

## Sledování a možnosti ovlivnění rizikových faktorů preklinické aterosklerózy od dětského věku

MUDr. Lukáš Zlatohlávek, Ph.D., III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Ateroskleróza, resp. její klinická manifestace - kardiovaskulární onemocnění, představují v České republice nejčastější příčinu morbidity a mortality. V roce 2016 zemřelo v ČR 107 750 pacientů, z toho 47 611 pacientů (tj. 44,2%) právě na kardiovaskulární onemocnění. Ateroskleróza má své dnes nezpochybnitelné a jasně definované rizikové faktory. Nicméně víme, že u některých pacientů bez přítomnosti těchto rizikových faktorů dochází k předčasné manifestaci aterosklerózy. Proto jsou hledány nové potenciální rizikové faktory.

Jedním z nich je lipoprotein (a). Dnes je známo, že zvýšené hodnoty Lp(a) jsou asociovány s akcelerací aterosklerózy. Nicméně pro aterogenitu je zřejmě rozhodující délková izoforma bílkovinného řetězce apolipoproteinu (a). V posttranslačních dějích v buňce jsou dlouhé izoformy degradovány, proto jsou dlouhé izoformy spojeny s nízkou hladinou Lp(a) a naopak aterogenní krátké izoformy jsou spojeny právě s vyššími hladinami Lp(a). Ale Lp(a) může mít i protektivní charakter, u dlouhověkých pacientů byly zjištěny vysoké hladiny. Gen pro apo (a) je lokalizován na 6. chromozomu a transkripce apo (a) je regulována promotorem. Právě rozdílný počet repetice tzv. STR lokusu v promotoru hraje roli v rozdílné délkové izoformě Lp(a). U skupiny 550 jedinců sledovaných v Centru preventivní kardiologie jsme prokázali negativní korelaci mezi počtem repetice STR lokusu a hladinou Lp(a). Dále jsme vyšetřili skupinu 136 jedinců ve věku nad 90 let s vyšší či vysokou hladinou Lp(a), u kterých jsme prokázali střední počet repetice STR lokusu, jež je spojen se středně dlouhými izoformami Lp(a), které jsou pravděpodobně protektivní oproti krátkým izoformám.

Dalším sledovaným kandidátním rizikovým faktorem je fosfolipáza A2 asociována s lipoproteiny (LpA2LP). LpA2LP se podílí na hydrolyzaci oxidovaných fosfatidylcholinů, kdy následně dochází k chemotaxi dalších proaterogenních molekul a nakonec vzniku pěnové buňky ve stěně arterií. LpA2 je tedy novým kandidátním markerem kardiovaskulárního rizika. Její hladina je ovlivňována řadou farmak. V Léčebně Dr. Filipa v Poděbradech probíhají redukční pobyty obézních dětí, u kterých není hladina LpA2LP ovlivněna farmakologickou terapií. Vyšetřili jsme 858 dětí. Po měsíčním redukčním pobytu došlo ke statisticky významné redukci sledovaných metabolických ukazatelů včetně LpA2LP z  $401,97 \pm 93,7$  na  $368 \pm 104,7$  ug/l,  $p < 0.05$ .

Řada rizikových faktorů aterosklerózy je predikována geneticky. Dnes je identifikována velká řada kandidátních genů podílejících se na vzniku obezity. Variability genu pro melanokortinový receptor (MC4R) a genu pro FTO (fat mass and obesity-associated protein) jsou asociovány s obezitou. Na výše uvedeném souboru dětí jsme prokázali, že nositelé těchto rizikových alel mají vyšší riziko obezity, ale naopak lépe odpovídají na režimová opatření a více redukuje svou hmotnost oproti těm, kteří nejsou nositeli těchto rizikových alel.

Ateroskleróza je proces probíhající od dětského věku, hledáním a intervencí nových rizikových faktorů ji můžeme ovlivnit. Jedním z kandidátních riz.faktorů je lipoprotein (a) a fosfolipáza A2 asociovaná s lipoproteiny. Genetické predispozice KV rizika jsou nepochybné. Jejich následky lze ovlivnit nefarmakologickými i farmakologickými opatřeními.

ZLATOHLÁVEK L, ZÍDKOVÁ K, VRABLÍK M, HAAS T, PRUSÍKOVÁ M, SVOBODOVÁ H, ČEŠKA R. Lipoprotein(a) and Its Position among Other Risk Factors of Atherosclerosis. [původní článek]. In: *Physiological Research*, 2008; 57(5): s. 777–783, ISSN 0862-8408, IF: 1,653.

ZLATOHLÁVEK L, VRABLÍK M, ČEŠKA R, ADÁMKOVÁ V, URBANOVÁ Z, PRUSÍKOVÁ M, VAŠÍČKOVÁ L, HUBÁČEK JA. APOA5 haplotypes determine triglyceride decrease after lifestyle induced weight loss in children. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2012; 22(9): p. E22–E23, ISSN 0939-4753, IF: 3,978.

ZLATOHLÁVEK L, VRABLÍK M, MOTYKOVÁ E, ČEŠKA R, VAŠÍČKOVÁ L, DLOUHÁ D, HUBÁČEK JA. FTO and MC4R gene variants determine BMI changes in children after intensive lifestyle intervention. *Clinical Biochemistry*, 2013; 46(4–5): p. 313–316, ISSN 0009-9120, IF: 2,229.