

616.12-005.4-074:612.123

LIPIDOVÝ ORÁLNÍ TOLERANČNÍ TEST

Mjr. MUDr. Pavol HLÚBIK, ing. Libuše OPLTOVÁ, Václav BLÁHA, pplk. MUDr. Jiří ZELENÝ,
pplk. doc. MUDr. Karel MARTINÍK, CSc.
Vojenská lékařská akademie JEP v Hradci Králové
(rektor: plk. prof. MUDr. Josef FUSEK, DrSc.)

Kardiovaskulární onemocnění vyřazuje z plného aktivního života osoby ve stále mladším, produktivním věku. Také značné ekonomické i sociální důsledky kardiovaskulárního onemocnění nás nutí hledat stále nové vyšetřovací postupy, které umožňují diagnostikovat časnější fáze tohoto onemocnění.

Z literárních údajů (5) je známo přes 246 rizikových faktorů vzniku ischemické choroby srdeční a mezi hlavní patří dyslipoproteinémie. Zájem o studium postprandiální

fáze lipidového metabolismu se obnovil po zjištění, že chylomikronové zbytky (remnants) pronikají endoteliální membránou a ukládají se v cévní stěně. Tato metabolicky nepříznivá situace, urychlující atherogenezi, se může u některých lidí opakovat několikrát za den jako postalimentární dyslipoproteinémie. Postprandiální vztahy v metabolismu lipidů mohou být mezi jiným objasněny pomocí výsledků lipidového orálního tolerančního testu

(LOTT), který je v současnosti stále častěji zařazován mezi metodické přístupy představující významný přínos ke včasné diagnóze dyslipoproteinémie (2, 7, 9).

Sledovaný soubor a metodika

Vyšetřili jsme soubor 20 vojáků z povolání, kteří nejevíli žádné subjektivní ani objektivní příznaky ischemické choroby srdeční. Jejich průměrný věk činil 37 let s rozpětím 25 až 56 let. U tohoto náhodně vybraného souboru jsme provedli orální lipidový toleranční test (LOTT): po 12hodinovém lačnění byla vojákům odebrána venózní krev pro biochemické vyšetření, potom každý z nich vypil v časovém intervalu jedné minuty 250 ml 33% šlehačky (celková zátěž po odečtení ztrát činila v průměru 78 g tuků). Vstupní vyšetření bylo ukončeno komplexním antropometrickým hodnocením nutričního stavu. Druhý odběr krve byl proveden za 2,5 hodiny po podání tukové zátěže, třetí odběr byl proveden za 3,5 hodiny od počátku testu. Venózní krev byla vždy odebírána z kubitální žíly a byla použita pro stanovení parametrů lipidového metabolismu a hladiny glukózy v séru.

Hladiny celkového cholesterolu a HDL-cholesterolu v séru byly stanoveny enzymaticky soupravami Biola-test firmy Lachema Brno, zatímco pro stanovení triacylglycerolů byla použita extrakční metoda (8). Koncentrace LDL-cholesterolů byla vypočtena podle Friedewaldovy formule (3). Glykémie byla stanovena rovněž enzymaticky pomocí soupravy Oxochrom glukóza firmy Lachema Brno. Screening beta-lipoproteinů byl vyšetřen pomocí soupravy Biola test téže firmy.

Komplexní antropometrické měření jsme provedli podle základní antropometrické techniky za standardních podmínek. Tělesnou hmotnost jsme měřili na pákových vahách s přesností 0,05 kg, tělesnou výšku jsme měřili posuvným dřevěným měřidlem, kdy měřená osoba stála v základním postoji. Z naměřených hodnot jsme počítali BMI (body mass index) jako podíl tělesné hmotnosti udané v kg a čtverce tělesné výšky udané v metrech. K hodnocení tělesného složení, které jsme zjišťovali podle Matiegky v modifikaci podle Bláhy (1), jsme používali fyzikální antropometrii. Z naměřených hodnot jsme počítali tělesné složení, tj. relativní absolutní podíl tukové, kostní, svalové tkáně a tzv. tělesného zbytku na celkové tělesné hmotnosti.

Výsledky sledování byly statisticky vyhodnoceny na počítači EC 1045 pomocí programu pro základní charakteristiky souborů a další doplňující údaje. Pro hodnocení statistické významnosti rozdílů jak mezi hodnotami naměřenými v jednotlivých měřeních po tukové zátěži, tak i mezi oběma výběrovými soubory byl použit program, který počítá jednovýběrový i dvojitý t-test pro skupiny, které jsou vytvářeny pomocí třídící veličiny. Statisticky významné rozdíly jsou v tabulkách označeny písmenem S (nevýznamné NS), hodnoty, ke kterým bylo srovnání provedeno, jsou vyznačeny v téže řádce hvězdičkou. Ve druhé fázi jsme soubor rozdělili do dvou výběrových podsouborů na základě srovnání koncentrací celkového, HDL-, LDL-cholesterolu a triglyceridů naměřených ve vstupním měření s tzv. normálními hodnotami pro příslušný věk (4). Do 1. podsouboru byli zařazeni ti vojáci z povolání, u nichž koncentrace parametrů tukového metabolismu

v séru nepřesáhly hodnoty, které jsou v uvedené práci vypočteny pro 95. percentil. Do 2. podsouboru jsme zařadili ostatní (minimálně u jednoho parametru byla nalezena koncentrace vyšší, než se v citované práci uvádí pro 95. percentil). Průměrné hodnoty sérových koncentrací všech lipidových parametrů uvedené v tabulce 4 pro tento podsoubor se vesměs pohybují pod horní hranici fyziologických rozmezí a statisticky významně se neliší od průměrných hodnot pro normolipidemiky. 2. podsoubor tedy vzhledem k uvedeným hodnotám splňuje požadavky na model "latentních dyslipoproteinémií".

Výsledky

V tabulce 1 je uvedena antropometrická charakteristika a tělesné složení sledovaného souboru spolu s hodnotami glykémie ve vstupním vyšetření. V tabulce 2 dokumentujeme změny koncentrací celkového cholesterolu, HDL-cholesterolu, LDL-cholesterolu, triacylglycerolů a celkových beta-lipoproteinů v průběhu LOTT. Uvedeny jsou průměrné hodnoty pro celý soubor a statistické hodnocení změn mezi jednotlivými měřeními.

Tabulka 1

Antropometrické údaje a glykémie - soubor jako celek

	Průměr n = 20	SD
Výška (cm)	177	7,3
Hmotnost (kg)	82,7	10,8
Kostra (%)	14,3	0,9
Sval (%)	43,6	4,7
Tuk (%)	19,9	6,1
Zbytek (%)	22,2	1,3
BMI (kg/m ²)	26,4	2,6
W/H	0,93	0,06
Glykémie (mmol/l)	4,13	1,11

Dále jsme po rozdělení souboru porovnávali výsledky zařazené do výběrových podsouborů (tabulka 3 a 4): významné rozdíly ve vstupním vyšetření před podáním tukové zátěže byly nalezeny u antropometrických ukazatelů (podsoubor normolipidemiků měl statisticky významně nižší obsah tuku v těle, nižší průměrný BMI i W/H index a vyšší obsah svalové tkáně). U biochemických parametrů přineslo testování rozdílů mezi oběma podsoubory ve vstupním měření tyto výsledky: u normolipidemiků byla nalezena vyšší hladina HDL-cholesterolu v séru (významnost rozdílu je hraniční, $p = 0,6$) a nižší aterogenní index (rozdíl je vysoce statisticky významný, $p = 0,015$). Hodnoty ostatních parametrů se statisticky významně nelišily. Ve 3. měření, tzn. 3,5 hodiny po podání tukové zátěže, se zvýšila statistická významnost rozdílů mezi oběma podsoubory nejen pokud jde o sérové koncentrace HDL-cholesterolu ($p = 0,051$), ale zejména u triacylglycerolů ($p = 0,054$) a beta-lipoproteinů ($p = 0,04$).

Tabulka 2

Změny parametrů lipidového metabolismu při LOTT

n = 20		1. měření	2. měření	3. měření
Celkový cholesterol	Ø	5,64	5,83	5,64
	SD	1,01	1,00	1,06
(mmol/l)		*	S	NS
t-test			*	S
HDL cholesterol	Ø	1,16	1,24	1,21
	SD	0,25	0,25	0,28
(mmol/l)		*	NS	NS
t-test			*	NS
LDL cholesterol	Ø	4,10	4,11	3,94
	SD	0,92	0,89	0,99
(mmol/l)		*	NS	NS
t-test			*	S
Triacylglyceroly	Ø	1,65	2,45	2,48
	SD	0,58	0,63	0,86
(mmol/l)		*	S	S
t-test			*	NS
Beta-lipo-proteiny	Ø	4,14	5,13	5,24
	SD	1,18	1,15	1,28
(g/l)		*	S	S
t-test			*	NS
Aterogen-ní index	Ø	5,0		
	SD	1,1		
Tchol/HDL-chol				

Tabulka 4

Parametry lipidového metabolismu - testování rozdílů mezi podsoubory ve všech měřeních

	Měření	1. podsoubor n = 10	2. podsoubor n = 10	Statist. význ. rozdílů (P-value)
Celkový cholesterol (mmol/l)	1.	5,44 0,78	5,84 1,20	NS
	2.	5,34 0,85	6,12 1,09	NS
	3.	5,39 0,88	5,89 1,20	NS
HDL cholesterol (mmol/l)	1.	1,27 0,30	1,06 0,14	NS (0,06)
	2.	1,34 0,28	1,14 0,19	NS
	3.	1,33 0,30	1,08 0,22	NS (0,051)
LDL cholesterol (mmol/l)	1.	3,78 0,55	4,42 1,12	NS
	2.	3,78 0,67	4,44 0,99	NS
	3.	3,63 0,72	4,24 1,17	NS
Triacylglyceroly (mmol/l)	1.	1,45 0,65	1,85 0,44	NS
	2.	2,21 0,70	2,68 0,48	NS
	3.	2,12 0,81	2,85 0,77	NS (0,054)
Beta-lipo-proteiny (g/l)	1.	3,78 0,80	4,50 1,41	NS
	2.	4,80 0,97	5,47 1,27	NS
	3.	4,68 1,19	5,81 1,15	S (0,04)
Glykémie (mmol/l)	1.	3,97 0,87	4,28 1,32	NS
Aterog. index	1.	4,41 0,76	5,58 1,15	S (0,015)

Tabulka 3

Antropometrické údaje - testování rozdílů mezi podsoubory v 1. měření

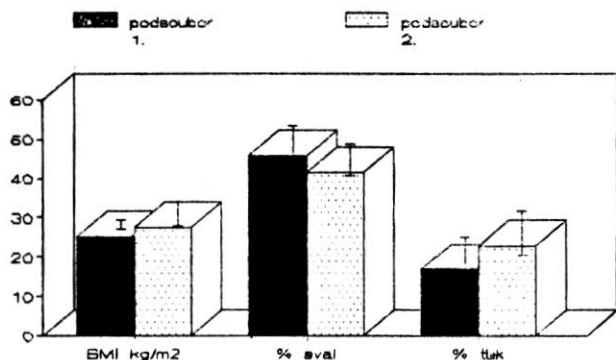
		1. podsoubor n = 10	2. podsoubor n = 10	Statist. význ. rozdílů (P-value)
Tělesná hmotnost (kg)	Ø	78,6	86,8	NS
	SD	8,7	11,5	
Sval (%)	Ø	45,8	41,4	S (0,05)
	SD	4,4	4,0	
Tuk (%)	Ø	16,9	22,9	S (0,05)
	SD	5,1	5,7	
BMI (kg/m ²)	Ø	25,1	27,6	S (0,05)
	SD	1,2	3,1	
W/H	Ø	0,90	0,96	S (0,05)
	SD	0,05	0,06	

Diskuse

Poruchy metabolismu lipidů představují jeden z důležitých rizikových faktorů vzniku a rozvoje arteriosklerózy. V multifaktoriální dyslipoproteinémii hrají závažnou roli zejména změny katabolismu lipoproteinů v exogenním transportním systému lipidů. Značné aterogenní riziko, především pro osoby s nedostatečnou funkcí

lipolytického systému, představuje zátěž exogenními tuky, se kterou se řada jedinců setkává opakovaně v průběhu dne (6).

K testování funkce lipolytického systému, kde má prvotní význam periferní lipoproteinová lipáza (6), jsme použili lipidový orální toleranční test, který pro náš soubor znamenal celkovou jednorázovou zátěž exogenními tuky 78 g na osobu.

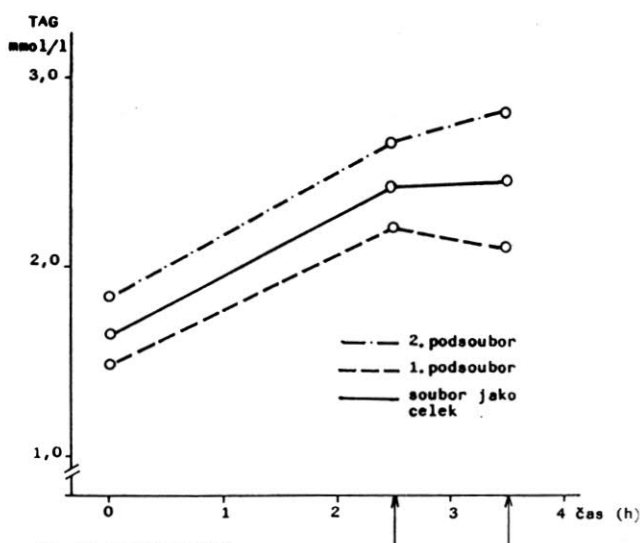


Graf 1 Antropometrické údaje

Antropometrická charakteristika souboru jako celku (graf 1) odpovídá věku a pohlaví pokusných osob, ale podrobnější rozbor výsledků po rozdělení na 2 podskupiny ukazuje, že vojáci zařazení do 1. podskupiny měli již na počátku testu statisticky významně nižší podíl tukové tkáně v těle, statisticky významně nižší průměrné hodnoty BMI a W/H indexu a významně vyšší podíl svalové tkáně ve srovnání s 2. podskupinou. Rozdíl průměrné tělesné hmotnosti mezi oběma podskupinami není statisticky významný, přesto tělesnou hmotnost u 2. podskupiny je možno hodnotit jako prostou otylost, způsobenou nadměrným ukládáním tělesného tuku. Jde o jeden ze závažných faktorů vzniku a rozvoje ischemické choroby srdeční. Hodnoty indexu W/H dokumentují, že u 2. podskupiny byla tuková tkáň rozložena především v oblasti pupku, a tato lokalizace představuje podle literatury (10) zvýšené riziko vzniku a rozvoje arteriosklerózy.

Vstupní průměrné hodnoty biochemických parametrů (1. měření) pro soubor jako celek se vesměs pohybují v rozmezí tzv. normálních hodnot. Po rozdělení souboru na 2 podskupiny byly nalezeny zřetelně vyšší výchozí hladiny celkového, LDL-cholesterolu, triacylglycerolů, beta-lipoproteinů, glukózy v séru a nižší hladiny HDL-cholesterolu v séru u 2. podskupiny. Statistickým testováním bylo zjištěno, že tyto rozdíly nejsou statisticky významné, pouze rozdíl v průměrných koncentracích HDL-cholesterolu se pohyboval na hranici statistické významnosti. Vysoká statistická významnost ($p = 0,015$) rozdílu mezi oběma podskupinami v 1. měření byla vypočtena u aterogenního indexu. U 1. podskupiny činil v průměru 4,41, ale u 2. přestoupil horní hranici normy (průměrná hodnota 5,58).

Průběh LOTT, tzn. přehled průměrných hodnot parametrů lipidového metabolismu naměřených v 1., 2. a 3. měření pro soubor jako celek, jak je dokumentujeme v tabulce 2 a na grafu č. 2, vykazuje ve 2. měření vzestup všech parametrů (statisticky významný u celkového cholesterolu, triacylglycerolů a beta-lipoproteinů), ale pokles ve 3. měření byl zaznamenán jen u celkového



Graf 2 Průběh LOTT

cholesterolu a jeho frakcí. V těchto případech rozdíl mezi výchozí hladinou a hladinou naměřenou 3,5 hodiny po podání tukové zátěže nebyl statisticky významný. Hladiny cholesterolu a jeho frakcí se ve 2. měření zvýšily o méně než 7 %.

Jiný trend jsme zaznamenali u koncentrací triacylglycerolů a beta-lipoproteinů v séru: po statisticky významném zvýšení jejich hladin ve 2. měření následovalo další zvýšení ve 3. měření (statisticky nevýznamné oproti 2. měření), takže ve srovnání s výchozími hodnotami byly u souboru jako celku hladiny obou těchto parametrů za 3,5 hodiny po podání tukové zátěže statisticky významně vyšší. Hladina triacylglycerolů se za 2,5 hodiny po podání tukové zátěže zvýšila o 48 % a po 3,5 hodinách byla stále o více než 50 % vyšší než na počátku testu. Hladina beta-lipoproteinů stoupla ve 2. měření o 24 % a na konci testu byla o 27 % vyšší než na počátku. K podobným závěrům dospěl i Turay (9) při hodnocení vztahů lipoproteinů, apolipoproteinů a lipidů v zátěžovém tukovém testu.

Průběh LOTT u obou podskupin je dokumentován v tabulce 4 a na grafu č. 2. Trendy změn i procentuální zvýšení hladiny celkového cholesterolu a jeho frakcí odpovídají nálezům zjištěným v souboru jako celku, proto také v žádném měření nebyl u těchto parametrů zjištěn statisticky významný rozdíl mezi oběma podskupinami.

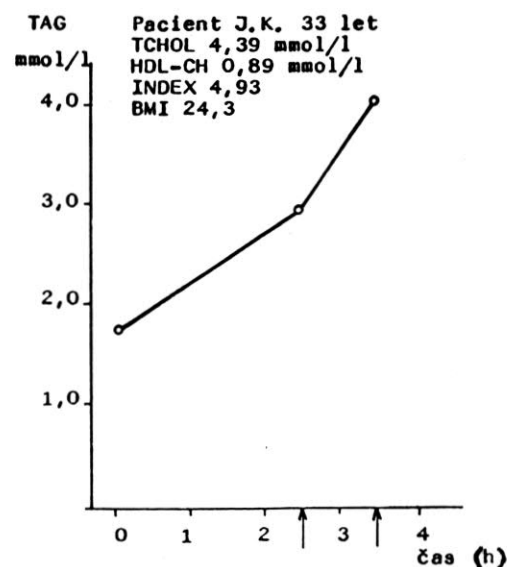
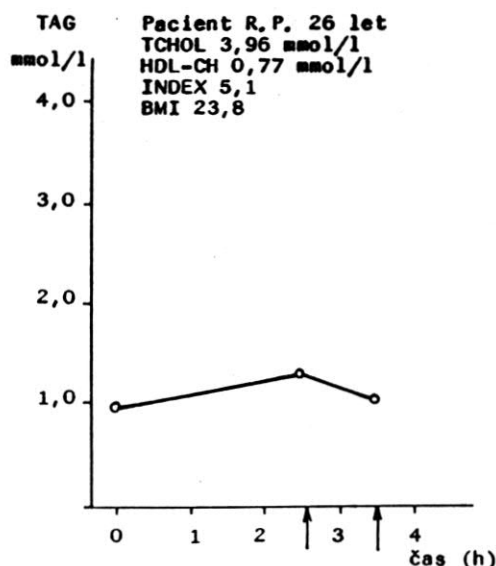
Také statistické hodnocení změn sérové hladiny triacylglycerolů nezaznamenalo žádné statisticky významné rozdíly mezi oběma podskupinami v jednotlivých měřeních, pouze rozdíl hladin triacylglycerolů v séru na konci LOTT je na hranici statistické významnosti ($p = 0,054$). Bližší rozbor výsledků však ukazuje, že ve 2,5 hodiny po podání tukové zátěže byl zaznamenán strmější nárůst koncentrace triacylglycerolů v séru u normolipidemiků (52 %) než u osob s poruchami lipidového metabolismu (pouze 45 procent), u normolipidemiků tato hladina nepřesáhla hodnotu 2,2 mmol/l séra. Za 3,5 hodiny po podání tukové zátěže se hladina triacylglycerolů v séru normolipidemiků začala snižovat a činila 146 % počáteční hodnoty, zatímco hladina triacylglycerolů v séru ostatních vojáků dále stoupla a dosáhla 154 % vstupní hodnoty tohoto parametru. Tyto skutečnosti se projeví i ve zvýšení statistické významnosti rozdílů hladin triacylglycerolů obou podskupin na konci LOTT. Pokles sérových hladin tri-

cylglycerolů u normolipidemiků svědčí pro dobře fungující lipolytický systém, který je představován především lipoproteinovou lipázou kapilárního řečiště v periferních tkáních. U osob s latentní dyslipoproteinémií, které měly při prvním vyšetření před podáním tukové zátěže hladiny triacylglycerolů ještě v mezích normy, byly v průběhu LOTT zaznamenány patologické změny v sérové koncentraci triacylglycerolů. Uvedené výsledky svědčí o prodloužené postprandiální recirkulaci zbytků chylomikronů (remnants) transportujících exogenní lipidy (cholesterol a triacylglyceroly) do jater přes tzv. remnants receptory. Chylomikronové zbytky (remnants, IMP, částice Apo B 48) pak pronikají endoteliální bariérou cévní stěny a podílejí se na tvorbě arteriosklerotického ložiska v cévní stěně. Tato metabolicky nepříznivá situace jednoznačně urychluje proces arteriosklerózy (7). Zbytky chylomikronů se stávají zvláště aterogenními při transportu exogenních lipidů v oxidované formě.

Statistické hodnocení změn sérové koncentrace beta-lipoproteinů v průběhu LOTT přineslo následující výsledky: také v tomto případě byl u normolipidemiků mezi prvním a druhým měřením zaznamenán strmější nárůst koncentrace (o 27 %) ve srovnání s osobami trpícími poruchami lipidového metabolismu (o 21,5 %), ale za 3,5 hodiny po podání tukové zátěže se hladina beta-lipoproteinů u normolipidemiků opět snížila a činila 124 procent vstupní hodnoty. U osob s poruchami lipidového metabolismu jsme po 3,5 hodinách zaznamenali další vzestup, takže koncentrace beta-lipoproteinů v séru dosáhla 129 % původní hodnoty. Na konci LOTT byl rozdíl mezi hladinami beta-lipoproteinů stanovený u obou podsouborů statisticky významný ($p = 0,04$). Pokud jde o absolutní hodnoty koncentrací beta-lipoproteinů v séru, u normolipidemiků v průběhu LOTT nepřesáhla doporučenou hodnotu, zatímco u podsouboru s latentní dyslipoproteinémií byla ve 2. a 3. měření zjištěna průměrná koncentrace převyšující normu o 10 až 16 %. Také tyto zvýšené hladiny sérových beta-lipoproteinů v postprandiálním období jsou z hlediska rizika vzniku a rozvoje arteriosklerózy metabolicky velmi nepříznivé.

Výsledky antropometrických a biochemických vyšetření provedených v průběhu LOTT a jejich statistické hodnocení nás opravňují k předpokladu, že tento test je cennou pomůckou při odhalování latentní dyslipoproteinémie. Pro sledování postprandiální recirkulace zbytků chylomikronů (remnants), které transportují exogenní lipidy, je možno využít výsledků stanovení sérových koncentrací sérových triacylglycerolů (popřípadě beta-lipoproteinů) v určitých časových intervalech po podání standardní tukové zátěže. Naše výsledky dokumentují (graf č. 2 a 3), že reakce dvou podsouborů (osob), které se statisticky významně lišily v hodnotách antropometrických ukazatelů a v hodnotě aterogenního indexu, se po podání standardní tukové zátěže výrazně lišily: u normolipidemiků jsme za 2,5 hodiny po zátěži pozorovali prudký vzestup hladiny triacylglycerolů, kdežto po 3,5 hodinách byl zaznamenán trend návratu k výchozím hodnotám. Naměřené koncentrace triacylglycerolů ani po zátěži nevybočily z rozmezí fyziologických hodnot. U osob s latentní dyslipoproteinémií se v průběhu testu hladina triacylglycerolů zvyšovala až do 3,5. hodiny po

podání zátěže a naměřené hodnoty překročily horní hranici rozmezí fyziologických hodnot pro tento parametr.



Graf 3 Normální a patologický průběh LOTT

Závěr

Při vyšetření 20 vojáků z povolání ve věku 25 až 56 let byl použit lipidový orální toleranční test se standardní tukovou zátěží. Výsledky antropometrických a biochemických vyšetření a jejich statistické hodnocení dokazují, že uvedený test je vhodnou pomůckou při odhalování latentních dyslipoproteinémií, protože reakce osob takto postižených na podání standardní tukové zátěže je výrazně odlišná od reakce normolipidemiků. Pro sledování postprandiální recirkulace zbytků chylomikronů doporučujeme monitorovat zejména hladiny triacylglycerolů v séru před a v určitých časových intervalech po podání tukové zátěže.

Literatura

1. BLÁHA, P.: Antropometrie československé populace od 6 do 35 let. sv. 1. 1. vyd. Praha, ÚV ČSTV 1986.
2. COHEN, J. C. - NOAKES, T. D. - BENADE, A. J. S.: Serum triglyceride responses to fatty meals: effects of meal fat content. Amer. J. clin. Nutr., 47, 1988, s. 825-827.
3. FRIEDEWALD, W. F. - LEVY, R. I. - FREDRICKSON, D. S.: Estimation of LDL-cholesterol concentration without use of the preparative ultracentrifuge. Clin. Chem., 18, 1982, s. 499-502.
4. GOLDSTEIN, J. L. - BROWN, N. S.: The metabolic basis of inherited disease. 5. vyd. New York, McGraw - Hill Comp. 1983. 2032 s.
5. HOPKINS, P. N. - WILLIAMS, R. H.: A survey of 246 suggested coronary risk factors. Atherosclerosis, 40, 1981, s. 1-52.
6. CHOLUJ, B. aj.: Normolipidemické (latentní) dyslipoproteinémie. Prakt. Lék., 69, 1989, s. 121-123.
7. CHOLUJ, B. aj.: Orální lipidový toleranční test. Prakt. Lék., 70, 1990, s. 640-642.
8. TICHÁ, E. - ZADÁK, Z.: Stanovení triglyceridů v séru. In: Sborník prací XI. celostátního sjezdu biochemických laborantů, Brno 1974.
9. TURAY, J. a i.: Vztahy apolipoproteinů, lipoproteinů a lipidů při závažovém testu tukmi. Vnitř. Lék., 31, 1985, s. 534-541.
10. WIRTH, A. - KOTTMANN, U. - WECHSLER, J. G.: Adipositas als Gesundheitsrisiko. Münch. med. Wschr., 131, 1989, s. 404-406.

Klíčová slova: Lipidový orální toleranční test; Standardní tuková zátěž; Význam pro diagnostiku latentních dyslipoproteinemií.