

Šobrův den, XXIV. konference o hyperlipoproteinemiích Praha, 19. června 2008

Abstrakta

Možnosti primární prevence kardiovaskulárních chorob v nutriční poradně

I. Hrnčířková^{1,2,3}, O. Lukešová², M. Sebera³, V. Březková^{1,2,3}, Z. Bartošová^{1,2}

¹ Masarykův onkologický ústav Brno

² Ústav preventivního lékařství Lékařské fakulty MU Brno

³ Fakulta sportovních studií MU Brno

Úvod: Nutriční poradce je vysokoškolsky vzdělaným odborníkem. Náplní jeho práce je individuální a důkladná edukace v oblasti zdravého životního stylu a prevence civilizačních chorob. Spolupráce s nutriční poradnou šetří čas lékaře i náklady eventuální léčby.

Cíl: Prokázat pozitivní vliv nutriční a pohybové intervence na vybrané rizikové faktory KVO u žen s nadváhou či obezitou.

Metodika: Soubor: 35 žen, věk 24–52 let, BMI > 25, bez farmakoterapie, klinických příznaků KVO či jiných onemocnění, předchozí intervence. Na začátku i na konci 3měsíční nutriční, pohybové intervence a kognitivně-behaviorální terapie byly zjištěny: hmotnost, výška, obvod pasu, boků, TK. U 19 žen i T-CH, HDL-CH, LDL-CH.

Statistické vyhodnocení: Hladina významnosti $\alpha = 0,15$, Wilcoxonův test, Cohenův koeficient účinku d – věcná významnost.

Výsledky: Statisticky i věcně významné změny: hmotnost [průměrný pokles (pp) 5,9 kg, $p < 0,001$, $d = 0,49$], BMI (pp 2,10, $p < 0,001$, $d = 0,55$), obvod pasu (pp 5,88 cm, $p < 0,001$, $d = 0,62$), TKsyst (pp 5,35 mm Hg, $p = 0,07$, $d = 0,43$), TKdiast (pp 4,42 mm Hg, $p < 0,05$, $d = 0,58$). Ve skupině s TK $\geq 130/85$ mm Hg ($N = 15$): TKsyst (pp 8,73 mm Hg, $p = 0,01$, $d = 0,82$), TKdiast (pp 4 mm Hg, $p = 0,24$, $d = 0,52$), HDL-CH/T-CH (pp 2,12 %, $p = 0,059$, $d = 0,28$).

Závěr: Z výsledků naší studie je zřejmé, že intenzivní souvislá intervence vede u motivovaných jedinců k statisticky významnému poklesu některých rizikových faktorů KVO: obvod pasu, TK, BMI, HDL-CH/T-CH. Ostatní sledované parametry se statisticky významně nezměnily, i když některé podobné studie toto prokazují. Předpokládáme, že prokazatelné pozitivní změny v HDL-CH, LDL-CH a T-CH vyžadují delší intervenci.

Lathosterol a kampesterol při monitorování medikamentózní léčby u dětí s familiární hypercholesterolemií – je vůbec indikována nízkocholesterolová dieta?

J. Hyánek, V. Martiníková, F. Pehal, L. Dubská, J. Privarová

Metabolická ambulance Oddělení klinické biochemie Nemocnice Na Homolce Praha

Úvod: Medikamentózní léčba familiární hypercholesterolemie u dětí a adolescentů (dFH) je indikována také u starších dětí a adolescentů. Nežádoucí účinky nebyly popsány ani v takové míře jako u dospělých a vedlejší příznaky se vyskytují vzácněji než při léčbě dietní či intoměničové. O úspěchu nízkocholesterolové diety (NChD) rozhoduje, zda dítě dietu přijímá a jakou má toleranci cholesterolu (Ch) a jakou dosáhneme v rodině kompliance. U řady dětí je i při dobré kompliance úspěch NChD diety nevýrazný, dítě nepřibývá na váze a celkový cholesterol v plazmě (CCh) se zvyšuje, takže jsme nuceni NChD zmírnit a hladina Ch často poklesne. Předpokládáme dietou navozenou zvýšenou endogenní syntézu cholesterolu (ESCh). Jako markery ESCh jsme z celé řady prekursorů použili především lathosterol (Lat); desmosterol (Des) sleduje hladina Lat v nižší koncentraci. Pro sledování střevní absorpce Ch pak ještě doporučujeme stanovení fytosterolů (FS), především kampesterolu (Cam); sitosterol (Sit) sleduje jeho změny v nižších koncentracích.

Pacienti a metodika: 85 zdravých školních dětí ve věku 8–18 let; 18 dětí s metabolicky a molekulárně geneticky prokázanou dFH deficitem LDL-receptorů v MedPed (Brno) na dietní nebo medikamentózní léčbě. 34 dětí s metabolickým obrazem dFH, kde mutace zatím nebyly prokázány; NChD: < 200 mg cholesterolu/den; léčba: statiny v dávce podle tolerance 2,5–20 mg/den buď izolovaně, nebo jejich kombinací s ezetimibem (5–10 mg/den). Lat, Des, Cam, Sit v plazmě stanoveny na GC/MS Finnigan Mat 120B (CV 5,5%), CCh a ostatní lipidové spektrum či rutinní biochemická vyšetření stanoveny na automatických analyzátoch Beckman Synchron Coulter LX20 nebo Advia 120 Bayer. Celé spektrum vitaminů, stopové prvky a β -karoten stanovovány na HPLC, GC, IFS či GC/MS.

Výsledky: Spektrum markerů ESCh a FS u skupiny zdravých dětí ukazuje, že dominantním a nejsnáze monitorovatelným peakem je Lat a Cam. Děti s dFH přicházejí už před zahájením léčby v metabolické ambulanci se zvýšenou syntézou Ch – zvýšeným Lat i Des; Lanosterol pro nízké plazmatické hladiny není diagnosticky využitelný. Pro rutinní monitorování stačí sledovat jen Lat a Cam, protože Des a Sit prakticky sledují v nižších koncentracích jejich stejný trend. U všech dětí léčených statiny dochází v individuální závislosti na velikosti léčebné dávky k poklesu Lat i Des. Stanovení Lat je tak možno použít jak k diferenciaci familiární a alimentární hypercholesterolemie, tak pro ověření účinnosti dávky statinové léčby. Při jejím vysazení (o prázdninách) dochází promptně ke zvýšení Lat. Samotný ezetimib snižuje hladiny CCh jen nevýrazně, u některých pacientů kompenzačně zvyšuje vstřebávání FS. V kombinaci se statiny je ezetimib velice účinný, a to jak ve snížení hladiny CCh, tak Lat. Hladiny β -karotenu a celé vitaminové spektrum či stopové prvky se v průběhu léčby statiny, ezetimibem či kombinovanou léčbou nezměnily k patologickým hodnotám. U většiny dětí na intenzivní NChD dochází ke zvýšení Lat, u některých kompenzačně i Cam. Korelace Lat či Cam s poklesem hladiny CCh je dosti individuální, zřejmě podle tolerance a dalších regulačních mechanismů hladiny plazmatického CCh. Pacienti s nejtěžšími mutacemi LDL-R mají i nejvýraznější změny Lat při NChD i při medikamentózní léčbě. Naše studie pokračuje, protože v MedPedu detekují stále nové druhy mutací LDL-receptorů našich dětských pacientů.

Závěr: Vyšetřením lanosterolu při přísné NChD poznáme zvýšenou syntézu Ch už před zavedením statinové léčby nebo při jejím přerušení. Nízkocholesterolovou dietu proto rezervujeme jen pro děti s alimentární hypercholesterolemií, kde lanosterol není zvýšený. Děti s potvrzenou dFH musí tedy dostávat především kombinovanou medikamentózní léčbu, nikoliv NChD!

Podpořeno grantem IGA MZČR NA-7542-3.

Ovlivnění metabolismu cholesterolu pomocí mikrokrytalické oxidované celulózy (MDOC)

R. Hyšpler¹, A. Tichá¹, P. Nachtigal², Z. Zadák¹

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

² Katedra biologických a lékařských věd Farmaceutické fakulty UK Hradec Králové

Úvod: MDOC – mikrodisperzní oxidovaná celulóza je kopolymer polyanhydroglukózy a polyanhydroglukuronové kyseliny. Byly prokázány její hypolipidemické účinky na experimentálních modelech hyperlipoproteinemie, např. apoE-deficientních myší. Cílem této studie bylo objasnit mechanismus hypolipidemického efektu MDOC, protože tato substance je potenciálně vhodná jako součást tzv. funkčních potravin pro pacienty s hyperlipoproteinemií.

Metody: Samci myší C57B16 byli rozděleni do skupin (kontrolní, dieta s 5% MDOC, dieta s 5% pektinu a skupina s 0,1 mg ezetimibu). Byla stanovena absorpce cholesterolu ve střevě metodou kapalinné scintilace po aplikaci ³H-cholesterolu. Dále bylo fotometricky stanoveno množství vylučovaných žlučových kyselin ve stolici. Rychlost syntézy cholesterolu byla ověřena po podání těžké vody, metodou GC-MS a výpočtem isotope excess. Byla vyhodnocena fermentovatelnost MDOC in vitro (stanovením objemu vznikajících plyných produktů) a in vivo (stanovením metanu ve vydechaném vzduchu experimentálních zvířat analyzátoem MicroFID).

Výsledky a závěr: Nebyla zjištěna signifikantní inhibice absorpce cholesterolu ve střevě ani zvýšení vylučování žlučových kyselin ve stolici. Objem vznikajících plyných produktů při fermentovatelnosti in vitro byl 260 ml/24 hod pro pektin, 170 ml/24 hod pro MDOC a 0 ml/24 hod pro celulózu. Koncentrace metanu byla pro skupinu myší s pektinem 2 ppm, s MDOC 1,9 ppm a u kontrolní skupiny 1 ppm. Z výsledků studie vyplývá, že MDOC je fermentabilní a mechanismus hypolipidemického účinku je pravděpodobně obdobný jako u rozpustné dietní vlákniny.

Práce byla podpořena Výzkumným záměrem MZO 00179906.

Metabolický syndrom jako ukazatel přítomnosti inzulinové rezistence u familiární kombinované hyperlipidemie

D. Jackuliaková, H. Vavrková, D. Karásek

III. interní klinika Lékařské fakulty UP a FN Olomouc

Familiární kombinovaná hyperlipidemie představuje nejčastější dědičnou dyslipidemii, která je značně aterogenní. Zpravidla bývá asociována s inzulinovou rezistencí. Cílem naší práce bylo zhodnotit vztah mezi přítomností inzulinové rezistence a výskytem metabolického syndromu u jedinců z rodin s familiární kombinovanou hyperlipidemií, definovanou podle nových diagnostických kritérií: hyperlipidemií členové by měli hodnoty triglyceridů $\geq 1,5$ mmol/l, současně i hodnotu apolipoproteinu B $\geq 1,20$ g/l. Studovali jsme lipidové parametry a parametry asociované s inzulinovou rezistencí u 90 jedinců z rodin s familiární kombinovanou hyperlipidemií a též u 38 kontrolních jedinců. Členové postižených rodin byly dále rozděleny do 2 skupin – hyperlipidemické a normolipidemické. Proti normolipidemické a kontrolní skupině měla hyperlipidemická skupina pouze signifikantně vyšší hladinu proinzulinu. Rozdíly v hladině inzulinu, C-peptidu a HOMA nedosahovaly statistické významnosti. Následně byli členové postižených rodin rozděleni s ohledem na přítomnost metabolického syndromu (použita definice NCEP-ATP III). Členové z rodin s familiární kombinovanou hyperlipidemií s vyjádřeným metabolickým syndromem vykazovali ve srovnání s hyperlipidemickými i normolipidemickými příbuznými bez metabolického syndromu a rovněž ve srovnání s kontrolami signifikantně vyšší hladinu inzulinu, proinzulinu i hodnotu HOMA indexu. Výskyt metabolického syndromu by mohl detekovat nejvíce inzulin-rezistentní jedince v rodinách s familiární kombinovanou hyperlipidemií, tedy ty, kteří mají vysoké kardiovaskulární riziko a zasluhují agresivnější terapii.

Aktivita antioxidantních enzymů u metabolického syndromu

J. Kodydková, L. Vávrová, M. Zeman, E. Tvrzická, A. Žák

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

Úvod: Metabolický syndrom (MS) je definován jako komplex poruch zahrnující abdominální obezitu, inzulinovou rezistenci, dyslipidemii, zvýšenou glykemii a vyšší krevní tlak. Škodlivý účinek hyperglykemie, inzulinové rezistence a dyslipidemie se projevuje oxidačním stresem, což je stav, ke kterému dochází v případě porušení rovnováhy mezi reaktivními formami kyslíku a dusíku (RONS) a antioxidantním systémem. Antioxidantní systém zahrnuje několik složek enzymové a neenzymové povahy.

Cíl: Naším cílem bylo sledovat antioxidantní enzymy – katalázu (CAT), glutathionperoxidázu 1 (GPX1), glutathionreduktázu (GR), superoxiddismutázu (SOD) a paraoxonázu 1 (PON1) u pacientů s MS.

Metodika: Do studie bylo zařazeno 38 pacientů s MS (M/Ž: 22/16) splňujících 3 a více parametrů MS. Kontrolní skupina byla párována dle pohlaví a věku (± 5 let). Aktivita enzymů byla stanovena kinetickými spektrofotometrickými metodami.

Výsledky: Ve studii byla zjištěna zvýšená aktivita GR v erytrocytech pacientů s MS v porovnání s kontrolami ($8,07 \pm 1,42$ U/g Hb vs $6,93 \pm 1,58$ U/g Hb; $p < 0,01$). Dále byla prokázána snížená aktivita PON1 v séru pacientů s MS oproti ambulantním kontrolám ($153,49 \pm 40,59$ U/ml séra vs $181,03 \pm 38,89$ U/ml séra; $p < 0,01$). Mezi aktivitou PON1 a koncentrací HDL-cholesterolu byla prokázána pozitivní korelace ($r = 0,472$, $p < 0,05$). Dále byla získána pozitivní korelace mezi aktivitou GR a SOD ($r = 0,526$, $p < 0,05$). Hodnoty aktivit dalších enzymů – CAT, GPX1 a SOD se statisticky významně nelišily. U aktivity SOD byl patrný trend zvýšených hodnot u pacientů s MS ve srovnání s kontrolní skupinou.

Závěr: Předběžné výsledky této studie ukazují vliv metabolického syndromu na aktivity antioxidantních enzymů.

Podporováno grantem NR/8806-3 a výzkumným záměrem Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR č. MSM 0021620820.

Syndróm MIAC (malnutrition, inflammation, atherosclerosis and calcification) negatívne ovplyvňuje prietok kožnou mikrocirkuláciou dorza nôh v priebehu hemodialýzy (HD)

E. Mistrík, V. Bláha, S. Dusilová Sulková, L. Sobotka

Klinika gerontologická a metabolická Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové

Úvod: Nehojace sa rany sú častým problémom u pacientov v chronickom HD programe. Syndróm MIAC môže viesť k tvorbe ischemických kožných defektov.

Cieľom tejto štúdie bolo zhodnotiť vplyv syndrómu MIAC na periférnu kožnú mikrocirkuláciu v priebehu HD.

Metódy: Zmerali sme 31 pacientov (10 žien, 21 mužov, 36 – 79-ročných, BMI $28 \pm 5,0$) bez kožných defektov, akútneho ochorenia či infekcie. Použili sme systém Laser Doppler Line Scanner (LDLS®, Moor, Devon, UK) a merali sme 10 rôznych oblastí dorza oboch nôh v priebehu HD s ultrafiltráciou (897 ± 465 ml). Pacientov sme rozdelili na 2 polovice podľa mediánu sérového albuminu (S-Alb), C-reaktívneho proteínu (CRP) a kalciofosfátového súčinu ($\text{Ca} \times \text{P}$). Porovnávali sme počet oblastí s poklesom a vzostupom/bez zmeny prekrvenia v oboch polovičkách pomocou Fisherovho presného testu. Vzťahy jednotlivých biochemických parametrov a zmeny prekrvenia sme porovnávali pomocou Spearmanovho korelačného koeficientu.

Výsledky: Pokles v kožnej mikrocirkulácii nastal v 70 % z meraných oblastí (tab. 1). Korelácia zmeny mikrocirkulácie s $\text{Ca} \times \text{P}$ ($r = -0,5$, $p = 0,007$) bola významná, zatiaľ čo korelácia s S-Alb bola hraničná ($r = 0,3$, $p = 0,06$).

Tab. 1. Počet oblastí s poklesom/vzostupom/bez zmeny prekrvenia, porovnanie polovic rozdelených podľa mediánu (S-Alb, CRP, $\text{Ca} \times \text{P}$).

	S-Alb 42 g/l	CRP 5 mg/l	$\text{Ca} \times \text{P}$ 5 mmol ² /l ²
pokles (p)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
vzostup/bez zmeny (p)	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Záver: Sérový albumín, C-reaktívny proteín a kalciofosfátový súčin sú markermi syndrómu MIAC, ktorý môže negatívne ovplyvňovať prietok krvi v kožnej mikrocirkulácii v priebehu HD s ultrafiltráciou.

Podporené výskumnými projektmi: MSM 0021620820, MSM 0021620819, IGA MH CR NR/9259-3.

Intervencia zlepšuje aterogenný chronický zápalový stav meraný pomocou macrophage chemoattractant protein-1 (MCP-1) u hemodialyzovaných pacientov

E. Mistrík, V. Bláha, S. Dusilová Sulková, M. Bláha, C. Andrys, L. Sobotka

Klinika gerontologická a metabolická Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové

Ústav klinické imunologie Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové

II. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové

Úvod: Chemoatraktanty ako MCP-1 zvyšujú migráciu monocytov do arteriálnej intimy, čo môže zvýšiť riziko aterosklerózy asociovanej s kardiovaskulárnymi ochoreniami (CVD) u hemodialyzovaných (HD) pacientov. Cieľom tejto štúdie bolo zhodnotenie efektu cielenej intervencie na aterogénny chronický zápalový stav meraný pomocou MCP-1.

Metódy: Do štúdie bolo zaradených 95 pacientov: 41 pacientov v chronickom HD programe (63,9 $\pm$ 12,7-roční, 20 žien, 21 mužov) bez akútneho ochorenia či infekcie [C-reaktívny proteín (CRP) 5,8 (3,1 – 8,5) mg/dl]. Kontrolná skupina pozostávala z 54 zdravých dobrovoľníkov (33 mužov a 21 žien, 36,7 $\pm$ 9,5-roční) bez CVD či rizikových faktorov aterosklerózy. Trojmesačná intervencia pozostávala zo zlepšenia adekvátnosti hemodialýzy a sanácie chronických zápalových fokusov. Dáta boli analyzované pomocou Wilcoxonovho testu a Mann-Whitneyho testu.

Výsledky: CRP sa nezmenilo po intervencii. Sérová hladina MCP-1, ktorá bola významne vyššia u HD pacientov [364 (261 – 487) ako u kontrol – 279 (213 – 331) pg/ml, $p = 0,002$], významne poklesla po intervencii [283 (185 – 439) pg/ml, $p = 0,04$]. Tiež sme dosiahli významný vzostup HDL-cholesterolu [1,16 (0,91 – 1,35) vs 1,24 (1,03 – 1,48) mmol/l].

Záver: Terapeutická intervencia u HD pacientov s CVD a chronickým zápalovým stavom môže zlepšiť aterogenézu meranú pomocou sérového MCP-1.

Podporené projektom: IGA MH CR NR/9259-3.

Vliv perorální hormonální kombinované antikoncepce na hladiny lipoproteinů a CRP

V. Soška¹, J. Fiala²

¹ Oddělení klinické biochemie FN u sv. Anny Brno

² Ústav preventivního lékařství Lékařské fakulty MU Brno

Úvod: Estrogeny i gestageny ovlivňují významně hladinu krevních lipidů a lipoproteinů. Zvýšení HDL-cholesterolu fyziologickými dávkami estrogenů je považováno za jeden z faktorů, který snižuje riziko kardiovaskulárních onemocnění u žen ve fertilitním věku. Suprafyziologické dávky estrogenů navozují sekundární dyslipidemii (hypertriglyceridemie i hypercholesterolemie), gestageny mohou zvyšovat LDL-cholesterol a snižovat HDL-cholesterol.

Cíl práce: Posoudit vliv současné moderní perorální kombinované hormonální antikoncepce na hladinu krevních lipidů, lipoproteinů a CRP.

Metody, soubor osob: Bylo vyšetřeno 28 žen, věk $22,8 \pm 4,1$ let, BMI $21,0 \pm 2,3$ kg/m². Hladina krevních lipidů (celkový cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceridy, apolipoprotein AI, apolipoprotein B) a hs-CRP byla měřena před nasazením antikoncepce a za 6 měsíců jejího pravidelného užívání. Krevní lipidy byly měřeny standardními metodami (analýzátor ADVIA 1650), LDL-cholesterol byl vypočten (Friedewaldova rovnice). Apolipoproteiny a hs-CRP byly měřeny imunoturbidimetricky (analýzátor ADVIA 1650).

Výsledky: Naměřené hodnoty sledovaných parametrů byly následující (vždy před nasazením antikoncepce a za 6 měsíců): celkový cholesterol: $4,20 \pm 0,80$; $4,75 \pm 0,83$ mmol/l; $p = 0,01$; LDL-cholesterol: $2,12 \pm 0,58$; $2,33 \pm 0,70$ mmol/l; $p = 0,23$; HDL-cholesterol: $1,71 \pm 0,42$; $1,88 \pm 0,53$ mmol/l; $p = 0,19$; triglyceridy: $0,81 \pm 0,37$; $1,15 \pm 0,44$ mmol/l; $p = 0,003$; apo AI: $1,44 \pm 0,31$; $1,76 \pm 0,44$ g/l; $p = 0,003$; apo B: $0,57 \pm 0,14$; $0,67 \pm 0,19$ g/l; $p = 0,03$; hs-CRP: $0,81 \pm 1,49$; $2,27 \pm 2,11$ mg/l; $p = 0,004$.

Závěr: Kombinovaná hormonální antikoncepce zvyšuje po 6 měsících statisticky významně krevní hladinu triglyceridů, celkového cholesterolu, apolipoproteinů AI a B i C-reaktivního proteinu. Změny v hladinách HDL-cholesterolu a LDL-cholesterolu nebyly statisticky významné.

Tato práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR č. NR 8841-4.

Metabolic syndrome of insulin resistance, fibrinolysis disorders and high-sensitivity CRP in patients in the acute phase of ischemic stroke and their relation to the carotid disease

I. Vlachova¹, H. Vavrkova², R. Herzig¹, D. Novotný³, B. Krupka¹, V. Krcova⁴, A. Bartkova¹, D. Sanak¹, K. Langova⁵, P. Kanovsky¹

¹ Stroke Center, Department of Neurology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and University Hospital, Olomouc

² Department of Internal Medicine III, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and University Hospital, Olomouc

³ Department of Clinical Biochemistry, University Hospital, Olomouc

⁴ Department of Hemato-Oncology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and University Hospital, Olomouc

⁵ Institute of Biophysics, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University, Olomouc

Background and aims: Ischemic stroke (IS) is mostly associated with atherothrombosis. Metabolic syndrome of insulin resistance (MSIR) represents an important risk factor (RF) for ischemic heart disease and stroke. MSIR is associated with hemostasis disorders and subclinical inflammation, both further increasing the risk of atherosclerosis. The aim was to assess the MSIR occurrence in the acute phase of IS and its association with fibrinolysis disorders and inflammatory markers, and relation to the carotid disease.

Methods: NCEP-ATP III criteria were used for MSIR diagnosis. Assessment of vWF, tPA and PAI-1 was used for the evaluation of fibrinolytic system. High-sensitivity CRP (hsCRP) was used as a marker of subclinical inflammation. The set consisted of 111 acute IS patients (65 males, 46 females, average age 60.2 ± 10.4 years). Control group (CG) consisted of 58 healthy subjects (32 males, 26 females, average age 57.1 ± 9.9 years). The degree of carotid stenosis was classified as $\leq 30\%$, $31-69\%$, $\geq 70\%$. χ^2 test, Mann-Whitney U test and Wilcoxon Signet Rank test were applied when assessing statistical significance.

Results: MSIR occurrence was significantly higher in IS versus CG subjects ($p < 0.0001$). Higher PAI-1 level was observed in IS patients ($p < 0.01$). Significantly higher levels of fasting insulin ($p < 0.001$) and hsCRP ($p < 0.0001$), and significantly more severe atherosclerotic changes in carotid arteries ($p < 0.002$) were present in IS patients with MSIR attributes, when compared to those without them.

Conclusions: MSIR represents an important RF also in IS and it is associated with more severe carotid disease. Subclinical inflammation and fibrinolysis disorders are significantly associated with MSIR.

Úloha polymorfizmu –203A/C v regulaci exprese cholesterol-7 α -hydroxylázy

M. Zimolová^{1,2}, J. Kovář^{1,2}, M. Jirsa¹

¹ Institut klinické a experimentální medicíny Praha

² Centrum výzkumu chorob srdce a cév Praha

Úvod: Cholesterol-7 α -hydroxyláza, klíčový regulační enzym v biosyntéze žlučových kyselin, hraje důležitou roli v regulaci hladiny cholesterolu. Opakovaně bylo demonstrováno, že polymorfismus –203A/C v promotoru genu pro cholesterol-7 α -hydroxylázu (CYP7A1) je asociován s hladinou cholesterolu, respektive s odpovědí cholesterolemie na obsah tuku a cholesterolu v dietě. Úloha tohoto promotorového polymorfizmu v regulaci exprese CYP7A1 však nebyla dosud objasněna.

Cílem naší práce bylo zjistit, jak polymorfismus -203A/C a další polymorfismus -469C/T, který je s tímto polymorfismem v těsné vazbě, ovlivňují expresi CYP7A1 v buněčných liniích odvozených od jaterních buněk. Zároveň bylo zjišťováno, zda se obě varianty liší v odpovědi na stimulaci inzulinem.

Metodika: Expresie genu byla stanovena pomocí duálního luciferázového stanovení. Do buněčné linie HepG2 nebo HuH7 byl transfekcí vnesen plazmid pGL3 nesoucí jeden ze čtyř možných haplotypů promotoru CYP7A1: [-203A; -469C], [-203C; -469T], [-203C; -469C], [-203A; -469T]. Jako kontrola byl použit plazmid pGL3 s opačně orientovaným promotorem [-203A; -469C] nebo [-203C; -469T]. Expresie byla studována za bazálních podmínek a po 6- nebo 16hodinové stimulaci inzulinem.

Výsledky: Haplotypy nesoucí v pozici -203 cytosin (C) byly exprimovány přibližně 5násobně (linie HepG2), resp. 3,5násobně (linie HuH7) oproti haplotypům nesoucím v téže pozici adenosin (A). Za rozdílů v expresi CYP7A1 tedy zřejmě odpovídá polymorfismus v promotoru v poloze -203. V odpovědi exprese obou variant promotoru CYP7A1 na stimulaci inzulinem nebyly pozorovány žádné rozdíly.

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

www.kardiologickarevue.cz