

# TERAPIE DYSLIPOPROTEINEMIÍ A DALŠÍCH KARDIOVASKULÁRNÍCH RIZIK I

## 18 ÚS Srovnání vlivu různých antiretrovirových režimů u pacientů s HIV na vybrané ukazatele kardiovaskulárního rizika

Kraml P<sup>1</sup>, Riško P<sup>2</sup>, Jilich D<sup>3</sup>, Potočková J<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

<sup>2</sup>Klinika pracovního a cestovního lékařství 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

<sup>3</sup>Klinika infekčních nemocí 1., 2. a 3. LF UK a FN Bulovka, Praha

**Úvod:** Prevalence kardiovaskulárních onemocnění (KVO) na podkladě aterosklerózy u pacientů s HIV je celosvětově 2krát vyšší ve srovnání se zdravými jedinci. V patogenezi se kromě chronického zánětu, oxidačního stresu a přímého vlivu HIV na arteriální stěnu výrazným způsobem uplatňuje antiretrovirová terapie (ART) způsobující sekundární hyperlipoproteinemii anebo inzulinovou rezistenci. Nejčastěji v současnosti užívaná antiretrovirová zahrnují nukleosidové a non-nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI, NNRTI), inhibitory integrázy (INSTI), inhibitory proteázy (PI). **Cíl studie:** Srovnání 5 kombinačních antiretrovirových režimů na vybrané ukazatele KV-rizika. **Soubor a metody:** Bylo vyšetřeno 31 mužů v primární prevenci s HIV-pozitivitou na ART, průměrný věk 31,42 ± 9,47 let, průměrná doba ART 5,42 ± 3,043 let, nikdo nebyl léčen pro hyperlipoproteinemii, hypertenzi nebo diabetes. Jedinci byli rozděleni do 5 skupin podle typu antiretrovirové kombinace: (1) 2NRTI+1NNRTI, (2) 2NRTRI+1INSTI, (3) 2NRTI+1INSTIc, (4) 1NRTI+1INSTI a (5) 2NRTI+PIc (PIc, INSTIc = boostování cobicistatem). Byla odebrána anamnéza, provedeno fyzikální vyšetření a antropometrické měření a odebrána žilní krev nalačno na běžné biochemické ukazatele, lipidogram, glykemie, inzulinemie a kalkulován HOMA-IR. Na ultrasonografickém přístroji Philips IU20 pak byla standardně měřena šířka intimy/medie společné karotické tepny (IACC) a parametry tuhosti arteriální stěny – index pulzatility (PI), index rezistence (IR). **Výsledky:** Pacienti užívající kombinaci 2NRTI+1INSTI a 1NRTI+1INSTI vykazovali významně vyšší hodnoty obezity (obvodu pasu, BMI) a lean body mass (LBM) byly nejvyšší u 2NRTI+1NNRTI. U této kombinace byly také nejnižší hodnoty DTK a nejvyšší HDL-C ( $p < 0,05$ ). U ostatních lipidových parametrů – T-C, LDL-cholesterol, TAG, apoB, Lp(a) ani u glykemie, inzulinemie či HOMA-IR nebyly shledány významné rozdíly. Pacienti na 1NRTI+1INSTI měli také nejvyšší hodnoty ukazatelů arteriální tuhosti (PI, IR). Z imunologických markerů vykazovaly nejvyšší hodnoty CD4abs jedinci užívající 2NNRTI+PIc, i když tato kombinace měla naznačeně nejvyšší IACC sin. **Závěr:** Léčba 2NRTI+1INSTI a 1NRTI+1INSTI je spojena s abdominální obezitou, kombinace 1NRTI+1INSTI hraničně vykazovala i nejvyšší ukazatele arteriální tuhosti. Z lipidových parametrů jsme pozorovali rozdíly pouze v hodnotě HDL-C, jehož hladiny byly ve srovnání s režimem 2NRTI+NNRTI u všech ostatních kombinací signifikantně nižší. V ukazatelích metabolismu glukózy rozdíly pozorovány nebyly.

## 19 ÚS Vliv léčby semaglutidem na obsah tuku v játrech a metabolické parametry u obézních pacientů

Kovář J, Svobodová Šťastná P, Kordač P, Dusilová T, Laňková I, Thieme L, Šedivý P, Pajuelo D, Hájek M, Haluzík M

Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

**Úvod:** Nealkoholové postižení jater při steatóze (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease – NAFLD) postihuje v současné době více než 25 % dospělé populace. Vysoká prevalence NAFLD zřejmě souvisí s epidemií obezity a je rovněž spojena se zvýšeným rizikem rozvoje kardiovaskulárního onemocnění. Akumulace tuku v játrech je klíčovým krokem v rozvoji NAFLD a v naší předchozí práci jsme demonstrovali, že opakované podání glukózy (3 x 50 g v 2hodinových intervalech) vede k 15% poklesu obsahu tuku v játrech (HFC) u zdravých mužů již po 6 hodinách (Dusilová et al. Am J Clin Nutr 2019, 109: 1519–1526); tento efekt nebyl pozorován u mužů se steatózou. V této studii jsme proto zjišťovali, zda léčba obézních pacientů agonistou receptoru GLP1 semaglutidem zaměřená na snížení hmotnosti příznivě ovlivní obsah tuku v játrech (HFC) a dynamiku odpovědi HFC na opakovanou zátěž glukózou. **Soubor a design:** 16 obézních mužů – nediabetiků (věk: 47,0 ± 15,4 roku, BMI 36,2 ± 3,8 kg/m<sup>2</sup>) bylo v cross-over designu po dobu 16 týdnů dietně intervenováno a po dobu 16 týdnů léčeno semaglutidem (Ozempic®, 0,25–1 mg/týdně). Pořadí obou intervenčních period bylo randomizováno. U pacientů byl před intervencí a po obou periodách intervence opakovaně stanoven obsah tuku v játrech (HFC) magnetickou rezonanční spektroskopií před a 6 hodin po opakovaném podání glukózy, jak bylo popsáno dříve (Dusilová 2019). V průběhu 6hodinového vyšetření byly

sledovány hladiny triglyceridů (TAG), glukózy, inzulínu, neesterifikovaných mastných kyselin a 3-hydroxybutyrátu. Rovněž byla stanovena koncentrace glukagonu, adiponektinu, leptinu, FGF19, FGF21 a spexinu. **Výsledky:** 16týdenní léčba semaglutidem vedla k poklesu hmotnosti pacientů o  $7 \pm 4\%$  ze  $120,5 \pm 12,7$  kg na  $112,0 \pm 12,3$  kg,  $p < 0,001$ , a poklesu obsahu tuku v játrech o  $35 \pm 24\%$  ze  $14,1 \pm 8,4\%$  na  $8,4 \pm 5,1\%$ ,  $p < 0,01$ . Dynamika odpovědi HFC na opakované podání glukózy nebyla intervencí ovlivněna. Ačkoli po léčbě neklesla hladina inzulínu, odpověď glykemie na opakovanou zátěž glukózou byla významně snížena. Triglyceridemie klesla z  $1,36 \pm 0,29$  na  $1,14 \pm 0,30$  mmol/l. Po léčbě došlo k poklesu hladiny glukagonu a leptinu, koncentrace adiponektinu, FGF19, FGF21 a spexinu nebyly významně ovlivněny. **Závěr:** Léčba agonistou receptoru GLP1 příznivě ovlivňuje nejen hmotnost obézních pacientů nediabetiků, ale i obsah tuku v játrech, triglyceridemii a inzulínovou rezistenci.

## 20 ÚS Tři vitální role lipidů – struktura, energie, regulace

Zadák Z, Tichá A, Skořepa P, Hyšpler R

III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Lipidy mají v metabolismu člověka minimálně 3 základní funkce: jsou zdrojem energie, mají nepostradatelnou úlohu ve stavbě a funkci buněčných membrán a subcelulárních struktur a dále jsou důležitými metabolickými mediátory na úrovni buněk i v oblasti subcelulární. Lipidy mají ještě další důležité funkce, které souvisí s transportem lipofilních molekul a konečně hrají velkou úlohu ve farmakokinetice a farmakodynamice lipofilních léků. Skupinu energetickou představují zejména mastné kyseliny se středním a dlouhým řetězcem, které vytvářejí i hlavní energetické zásoby v tukové tkáni. Ukládání a mobilizace těchto energetických zdrojů se řídí i složitými vztahy, ve kterých hraje roli lipolytický systém včetně mechanismů tzv. druhého posla. V této roli vystupuje cyklický adenosin monofosfát a některé synaptické modulatory. Zvláštní pozici mají mastné kyseliny se středním řetězcem (MCT), které jsou oxidovány bez vlivu karnitinu, mají velmi nízkou schopnost reesterifikace a neukládají se v tukových depech. Vyznačují se přímým transportem z gastrointestinálního traktu do jater a nemají ani žádné mediátorové funkce. Pokud jde o strukturální funkce, hlavní roli hraje cholesterol, jeho estery a velmi selektivní druhově specifické fosfolipidy. Evoluční role cholesterolu, který vytváří v buněčné membráně velmi složitou síť, je stále nejasná. Prekurzory cholesterolu mají vedle strukturální funkce i podle našich studií některé funkční a regulační úlohy. Cholesterol a další lipidní struktury steroidního charakteru mají silný aparát umožňující nezávislou syntézu. Jejich stabilita je tak značná, eliminace omezená, takže dochází k jejich patologické akumulaci, zejména v mechanicky namáhaných oblastech. V oblasti funkčních a mediátorových mechanismů se v širokém měřítku uplatňují polyenové mastné kyseliny řady n-3 a n-6. Funkční metabolity vznikající z těchto skupin mastných kyselin, zejména resolvinu, protektiny a maresiny se uplatňují v celém přírodním systému jako principiální mediátory inflamatorní a antiinflamatorní reakce. Podle našich zkušeností tyto skupiny mastných kyselin mají charakteristickou orgánovou distribuci, která má rozhodující význam v etiopatogenezi některých chorob. Zvláštní funkční skupinu tvoří specifické fosfolipidy, které se vyznačují mimořádně velkou variabilitou a současně poznatky ukazují na možnosti jejich terapeutického a protektivního využití pro zachování některých kognitivních funkcí.