) ng/ml vs $63,5$ (31,8–87,3) ng/ml, $p < 0,01$] a t-PA [$5,1$ (2,5–7,9) ng/ml vs $3,4$ (1,4–5,8) ng/ml, $p < 0,05$]. Měli silnější IMT, která korelovala s vWF ($r = 0,29$, $p < 0,05$). Jejich normolipidemičtí příbuzní měli signifikantně vyšší hladiny vWF ($137,2 \pm 42,8$ % vs $106,6 \pm 24,0$ %, $p < 0,01$) a PAI-1 [$75,3$ (53,2–92,0) ng/ml vs $48,6$ (37,4–85,9) ng/ml, $p < 0,05$]. Hladiny vWF, PAI-1 a t-PA byly nezávisle asociovány s některými markery inzulinové rezistence.

Závěr: U asymptomatických jedinců z FKH rodin je patrná endoteliální dysfunkce, která je asociovaná s inzulinovou rezistencí. Endoteliální dysfunkce předchází morfologické cévní změny detekovatelné IMT, které jsou přítomné pouze u hyperlipidemických členů těchto rodin.

Podpořeno grantem IGA MZCR NR/9068-3.

Trombofilní mutace v genetice jako rizikový faktor cévních změn (předběžné sdělení)

M. Kuklík^{1,2}, M. Krkavcová³, K. Andělová²

¹ Genetická ambulance Praha 3

² Ústav péče o matku a dítě Praha

³ GENVIA s.r.o., Laboratoř lékařské genetiky, Praha

Úvod: Trombofilní mutace představují význačný etiopatogenetický faktor řady patologických stavů ve vztahu k cévnímu endotelu, k spontánním abortům, některým vrozeným vadám, trombózám a hematomům placenty a dalším disruptivním stavům v embryogenezi a fetálním vývoji (tzv. early onset stavy), popřípadě k pozdějším nastupujícím situacím jako cévní příhody mozkové, srdeční, a hypertenze (tzv. late onset stavy).

Metodika: Na základě standardního rodokmenového vyšetření (4generačních rodokmenů) byla v suspektních situacích indikována vyšetření hlavních typů trombofilních mutací metionin tetrahydrofolát reduktázy na 2 mutačních místech, dále Leidské mutace a protrombinové mutace k ověření jejich možného etiopatogenetického podílu na definovaných stavech zjištěných v konkrétních rodinách (rodokmenech). Molekulárně genetická vyšetření byla zajištěna standardizovanými diagnostickými postupy.

Výsledky: Prokázali jsme v konkrétních rizikových rodinách koincidenci (potenciální vztah) k spontánním abortům, defektům neurální trubice (NTD) v rodokmenech. Stejně tomu bylo i u Leidských mutací, kde se jedná zejména o problematiku placentárních infarktů, infarktů myokardu, hypertenze a iktů.

Závěr: Výskyt jmenovaných nozologických jednotek je důvodem k vyšetření přítomnosti výše jmenovaných trombofilních mutací jako důležitého etiopatogenetického faktoru multifaktoriálně determinovaných stavů a vice versa přítomnost mutačních stavů, zejména homozygotních, je důvodem k režimovým opatřením, k prevenci prekoncepční a prenatalní, ale i postnatální včetně farmakologických opatření.

Vliv různých terapií na sérové koncentrace vybraných cytokinů a koagulačních faktorů u diabetiků 2. typu: pilotní studie

R. Lichnovská¹, R. Ben Yahia¹, I. Janušová¹, J. Kubíčková², V. Krčová², T. Brychta³, A. Rancova⁴, A. Zaatr⁵

¹ Ústav fyziologie Lékařské fakulty UP Olomouc

² Hemato-onkologická klinika Lékařské fakulty UP Olomouc

³ Diabetologická ambulance SPEA Olomouc

⁴ Diabetologická ambulance Olomouc

⁵ Katedra fyzioterapie Fakulty tělesné kultury UP Olomouc

Úvod: Diabetes mellitus 2. typu představuje jeden z hlavních mechanismů v patogenezi vzniku kardiovaskulárních komplikací, jejichž důsledkem je ateroskleróza.

Materiál a metodika: Cílem studie bylo stanovit lipidové spektrum, koncentraci A-FABP, E-FABP, leptinu, adiponektinu, a glykozylovaného hemoglobinu a vybraných koagulačních faktorů (t-PA, PAI-1, trombomodulin, vW activ. a F VII) v séru u osob s DM 2. typu léčených inzulinem a u diabetiků léčených inzulinem v kombinaci s metforminem, posoudit ev. vzájemné korelace mezi těmito parametry a vliv terapie na hodnoty vybraných parametrů u obou skupin. 18 osob s DM 2. typu ve věku 63–67 let bylo rozděleno dle terapie na 7 diabetiků léčených inzulinem a 11 diabetiků léčených inzulinem a metforminem. Koncentrace sledovaných markerů byly stanoveny séru pomocí ELISA sandwichových kitů (Bio Vendor). Statistické vyhodnocení dat bylo provedeno programem StatSoft Software Package verze 6.

Tab. 1. Statisticky významné rozdíly mezi oběma skupinami (*p < 0,05).

	inzulin	inzulin a metformin
věk (let)	63,42 ± 10,77	66,63 ± 5,84
BMI (kg/m ²)	28,41 ± 4,86	30,23 ± 5,15*
HbA _{1c} (%)	5,71 ± 1,57	6,26 ± 1,46
leptin (ng/ml)	12,47 ± 8,45	25,71 ± 16,27*
adiponektin (µg/ml)	11,03 ± 4,51	8,74 ± 4,16*
A-FABP (ng/ml)	31,84 ± 16,63	45,04 ± 14,83*
E-FABP (ng/ml)	0,95 ± 0,22	0,94 ± 0,40
t-PA (ng/ml)	9,42 ± 5,50	8,36 ± 4,43
PAI-1 (ng/ml)	321,14 ± 195,64	259,36 ± 115,85*
trombomodulin	47,57 ± 19,08	39,45 ± 23,87*
vW activ (%)	86,57 ± 42,34	81,36 ± 36,18
faktor VII (%)	216,28 ± 60,19	279,27 ± 58,33*

Výsledky: Získané hodnoty jsou uvedeny v tab. 1 a tab. 2.

Závěr: Byly zjištěny signifikantně nižší koncentrace adiponektinu, PAI-1 a trombomodulinu u pacientů léčených „MET + INZU“ v porovnání se skupinou „INZULIN“, kde byla prokázána naopak signifikantně nižší koncentrace leptinu, A-FABP a F VII. Ve srovnání s hodnotami před zahájením léčby se koncentrace sledovaných parametrů u obou skupin snížily s výjimkou adiponektinu. Podávání inzulinu v kombinaci s metforminu u diabetiků má příznivější efekt na lipidové spektrum než použití inzulinu v monoterapii.

Tab. 2. Výsledky korelací (■ pozitivní korelace p < 0,05).

INZULIN	leptin	PAI-1	t-PA	E-FABP	vW activ	Faktor VII
A-FABP	■					
HbA _{1c}						
trombomodulin						■
MET + INZU	leptin	PAI-1	t-PA	E-FABP	vW activ	Faktor VII
A-FABP	■					
HbA _{1c}		■				■
trombomodulin						

Zmeny periférneho prekrvenia počas LDL-aferézy u pacienta s ischemickou chorobou dolných končatín (ICHDK) a diabetes mellitus (DM)

E. Mistrík¹, M. Bláha², V. Bláha¹, R. Malý³, S. Dusilová Sulková¹, L. Sobotka¹

¹ Klinika gerontologická a metabolická Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové

² Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové

³ I. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové

Úvod: Hojenie chronických kožných/tkanivových defektov u pacientov s ICHDK pri DM môže byť napriek maximálnej farmakologickej i endovaskulárnej liečbe nedostatočné. Hemoreoferéza (LDL-aferéza s odstránením definovaného spektra ďalších patogeneticky efektívnych substancií) sa v poslednej dobe ukázala byť metódou voľby u takýchto pacientov vďaka dokázateľnému zlepšeniu reologických vlastností krvi.

Metodika: Pomocou Laser Doppler Line Scanner (LDLS) (Moor, Devon, UK) sme merali prietok v kožnej mikrocirkulácii u pacientov s ICHDK, DM a nehojacimi sa defektmi dolných končatín. LDL-cholesterol a definované spektrum veľkých molekúl bolo extrakorporálne eliminované prietokom 1,5 telového objemu plazmy (získané centrifugačným separátorom) cez filter Evaflux 4A (Kuraray, Osaka, Japonsko). Demonstrujeme kazuistiku pacienta s nehojacou sa operačnou ranou po amputácii 4. prstu ľavej nohy pred a po skončení LDL-aferézy počas 1., 5. a 10. (posledného) cyklu LDL-aferézy. Ako parametre účinnosti LDL-aferézy boli hodnotené LDL-cholesterol a apolipoprotein-B.

Výsledky: Počas troch procedúr sme zhodnotili 3krát 8 oblastí ľavej nohy a 3krát 10 oblastí pravej nohy. Na pravej nohe sa prekrvenie zvýšilo vo všetkých 10 meraných oblastiach a na ľavej nohe v 3 (zo 4) oblastí na prstoch. LDL-cholesterol a apolipoprotein-B po LDL-aferéze poklesli o 75 %. Tabuľka zhrňuje počet oblastí s percentami s danou zmenou prekrvenia po skončení LDL-aferézy (tab. 1).

Záver: Metódou LDLS boli dokázané zmeny prekrvenia v kožnej mikrocirkulácii. Kožný prietok na dorzu nôh sa počas LDL-aferézy zvyšoval. Klinickým efektom bolo takmer úplné zhojenie chronicky sa nehojacej amputačnej rany. Podporené projektmi: MSM 0021620820, MZO 000179906, NR/8505-3.

Tab. 1. Počet oblastí s percentami s danou zmenou prekrvenia po skončení LDL-aferézy.

zmena prietoku	ľavá noha	pravá noha
vzostup	10 (42 %)	30 (100 %)
bez zmeny	10 (42 %)	0
pokles	4 (16 %)	0

Pharmacodynamic of statins – Development of the method for their determination in biological material

L. Nováková¹, M. Bláha², P. Sadílek¹, D. Šatínský¹, P. Solich¹, V. Bláha², D. Solichová², R. Malý¹, M. Blažek², S. Filip², J. Malý²

¹ Department of Analytical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Charles University, Hradec Králové

² Faculty Hospital and Medical Faculty, Charles University, Hradec Králové

Introduction: Patients with severe form of familiar hypercholesterolemia (FH) are treated with maximally tolerable doses of statins besides of diet and lifestyle change. A group of 12 patients has been observed in a long-term study (7.2 ± 2.96 years). Moreover repeated extracorporeal elimination of LDL-cholesterol was necessary at these patients. Such procedures could influence a blood level of statins and thus reduce their therapeutic effect. The aim of this work was to develop a method for their determination in biological fluids.

Method: Two modifications of HPLC method (high performance liquid chromatography) with various types of detection (UV spectrophotometric and fluorescence) were tested and subsequently one GC (gas chromatography) approach and UPLC-MS/MS method (hyphenation of ultra performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry) were examined.

Results: UPLC-MS/MS method using specific SRM (selected reaction monitoring) experiment enables to achieve high sensitivity and selectivity of the determination with excellent reproducibility during a very short period of time.

Conclusion: A new UPLC-MS/MS method for the determination of atorvastatin and simvastatin as most widely used drug in the treatment of FH was described. The method is available, fast and precise. It is convenient, after some modifications, for the determination of other statins, for pharmacodynamic studies and dosage adjustments in order to reach the best treatment effect as well.

The work was supported by the grant IGA MH CZ NR/9103-4 and no. 1A/8689-4.

Vliv konzumace kávy na antioxidační systém u modelu metabolického syndromu

O. Oliyarnyk, M. Burešová, L. Kazdová

IKEM Praha

Úvod: Některé studie prokázaly příznivý účinek mírné konzumace kávy na rozvoj kardiovaskulárních poruch. Mechanismus tohoto vlivu může být důsledkem antioxidačního působení polyfenolů obsažených v kávě. Cílem studie bylo sledovat účinky podávání kávy na antioxidační systém a produkci lipoperoxidů u modelu metabolického syndromu.

Metodika: U hereditárně hypertriglyceridemických potkanů (HHTg), krmených vysokosacharózovou dietou (VSD-70 kal % sacharózy), byl sledován vliv podávání kávy (dávka 50 mg kávy, resp. 7 mg kofeinu/100g tělesné hmotnosti po dobu 10 týdnů) na hladinu produktů lipoperoxidace: látek, reagujících s kyselinou thiobarbiturovou (TBARS) a konjugovaných dienu (CD), aktivitu antioxidačních enzymů a koncentraci glutathionu (GSH) v plazmě a myokardu. Kontrolní skupinu tvořili normotriglyceridemičtí potkani Wistar (NTg). Aktivita enzymů a koncentrace metabolitů byly stanoveny spektrofotometricky.

Výsledky a závěr: Příjem kávy snížil hladiny TBARS v myokardu u NTg ($0,503 \pm 0,032$ vs $0,625 \pm 0,043$ nM/mg bílkovin, $p < 0,01$) a u HHTg potkanů ($0,655 \pm 0,033$ vs $0,975 \pm 0,037$ nM/mg bílkovin, $p < 0,001$). Hladina CD byla snížena pouze u NTg ($10,2 \pm 0,6$ vs $13,5 \pm 1,0$ nM/mg bílkovin). Aktivita superoxiddismutázy byla zvýšená u NTg potkanů v plazmě ($2,87 \pm 0,20$ U/ml vs $1,76 \pm 0,148$, $p < 0,01$), myokardu ($0,50 \pm 0,04$ vs $0,37 \pm 0,05$ U/mg bílkovin, $p < 0,05$) a u HHTg potkanů v myokardu ($0,48 \pm 0,06$ vs $0,29 \pm 0,05$ U/mg bílkovin, $p < 0,05$). Aktivita jiných antioxidačních enzymů, glutathionperoxidázy, glutathionreduktázy a glutathiontransferázy, nebyly ovlivněny podáváním kávy. Koncentrace GSH v myokardu u HHTg nebyla ovlivněna (17 ± 1 vs 15 ± 1 mM/ml, N.S.). Výsledky ukazují na příznivý vliv konzumace kávy na antioxidační systém plazmy a myokardu, který byl výraznější u kontrolní normotriglyceridemické skupiny než u skupiny s metabolickým syndromem.

Studie byla podpořena grantem MZ 00023001.

Metabolismus homocysteinu a intrauterinní růstová retardace

D. Palyzová¹, J. Riedlová², J. Zikmund¹, I. Kosáková³, H. Pejznochová⁴, V. Kožich⁵

¹ *Klinika dětí a dorostu 3. lékařské fakulty UK a FN Královské Vinohrady Praha*

² *Ústav anatomie 3. lékařské fakulty UK Praha*

³ *Ústav pro péči o matku a dítě Praha*

⁴ *Oddělení klinické biochemie a hematologie Nemocnice na Homolce Praha*

⁵ *Ústav dědičných metabolických poruch 1. lékařské fakulty UK Praha*

Úvod: Z epidemiologických studií vyplývá zvýšené riziko manifestace kardiovaskulárního onemocnění u jedinců narozených se znaky intrauterinní růstové retardace (IURR). Ve spektru příčin IURR je zvažována porucha transportu a metabolismu aminokyselin včetně homocysteinu (Hcy).

Cílem studie je mapování markerů metabolismu Hcy u hypotrofických novorozenců a jejich matek v korelaci s porodní hmotností.

Metodika: Metabolická data (Hcy, vitamin B₁₂, B₆, folát), antropometrická data (obvodové, délkové, parametry, kožní řasy) jsou získávány u novorozenců hypotrofických (soubor A, n = 71) a fyziologických (soubor B, n = 55) a jejich matek bezprostředně po porodu.

Výsledky: Trend k vyšším hodnotám Hcy u matek a dětí souboru A oproti souboru B nedosahuje statistické významnosti. Plazmatické hladiny folátu matek i novorozenců jsou téměř identické, hodnoty kobalaminu u probandů v souboru A jsou vyšší než v souboru B. Aktuální data jsou statisticky hodnocena podle terciových hladin (1) porodní hmotnosti dítěte a (2) plazmatické hladiny Hcy dítěte. Při porovnání nejnižšího a nejvyššího tercilu (ad 1) platí pro oba soubory novorozenců statisticky významné rozdíly hmotnosti placenty a základních antropometrických dat dítěte (5 %, resp. 1 %,

nižší hodnoty 1. než 3. tercilu), biochemické parametry matek ani dětí se neliší. Členění terciových hladin Hcy dítěte (ad 2) prokázalo pozitivní korelaci mezi homocysteinemií dítěte a matky (1 %), stoupající hmotnost placenty a negativní vztah mezi hladinou Hcy a folátu, resp. vitamínu B₁₂ u matek i dětí, v souboru hypotrofi je zachován pouze tento trend.

Závěr: Prezentovány jsou dílčí výsledky stanovení prevalence 6 polymorfizmů ve 4 genech methioninového cyklu (gen MTHFR, MTR, MTRR, CBS).

Studie podporována VZ1 3. LF UK, MSM0021620814.

Možnost detekce inzulinové rezistence pomocí homeostatických indexů HOMA a QUICKI u hypertenzních dětí

D. Pastucha¹, J. Malinčíková¹, J. Hyjánek², D. Horáková³, L. Čížek³, G. Janoutová³, V. Janout³

¹ Klinika rehabilitačního a tělovýchovného lékařství Lékařské fakulty UP a FN Olomouc

² Ústav lékařské genetiky a fetální medicíny Lékařské fakulty UP a FN Olomouc

³ Ústav preventivního lékařství Lékařské fakulty UP Olomouc

Úvod: Hypertenze je významným rizikovým faktorem inzulinové rezistence. Podle Americké akademie pediatri (2004) mluvíme o hypertenzi dětského věku, pokud průměrný systolický a diastolický tlak překračuje 95. percentil, v závislosti na pohlaví, věku a výšce dítěte, ve 3 na sobě nezávislých měřeních. Hodnoty krevního tlaku u dětí jsou posuzovány pomocí percentilových grafů, které byly sestaveny z měření krevního tlaku na populaci desetitisíců zdravých dětí. V současné době se celosvětově používají percentilové grafy 2. zprávy americké pracovní skupiny pro dětskou hypertenzi z roku 1987. Aktualizací této práce je 3. zpráva z roku 1996 a 4. zpráva z roku 2004. U většiny dětí hypertenze zůstává nerozpoznána a neléčena. Jen asi 10 % hypertenzních dětí je diagnostikováno.

Metodika: Bylo vyšetřeno 28 dětí s primární hypertenzí a 29 dětí s fyziologickými parametry jako kontrolní skupina.

Výsledky: Průměrná hodnota indexu HOMA u kontrol byla 1,7, u hyperteniků byla 2,65. Průměrná hodnota indexu QUICKI u kontrol byla 0,36, u hyperteniků byla 0,34. Hodnoty obou indexů u dětí s hypertenzí naznačují možný posun k inzulinové rezistenci.

Závěr: Výsledky ukazují možnost zhodnocení stavu inzulinové senzitivity z hladin glykemie a inzulinemie pomocí homeostatických indexů HOMA a QUICKI, což je využitelné i v pediatrické praxi. V praxi se jeví jako lépe použitelný index QUICKI, který vykazuje užší interval spolehlivosti, a tím menší variabilitu hodnot. Klasické metody diagnostiky jsou náročné na provedení a nevhodné pro vyšetřování většího počtu osob. Růst koncentrace inzulinu by měl být za fyziologických okolností provázen poklesem glykemie a naopak. Porucha tohoto vztahu je projevem nedostatečné účinnosti inzulinu a je podkladem homeostatických modelů posuzování inzulinové rezistence. Mezi indexy a výsledky clampových technik byla opakovaně ověřena vysoce signifikantní korelace.

Srovnávací studie augmentačního indexu měřeného dvěma různými zařízeními

M. Patraulea, O. Mayer Jr, M. Dolejšová, J. Filipovský

Centrum preventivní kardiologie II. interní kliniky Lékařské fakulty UK a FN Plzeň

Cíl: Soudobé studie poukazují na důležitost určování vlastností velkých tepen, a to nejen v oblasti výzkumu, ale nyní i v klinické praxi. Nově je k dispozici automatické zařízení OMRON, které určuje radiální augmentační index (Alx). Cílem této studie bylo porovnat intraindividuálně tento nový automatický přístroj se zlatým standardem, zařízením Sphygmocor, a to u pacientů s manifestní ischemickou chorobou srdeční. Navíc byly výsledky měření tímto automatickým zařízením vzájemně porovnány.

Metodika: Použitým souborem bylo 100 náhodně vybraných pacientů s manifestní ischemickou chorobou srdeční (randomizovaný podsoubor českého souboru studie EuroAspire III). Měření augmentačního indexu na a. radialis byla prováděna za stejných standardních podmínek, v 60 % 2krát za použití HEM9000AI OMRON přístroje a 1krát zařízením Sphygmocor (ATCor Systems), zbytek souboru byl měřen jednou oběma přístroji.

Výsledky: Zařízení OMRON měřilo v průměru vyšší Alx než zařízení Sphygmocor a tento intraindividuální rozdíl byl vysoce statisticky významný. Medián rozdílů mezi oběma přístroji činil 17,4 % průměrného intraindividuálního rozdílů. Výsledky měření oběma přístroji významně korelují, ačkoliv korelační koeficient pro takový druh srovnání je celkem nízký (okolo 0,44). V porovnání výsledků dvojího měření přístrojem OMRON činil medián intraindividuálního rozdílů 1,9 %.

Závěry: Výsledky měření zařízeními OMRON a Sphygmocor nebyly u pacientů s manifestní ischemickou chorobou biologicky ekvivalentní. Závěrem lze říct, že automatický přístroj OMRON vykazoval velmi nízkou variabilitu a je použitelný k určování radiálního augmentačního indexu v klinické praxi. Nicméně zdá se, že výsledky měření jednoho zařízení nelze převádět na zařízení druhé.

Terapie sibutraminem u dvou odlišných subpopulací ČR

V. Pavlík, P. Hlúbík

Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany Hradec Králové

Úvod: Na následujících dvou odlišných souborech – pacienti z obezitologické poradny Gerontologické a metabolické kliniky LF UK a FN v Hradci Králové a vojenští profesionálové z letecké základny v Čáslavi – lze demonstrovat účinnost dlouhodobé farmakoterapie sibutraminem při zachování dietních a režimových opatření.

Metodika: U ambulantních pacientů byly porovnány základní antropometrické parametry jako tělesná hmotnost, BMI, obvod pasu před substitucí sibutraminem a po 3měsíční terapii. Byly zaznamenány i případné nežádoucí účinky. Do 1. souboru bylo zařazeno 36 obézních osob, 8 mužů a 28 žen. Průměrný věk souboru činil 47,3 roku. Průměrný BMI před zahájením terapie byl 40,1. Do 2. souboru bylo zařazeno 35 obézních pacientů, 28 mužů a 7 žen, průměrný věk souboru činil 37,1 rok. Průměrný BMI před začátkem terapie byl zde 34,9.

Výsledky: Po 3měsíční terapii sibutraminem došlo u 1. sledovaného souboru průměrně ke snížení tělesné hmotnosti o 6,1 kg, BMI se snížil o 1,7 a obvod pasu se zmenšil o 2,6 cm. U 2. souboru došlo průměrně ke snížení tělesné hmotnosti o 9,4 kg, BMI se snížil o 3,4 a obvod pasu o 7,1 cm. Nežádoucí účinky byly zaznamenány hlavně v 1. skupině s četností 22 %. Jednalo se zejména o přechodné bolesti hlavy, návaly a pocení.

Závěr: Po 3měsíční terapii sibutraminem došlo u obou souborů k poklesu indexu tělesné hmotnosti, lepší výsledky vykazuje skupina 2, nejspíše díky mladšímu věku respondentů resp. abúzu pouze originálního přípravku s obsahem sibutraminu. Antiobezitikum s obsahem sibutraminu je moderní prostředek k dlouhodobé, bezpečné a účinné redukci tělesné hmotnosti za předpokladu dodržení základních dietních a režimových opatření.

Mikro- a makrovaskulární komplikace u diabetiků 2. typu

H. Rosolová, B. Petrlová, P. Sifalda

Centrum preventivní kardiologie II. interní kliniky Lékařské fakulty UK a FN Plzeň

Úvod: Nemocní s diabetem 2. typu (DM2T) mají extrémně vysoké kardiovaskulární riziko. Cílem průřezové studie bylo zjistit výskyt mikro- a makrovaskulárních komplikací u nemocných s DM2T a zjistit možné prediktory těchto komplikací.

Soubor nemocných a metodika: Soubor 415 ambulantních pacientů s DM2T – 217 mužů (52 %) a 198 žen (48 %) průměrného věku 66 ± 9 let, s trváním DM2 9 ± 8 let, byli rozděleni do 4 skupin: s manifestací makrovaskulárních komplikací MMC+ ($n = 112$, 27 %), bez přítomnosti těchto komplikací MMC– ($n = 303$), s manifestací mikrovaskulárních komplikací mmc+ ($n = 222$, 53 %) a bez nich mmc– ($n = 193$). Všechny sledované parametry byly stanoveny standardními vyšetřovacími a laboratorními metodami. Výsledky byly zpracovány Wilcoxonovým testem a mnohočetnou logistickou regresí.

Výsledky: Komplikace mmc se vyskytovaly u 53 % a MMC+ u 27 % diabetiků. Hlavními rizikovými faktory pro MMC byl věk nad 60 let (RR 1,09, $p < 0,001$), glykemie nalačno $> 5,6$ mmol/l (RR 1,70; $p < 0,05$) a hs-CRP > 1 mg/l (RR 2,7; $p < 0,05$). Diastolický krevní tlak nad 80 mm Hg byl protektivním faktorem pro výskyt MMC+ (RR 0,40; $p < 0,01$) podobně jako HDL chol > 1 mmol/l (RR 0,15; $p < 0,05$) a ženské pohlaví (RR 0,40; $p < 0,01$). Pro mmc+ bylo významným rizikovým faktorem kromě věku nad 60 let (RR 1,09; $p < 0,01$) a hs-CRP > 1 mg/l (RR 2,99; $p < 0,01$) také délka trvání DM2 (RR 1,16; $p < 0,001$).

Závěr: U DM2 se častěji vykytoval mmc než MMC. Celkem 75 % diabetiků s MMC mělo i mmc. Společné významné nezávislé faktory související s oběma typy vaskulárních komplikací byl věk nad 60 let a hs-CRP nad 1 mg/l.

Podpořeno grantem IGA MZČR 6279-3.

HAPIEE study: prevalence of overweight and obesity in middle aged Kaunas population

A. Smalinskiene, A. Tamosiunas, D. I. Lukšiene, V. Lesauskaite

Institute of Cardiology of Kaunas University of Medicine, Lithuania

Background: Obesity one of the major risk factors of cardiovascular disease and is responsible for 2–8 % of health costs and 10–13 % of deaths in Europe. On a part of the HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) study, we have estimated the prevalence of overweight and obesity in Kaunas population aged 45–72 years.

Material and methods: Participants were randomly selected from the population register of Kaunas. Participation rate was and for men and women, respectively. Data from the screening of 1 651 men (response 57.8 %) and 2 012 women (response 50.8 %) are presented. Body mass index (BMI) was calculated as weight (kg)/height squared (m^2). Overweight was defined as a BMI 25.0–29.9 kg/m^2 and obesity was defined as a BMI $\geq 30 kg/m^2$.

Results: Prevalence of overweight in the study population was 43.5 % for men and 34.5 % for women. 35.6 % of men and 46.7 % of women ($p < 0.05$) were obese. Only 20.8 % of men and 18.8 % of women had normal BMI 18.5–24.9 kg/m^2 . Prevalence of obesity significantly increased with age. In age groups 45–54, 55–64, and 65–72 years it was 29.0 %, 35.5 %, 39.8 % for men and 31.2 %, 46.1 %, 58.1 % for women, respectively. The prevalence of overweight slightly decreases with age in men (45.4 %, 45.3 %, 40.8 %, respectively) and women (37.7 %, 35.4 %, 31.3 %, respectively).

Conclusion: Obesity is highly prevalent in middle-aged Kaunas population. Prevalence of obesity is significantly higher in women than in men, it increases with age.

This work was supported by National Institute on Aging project No. R01 AG23522-01.

Trendy vývoje zdravotního stavu obyvatel Prahy v pětiletém období 1997–2001 vybraných ukazatelů (střední délka života, kardiovaskulárních onemocnění, rizikové faktory)

J. Sobota¹, V. Kodat¹, O. Klein²

¹ Zdravotní ústav Praha

² ÚHE 1. lékařské fakulty UK Praha

V tomto sdělení vycházíme ze sledování zdravotního stavu obyvatel hlavního města Prahy, zpracovaném na základě dat zdravotnické statistiky a hygienické služby a s předpokladem průběžných aktualizací. Úvodem předkládáme údaje o střední délce života obyvatel Prahy jako o nejdůležitějším ukazateli zahrnující v sobě i socioekonomické pozadí tohoto souboru: celkový počet obyvatel Prahy k 31. 12. 2001 činil 1 169 773 (ženy 53 % a muži 47 %), **střední délka života** u mužů ČR a Prahy v roce 1997 70,5/**71,9**, v roce 2001 72,1/**73,6**. V roce 1997 střední délka života u žen v ČR a Prahy činila 77,5/**78,0** a v roce 2001 78,5/**79,0**. Délka prodloužení střední délky života jak u žen, tak i u mužů za toto období je celkem shodná s vývojem tohoto ukazatele v celé ČR, v Praze však vychází z vyššího základu. Standardizovaná úmrtnost (**SMR**) jako příčina **úmrť na kardiovaskulární choroby** vykazuje jak u celé ČR, tak také v pražském regionu za hodnocené 5leté období **trvale sestupný trend**, v Praze je však **SMR na KVO výrazně nižší**: ze období 1997–2001 byla v průměru standardizovaná úmrtnost ročně na KVO: v ČR 622,8 mužů a 398,2 žen na 100 000 obyvatel, v hlavním městě Praze **515,1 mužů a 350,0 žen** na 100 000 obyvatel. Možno vyslovit odůvodněný předpoklad, že pokles úmrtnosti na KVO vypovídá nejenom o zvýšení kvality zdravotní péče, ale i o lepších sociálních podmínkách a změnách kvality životního stylu. Z řady ukazatelů **rizikových faktorů** vyjímáme **kouření**: prevalence kouření z průzkumů (roky 1993, 1996, 1999) u dospělé populace 39 % (ve státech EU kolem 35 %). Konstatovány nepříznivé trendy kouření u mladé generace (ve věku 18 až 24 let kouřilo již 42 % mladých lidí). Nejméně pravidelných kuřáků je mezi osobami s vysokoškolským vzděláním. V souhrnu možno konstatovat, že uvedené zdravotnické údaje populace hlavního města Prahy vykazují příznivější hodnoty oproti celé ČR zřejmě zásluhou mimo jiné jak vlivem socioekonomických podmínek, tak i úrovně a dostupnosti zdravotní péče. Obdobný trend je i pro roky 2002–2006 a bude zpracován v dalším 5letém cyklu.

FGF19 – nový laboratorní ukazatel přítomnosti metabolického syndromu?

D. Stejskal^{1,2}, M. Karpíšek³, M. Petzel⁵, Z. Hanulová⁴

¹ Oddělení laboratorní medicíny nemocnice Šternberk o.z.

² Ústav lékařské chemie a biochemie Lékařské fakulty UP Olomouc

³ Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

⁴ Gnosis s.r.o. Bratislava

⁵ Gynekologicko-porodnická klinika FN Ostrava-Poruba

Úvod: Fibroblast growth factor 19 (FGF-19) byl nedávno popsán jako významný metabolický regulátor, který ovlivňuje především metabolismus lipoproteinů a sacharidů.

Cíl: Vývoj ELISA soupravy na stanovení FGF-19 v séru a vyšetřit jeho koncentrace u jedinců s metabolickým syndromem.

Metodika: Byla vyvinuta a validována ELISA metoda na stanovení FGF-19 v séru. U 153 zdravých jedinců a 66 pacientů s metabolickým syndromem (kritéria NCEP) byl vyšetřen krevní tlak, obvod pasu, stanoven BMI, FGF-19, cholesterol, HDL, LDL, triacylglyceroly, inzulin, glukóza, adiponektin, hs-CRP a vypočten index senzitivity inzulinu Quicki.

Výsledky: U zdravých jedinců bylo ověřeno, že pohlaví ani věk nevykazují žádnou souvislost s hodnotami FGF-19. Jedinci s metabolickým syndromem měli nižší hodnoty FGF-19 než zdravé osoby (mediány 158,6 vs 242,4 ng/l; $p < 0,01$). Obě skupiny se nelišily v zastoupení pohlaví ani ve věku. Hodnoty FGF-19 korelovaly s glukózou ($r = -0,35$, $p < 0,01$), HDL ($r = 0,24$, $p = 0,045$), triglyceridy ($r = -0,19$, $p = 0,05$) a počtem komponent metabolického syndromu ($r = -0,28$, $p = 0,01$). Následně byly hodnoty FGF-19 adjustovány na hodnoty triglyceridů, HDL, BMI, glukózy, rizikové faktory metabolického syndromu, pohlaví, věk a současně na všechny parametry, se kterými vykazovaly nějaké souvislosti. Rozdíly v hodnotách FGF-19 zůstávaly stále významné ($p < 0,05$). Jedinci ze skupiny osob s metabolickým syndromem, kteří trpěli diabetes mellitus ($n = 42$) měli taktéž významně snížené hladiny FGF-19 ve srovnání se skupinou zdravých (mediány 158,7 vs 192,0; $p = 0,049$). Tyto rozdíly přetrvávaly i po adjustaci FGF-19 způsobem uvedeným výše.

Závěry: Byla vyvinuta ELISA metoda na stanovení FGF-19 s uspokojivými analytickými charakteristikami a bylo zjištěno, že FGF-19 by mohl být novým klíčovým prediktorem přítomnosti metabolického syndromu a současně možná i novým významným negativním rizikovým faktorem komplikací předčasné aterosklerózy.

Sérové hladiny vitaminů – vliv konzumace ovoce, zeleniny a vitaminových preparátů

H. Střítecká, P. Hlúbik

Katedra vojenské hygieny Fakulty vojenského zdravotnictví Univerzity Obrany Hradec Králové

Úvod: Nárůst incidence tzv. civilizačních nemocí v průmyslově vyspělých zemích podtrhuje význam výživy jakožto jednoho z důležitých faktorů pro udržení dobrého zdravotního stavu jedince i populací, zejména když nové poznatky ukazují na možnost jeho ovlivnění pomocí úpravy dietního režimu a životního stylu.

Cíl práce: Dokumentovat stravovací zvyklosti sledované skupiny vojenských profesionálů s důrazem na konzumaci potravinových nosičů antioxidantů. Dokumentovat saturaci sledované skupiny antioxidantními vitaminy.

Specifikace souboru: Do souboru bylo zařazeno 171 zdravých osob, 152 mužů a 19 žen. Průměrný věk souboru činil $34,2 \pm 7,9$ roku, z toho u mužů 34,5 a u žen 32,5 roku. 41,6 % účastníků uvedlo, že cvičí pravidelně, 54,2 % nepravidelně a 4,2 % necvičilo vůbec. 82 % dobrovolníků byli nekuřáci, 18 % uvedlo, že kouří.

Metodika: Pro souhrnné hodnocení aktuálního zdravotního stavu a pro dokumentaci jídelních zvyklostí vyšetřovaných osob byly všem účastníkům administrovány jednoduché dotazníky, zaměřené na spotřebu masa, ryb, mléka, vajec, zeleniny, ovoce, alkoholu a na suplementaci vitaminovými preparáty (s udáním názvu).

Závěr: Výsledky studie potvrdily velice úzký vztah mezi životním stylem, fyzickou kondicí, způsobem stravování a hladinami některých antioxidantů v séru. Sérové hladiny retinolu a α -tokoferolu vyšetřovaného souboru se pohybovaly v normálním rozmezí. Průměrná koncentrace vitaminu C u tohoto souboru činila 54 $\mu\text{mol/l}$ a přiblížila se hodnotám uváděným pro jiné evropské země. Na druhé straně koncentrace β -karotenu a lykopenu v séru byly až o 50 % nižší než koncentrace uváděné pro populace zemí jižní a západní Evropy. Vyšší sérové hladiny vitaminu C a β -karotenu byly stanoveny u osob, které v dotazníkovém šetření uvedly každodenní konzumaci ovoce a zeleniny nebo suplementaci vitaminovými preparáty. Z dotazníků dále vyplynulo, že téměř 20 % vyšetřovaných osob užívá pravidelně preparáty na doplnění antioxidantů. Vliv pravidelné suplementace se projevil pouze ve zvýšených hladinách β -karotenu a vitaminu C. Koncentrace retinolu a α -tokoferolu se významně neměnily. Jejich průměrná hodnota spíše souvisí s hladinami lipidů.

Intrauterinní růstová retardace a zvýšená koncentrace cholesterolu u novorozenců

P. Szitányi¹, M. Dokoupilová³, I. Špálová², M. Černý², J. Janda¹, R. Poledne⁴

¹ Pediatrická klinika 2. lékařské fakulty UK a FN Motol, Praha

² Gynekologicko-porodnická klinika a oddělení neonatologie 2. lékařské fakulty UK a FN Motol, Praha

³ Gynekologicko-porodnická klinika a oddělení neonatologie 1. lékařské fakulty a VFN Praha

⁴ Laboratoř pro výzkum aterosklerózy IKEM Praha

Úvod: Intrauterinní retardace růstu (IUGR), hodnocena dle antropometrických perinatálních údajů, se ukázala jako významný prediktor hypertenze, diabetu 2. typu a hyperlipidemie (tzv. metabolického syndromu) a samotné mortality na kardiovaskulární onemocnění v dospělosti. Teorie prenatálního původu onemocnění, které se objevuje až v pozdějším věku (programming), jasně ukazuje na důležitost časných stadií vývoje lidského organismu.

Metodika: Analyzovali jsme 2 skupiny novorozenců, jedince s IUGR (n = 73) a kontroly (n = 69). U všech jedinců jsme stanovili hladiny celkového cholesterolu a triacylglycerolů v žilní krvi, navíc v pupečnickové krvi a také u matek perinatálně.

Výsledky: Obě skupiny měly stejný gestační věk (40 ± 1), probandi byli růstově proporcionální, signifikantně se lišili v porodní hmotnosti (3 485 vs 2 459 g) i porodní délce (50,8 vs 48,6 cm). Všichni jedinci v IUGR měli PH menší než 3 000 g. Hodnoty cholesterolu a TAG v obou skupinách jsou uvedeny v tab. 1.

Závěr: U jedinců s intrauterinní retardací růstu jsme prokázali signifikantní rozdíl v celkovém cholesterolu, a to již v novorozeneckém věku. Vyšší cholesterol nebyl dán hypercholesterolemií matky, vzhledem ke srovnatelným hodnotám cholesterolu v pupečnickové krvi a k signifikantně vyšším hladinám u matek v kontrolní skupině. Vyšší cholesterol u IUGR jedinců podporuje teorii programmingu a může představovat potenciální riziko pro vznik kardiovaskulárních onemocnění v horizontu několika dekad.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR NE 6536-7.

Tab. 1. Hodnoty cholesterolu a TAG v obou skupinách.

	IUGR	kontrola	
M ± SD	cholesterol	cholesterol	p
dítě	3,46 ± 0,94	3,16 ± 0,73	0,04
matka	6,5 ± 1,51	7,03 ± 1,54	0,05
pupečnicková krev	1,87 ± 0,56	1,86 ± 0,54	0,9
	TAG	TAG	p
dítě	2,17 ± 0,95	2,04 ± 0,75	0,37
matka	2,25 ± 0,99	2,28 ± 1,02	0,87
pupečnicková krev	0,7 ± 0,35	0,49 ± 0,18	0,42

Significance of non-invasive cardiovascular examinations for the evaluation of extracorporeal LDL-cholesterol elimination efficacy

A. Štrasová, M. Bláha, L. Ungerman, M. Blažek, V. Bláha, R. Malý, V. Mašín, M. Cermanová

Medical Faculty and Teaching Hospital, Hradec Králové

Introduction: Extracorporeal LDL-cholesterol elimination (EE) is a very successful therapeutic method in the treatment of severe familial hypercholesterolemia (FH) after other therapeutic approaches have failed. The procedures must be effective but causing minimum discomfort to patients. However, it is very difficult to evaluate the actual activity of atherosclerosis. We report the significance of non-invasive cardiovascular examinations in long-term follow up of patients.

Patients and methods: A group of 12 patients (7 males, 5 females) in the age of 47 ± 16.6 were treated during 7.2 ± 2.96 years. Two methods of EE were used: LDL-apheresis and hemorheopheresis. Both invasive and non-invasive examinations were used in affected body parts – EKG, ultrasound examination of heart, arteries and catheterisation.

Results: A rapid alleviation of symptoms was observed shortly after initiating EE therapy. Severe arteriosclerotic complications (myocardial infarctions and strokes) did not recur later. Invasive cardiovascular examinations were only necessary at the beginning of EE therapy. Non-invasive investigations (once in 6 months) were sufficient in the following period.

The follow-up of the carotids (the media-intima) showed a regression of its thickness in 4 patients, an unchanged state in 3 and worsening was observed in 5 patients.

Conclusion: Non-invasive cardio-angiologic examination of patients was sufficient as a follow-up in patients with FH treated by EE. It is of advantage to complement with selected haematological, biochemical and immunological indicators. EE of LDL-cholesterol is an effective method of treatment in severe forms of FH.

Supported by research task of MH CZ: MZO 00179906.

Oxidační stres v časném období po transplantaci ledviny

P. Štrebl¹, J. Zadražil¹, V. Horčíčka¹, K. Krejčí¹, M. Kajabová²

¹ Oddělení nefrologie III. interní kliniky Lékařské fakulty UP a FN Olomouc

² Oddělení klinické biochemie FN Olomouc

Úvod: Pacienti s chronickým renálním selháním mají vysokou prevalenci výskytu oxidačního stresu (OS). Roční mortalita dialyzovaných nemocných na kardiovaskulární onemocnění je 10–20krát vyšší než v normální populaci. OS je metabolický stav způsobený nerovnováhou mezi nadměrnou tvorbou oxidačních produktů a nedostatečnou tvorbou antioxidantů, což vyústí v poškození tkáně. OS působí na poškození proteinů a lipidů buněčné membrány. Produkty pokročilé oxidace proteinů (AOPP) jsou tvořeny agregáty proteinů vznikajícími v důsledku zkřížených vazeb mezi jednotlivými bílkovinami.

Cílem studie bylo zhodnocení míry OS a celkové antioxidační kapacity (TAO) u pacientů, kteří podstoupily transplantaci kadaverózní ledviny.

Metody: Jednalo se o prospektivní studii, která sledovala markery OS a TAO před a po transplantaci kadaverózní ledviny. U 19 pacientů s chronickým selháním ledvin (ESRD) v pravidelném dialyzačním léčení (průměrný věk 52,2 ± 13,8 let), 13 mužů, 6 žen, byla provedena transplantace kadaverózní ledviny. Jako markery OS jsme sledovali AOPP. Jako marker antioxidačního mechanismu jsme měřili TAO. Měření byla provedena před transplantací a 1. den, 1. týden a 1 měsíc po transplantaci ledviny.

Výsledky: Došlo k signifikantnímu poklesu AOPP ($p = 0,001$), TAO ($p = 0,012$) 1. den po transplantaci kadaverózní ledviny. Dále AOPP ($p = 0,011$), TAO ($p = 0,019$) signifikantně poklesly 7. den po transplantaci. Měsíc po transplantaci dochází k mírnému nárůstu AOPP oproti 1. a 7. dnu po transplantaci. Etiologicky vliv akutní rejekce, vyšší dávky imunosupresivních léků.

Závěr: Došlo k poklesu sérové koncentrace AOPP v 1. týdnu po transplantaci ledviny, tento pokles přetrvával do konce 1. měsíce. Transplantace ledviny vede ke snížení OS v časném potransplantačním období.

Naše zkušenosti s užitím ω -3-mastných kyselin v léčbě diabetes mellitus

T. Vařeka, M. Zeman, A. Žák

IV. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha

Úvod: Vícenenasycené mastné kyseliny řady n-3 (PUFA n-3) mají řadu příznivých účinků, které stojí v pozadí poklesu morbidity a mortality na ischemickou chorobu srdeční (ICHS), což bylo zjištěno po jejich podávání v řadě klinických studií. Jde zejména o jejich účinky hypolipidemické, protitrombotické, protizánětlivé a antiarytmické. Prozáznětlivý a protitrombotický stav spolu s dyslipidemií jsou typické pro diabetes mellitus (DM), jehož přítomnost riziko ICHS významně zvyšuje. Přesto dlouhou dobu přetrvávaly mezi lékařskou veřejností rozpaky z podávání PUFA n-3 diabetikům vzhledem k obavám z možnosti zhoršení kompenzace DM a zvýšení úrovně oxidačního stresu. Novější metaanalýzy studií, sledujících účinky PUFA n-3 u diabetiků, opodstatnění těchto obav zpochybňují.

Výsledky: Na našem pracovišti byly provedeny studie, zjišťující účinky PUFA n-3 u nemocných s DM 2. typu a s metabolickým syndromem v monoterapii i v kombinaci se statiny a fibráty. V těchto studiích, jejichž přehled je uveden v této práci, jsme po podávání PUFA n-3 v denních dávkách 3,6–5 g zjistili významně příznivé ovlivnění diabetické dyslipidemie (DDL), hlavně snížení hladiny TG a vzestup HDL-C, aniž by došlo k nepříznivému ovlivnění glukózové tolerance. Podávání PUFA n-3 vedlo také k významnému příznivému ovlivnění mikroalbuminurie, jejíž přítomnost podstatně zhoršuje prognózu diabetiků.

Závěry: PUFA n-3 u diabetiků příznivě ovlivňují jednotlivé složky DDL, zejména hladinu TG a v kombinaci léčbě významně zlepšují účinnost statinů a fibrátů. Řada dalších účinků PUFA n-3 je v současné době ověřována v prospektivních studiích, zaměřených na diabetickou populaci (AFORRD, ASCEND, ORIGIN).

Vliv hyperinzulinemie na hladinu adipocytokinů v tukové tkáni sledovaný metodou mikrodialýzy

M. Vítková¹, J. Vrzalová², J. Polák¹, E. Klimčáková¹, M. Kováčiková¹, Z. Kováčová¹, J. Hejnová¹, M. Bajzová¹, O. Topolčan², V. Štich¹

¹ Ústav tělovýchovného lékařství 3. lékařské fakulty a FN Královské Vinohrady Praha

² Oddělení imunoanalýzy Lékařské fakulty UK a FN Plzeň

Úvod: Stavby charakterizované hyperinzulinemií, jako je obezita a diabetes mellitus 2. typu, jsou spojeny se zvýšenou hladinou adipocytokinů v plazmě. Zvýšená hladina může být důsledkem regulačního působení inzulinu na sekreci adipocytokinů z tukové tkáně.

Cílem práce bylo sledovat průběh hladin adipocytokinů v intersticiu tukové tkáně během hyperinzulinového euglykemického clampu metodou mikrodialýzy.

Metodika: U 7 žen (BMI $32,2 \pm 5,9$ kg.m⁻²) byla zavedena mikrodialyzační sonda (100 kDa) do abdominální podkožní tukové tkáně a dialyzát odebírán v intervalech 30 min po dobu 210 min před zahájením clampu a dále během 3hodinového hyperinzulinového (40 mU/m²/min) euglykemického clampu. Stejným způsobem byly odběry uspořádány v kontrolním vyšetření, kdy byl infuzně podáván fyziologický roztok. V dialyzátu byla metodou multiplexové imunoanalýzy na přístroji Luminex 100 stanovena koncentrace IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , MCP-1, tPAI a leptinu.

Výsledky: Během úvodních 210 min stoupala v dialyzátu koncentrace většiny sledovaných adipocytokinů jak v experimentálním, tak kontrolním vyšetření. Vzestup byl nejvyšší u IL-6 (125 vs 881 pg/ml) a IL-8 (58 vs 445 pg/ml) a nejnižší u leptinu. Po dosažení rovnováhy se hladiny cytokinů v kontrolním vyšetření již dále signifikantně neměnily. Během clampu se oproti kontrolnímu vyšetření v dialyzátu významně neměnila hladina IL-1 β , IL-6, TNF α , tPAI a leptinu; zvýšila se hladina MCP-1 a IL-8 (o 15 % a 36 %, resp.).

Závěr: Studie prokázala, že metodou mikrodialýzy lze sledovat hladiny adipocytokinů v intersticiu tukové tkáně u člověka. Výsledky studie nasvědčují tomu, že krátkodobá hyperinzulinemie nemá „up-regulační“ účinek na sekreci většiny sledovaných adipocytokinů (kromě MCP-1 a IL-8) z tukové tkáně. Není však vyloučeno, že dlouhodobě působící hyperinzulinemie může mít rozdílné účinky a výsledky studie tak nevylučují podíl hyperinzulinemie na zvýšených hladinách plazmatických adipocytokinů u obézních a diabetiků.

Práce byla podporována grantem GACR 303/07/0840.

Rosiglitazon i fenofibrát zlepšují metabolismus HDL hodnocený pomocí FER_{HDL}

M. Vrablík¹, M. Dobiášová², T. Štulc¹, R. Doležalová¹, Z. Kasalová¹, L. Zlatohlávek¹, R. Češka¹

¹ III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha

² FÚ AV ČR Praha

Úvod: Modifikace hladin HDL-c je nutným doplňkem snižování LDL-c při snaze o co nejpříznivější ovlivnění kardiovaskulárního rizika. Výsledky nedávných klinických studií s HDL zvyšujícími terapiemi přinesly překvapivé výsledky (FIELD, ILLUSTRATE). V naší studii jsme hodnotili vliv dvou atomistů různých PPAR receptorů (fenofibrátu a rosiglitazonu) na metabolismus HDL částic hodnocený pomocí FER_{HDL} (frakční esterifikační rychlost cholesterolu v plazmě zbavené apo B-lipoproteinů) a AIP (aterogenní index plazmy).

Metodika: Do studie bylo zařazeno 33 nemocných s diabetes mellitus 2. typu léčených rosiglitazonem v dávce 4 mg, 33 nemocných s dyslipidemií léčených fenofibrátem v dávce 267 mg denně a 32 kontrol. Účinek farmakologické intervence byl vyhodnocen po průměrně 6 měsících. Hladiny plazmatických lipidů, glykemie a glykovaného hemoglobinu byly stanoveny enzymatickými metodami na automatickém analyzátoru (Cobas Mira, Roche). FER_{HDL} byla stanovena radioizotopovým testem v plazmě zbavené apoB-lipoproteinů. Statistické zhodnocení bylo provedeno pomocí Studentova nepárového t-testu.

Výsledky: Rosiglitazon i fenofibrát významně snížily FER_{HDL} ($20,02 \pm 6,09$ vs $15,76 \pm 5,34$ a $24,62 \pm 11,27$ vs $19,93 \pm 10,34$, $p < 0,0001$). Rosiglitazon snižoval FER_{HDL} signifikantně více než fenofibrát ($p = 0,03$). Rozdíly byly ne-signifikantně větší u žen než u mužů. I po léčbě zůstala FER_{HDL} u nemocných významně vyšší než u kontrol ($13,43 \pm 4,92$, $p < 0,05$).

Závěr: Rosiglitazon i fenofibrát snižují významně FER_{HDL}, citlivý ukazatel kvality lipoproteinů. Vliv obou sledovaných PPAR agonistů na metabolismus HDL lze hodnotit jako příznivý.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR NR 8328-3.

Zavedené metody a postupy při DNA analýze u familiární hypercholesterolemie

P. Zapletalová¹, R. Goldmann¹, O. Letocha¹, J. Porupková¹, V. Kuhrová¹, T. Freiburger², L. Kozák¹, L. Fajkusová¹

¹ Centrum molekulární biologie a genové terapie FN Brno

² Genetická laboratoř Centra kardiiovaskulární a transplantační chirurgie Brno

Úvod: Familiární hypercholesterolemie (FH) je autozomálně dominantní onemocnění, jehož hlavní příčinou jsou mutace v genu pro LDL receptor (low density lipoprotein receptor – LDLR), který hraje důležitou úlohu při udržení homeostázy cholesterolu v těle. Gen pro LDL receptor se nachází na 19. chromozomu (19p13.2) a je složen z 18 exonů.

Metodika: (1) Vyloučení FDB (Familiární defekt genu pro apolipoprotein B100). (2) Přímá DNA analýza 3 mutací v 9. a ve 12. exonu metodou PCR/RFLP. (3) Analýza 4. a 5. exonu pomocí metody DHPLC (denaturační vysokoúčinná kapalinová chromatografie). Mutace ve 2. a 3. kroku zaujímají asi 70 % všech mutací v našem souboru. (4) Určení přesného místa a typu mutace sekvenováním. (5) Detekce rozsáhlých delecí a duplikací pomocí metody MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification), tvoří asi 10 % všech mutací v našem souboru. (6) U negativních výsledků pokračujeme dále v analýze ostatních exonů genu pomocí DHPLC.

Výsledky: V našem souboru máme asi 4 000 pacientů, z čehož analýze podrobujeme pouze klinicky významné jedince. Doposud jsme analyzovali 2 000 pacientů. Z toho 30 % má již detekovanou kauzální mutaci v LDLR genu, u 35 % nebyla nalezena žádná mutace v kódující oblasti LDLR genu a 35 % pacientů máme rozpracovaných. Do dnešní doby jsme identifikovali 13 nových dosud nepopsaných mutací, z toho 9 missense, 2 delece, 2 sestřihové a 1 nonsense mutaci.

Závěr: Celkem jsme v LDLR genu detekovali 80 různých mutací u 590 pacientů z 340 nezávislých rodin. Nejvíce zastoupená mutace v našem souboru je G571E (26 %). Velkým přínosem pro naši práci je metoda DHPLC a MLPA, pomocí kterých zachytíme většinu mutací. Kombinací PCR/RFLP 9. a 12. exonu, DHPLC analýzou 4. a 5. exonu a MLPA jsme schopni zachytit asi 80 % všech dosud zjištěných mutací v naší populaci.

Projekt je podporován grantem IGA NR 8451-3/2005.

Složení plazmatických mastných kyselin a ukazatele lipoperoxidace u metabolického syndromu a deprese

M. Zeman¹, R. Jiráček², A. Žák¹, M. Jáchymová¹, M. Vecka¹, E. Tvrzická¹, T. Vařeka¹, M. Dušejovská¹

¹ IV. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha

² Psychiatrická klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha

Východisko: V patogeneze metabolického syndromu (MS) i deprese (DP) se uplatňuje řada faktorů, souvisejících s inzulínovou rezistencí a oxidačním stresem.

Metody: Sledovali jsme plazmatické lipidy a parametry lipoperoxidace u nemocných s MS (27 osob, 20 M/7 Ž, průměrný věk 55,4 let, BMI 30,2 kg/m²), u kontrolní skupiny (KON, 7 M/5 Ž, věk 50,6 let, BMI 26,6 kg/m²) a u 8 nemocných s DP (2 M/6 Ž, věk 63,1 let, BMI 23,3 kg/m²).

Výsledky: Skupina DP se od skupiny KON po adjustaci na věk statisticky významně lišila nižším obsahem celkových PUFA n-6 v plazmatickém fosfatidylcholinu (PC) (37,5 vs 40,2 mol%), esterech cholesterolu (CE) (60,9 vs 66,2 mol%), kyseliny linolové v CE (53,0 vs 57,9 mol%), α-linolenové v TG (0,7 vs 1,2 mol%) a CE (0,4 vs 0,6 mol%) a vyšším obsahem celkových nasycených mastných kyselin (MK) v CE (12,8 vs 11,3 mol%), monoenových v PC (12,7 vs 11,0 mol%), CE (25,0 vs 21,3 mol%), palmitolejové v TG (3,7 vs 2,9 mol%) a CE (3,6 vs 2,7 %) a olejové v PC (10,5 vs 8,9 mol%) a CE (19,8 vs 16,9 mol%). Koncentrace konjugovaných dienu (KD) v LDL byly u DP zvýšeny (88,7 vs 52,9 μmol/l). Ve skupině DP bylo složení MK i hladiny KD obdobné jako u MS, avšak skupina MS měla významně vyšší hodnoty BMI, inzulínu, TG a obvodu pasu.

Závěry: Pacienti s DP byli ve srovnání s osobami KON charakterizováni ukazateli zvýšené lipogeneze a lipoperoxidace, podobně jako skupina MS.

Práce byla podporována grantem IGA MZČR č. NR-8806-03.

Analýza polymorfních variant z regulačních oblastí LPA genu u dlouhověkých pacientů

K. Zídková^{1,2}, L. Zlatohlávek¹, M. Šnejdrlová¹, R. Češka¹

¹ III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha

² ÚBLG 1. lékařské fakulty UK Praha

Úvod: Řada epidemiologických studií označila zvýšené hladiny lipoproteinu(a) (> 35 mg/dl), především vázané na krátké izoformy lipoproteinu, za nezávislý rizikový faktor kardiovaskulárních onemocnění. V kontrastu s tím jsou studie, které detekovaly zvýšené střední hladiny lipoproteinu(a) u souboru dlouhověkých pacientů. Zdá se tedy, že samotná vysoká hladina lipoproteinu(a) není faktorem vylučujícím dlouhověkost. Charakteristickou komponentou lipoproteinu(a) je velký, hydrofilní glykoprotein apolipoprotein(a), jenž je kovalentně navázán na LDL částici. Koncentrace lipoproteinu je překvapivě především pod genetickou kontrolou genu pro apolipoprotein(a), tzv. LPA lokus. Součástí genu je exprimovaný polymorfismus KIVtyp2, který je zodpovědný za variabilní délku LPA genu a tedy za variabilitu velikosti lipoproteinu (a). Obecně existuje mezi délkou LPA genu a hladinami lipoproteinu(a) vztah nepřímé úměry.

Metodika: Naše studie analyzuje polymorfní varianty z regulačních oblastí LPA genu u souboru jedinců (n = 94) s věkovým rozpětím 84–101 let. Během předchozích studií jsme detekovali frekvenci polymorfních variant v populačním souboru a v rozsáhlém souboru ambulantních pacientů. Nyní nás zajímalo, zda se zastoupení polymorfních variant a složených genotypů v souboru starších lidí nebude od předchozích souborů lišit. Každý složený genotyp se skládal z 5 různých polymorfních lokusů, a vyjadřuje tak společný asociovaný vliv na produkci apolipoproteinu (a). Varianty jsou detekovány kombinací metod DGGE analýza, fragmentační analýza a sekvenace. Rozdíly ve frekvenci jednotlivých alel a složených genotypů mezi soubory jsou testovány pomocí χ^2 testu.

Závěr: Rozdíly ve frekvenci polymorfních alel či složených genotypů mezi souborem dlouhověkých a populačním souborem by mohly vypovídat o jejich aterogenním potenciálu bez ohledu na hladinu lipoproteinu(a).

Tato studie probíhala za podpory grantu IGAMZCR NR/ 8328-3/200.

Heslo „Čím níže, tím lépe“ platí: kazuistika

L. Zlatohlávek, M. Vrablík, R. Češka

III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha

Úvod: V kazuistice prezentujeme případ 29leté pacientky s familiární hypercholesterolemií, u které došlo k regresi aterosklerotického plátu po hypolipidemické terapii.

Metody: Pacientka je nekuřák, má pozitivní rodinou anamnézu, hypercholesterolemii má sestra, sourozenci otce a otec, který trpí od 50 let ICHS. Vstupní hodnoty z roku 2005 byly: TCHOL 8,66 mmol/l, TG 2,64 mmol/l, HDL-C 1,6 mmol/l a hladina LDL-C 5,86 mmol/l. Ultrasonograficky byl zjištěn na zadní stěně levého bulbu echogenní plát s max. IMT 1,4 mm. Po nasazení atorvastatinu v dávce 40 mg došlo k poklesu hodnot na TCHOL 4,17 mmol/l, TG 1,74 mmol/l, HDL 1,81 mmol/l a LDL 1,58 mmol/l. Po 1 roce bylo provedeno kontrolní USG vyšetření, kde byla zjištěna regrese plátu (dle mannheimských kritérií již nesplňoval kritéria plátu), další regrese byla popsána opakovaným vyšetřením za půl roku. Měření bylo prováděno za standardizovaných podmínek.

Výsledky: Po 12 měsíční intenzivní hypolipidemické terapii došlo při dosažení nízkých hodnot LDL cholesterolu k regresi aterosklerotické léze.

Závěr: V naší kazuistice názorně prezentujeme nutnost dosahování velmi nízkých hodnot LDL-cholesterolu u pacientů v sekundární prevenci, při kterých lze dosáhnout regrese aterosklerotických lézí.

Práce byla podpořena grantem č. NR 8328-3 a výzkumným záměrem číslo MSM 0021620807.

Komplexní péče o pacienty s dyslipidemií má opravdu smysl

L. Zlatohlávek, K. Zídková, M. Šnejdrová, Z. Kalvach, R. Česka

III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha

Úvod: Lp(a) je obecně považován za rizikový faktor aterosklerózy, u lidí ve vysokém věku byla překvapivě zjištěna jeho vyšší hladina.

Cíl: Cílem projektu bylo zjistit, zda senioři v dobré fyzické kondici mají vyšší hladiny Lp(a) a současně u nich bylo zjištěno lipidové spektrum.

Soubor a metody: Soubor tvořilo 136 Pražanů nad 85 let, v fyzické kondici dle Spirdusové: independent a fit, průměrný věk: 92 ± 5 let. Hodnoty Lp(a) byly stanoveny metodou LEIA, lipidové parametry v centrálních laboratořích ÚKBLD VFN standardizovanými metodami.

Výsledky: U sledovaného souboru jsme zjistili následující hodnoty: TCHOL: $4,6 \pm 1,07$ mmol/l, LDL: $2,76 \pm 0,83$ mmol/l, HDL: $1,27 \pm 0,46$ mmol/l, TG: $1,34 \pm 0,82$ mmol/l, apo B $0,9 \pm 0,24$ mmol/l, apo A $1,22 \pm 0,39$ mmol/l, Lp(a) $0,31 \pm 0,31$ g/l, medián 0,16 g/l.

Diskuse a závěr: Ve skupině centuriánů bez hypolipidemické terapie dokumentujeme příznivé lipidové spektrum, hladiny Lp(a) nebyly lehce překvapivě zvýšeny. Pravděpodobně u dlouhověkých pacientů budou zastoupeny hladiny Lp(a) tvořené středně dlouhými a dlouhými variantami apo(a). Další genetické vyšetření popisující frekvenci jednotlivých alel asociovaných s různě dlouhými variantami Lp(a) jsou popsány v práci Zídková et al.

Práce byla podpořena grantem č. NR 8328-3 a výzkumným záměrem číslo MSM 0021620807.

Možnost detekce inzulinové rezistence pomocí homeostatických indexů HOMA a QUICKI u obézních dětí.

D. Pastucha¹, J. Malinčíková¹, J. Hyjánek², D. Horáková³, L. Čížek³, G. Janoutová³, V. Janout³

¹ Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství Lékařské fakulty UP a FN Olomouc

² Ústav lékařské genetiky a fetální medicíny Lékařské fakulty UP a FN Olomouc

³ Ústav preventivního lékařství Lékařské fakulty UP Olomouc

Úvod: Obezita je významným rizikovým faktorem rozvoje inzulinové rezistence. V posledních letech je stále více dětí, u kterých se projevují první příznaky onemocnění, která se dříve vyskytovala u dospělé populace, hypertenze nebo syndrom inzulinové rezistence, přecházející do diabetu 2. typu. Dětská obezita je i v podmínkách České republiky závažným epidemiologickým problémem, protože 20 % procent dětí ve věku 6–12 let a 11 % dětí ve věku 13–17 let má již nadváhu nebo obezitu.

Metodika: Bylo laboratorně vyšetřeno 21 dětí s obezitou a 29 dětí s fyziologickými parametry jako kontrolní skupina. U všech dětí byl změřen krevní tlak, vypočítán body mass index (BMI) a laboratorně vyšetřeny koncentrace celkového cholesterolu, triglyceridů, HDL- a LDL-cholesterolu, glykemie a inzulinemie.

Výsledky: Průměrná hodnota indexu HOMA kontrol byla 1,7, obézních 3,6. Průměrná hodnota indexu QUICKI kontrol byla 0,36, obézních 0,33. Hodnoty obou indexů u dětí s obezitou naznačují posun k inzulinové rezistenci.

Závěr: Výsledky ukazují možnost zhodnocení stavu inzulinové senzitivity z glykemie a inzulinemie pomocí homeostatických indexů, což je využitelné v pediatrii. V praxi se jeví jako lépe použitelný index QUICKI, který vykazuje užší interval spolehlivosti, a tím menší variabilitu hodnot. Vzhledem k tomu, že klasické metody diagnostiky inzulinové rezistence jsou velmi náročné na provedení a naprosto nevhodné pro vyšetřování většího počtu osob, byly hledány jiné možnosti jak jednoduše posoudit homeostatické vztahy mezi inzulinem a glykemií. Růst koncentrace inzulinu by měl být za fyziologických okolností provázen poklesem glykemie a naopak. Porucha tohoto vztahu je projevem nedostatečné účinnosti inzulinu a je podkladem homeostatických modelů posuzování inzulinové rezistence. Mezi indexy a výsledky clampových technik byla opakovaně ověřena vysoce signifikantní korelace.

Porovnání nových růstových standardů světové zdravotnické organizace s aktuálními českými růstovými grafy

M. Paulová, J. Vignerová, J. Riedlová

*Oddělení biostatistiky a informatiky, Státní zdravotní ústav Praha
Ústav anatomie, 3. lékařská fakulta UK Praha*

Úvod: Vývoj tělesné výšky i hmotnosti by měl být pravidelně sledován u každého dítěte. Interpretace růstové křivky je však vysoce závislá na adekvátnosti používaných referenčních údajů. Nejvýznamnějším nedostatkem růstových referencí je jejich nedostatečná schopnost specificky hodnotit růst kojených dětí. To často vede k předčasnému zavedení umělé výživy a ukončení výhradního kojení. Přitom kojení je Světovou zdravotnickou organizací (WHO) doporučováno jako nejvhodnější způsob výživy v prvních 6 měsících života a je uváděno mezi významnými preventivními faktory vzniku obezity v pozdějším věku. V roce 2006 zveřejnila WHO nové růstové standardy, které byly konstruovány na základě růstových dat dětí ze šesti vybraných zemí světa, žijících v příznivých socioekonomických podmínkách a výhradně kojených minimálně 4 měsíce.

Cíl: Porovnat používané referenční grafy pro českou dětskou populaci s nově doporučovanými standardy WHO.

Materiál a metodika: Jako výchozí materiál pro analýzu růstových grafů tělesné výšky, resp. tělesné délky a hmotnosti byla použita data 5. a 6. CAV 1991 a 2001 a veřejně přístupný software WHO, obsahující podklady pro porovnání českých referenčních hodnot s novými růstovými standardy WHO.

Výsledky: Podle dosavadních výsledků mají v současnosti používané růstové grafy pro českou dětskou populaci do 5 let jiný průběh, než nové standardy WHO, konstruované na základě sledování růstu dětí dlouhodobě kojených.

Závěr: Ačkoliv je nutné podporovat jakékoliv aktivity směřující k podpoře kojení, není možné nové normy WHO bez kritického zhodnocení automaticky přijmout pro českou dětskou populaci. Jako velmi žádoucí se jeví ověření jejich platnosti přímo na souboru českých dětí kojených minimálně 4 měsíce.

Projekt je v souladu se Zdravotnickým programem MZ ČR pro rok 2007 Podpora kojení.