

# Šobrův den, XXV. konference o hyperlipoproteinemiích Praha, 9. června 2010

## Abstrakta

### Pseudohypertriglyceridemie – deficiencie glycerolkinázy

J. Kovář<sup>1,2</sup>, L. Hiebschová<sup>1,2</sup>, P. Hamzová<sup>3</sup>, K. Rašlová<sup>4</sup>, M. Zimolová<sup>1,2</sup>

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

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

<sup>3</sup> Fakultní nemocnice Plzeň

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

Pseudohypertriglyceridemie představuje stav, ve kterém je hladina triglyceridů falešně zvýšena díky výraznému vzestupu koncentrace glycerolu v plazmě. Hyperglycerolemie je výsledkem deficiencie glycerolkinázy (GK) (EC 2.7.1.30), enzymu, který zajišťuje návrat glycerolu do metabolismu lipidů a glukoneogeneze/glykolýzy v játrech. Gen pro GK je lokalizován na chromozomu X. Deficiencie GK se vyskytuje ve 2 formách – jako součást mikrolečného syndromu Xp21.3 nebo jako izolovaná deficiencie, která může zhruba u poloviny postižených probandů v dětském věku vyvolat charakteristické symptomy podobné hypoglykemii. Hyperglycerolemii, a tedy suspektní deficienci GK, jsme prokázali u 2 probandů referovaných na naše pracoviště s hypertriglyceridemií neznámé etiologie. První z nich, 4letý chlapec, byl opakovaně hospitalizován s typickými symptomy deficiencie enzymu. U druhého probanda, 14letého chlapce s asymptomatickým průběhem choroby, byla identifikována nová mutace (Thr284Lys). Diagnostika deficiencie GK může zásadně přispět k prevenci a účinné léčbě komplikací u pediatrických pacientů a zabránit zbytečné léčbě postižených osob. Tuto abnormalitu je třeba vyloučit u dětských i dospělých pacientů mužského pohlaví se středně až výrazněji zvýšenou hladinou triglyceridů (4–8 mmol/l), která nereaguje na dietní a léčebná opatření. Stanovení hladiny glycerolu je třeba provést na specializovaném laboratorním pracovišti.

### Vliv redukce váhy na zastoupení mastných kyselin v plazmě u pacientů s diabetes mellitus 1. typu

J. Lesná, V. Bláha, A. Tichá, R. Hyšpler, F. Musil, L. Sobotka, A. Šmahelová

Klinika gerontologická a metabolická LF UK a FN Hradec Králové

**Úvod:** Nadbytečná tuková tkáň a mastné kyseliny, které tkáň obsahuje, jsou u diabetiků 1. typu významným rizikovým faktorem modulujícím glukózovou homeostázu, lipidový metabolismus, zánětlivé reakce, imunitu a řadu dalších regulačních mechanismů v lidském těle.

**Cílem** naší studie bylo 1. zjistit změny v zastoupení mastných kyselin v plazmě před a po redukci tukové hmoty u diabetiků 1. typu, 2. porovnat plazmatické hladiny spektra mastných kyselin u obézních a neobézních diabetiků 1. typu.

**Metodika:** Plazmatické hladiny celkových mastných kyselin byly stanoveny u obézních diabetiků 1. typu ( $n = 14$ , BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$ , C-peptid 0, věk 29–62) před, po týdnů hladovění, po 3 týdnech redukčního programu (dieta s 150 g sacharidů/den). Kontrolní skupina neobézních diabetiků 1. typu byla vyšetřena jednorázově ( $n = 14$ , BMI  $< 24 \text{ kg/m}^2$ , C-peptid 0, věk 21–57). Byla provedena analýza procentuálního zastoupení jednotlivých mastných kyselin ve všech jejich derivátech přítomných v plazmě (volné, triacylglyceridy, fosfolipidy, cholesterolové estery) po transesterifikaci v metylestery. K detekci byla využita plynová chromatografie. Data byla statisticky zpracována Sigma Stat softwarem (Systat, USA) – One-way ANOVA repeated measurement.

**Výsledky:** Během redukčního programu (RP) (týdenní hladovka, 3 týdny dieta) snížili pacienti tělesnou váhu v průměru o 7 kg (6,5%), z toho o 3 kg (8%) tukové hmoty. V plazmatických hladinách mastných kyselin byly nalezeny statisticky signifikantní rozdíly v souvislosti s hladověním (tab.).

|                          | Před RP (%)              | Po týdnu RP (%) | Po měsíci RP (%)         | Kontroly (%)             |
|--------------------------|--------------------------|-----------------|--------------------------|--------------------------|
| kyselina palmitová       | 26,15 ± 1,94             | 29,59 ± 1,4*    | 27 ± 0,83 <sup>#</sup>   | 26,4 ± 0,95              |
| α-linolenová kyselina    | 0,6 ± 0,27               | 0,2 ± 0,18*     | 0,57 ± 0,17 <sup>#</sup> | 0,7 ± 0,46               |
| γ-linolenová kyselina    | 0,62 ± 0,19              | 0,46 ± 0,09*    | 0,56 ± 0,16              | 0,68 ± 0,19 <sup>#</sup> |
| kyselina arachidonová    | 6,51 ± 1,05 <sup>+</sup> | 9,21 ± 1,49*    | 6,8 ± 1,8 <sup>+</sup>   | 4,95 ± 1,34 <sup>#</sup> |
| kyselina dokosahexaenová | 0,93 ± 0,21 <sup>+</sup> | 1,34 ± 0,24*    | 0,98 ± 0,28 <sup>+</sup> | 0,89 ± 0,25              |

Data v tabulce znázorňují průměrné hodnoty ± směrodatnou odchylku procentuálního zastoupení mastných kyselin.

\*p < 0,05 vs před RP, <sup>+</sup>p < 0,05 vs kontroly, <sup>#</sup>p < 0,05 vs po týdnu.

**Závěr:** Pokles plazmatických hladin esenciálních mastných kyselin v průběhu redukčního programu lze přičíst sníženému příjmu těchto kyselin s dietou. Arachidonová kyselina byla signifikantně více zastoupena u obézních pacientů v porovnání s kontrolní skupinou štíhlých. Zajímavá je také dynamika arachidonové a dokosahexaenové kyseliny. Zde je patrný vzestup plazmatických hladin po týdenním hladovění, což zřejmě souvisí s mobilizací tukové tkáně.

Práce byla podpořena projektem IGA MZ ČR reg. č. NT 11351.

## Plasma levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) correlates with peripheral skin microcirculation during hemodialysis (HD)

E. Mistrik, S. Dusilová Sulková, V. Bláha, M. Kalousová, R. Šafránek, L. Sobotka

Klinika gerontologická a metabolická LF UK a FN Hradec Králové

**Background:** HD patients suffer from non-healing ischemic skin defects. Elevated plasma levels of ADMA as an endogenous NO synthase inhibitor causes endothelial dysfunction. We hypothesized that inappropriate removal of ADMA during HD causes decrease in skin blood flow.

**Methods:** Peripheral skin blood flow was measured using Laser Doppler Line Scanner (LDLS®, Moor, Devon, UK) in 10 different areas (AI) of dorsal part of each hand before and during HD (at 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup>, 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> hour) with ultrafiltration in 35 HD patients (14 female, 21 male; age 36–83 y, BMI = 28 ± 5.0). Pre- and post-HD levels of ADMA were measured. Mann Whitney test, Spearman correlation and multivariate regression analysis was used for statistical evaluation.

**Results:** Post-HD plasma levels of ADMA were elevated in patients with critical skin perfusion (0.46 vs 0.54 μmol/L; p = 0.07). Significant correlations between ADMA and skin blood flow was found on fingers after 1<sup>st</sup> hour of HD (r = -0.5; p < 0.01) and on dorsum of the hand after 1<sup>st</sup> (r = -0.44; p < 0.01); 2<sup>nd</sup> (r = -0.36; p = 0.04); 3<sup>rd</sup> (r = -0.33; p = 0.05) and 4<sup>th</sup> hour of HD (r = -0.36; p = 0.04). ADMA was found to be independent predictor of skin blood flow on fingers and dorsum after 1st hour of hemodialysis in multivariate regression analysis.

**Conclusion:** ADMA predicts skin microcirculation during hemodialysis, which may lead to development of ischemic skin lesions. Supported by research projects MSM 0021620820, MSM 0021620819, IGA MH CR NR/9743-4.

## Erektální dysfunkce jako rizikový faktor aterosklerózy nebo její první symptom?

M. Prusíková, M. Vrablík, E. Chytilová, J. Rosa, E. Horová, R. Češka

Centrum preventivní kardiologie III. interní kliniky 1. LF UK a VFN Praha

Erektální dysfunkce (ED) je citlivý marker celkového zdraví muže. Vaskulární erektální dysfunkce je v úzkém vztahu s generalizovaným aterosklerotickým postižením tepen. Do studie bylo zařazeno 34 mužů s vaskulární erektální dysfunkcí bez známého aterosklerotického postižení, bez diabetu a bez chronického renálního selhání. Mužům byla odebrána krev na laboratorní a genetická vyšetření se zaměřením na rizikové faktory aterosklerózy. Dále byla provedena sonografie karotid ke stanovení tloušťky intimomediálního komplexu, vyšetření rychlosti šíření pulzní vlny a mikrocirkulace předloktí pomocí laser dopplerovského vyšetření. Ve sledovaném vzorku pacientů s vaskulární ED bylo zachyceno 25% aktivních kuřáků, u 25% vyšetřených byla nově zjištěná arteriální hypertenze a 47% mužů mělo neléčenou dyslipidemii. 81% vyšetřených mělo alespoň jeden ovlivnitelný rizikový faktor aterosklerózy a 78% bylo doporučeno ke sledování internistou. U 50% byla již prokázána přítomnost subklinické aterosklerózy. První výsledky potvrzují nezbytnost interního vyšetření u mužů s vaskulární erektální dysfunkcí, u nichž je vysoká prevalence rizikových faktorů aterosklerózy.

Podpořeno částečně grantem IGA MZ ČR NR 10579-3.

## Genetická determinace dlouhověkosti a funkční zdatnosti ve stáří

M. Šnejdrlová<sup>1</sup>, R. Češka<sup>1</sup>, Z. Kalvach<sup>2</sup>, M. Kvasilová<sup>1</sup>, R. Procházková<sup>1</sup>, V. Lánská<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Centrum preventivní kardiologie III. interní kliniky 1. LF UK a VFN Praha

<sup>2</sup> Gerontologické centrum Praha

<sup>3</sup> IKEM Praha

S prodlužující se střední délkou života (life expectancy) a vzrůstajícím procentem seniorů v populaci se objevuje snaha detekovat a studovat geny, související nejen se samotnou dlouhověkostí, ale také funkčním stavem ve stáří. Délka života obecně je dána kombinací genetických předpokladů – genotypu (podílejíciho se asi 25%) a vlivů prostředí, včetně životního stylu (tvoří 75%), nicméně silnější vliv dědičnosti je na základě řady populačních studií předpokládán u dlouhověkých jedinců. Mezi nejvíce studované tzv. „kandidátní geny dlouhověkosti“ patří mimo jiné gen  $\epsilon$  pro apolipoprotein E (APOE). Vzhledem k prokázané asociaci alely  $\epsilon 4$  s řadou onemocnění a patologických stavů (hypercholesterolemie, vyšší kardiovaskulární riziko, vyšší výskyt Alzheimerovy demence, časnější menopauza) jsme zkoumali korelaci alely  $\epsilon 4$  a funkční zdatnosti seniorů. Celkem bylo v průběhu let 2006–2008 kompletně vyšetřeno 128 jedinců starších 80 let (ADH – Barthel index, Mini-Mental State Examination, škála deprese dle Yeasavage, Mini Nutritional Assessment, test chůze na 6 min – 6-MWT) a na základě tohoto komplexního vyšetření byli pacienti rozděleni do 5 funkčních kategorií podle Spirdusové, vystihující objektivně míru soběstačnosti. V naší pilotní studii se podařilo prokázat statisticky významný vztah ( $p = 0,0248$ ) mezi alelou  $\epsilon 4$  a funkční zdatností ve stáří. Projekt podpořen grantem IGA MZČR 9411-3.

## Klasifikace dyslipidemií založená na koncentraci apolipoproteinu B a triglyceridů

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

Lékařská fakulta UP a FN Olomouc

**Úvod:** Narůstající množství prospektivních i intervenčních studií svědčí pro fakt, že apolipoprotein B (ApoB) je lepším ukazatelem kardiovaskulárního rizika než LDL-C. Sniderman proto navrhl nový diagnostický algoritmus pro klasifikaci dyslipidemií na základě koncentrace ApoB a triglyceridů (TG), který dělí dyslipidemie do 4 dyslipidemických fenotypů (DLP): DLP 1: ApoB < 1,2 g/l a TG < 1,5 mmol/l; DLP 2: ApoB < 1,2 g/l a TG  $\geq$  1,5 mmol/l; DLP 3: ApoB  $\geq$  1,2 g/l a TG < 1,5 mmol/l; DLP 4: ApoB  $\geq$  1,2 g/l a TG  $\geq$  1,5 mmol/l.

**Cílem** naší studie bylo srovnat asociaci LDL-C a ApoB s ostatními rizikovými faktory aterosklerózy a zhodnotit asociaci výše zmíněných DLP s lipidovými ukazateli, markery inzulinové rezistence, zánětu a hemostázy.

**Materiál a metody:** Vyšetřili jsme 348 jedinců naší lipidové poradny, kteří nebyli dosud léčeni hypolipidemiky (vstupní vyšetření).

**Výsledky:** LDL-C i ApoB korelovaly pozitivně s TC, TG, non-HDL-C a Lp(a). ApoB (nikoliv však LDL-C) koreloval negativně s HDL-C a pozitivně s BMI, pasem, STK, glykemií, inzulinem, HOMA, C-peptidem, proinzulinem, fibrinogenem, vWF, tPA, PAI-1, sICAM-1, hs-CRP ( $p < 0,05$ – $0,001$  pro všechny ukazatele). Hypertriglyceridemické DLP (2 a 4) měly ve srovnání s DLP 1 signifikantně vyšší markery inzulinové rezistence a hemostázy. Poměr ApoB/ApoA-1 a non-HDL-C se zvyšovaly od DLP 1 k DLP 4 ( $p < 0,001$  pro oba parametry).

**Závěr:** Naše výsledky podporují koncept, že ApoB je lepším ukazatelem rizika než LDL-C. Zvýšené triglyceridy jsou dobrým ukazatelem inzulinové rezistence. Poměr ApoB/ApoA-1 a non-HDL-C jako nejlepší ukazatelé kardiovaskulárního rizika se zvyšují od DLP 1 k DLP 4. Výše zmíněná klasifikace dyslipidemií se tedy jeví jako racionální.

Podpořeno grantem IGA MZČR NS/10284-3.

## Genetická determinace účinku hypolipidemické léčby

M. Vrablík<sup>1</sup>, J. A. Hubáček<sup>1,2,3</sup>, V. Adámková<sup>2</sup>, M. Prusíková<sup>1</sup>, M. Šnejdrlová<sup>1</sup>, V. Lánská<sup>2</sup>, R. Češka<sup>1</sup>

<sup>1</sup> III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha

<sup>2</sup> Institut klinické a experimentální medicíny Praha

<sup>3</sup> Centrum výzkumu chorob srdce a cév 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. Geny pro cholesterol 7- $\alpha$  hydroxylázu (CYP7A1) a pro hepatickou lipázu (HL) patří mezi geny, jejichž varianty by účinnost farmakologické léčby statiny mohly ovlivnit.

**Soubor a metodika:** Varianty genech pro CYP7A1 a HL byly sledovány u 348 (131 mužů) pacientů s dyslipidemií léčených statiny (40,5% simvastatin, 46,3% atorvastatin, 13,2% lovastatin, pro hodnocení použity ekvipotentní dávky). Frekvence genotypů byly porovnány s kontrolní skupinou (N = 470, 188 mužů, bez dyslipidemie). Funkční polymorfizmy A-203C (CYP7A1) a T-514C (HL) byly analyzovány pomocí PCR a restrikční analýzy. Hodnoty lipidových parametrů byly známy před nasazením léčby a po 12 týdnech léčby.

**Výsledky:** Zjistili jsme signifikantní rozdíl mezi skupinou pacientů a skupinou kontrolní ve frekvencích genotypů v genu pro HL ( $P < 0,05$ ), ale ne v genu pro CYP7A1 ( $P = 0,3$ ). Změny lipidových parametrů po léčbě statiny (celkový, LDL- a HDL-cholesterol, triglyceridy) nebyly signifikantně ovlivněny ani jednou z analyzovaných variant.

**Závěr:** Výsledky studie ukazují, že varianty v regulačních částech genů pro cholesterol 7- $\alpha$  hydroxylázu a pro hepatickou lipázu nemají významnou úlohu v genetické determinaci odpovědi na léčbu statiny v české populaci. K lepšímu porozumění genetického podkladu citlivosti na léčbu statiny je zapotřebí studium množství genových lokusů, v nichž je nutné sledovat větší množství variant. Výsledky takových studií umožní konstrukci haplotypů (skupin genových variant) s významným modulujícím vlivem na hypolipidemickou účinnost statinů. Vyšetření těchto haplotypů s využitím technologií genových chipů v budoucnu umožní indikaci statinu, který bude maximálně účinný s minimálním rizikem nežádoucích účinků u konkrétního pacienta.

*Podpořeno projektem IGA MZ ČR 10579-3.*